



Title	非感染性ぶどう膜炎に対する生物学的製剤の有効性：PRISMAに準拠したシステマティックレビューとメタアナリシス
Author(s)	岡田，勝也
Citation	大阪大学，2022，博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/89569">https://doi.org/10.18910/89569</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

令和四年度 博士学位論文

非感染性ぶどう膜炎に対する生物学的製剤の有効性：  
PRISMA に準拠したシステマティックレビューと  
メタアナリシス

大阪大学大学院薬学研究科

医療薬学分野

岡田 勝也



## 目次

略語表 .....	1
緒論 .....	2
背景 .....	3
本論 .....	5
第一章 非感染性ぶどう膜炎に対する golimumab の有効性 .....	5
概要 .....	5
目的 .....	6
方法 .....	6
データソースと検索方法 .....	6
研究デザインと介入方法 .....	8
有効性の評価指標 .....	8
研究の選択とデータの抽出 .....	9
品質評価 .....	9
データの統合と分析 .....	9
結果 .....	10



研究の選択と特徴 .....	10
選択された論文におけるバイアスの危険性 .....	18
メタアナリシスの結果 .....	18
患者の寛解率と眼の炎症.....	18
golimumab 治療前後の再発(発作)のハザード比.....	31
最良矯正視力(BCVA)の変化と、最良矯正視力(BCVA)が改善した患者の割合.....	31
黄斑中心部の厚さ(CMT)の変化と全身性のコルチコステロイドスペアリング(CS- sparing)効果について .....	31
安全性.....	32
エビデンスの質 .....	32
考察 .....	33
第二章 非感染性ぶどう膜炎に対する tocilizumab の有効性.....	36
概要 .....	36
目的 .....	37
方法 .....	37
データソースと検索方法 .....	37

研究デザインと介入方法 .....	39
有効性の評価指標 .....	39
研究の選択とデータの抽出 .....	39
品質評価 .....	40
データの統合と分析 .....	40
結果 .....	40
研究の選択と特徴 .....	40
選択された論文におけるバイアスの危険性 .....	54
メタアナリシスの結果 .....	54
患者の寛解率と眼の炎症 .....	54
黄斑中心部の厚さ(CMT)の変化、中心窩の厚さ(CFT)の変化と全身性のコルチコス テロイドスペアリング (CS-sparing) 効果について .....	67
最良矯正視力(BCVA)の変化について .....	67
安全性 .....	67
エビデンスの質 .....	67
考察 .....	68

総括 .....	69
データの Availability.....	70
COI.....	71
謝辞 .....	72
参考文献.....	73
Supplemental Information .....	78

## 略語表

ADA:	アダリムマブ / Adalimumab
AE:	有害事象 / Adverse Events
AS:	強直性脊椎炎 / Spondylarthritis Ankylopoietica
BCVA:	最良矯正視力 / Best-Corrected Visual Acuity
BD:	ベーチェット病 / Behçet's disease
CFT:	中心窩の厚さ / Central Foveal Thickness
CMT:	黄斑中心部の厚さ / Central Macular Thickness
CsA:	シクロスポリン A / Cyclosporine A
CS:	コルチコステロイド / Corticosteroid
CS-sparing:	コルチコステロイドスペアリング/節約 / Corticosteroid-sparing
CZP:	セルトリズマブペゴル / Certolizumab pegol
GOL:	ゴリムマブ / Golimumab
GRADEpro GDT:	GRADEpro Guideline Development Tool
HLA:	ヒト白血球抗原 / Human Leukocyte Antigen
INF:	インフリキシマブ / Infliximab
IL-6:	インターロイキン-6 / Interleukin-6
JIA:	若年性特発性関節炎 / Juvenile Idiopathic Arthritis
LogMAR:	最小分離視角の対数値 / Log of the Minimum Angle of Resolution
LP:	光覚弁 / Light Perception
MD:	平均差 / Mean Difference
NIU:	非感染性ぶどう膜炎 / Non-Infectious Uveitis
NLP:	光覚なし / No Light Perception
PsA:	乾癬性関節炎 / Psoriatic Arthritis
PRISMA:	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses
RA:	リウマチ / Rheumatism
RCT:	ランダム化比較試験 / Randomized Controlled Trial
ROB:	バイアスの危険性 / Risk of Bias
SD:	標準偏差 / Standard Deviation
SO:	交感神経性眼症 / Sympathetic Ophthalmia
SpA:	脊椎関節炎 / Spondyloarthritis
TCZ:	トシリズマブ / Tocilizumab
TNF- $\alpha$ :	腫瘍壊死因子- $\alpha$ / Tumor Necrosis Factor-alpha

## 緒論

メタアナリシスとは複数の研究論文をシステマティックレビューし、結果を統合することにより横断的に分析する手法である。データの元となっているエビデンスの質等を評価し、より高いエビデンスを医療に提供することを目的としている。

本論文では非感染性ぶどう膜炎(NIU)に対する生物学的製剤 golimumab (GOL)と tocilizumab (TCZ)の有効性について、解析を行った。現時点では、この2種類の薬剤は、ぶどう膜炎に対する適用は少なくとも国内では承認されていないが、医療現場での選択肢増加の一助となることを期待されている。本研究は、これらの薬剤の有効性をメタアナリシスの手法を用いて解析し、NIU への適応可能性を定量的に評価した。

第一章では NIU に対する GOL の有効性について解析した。

第二章では NIU に対する TCZ の有効性について解析した。

## 背景

ぶどう膜炎は、眼球のぶどう膜層に起こる視力を脅かす炎症で、視力低下の主な原因の一つである。2005 年時点での全世界でのぶどう膜炎の年間新規発症患者数は 10 万人あたり 17～52 人、有病率は 10 万人あたり 38～714 人であり、日本国内における 2009 年時点の患者数は 3060 人であった<sup>1-2)</sup>。ぶどう膜炎は、感染性と非感染性に分類される。欧米と本邦を含む先進国では後者の非感染性ぶどう膜炎(NIU)はより多く見られ<sup>3-4)</sup>、ぶどう膜炎全体の 67-90%を占めると報告されている<sup>5)</sup>。現在、NIU の病因やメカニズムはまだ完全に解明されていないが、一般的には、眼球に局在した自己免疫疾患の他、ベーチェット病(BD)、強直性脊椎炎(AS)、若年性特発性関節炎(JIA)、関節リウマチ(RA)、炎症性腸疾患などの全身性の自己免疫性炎症疾患と関連すると考えられている。

NIU 治療の目標は、薬剤の副作用を最大限に抑えながら、眼炎症をコントロールし、視力を温存することにある。現在の第一治療選択はコルチコステロイド(CS)を用いることであるが、その次は、コルチコステロイドが無効の、またはステロイドを減量する必要がある患者のための免疫抑制剤である。しかし、これらの薬剤の長期投与では、眼や全身の副作用のリスクが避けられないため、治療の最適化が求められている。

近年、腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )などの炎症分子を標的とした生物学的製剤が開発され、新しいクラスの免疫抑制剤として、既存の薬の効果が不十分な場合や副作用に耐えられない NIU 患者に対して、使用されるようになってきた。その中で、infliximab (INF)と adalimumab (ADA)が日本で認可されているが、その他の薬剤は適応外で使用されている。

INF の適応は BD による難治性網膜ぶどう膜炎であり、ADA は既存の治療法で効果が不十分な非感染性の中間膜、後部膜、汎膜ぶどう膜炎が適応となっている。これまでに、臨床試験やメタアナリシスにより、INF と ADA の有効性と安全性が確認されている<sup>6-12)</sup>。ADA については、活動性 NIU、非活動性 NIU、長期経過の患者を対象に、治療失敗までの期間の延長、静止期の達成、コルチコステロイドスベアリング(CS-sparing)効果、視力温存などの有効性が示された<sup>9)</sup>。INF については、最近、日本で行われた 10 年間の追跡調査が公開され、難治性の BD を伴う NIU に対する炎症性発作の抑制と視力回復の有効性が報告されている<sup>13)</sup>。さらに、単剤療法は CS、コルヒチン、シクロスポリン(CsA)などとの併用と比較しても非劣性であることが確認された<sup>13)</sup>。

INF と ADA 以外に広く使われている抗 TNF- $\alpha$  薬には、etanercept、certolizumab pegol (CZP)、golimumab (GOL; Fig. 1)の 3 種類がある。etanercept は、NIU の治療に効果がない、または効果が低いことが報告されている<sup>14-15)</sup>。CZP と GOL は有効とされているが、前者は報告数が少ない。GOL は INF や ADA と比較して、中和抗体の発現リスクが低く、月 1 回の皮下投与が可能である。GOL はこれまでに、RA、潰瘍性大腸炎などの適応を、既存の治療法で効果が不十分な患者を対象に承認されたが、NIU への適応はまだ承認されていない。しかし、

GOL は長期にわたる薬剤投与により、患者の QOL 向上が期待できる。NIU に対する GOL の詳細な有効性を明らかにする必要がある。本研究第一章では、先行研究の ADA のぶどう膜炎への効果と安全性のメタアナリシス、TNF- $\alpha$  の BD のぶどう膜炎への効果のメタアナリシス等を参考に<sup>16-18)</sup>、GOL の NIU に対する有効性を評価するためにシステマティックレビューとメタアナリシスを行い、関連するエビデンスを提供した。

NIU 患者に対して、TNF- $\alpha$  などの炎症分子を標的とした生物学的製剤が新しいクラスの免疫抑制剤として処方されるようになってきていることは上述の通りである。その一方で、TNF- $\alpha$  以外を標的とした生物学的製剤にも関心が集まっている。

近年、ぶどう膜炎患者の眼内液にインターロイキン-6 (IL-6)が含まれていることから、IL-6 がぶどう膜炎の病因に関与していることが明らかになった<sup>19-22)</sup>。また、NIU 患者に対する TCZ の使用が成功したことが報告されている<sup>23)</sup>。

TCZ は、IL-6 受容体に対する遺伝子組換えヒト化抗ヒトモノクローナル抗体であり、日本では、関節リウマチの治療薬として承認されているものの、NIU の適応症はまだ承認されていない。

そこで NIU に対する TCZ の詳細な有効性を明らかにする必要があると考え、本研究第二章では、TCZ の NIU に対する有効性を評価するためにシステマティックレビューとメタアナリシスを行い、関連するエビデンスを提供した。

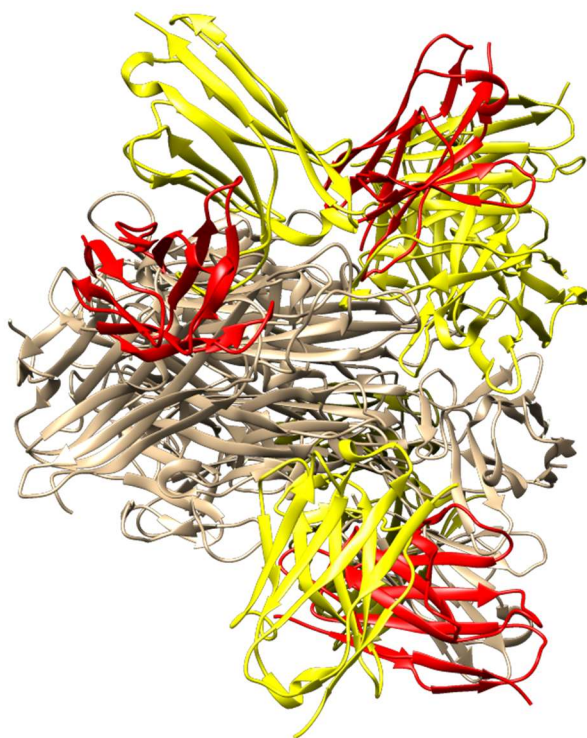


Fig. 1 Crystal structure of the human tumor necrosis factor (TNF) in complex with golimumab Fv (golimumab (GOL): Red and Yellow, TNF: Brown), PDB ID: 5Y0Y.

## 本論

### 第一章 非感染性ぶどう膜炎に対する golimumab の有効性

#### 概要

【目的】 この Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) 準拠のシステマティックレビューとメタアナリシスでは、非感染性ぶどう膜炎(NIU)に対する Golimumab (GOL)の有効性を評価することを目的とした。

【方法】 PubMed、Cochrane Library、ClinicalTrials データベースから 2021 年 8 月 31 日までのデータを取得した。主な評価指標は炎症の寛解とした。副次的な評価指標は、ぶどう膜炎の再発/発作の数の変化、最良矯正視力(BCVA)、黄斑中心部の厚さ(CMT)、および全身性コルチコステロイドスペアリング効果(CS-sparing 効果)とした。選択基準には、ランダム化比較試験(RCT)または観察研究(ケースシリーズを含む)、GOL 単剤療法又はステロイドまたは他の非生物学的免疫抑制薬と併用して NIU の治療、評価指標は少なくとも 1 つを測定し、平均追跡期間が 6 か月を超え、報告言語は英語に設定した。総説、症例報告、前臨床研究、灰色文献、および関連性のない研究(キーワードでヒットしたが本質に関係がない研究や治療薬とアウトカムと本研究と異なる研究等を含む)は除外対象とした。効果量は、ランダム効果モデルを用いて統合した。バイアスのリスクを JBI Critical Appraisal ツールを用いて評価した。GRADEpro は、各結果の確実性を評価するために使用した。

【結果】 合計で、172 人の患者(43.6%が女性)の 8 つのケースシリーズが収集できた。寛解率(人数)は 75% (95%CI : 56–87%)であった。患者の 42% (0.12–0.80)が視力の改善を示した。平均的な CMT の減少は 38  $\mu\text{m}$  (-56.51–18.54)であった。統合された全身性コルチコステロイドの使用も有意な減少を示した。

【結論】 本研究の結果は、非 RCT デザインの使用、サンプルサイズの制限、および多様な基礎疾患などの制限があったが、GOL が NIU に対して効果的であることを示唆した。ただし、さらなる証拠と分析が必要であった。(資金：なし；PROSPERO 登録番号：CRD42021266214)



## 目的

NIU に対する GOL の有効性を評価する。

## 方法

本システマティックレビューおよびメタアナリシスは、PRISMA ガイドラインに準拠して設計・実施された<sup>24)</sup> (Table S1)。プロトコルは、PROSPERO データベースに登録した (CRD42021266214)。

## データソースと検索方法

PubMed、Cochrane Library、ClinicalTrials の各データベースで、2021 年 8 月 31 日までの文献を、2 人の研究者(KO と YZ)が独立して検索した。主な検索キーワードは "golimumab" と "uveitis" である (詳細な検索条件について、Table S2 を参照)。検索フィールドは、タイトルと抄録内に限定した。研究の選択は PRISMA に準拠したフローチャートにまとめた (Fig. 2)。

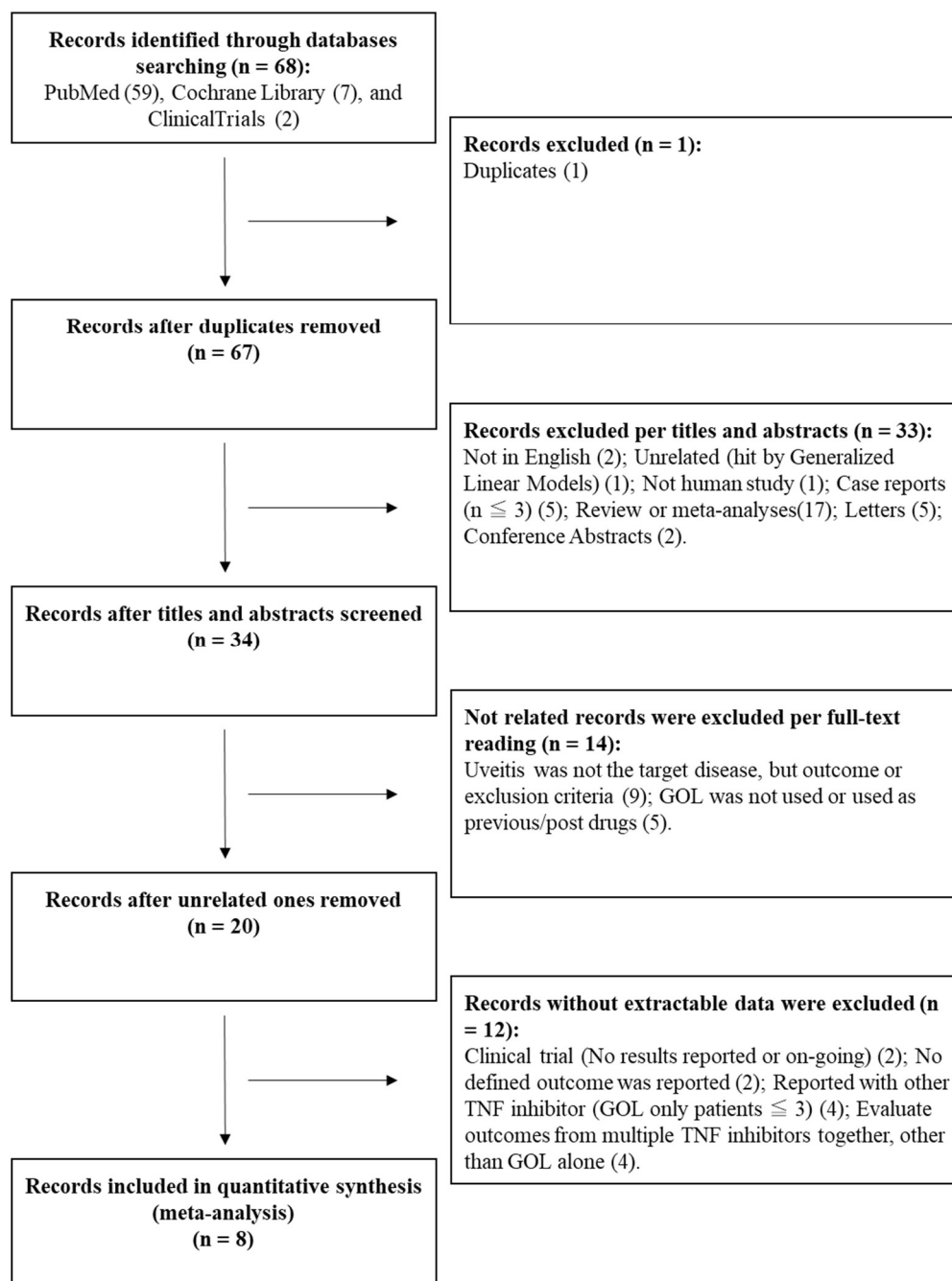


Fig. 2 研究選択のフロー図

Research Article: The efficacy of Golimumab against non-infectious uveitis: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis より引用

## 研究デザインと介入方法

研究の組み入れ基準は、以下とした。

- (1) RCT、またはコホート研究や症例対照研究、ケースシリーズ(3 例以上)などの観察研究、
- (2) GOL を用いた NIU の治療を、単剤またはステロイドや他の非生物学的免疫抑制剤と併用して報告した研究、
- (3) GOL の有効性に関するアウトカム(下記『有効性の評価指標』を参照)のうち少なくとも 1 つを報告した研究、
- (4) フォローアップが 6 カ月以上の研究。

患者の年齢、性別、地理的地域、民族、ヒト白血球抗原(HLA)対立遺伝子の種類、関連する疾患については制限を設けなかった。重複したデータや不完全なデータは除外した。学会抄録、レター、症例報告(3 例以下)、総説、前臨床研究、または関連性のない研究(キーワードでヒットしたが本質に関係がない研究や治療薬とアウトカムと本研究と異なる研究等を含む)も除外した。(Fig. 2)。

## 有効性の評価指標

有効性の主要評価項目は、GOL 治療のフォローアップ期間中に、眼の炎症が寛解した患者数と眼の数とした。寛解とは、ぶどう膜炎の命名法の標準化に基づいて、眼球間の炎症が完全に制御されていること、またはぶどう膜炎が不活発であることとした。副次評価項目は、ベースライン時と GOL 治療終了時における 100 人年あたりのぶどう膜炎の再発・発作の発生率、GOL 治療中に改善した患者数、ベースライン時と GOL 治療終了時における BCVA、CMT、全身の CS 残存率の変化などとした。有効な BCVA 値は標準的なスネルレンチャートから得られたもので、LogMAR (log of the minimum angle of resolution)に変換することができた。視力の改善および悪化は、少なくとも片目の視角が 2 倍になった変化(すなわち 10 進法で 3 本の線が入った変化)と定義した。CMT は、浮腫の有無にかかわらず、光干渉断層計を用いて測定した。CS-sparing 効果は、プレドニゾロンの平均 1 日投与量(mg)に換算して報告された、または換算できるものとした。

## 研究の選択とデータの抽出

2 人の研究者(TO と YZ)が適格性基準に基づいて研究を選択した。意見の相違は、3 人目の研究者(YST)との話し合いで解決した。データは、一人の研究者(TO)が検証済みの研究から抽出・変換し、もう一人の研究者(YZ)が検証した。以下のルールに従っていくつかの変換を行った。メチルプレドニゾロンの量は、5/4 を乗じてプレドニゾロンに変換した。月間投与量は 30.4 で割って 1 日投与量に換算した。視力の平均値と SD 値を算出する際に、光覚弁(LP)や光覚なし(NLP)等の報告は範囲を示すため、使用しなかった。ベースライン情報については、対象となる研究の以下の特徴を抽出した。(1)著者(発表年)、(2)介入方法、(3)参加者のベースライン特性、(4)フォローアップ期間、(5)主な知見。

## 品質評価

対象とした RCT および観察研究のデザイン、実施、報告は、Cochrane Collaboration の Risk of Bias (ROB)ツール<sup>25)</sup>および JBI Critical Appraisal ツールに基づいて行うこと<sup>26)</sup>を計画した。しかし、RCT が含まれていなかったため、後者のみを使用した。各論文の質は、1 人の研究者(YST)が評価し、別の研究者(YZ)が検証した。さらに、GRADEpro Guideline Development Tool(GRADEpro GDT)<sup>27)</sup>を用いて、2 人の研究者(YST と YZ)が別々にエビデンスの確実性を評価した。

## データの統合と分析

すべての統計解析(結果の統合、フォレストおよびファネルプロットの作成)は、R ソフトウェアの Meta (ver.4.18-2)および metafor (3.0-2)パッケージ(<http://www.r-project.org/>)を用いて行った。メタアナリシスにはランダム効果モデルを用いた。患者の寛解率、眼の炎症の寛解率、患者の BCVA の改善率について、比率と信頼区間(CI)で統合した。再発(発作)の発生率は、ハザード比と CI で統合した。連続データの CMT と全身性 CS-sparing の変化を平均差(MD)と CI で統合した。異質性は  $I^2$  統計を用いて評価し、30%~60%を中程度、50%~90%を高い異質性とした。出版バイアスについては、ファネルプロットと Egger の回帰検定を用いて評価した。出版バイアスが存在する場合は、trim-and-fill 補正を行った。文献数が限られていたため、サブグループ解析とメタ回帰は行わなかった。感度解析は、高い異質性の理由が想定できる場合のみ実施した。

## 結果

### 研究の選択と特徴

最初の検索では、合計 68 件(PubMed、59 件、Cochrane Library、7 件、ClinicalTrials、2 件)の文献が得られた。文献のタイトルと抄録を検討した結果、重複した 1 件と 33 件の研究を削除した。全文を検討した後、関連性のない 14 件の研究と、検索可能なデータがない 12 件の研究を除外した。最終的に、8 つのケースシリーズがこのメタアナリシスの対象となった<sup>28-35</sup>)。(Fig. 2)

合計 172 名の患者(43.6%が女性)が対象となった。平均経過観察期間は 6 カ月から 24 カ月で、1 つの研究では経過観察期間の中央値が 25.2 カ月と報告されている。基礎疾患は、AS、BD、JIA であった。ある研究では、HLA-B27 関連 NIU というグループも定義されていた (Table 1)。また、1 つの研究では 1 名の女性患者が悪性高血圧症を報告し、3 ヶ月以内に GOL 治療を中止した。追跡期間が短かったため、この患者のデータはメタアナリシスから除外した。

Table 1 対象研究のベースライン特徴と主な結果

Research Article: The efficacy of Golimumab against non-infectious uveitis: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis より引用

Study	Study Type	Ethnicity	Type of Non-Infectious Uveitis	No. of patients (affected eyes), F/M, disease
<b>Calvo-Río V (2016)<sup>34)</sup></b>	Retrospective case series; Multicenter;	NA	Refractory uveitis	15 (18), 2/13, SpA (8 AS, 6 PsA)
<b>Cordero-Coma M (2014)<sup>28)</sup></b>	Retrospective case series; Multicenter;	NA	Refractory uveitis 8 anterior uveitis, 1 intermediate uveitis, and 4 panuveitis	13 (22), 5/8, 4 JIA, 2AS, 2 Behçet, 2 PsA, 2 Sarcoidosis
<b>Fabiani C (2019)<sup>29)</sup></b>	Retrospective case series;	NA	1 unilateral anterior uveitis; 1 unilateral posterior uveitis, and 3 bilateral panuveitis (six eyes).	5 (8), 3/2, Behçet
<b>Lanz S (2021)<sup>30)</sup></b>	Retrospective case series; Single site;	NA	Refractory uveitis: 7 anterior uveitis, 3 panuveitis	10 (17), 10/0, JIA
<b>Miserocchi E (2014)<sup>33)</sup></b>	Retrospective case series; Single site;	Caucasian patients	NA	17 (34), 11/6, 13 JIA and 4 HLA-B27 SpA associated uveitis
<b>Palmou-Fontana N (2018)<sup>35)</sup></b>	Retrospective case series; Multicenter;	NA	Refractory uveitis	7 (13), 5/2, JIA
<b>van Bentum RE (2019)<sup>31)</sup></b>	Prospective Case series (GO-EASY Study); Multicenter;	90 caucasian patients; 3 others	Acute anterior uveitis	93 (NA), 32/61, AS
<b>Yazgan S (2017)<sup>32)</sup></b>	Retrospective case series; Single site;	NA	Recurrent anterior uveitis	12 (15), 7/5, AS (1 female patient with bilateral affected eyes was discontinued due to AE)

continued

Study	HLA-alleles	Age	Drug dose	Length of follow-up (months)
<b>Calvo-Río V (2016)<sup>34)</sup></b>	HLA-B27 11 positive; 4 negative	39 (Range: 31-48) 39 ± 6	50 mg/4 weeks, subcutaneously	24
<b>Cordero-Coma M (2014)<sup>28)</sup></b>	HLA-B27 4 positive;	30 (Range: 20-38; IQR: 23-34) 28.8 ± 6.4	50 mg/4 weeks, subcutaneously	≥ 6
<b>Fabiani C (2019)<sup>29)</sup></b>	HLA-B51 4 positive; 1 negative	50.4 ± 8.8	50 mg/4 weeks, subcutaneously (for one patient, a dose was decreased to 50 mg/3 weeks)	12
<b>Lanz S (2021)<sup>30)</sup></b>	NA	14.3 ± 6.7 (Range: 3.25-21.92)	50 mg/month, subcutaneously in patient weighting ≥ 40 kg; 30 mg/m <sup>2</sup> body surface area in patients weighting ≤ 40 kg.	Median 25.2 (Range: 6-66)
<b>Miserocchi E (2014)<sup>33)</sup></b>	HLA-B27 4 positive; 13 negative	Overall: 29.8 ± 10.4 JIA group: 25.4 ± 6.0 HLA-B27 group: 44.3 ± 8.5	50 mg/4 weeks, subcutaneously	21.9 ± 5.5
<b>Palmou-Fontana N (2018)<sup>35)</sup></b>	NA	21.7 ± 7.5	50 mg/4 weeks, subcutaneously	6 for CME outcome; 16.8 ± 11.4 for remission outcome
<b>van Bentum RE (2019)<sup>31)</sup></b>	HLA-B27 69 positive; 21 negative; 3 NA.	44 ± 13	50 mg/month, subcutaneously	12

Study	HLA-alleles	Age	Drug dose	Length of follow-up (months)
<b>Yazgan S (2017)<sup>32)</sup></b>	HLA-B27 All positive	55 (Range: 21-65; IQR: 45-55) 47.7 ± 14.1	50 mg/month, subcutaneously	13.3 ± 6.7 *discontinued patient was not included.

Study	Remission (No of patients, eyes)	Relapses (attacks/100 patient-year)	CMT (μm)	Systemic steroid amount (mg/day)
<b>Calvo-Rio V (2016)<sup>34)</sup></b>	13 patients, NA (at least 14 eyes).	Before 500; After 50;	Baseline: 295 .0 ± 42.2 Last Visit: 259.2 ± 10.3	Baseline: 34.4 ± 19.4 Last Visit: 9.2 ± 7.3
<b>Cordero-Coma M (2014)<sup>28)</sup></b>	12 patients, NA (at least 20 eyes).	NA	Baseline: 317 ± NA Last Visit: 261.2 ± NA	NA
<b>Fabiani C (2019)<sup>29)</sup></b>	4 patients, 7 eyes.	Before 220.0; After 20;	NA	Baseline: 12.0 ± 12.0 Last Visit: 1.2 ± 2.2 The amount of methylprednisolone was transformed to prednisolone by *5/4. The monthly dose was transformed to the daily dose by dividing 30.4.
<b>Lanz S (2021)<sup>30)</sup></b>	4 patients, NA (at least 5 eyes).	NA (19 flares in aggregated 248 treatment months; the attacks in pretreatment were unknown)	NA	(median (range)) Baseline: 0.19 mg/kg (range 0-0.52) 6-month: 0.07 mg/kg (range 0-0.35)  Mean daily used amounts are NAs.
<b>Miserocchi E (2014)<sup>33)</sup></b>	12 patients, 24 eyes.	NA	NA	Baseline: 12.5 ± 12.0 Last Visit: 3.5 ± 5.5



Study	Remission (No of patients, eyes)	Relapses (attacks/100 patient-year)	CMT ( $\mu\text{m}$ )	Systemic steroid amount (mg/day)
<b>Palmou-Fontana N (2018)<sup>35)</sup></b>	4 patients, NA (at least 7 eyes).	NA	Baseline: $313.6 \pm 77.05$ Last Visit: $261.4 \pm 75.10$	Baseline: $34.4 \pm \text{NA}$ 6-month Visit: $16.39 \pm \text{NA}$ 12-month Visit: $9.98 \pm \text{NA}$
<b>van Bentum RE (2019)<sup>31)</sup></b>	NA	Before 11.1; After 2.2; (reported in the paper) Before 10.8; After 2.2; (calculated by events/observational years *100)	NA	Baseline 4 patient During the study period 1 patient Amount data are NAs.
<b>Yazgan S (2017)<sup>32)</sup></b>	11 patients, 13 eyes; discontinued patient was not counted.	Before 381.8; After 0; *discontinued patient was not counted.	NA	Baseline: $34.9 \pm 34.9$ Last Visit: $1.5 \pm 3.2$ *discontinued patient was not counted.

Study	Visual Acuity (Decimal fraction)	AEs	Supported by pharmaceutical companies or not
<b>Calvo-Río V (2016)<sup>34)</sup></b>	Mean BCVA $\pm$ SD (Baseline-Last Visit), $0.62 \pm 0.3$ - $0.84 \pm 0.3$ [Unknown unit; perhaps in decimal fraction].	1 renal carcinoma	No
<b>Cordero-Coma M (2014)<sup>28)</sup></b>	Mean BCVA (Baseline-Last Visit), 0.60 - 0.68 [Unknown unit; perhaps in decimal fraction].	2 mild and local skin reactions	No
<b>Fabiani C (2019)<sup>29)</sup></b>	Mean BCVA $\pm$ SD (Baseline-Last Visit), $6.93 \pm 4.34$ - $7.32 \pm 3.87$ . [Unclear unit; reported as decimal fractions, but out of the normal range; perhaps 0.69 to 0.73 in decimal fraction].	No AEs	No
<b>Lanz S (2021)<sup>30)</sup></b>	Mean BCVA $\pm$ SD (Baseline-Last Visit), $0.20 \pm 0.28$ - $0.23 \pm 0.31$ (LogMAR) [Approximately 0.63 to 0.59 in decimal fraction].	One viral infection, including herpes genitalis and reactivation of cytomegalovirus.	No

Study	Visual Acuity (Decimal fraction)	AEs	Supported by pharmaceutical companies or not
<b>Miserocchi E (2014)<sup>33)</sup></b>	<p>Improved 4 patients, 4 eyes;  Stable 13 patients, 30 eyes;  Worse 0 patient, 0 eye;  (defined as improved: improvement <math>\geq 0.3</math> LogMAR; worse: deterioration <math>\geq 0.3</math> LogMAR; Stable: others.)  Mean VA <math>\pm</math> SD (Baseline-Last Visit), <math>0.32 \pm 0.32</math>  - <math>0.26 \pm 0.34</math> (LogMAR)  [Approximately 0.60 to 0.67 in decimal fraction].  *LP and NLP were not used for calculating means and SDs.</p>	<p>1 pulmonary infection;  1 skin reaction.</p>	No
<b>Palmou-Fontana N (2018)<sup>35)</sup></b>	<p>Mean BCVA (Baseline-Last Visit),  0.5 - 0.62 [Unknown unit; perhaps in decimal fraction].</p>	<p>2 transient and mild skin reactions at the site of injection</p>	No

Study	Visual Acuity (Decimal fraction)	AEs	Supported by pharmaceutical companies or not
<b>van Bentum RE (2019)<sup>31)</sup></b>	NA	12 SAEs: 5 hospitalization, infections, exacerbation of ulcerative colitis, large intestinal ulcer hemorrhage, hypovolemic shock after hemorrhage, prostate cancer, cellulitis, bursitis, acute coronary syndrome, and cardiac failure AEs: 80% of the patients exhibited usual side effects of TNFi, such as mild infections, and injection site reactions. 1 psoriasis.	No
<b>Yazgan S (2017)<sup>32)</sup></b>	Improved 7 patients, 7 eyes; Stable 4 patients, 6 eyes; Worse 0 patient, 0 eye; (defined as improved: improvement $\geq 0.3$ LogMAR; worse: deterioration $\geq 0.3$ LogMAR; Stable: others.) Mean BCVA $\pm$ SD (Baseline-Last Visit), $0.58 \pm 0.42 - 0.12 \pm 0.08$ (LogMAR) [Approximately 0.26 to 0.75 in decimal fraction]. *discontinued patient was not counted.	One female patient reported malignant hypertension and terminated GOL treatment in a three-month follow-up.	No

SpA:脊椎関節炎、AS:強直性脊椎炎、PsA:乾癬性関節炎、JIA:若年性特発性関節炎、AE:有害事象、CMT: 黄斑中心部の厚さ

## 選択された論文におけるバイアスの危険性

対象とした研究は、前向きまたは後ろ向きのケースシリーズであった。採択可能な RCT は見つからなかった。従って、JBI の Critical Appraisal ツールを用いてバイアスのリスクを評価した。その結果、すべての研究は、バイアスのリスクについて何らかの懸念があった。ほとんどが明確な報告がなく、評価が不明確であった(Table S3)。また、どの研究も製薬会社の支援を受けていなかった(Table 1)。

## メタアナリシスの結果

### 患者の寛解率と眼の炎症

統合された患者人数の寛解率(寛解率(人数))と眼の数の寛解率(寛解率(眼数))は、それぞれ 75% (95%CI : 56~87%)と 73% (53~87%)であった。異質性については、寛解率(人数)と寛解率(眼数)のそれぞれ  $I^2=47\%$ と  $70\%$ であった(Fig. 3a, 3b)。Egger の検定では、出版バイアスの存在は示されなかった(寛解率(人数) :  $t=1.83, p=0.13$ 、寛解率(眼数) :  $t=1.3, p=0.25$ ) (Fig. 4a-4b)。

a

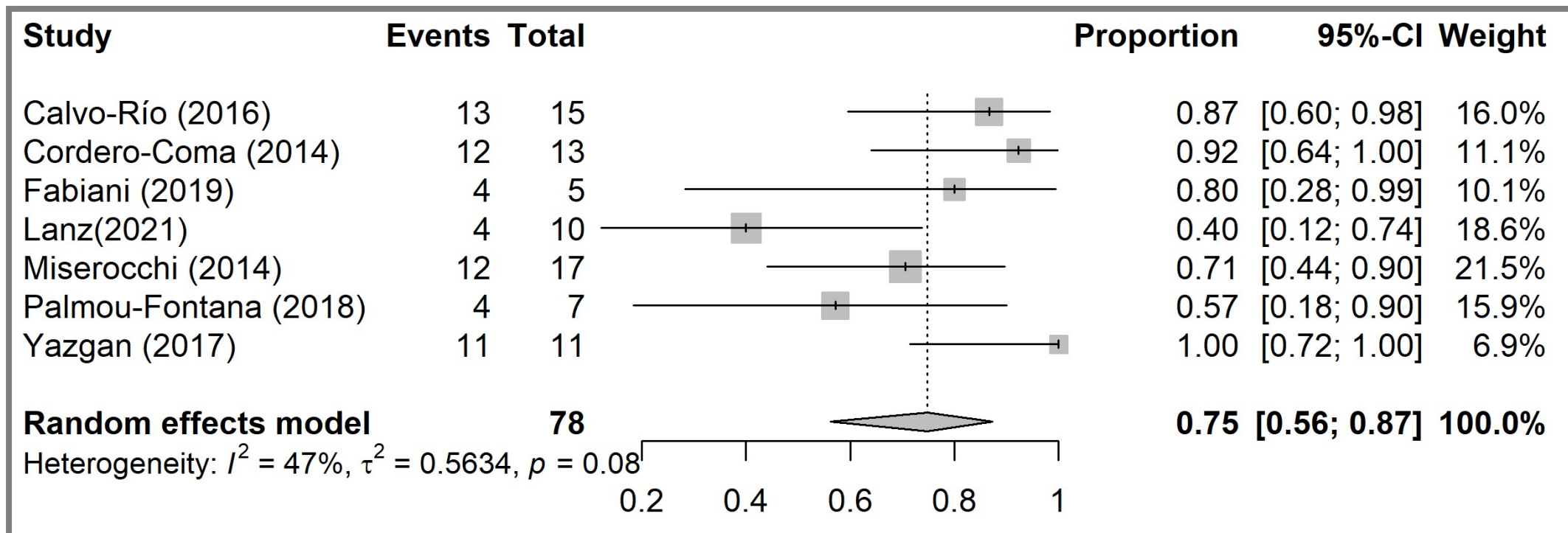


Fig. 3 a) 患者の寛解率の寛解率のフォレストプロット

統合された患者人数の寛解率(寛解率(人数))は、75%(95%CI : 56~87%)であった。異質性については、寛解率(人数)  $I^2=47\%$ であった。

b

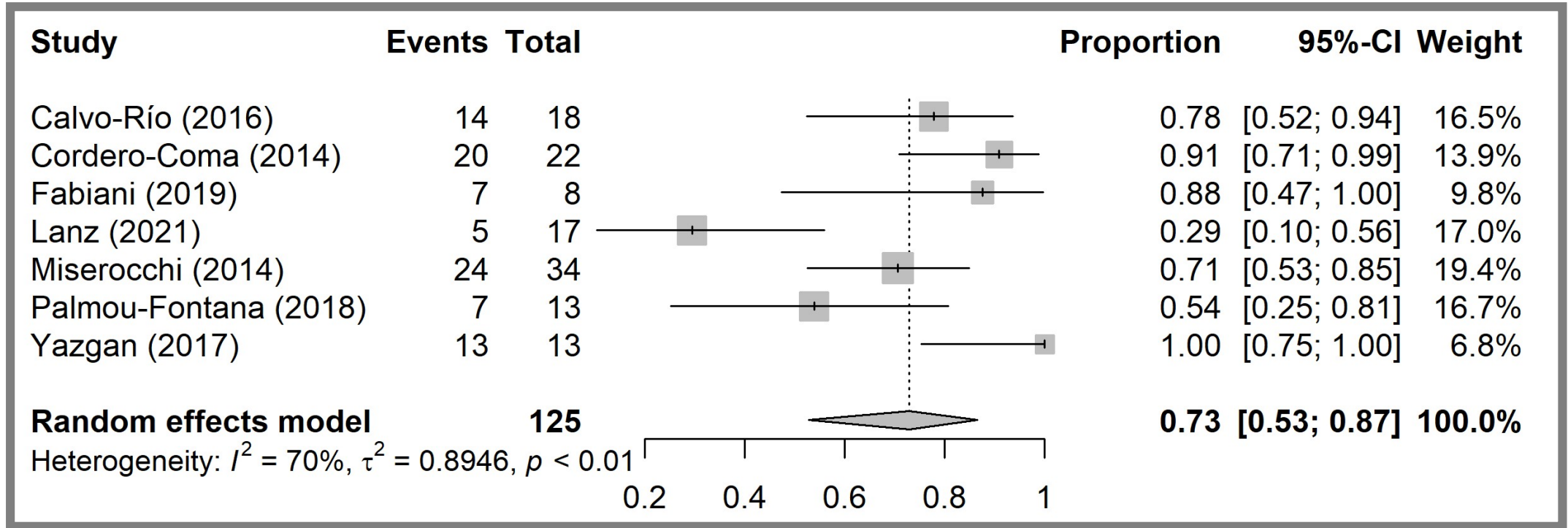


Fig. 3 b) 目の炎症の寛解率のフォレストプロット

統合された患者の眼の数の寛解率(寛解率(眼数))は、73%(53~87%)であった。異質性については、寛解率(眼数) 70%であった。

C

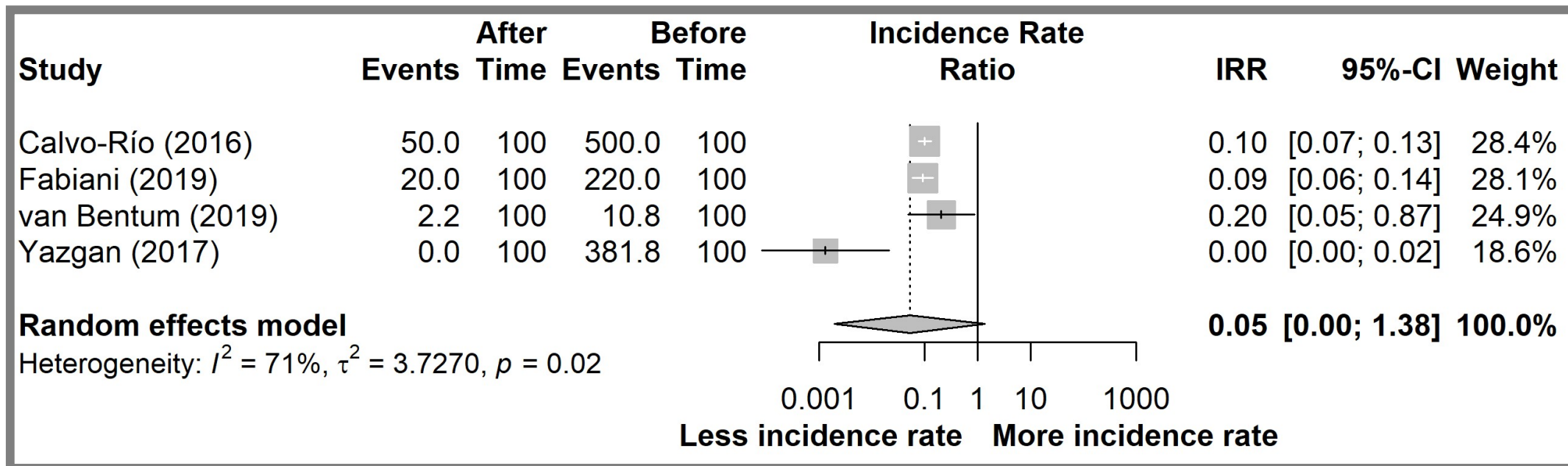


Fig. 3 c) 再発率のフォレストプロット。

統合された GOL 治療後の再発率(発作)ハザード比は 0.05(95%CI : 0.00-1.38)であった。データは再発(発作)/100 患者・年として集計した。ここでは、高い異質性( $I^2=71\%$ )が認められた。一方、明らかな出版バイアス( $t = -0.806$ ,  $p = 0.48$ )は検出されなかった(Fig. 4c)。



d

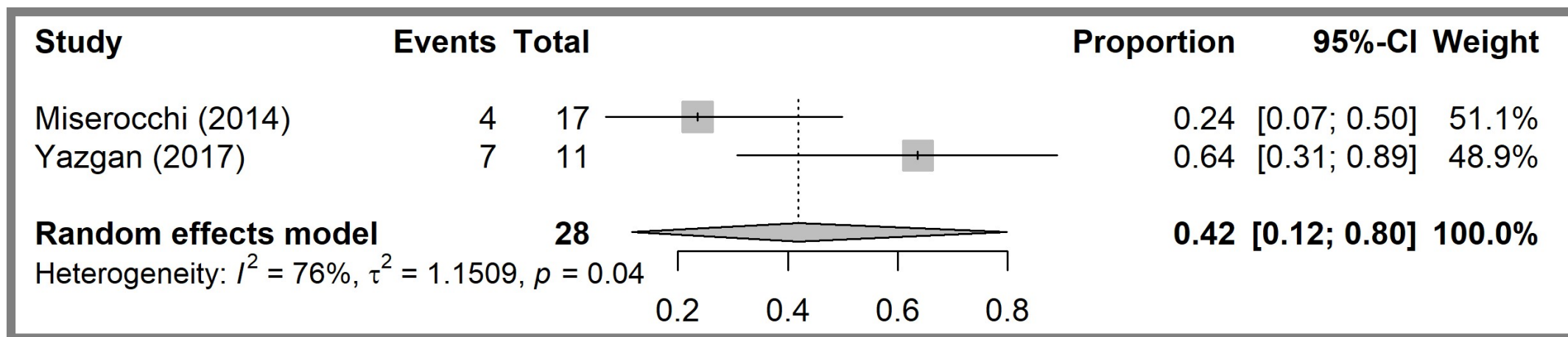


Fig. 3 d) BCVA 改善割合のフォレストプロット。

視力改善者の割合について解析を行った。統合された改善者の割合は、0.42(95% CI: 0.12 - 0.80;  $I^2=76\%$ )となった。

e

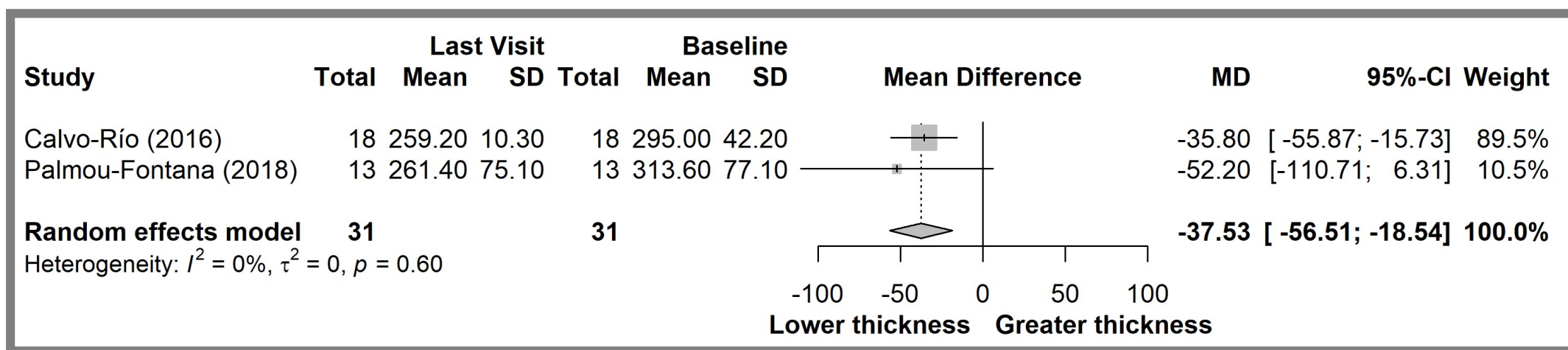


Fig. 3 e) 黄斑中心部厚さの変化のフォレストプロット。

統合された CMT の MD は  $-37.53 \mu\text{m}$  (95%CI:  $-56.51 \sim -18.54$ ,  $I^2=0\%$ ) であった。

f

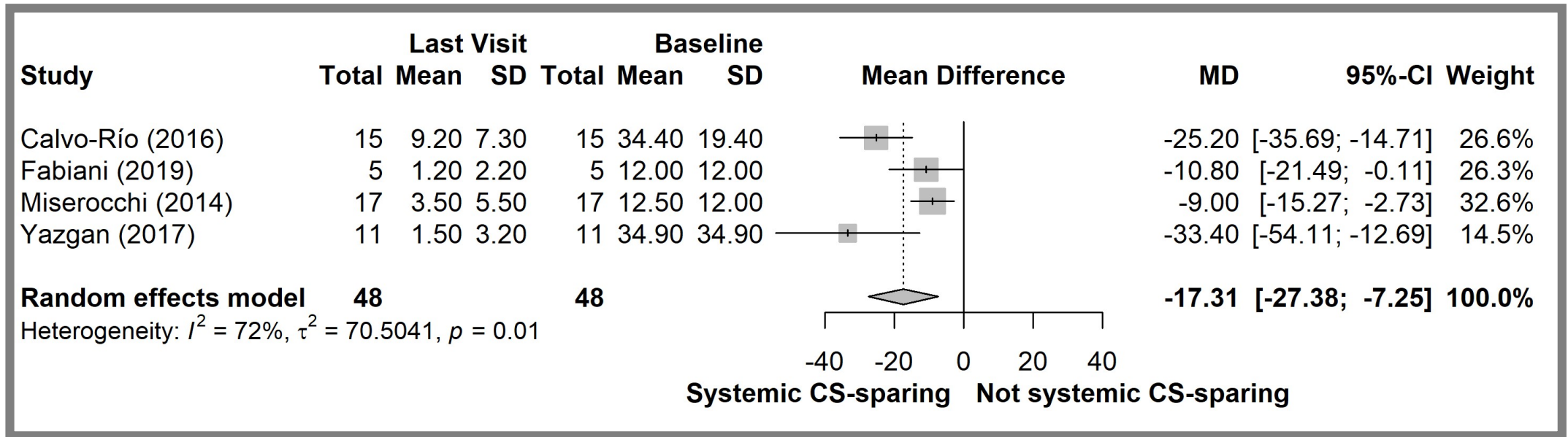


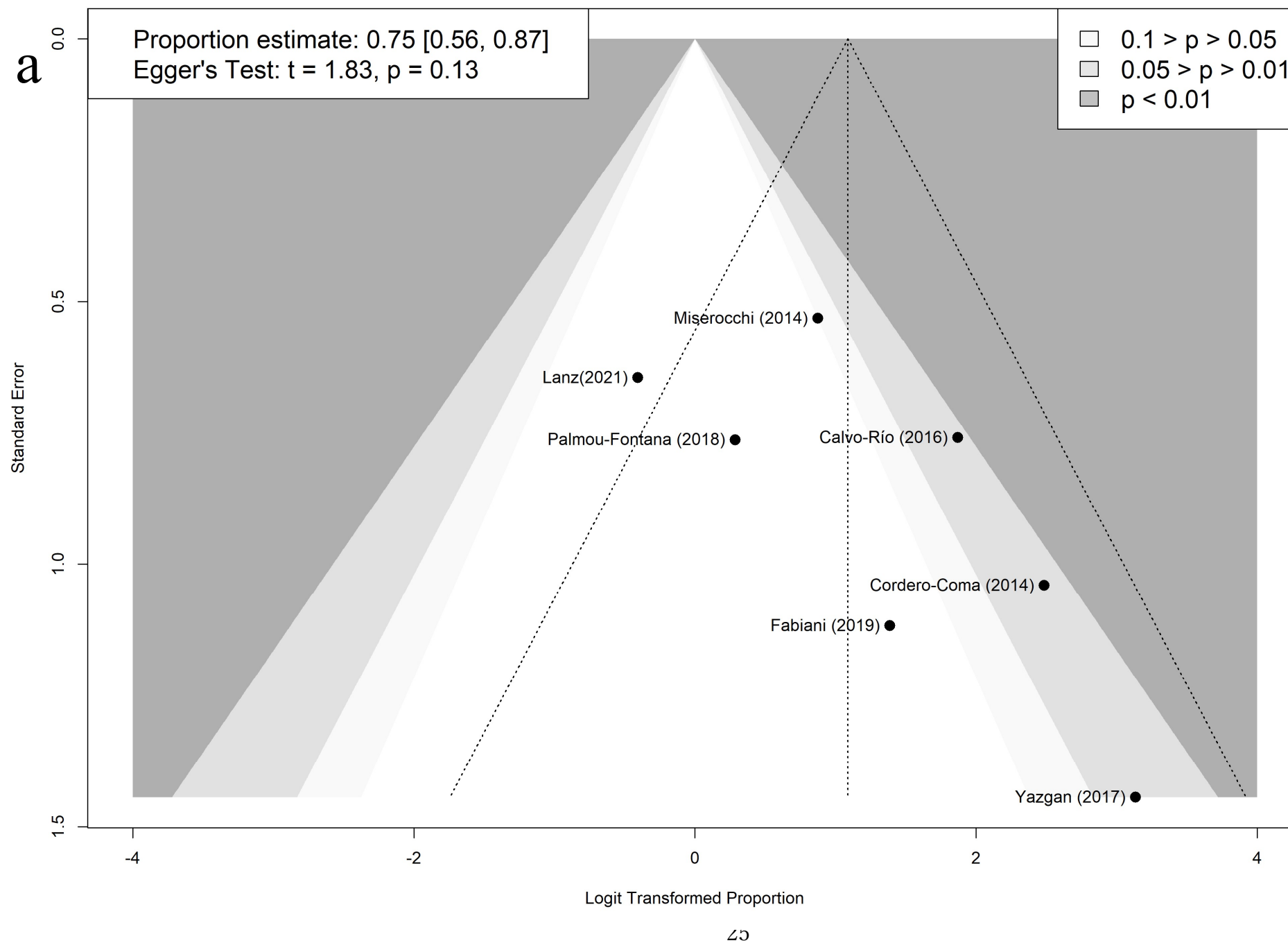
Fig. 3 f) 全身のCS効果の変化のフォレストプロット。

統合したCS残存量(プレドニゾン当量)のMDは-17.31 mg/day(95% CI: -27.38 to -7.25;  $I^2 = 72\%$ )であった。

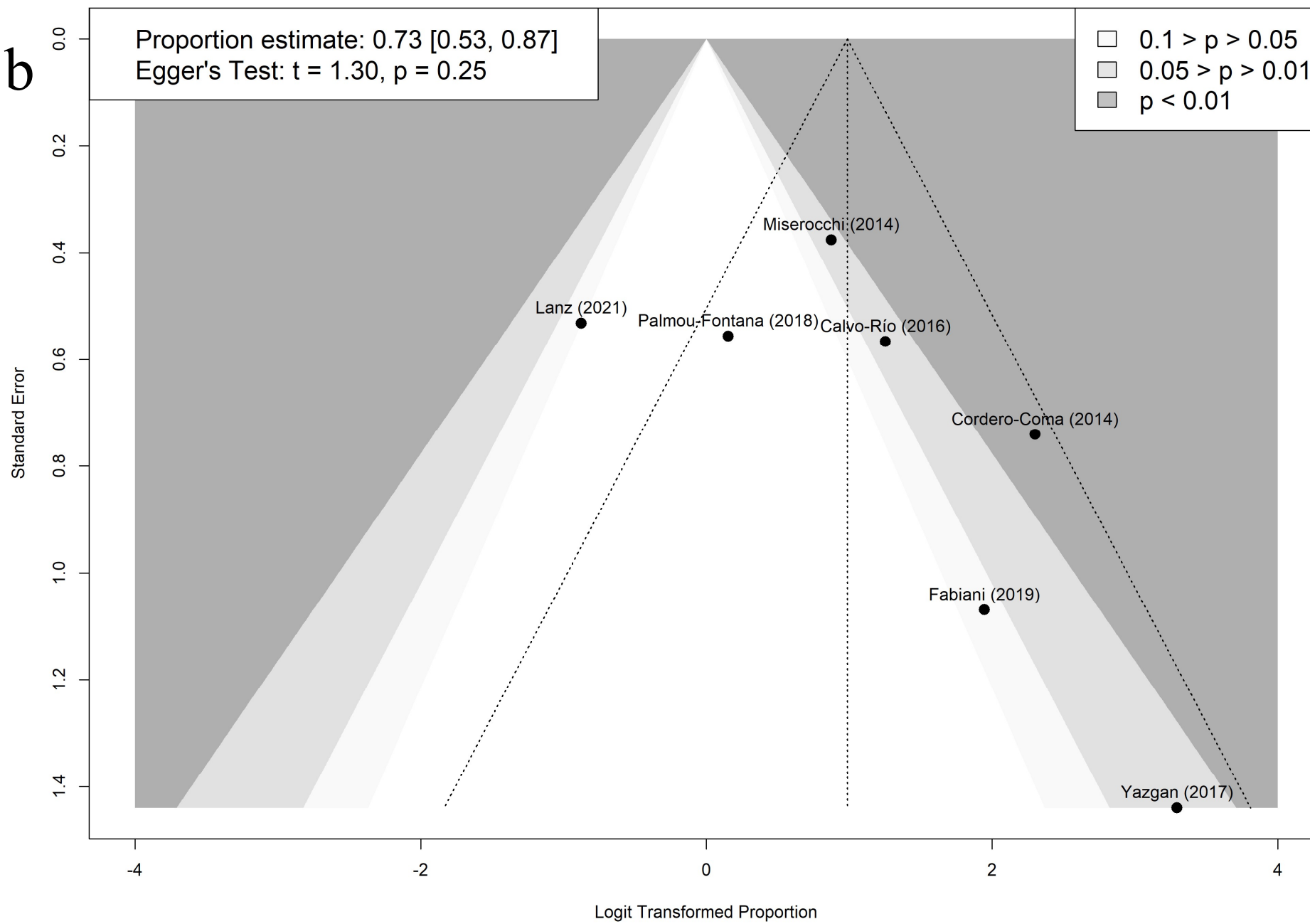
Fig. 3 a) 患者の寛解率、b) 目の炎症の寛解率、c) 再発率、d) BCVA改善割合、e) 黄斑中心部厚さの変化、f) 全身のCS効果の変化のフォレストプロット。

Research Article: The efficacy of Golimumab against non-infectious uveitis: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis より引用

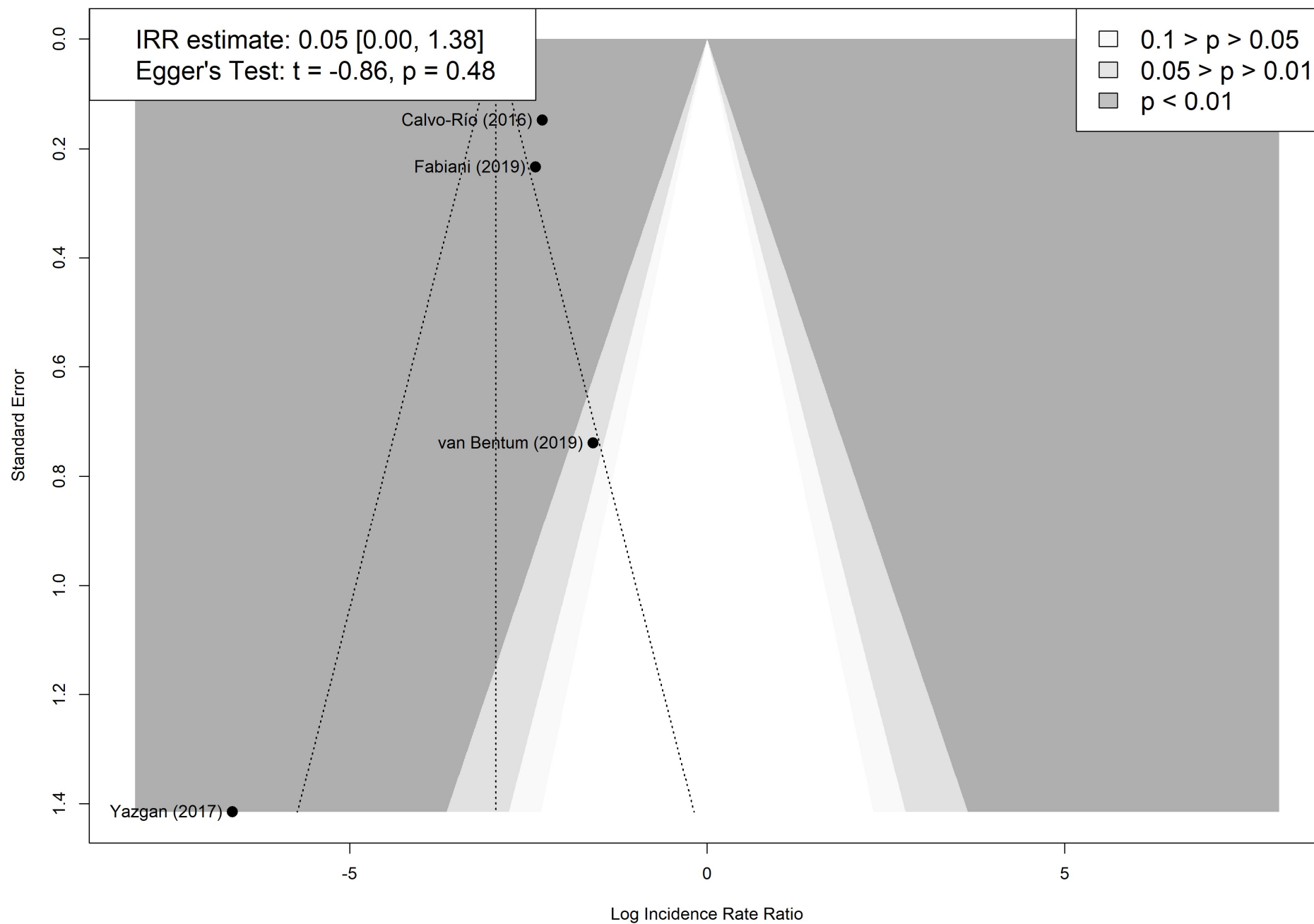
a



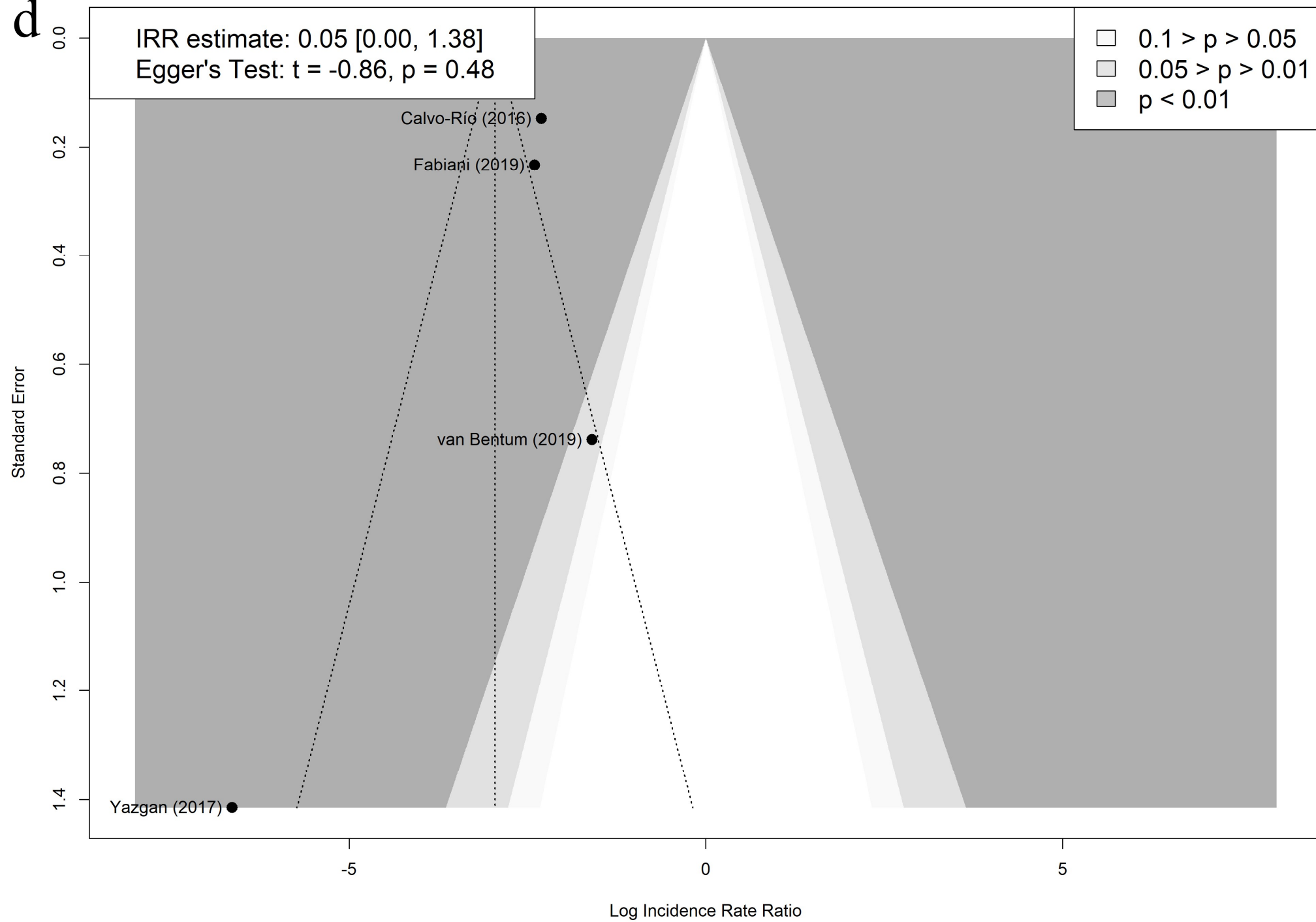
b



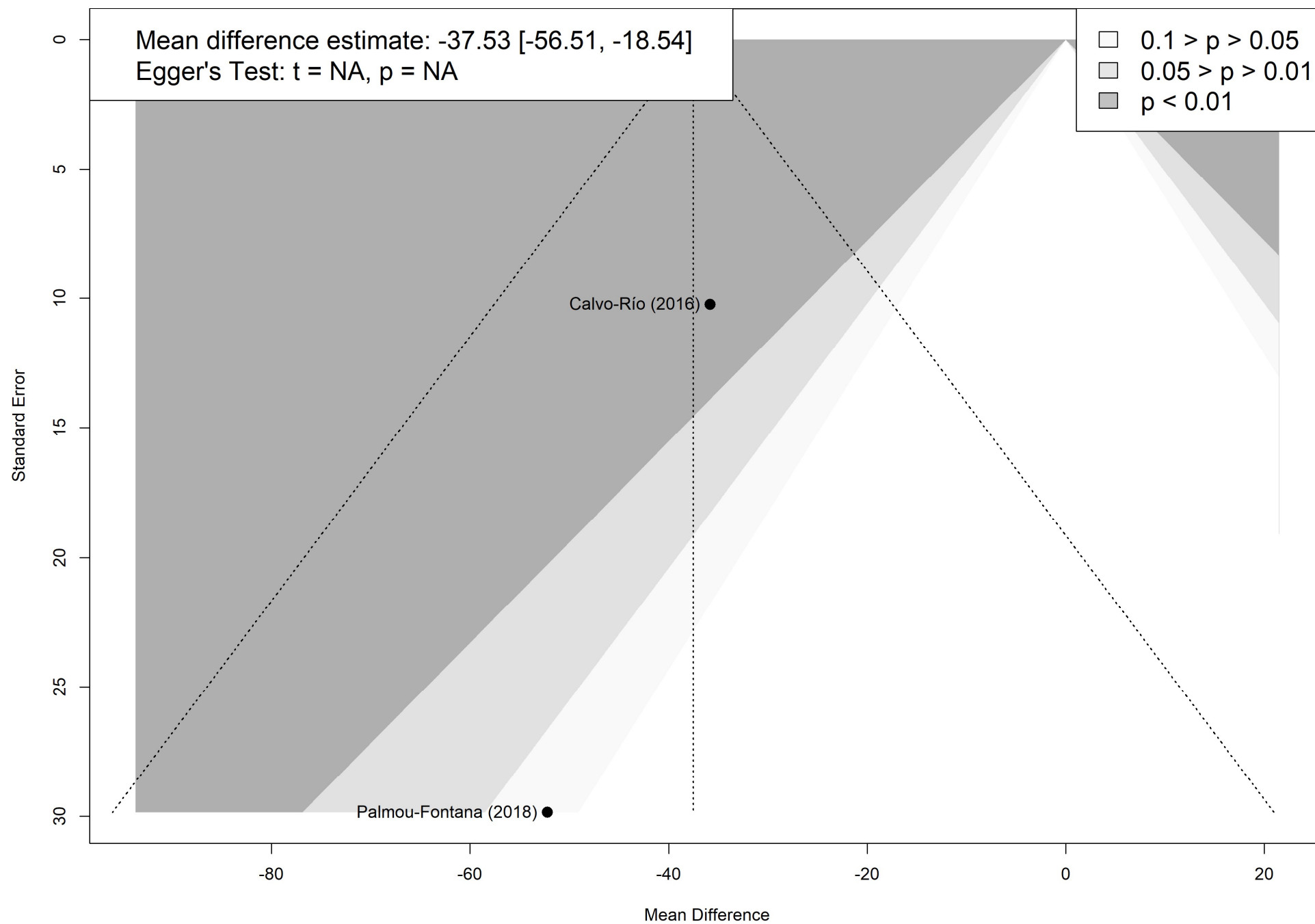
C



d



e





f

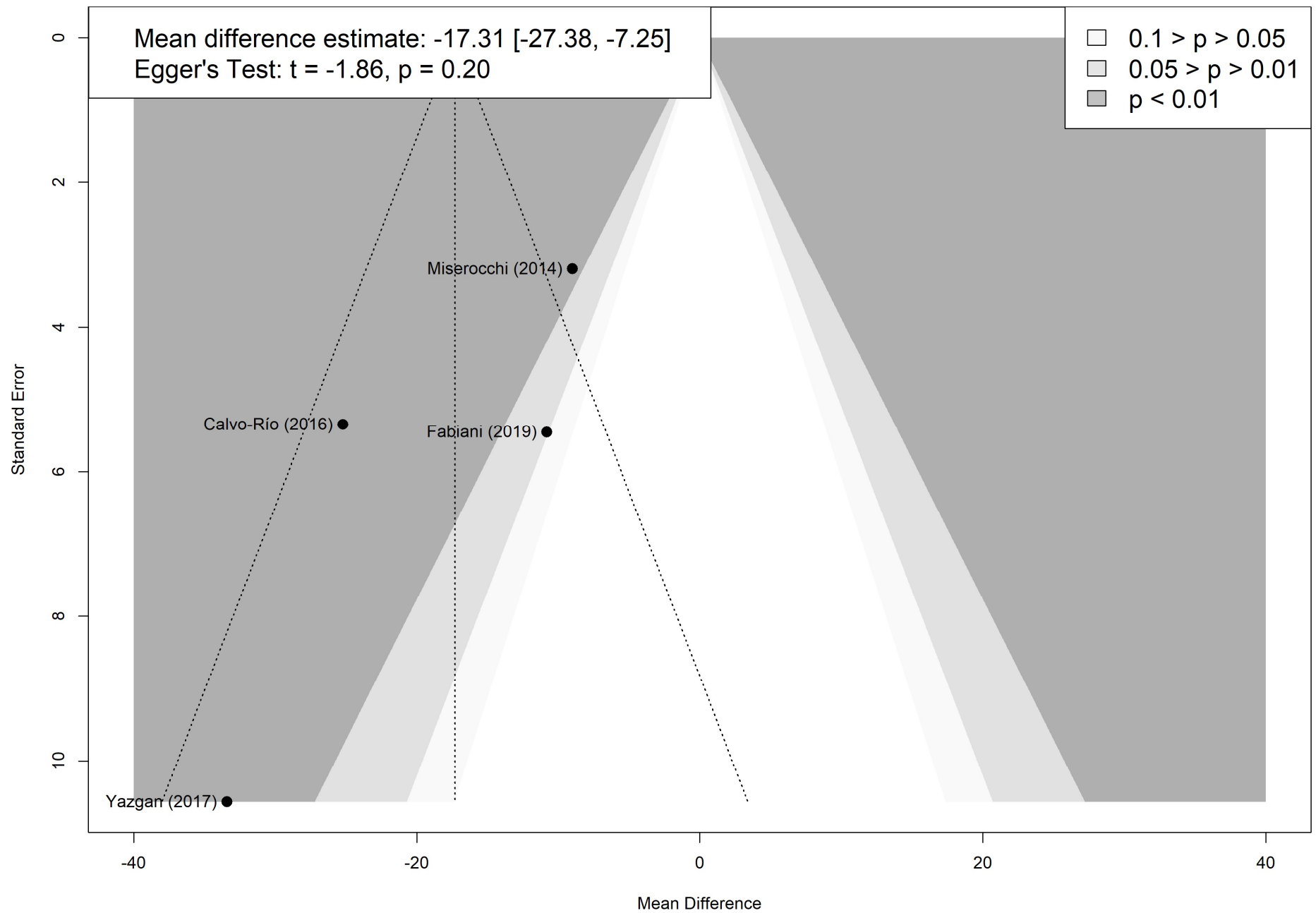


Fig. 4 a) 患者の寛解率、b) 目の炎症の寛解率、c) 再発率、d) BCVA の改善割合、e) 黄斑中心部の厚さの変化、f) 全身の CS 効果の変化についてのファネルプロット。Research Article: The efficacy of Golimumab against non-infectious uveitis: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis より引用

### *golimumab 治療前後の再発(発作)のハザード比*

統合された GOL 治療後の再発率(発作)ハザード比は 0.05(95%CI: 0.00-1.38)であった(Fig. 3c)。データは再発(発作)/100 患者・年として集計した。ここでは、高い異質性( $I^2=71\%$ )が認められた。一方、明らかな出版バイアス( $t=-0.806$ ,  $p=0.48$ )は検出されなかった(Fig. 4c)。Yazgan らの報告では、投与期間が短いため、悪性高血圧症のための治療中止例(1 名)は本解析に含まれていないが、この患者は治療中止後に再発した。<sup>20)</sup>この研究を除外し、再分析したところ、統合ハザード比は 0.10 (95% CI: 0.07-0.15) ( $I^2=0\%$ )となり、GOL 治療後の再発は有意に低いことが示唆された(Fig. S1)。

### *最良矯正視力(BCVA)の変化と、最良矯正視力(BCVA)が改善した患者の割合*

BCVA は、7 つの研究で個々の患者のデータから報告または算出された。2 つの研究では標準偏差(SD)が報告されておらず、BCVA の単位も統一されていなかった。BCVA の測定についてその報告の単位が統一されないことは、眼科領域ではよく起こることである<sup>36-38)</sup>。本研究でも BCVA の単位が統一されていないことにより、一部の研究結果を評価することが困難であった。さらに、追跡期間が異なるため、BCVA の値を統合する重要性も低くなっている。そのため、本解析において、BCVA の値を Table 1 にまとめるだけに止まり、統合はしなかった。統合値がないにもかかわらず、7 つの研究すべてにおいて、GOL 治療後にベースラインと比較して BCVA の改善が認められた。

次に、視力改善者の割合について解析を行った。データは、個々の患者の視力が報告された 2 つの研究から抽出した。ここでは、少なくとも片目の視力が 0.3 logMAR 以上改善した場合を視力改善者と定義した。統合された改善者の割合は、0.42 (95% CI: 0.12 - 0.80;  $I^2=76\%$ )となった(Fig. 3d)。視力改善者の割合について、Misericocchi (2014)<sup>33)</sup>と Yazgan (2017)<sup>32)</sup>の 2 つの研究のみであったため、出版バイアスは検討できなかった。

### *黄斑中心部の厚さ(CMT)の変化と全身性のコルチコステロイドスベアリング(CS-sparing)効果について*

統合された CMT の MD は  $-37.53 \mu\text{m}$  (95%CI:  $-56.51 \sim -18.54$ ,  $I^2=0\%$ )であった。GOL 治療後は CMT が有意に減少することが示唆された(Fig. 3e)。CMT に関しては、Calvo-Rio (2016)<sup>34)</sup>と Palmou-Fountana (2018)<sup>35)</sup>の 2 つの研究のみであったため、出版バイアスを検討することはできなかった。統合した CS 残存量(プレドニゾロン当量)の MD は  $-17.31 \text{ mg/day}$  (95% CI:  $-27.38$  to  $-7.25$ ;  $I^2=72\%$ )であり、GOL 治療後に有意に減少したことが示唆された(Fig. 3f)。出版バイアスは検出されなかった( $t=0.2$ ,  $p=0.20$ ) (Fig. 4f)。

## 安全性

選択された試験で報告された安全性情報は Table 1 にまとめた。1 つの前向き試験では、入院、感染症、潰瘍性大腸炎の増悪、大腸潰瘍出血、出血後の血液量減少ショック、前立腺癌、蜂巣炎、滑液包炎、急性冠症候群、心不全、および一般的な TNF- $\alpha$  阻害剤関連の AE を含む 12 の重篤な有害事象が報告された。また、その他の試験では、悪性高血圧症 1 例、腎癌 1 例、肺感染症 1 例、性器ヘルペスやサイトメガロウイルスの再活性化などのウイルス感染症 1 例、注射部位反応 5 例が報告された。

## エビデンスの質

GRADEpro GDT により評価された有効性の質を Table S4 に示す。再発率と CMT については確実性が高いと評価され、寛解(眼数)については確実性が低いと評価された。その他の結果は中程度の確実性と評価された。

## 考察

本章は、GOL の NIU に対する有効性を複数の評価指標から検討した初めてのメタアナリシスである。現在までに、NIU に対する TNF- $\alpha$  阻害剤のメタアナリシスがいくつか報告されている。<sup>9-12, 16-18, 23)</sup>しかし、ほとんどの研究では、ADA、INF、または TNF- $\alpha$  阻害剤を分けずに解析している。GOL を使用して JIA に伴うぶどう膜炎を治療し、炎症のコントロールと BCVA の割合が改善または安定していることが近年メタアナリシスで示された<sup>12)</sup>。

本解析で、GOL 治療を受けた患者は 75% の寛解が得られ、GOL 治療後の発作発生率が低い傾向にあることが示された。また、眼の数をベースに考えても類似な結果が得られた。ベースラインと比較して、BCVA の改善される結果となった。しかし、解析対象とした元論文間における測定方法や報告内容が異なるため、BCVA の変化量を統合することまではできなかった。2 つの研究から統合した改善者の割合については、約 42% の患者で 0.3LogMAR 以上の BCVA 改善が見られた。NIU はほとんどの患者の場合進行性の疾患であり、治療されても視力低下を引き起こす可能性があることを考慮すると、今回結果は GOL 投与により改善しないまでも安定した BCVA が得られた。さらに、CMT が 37.5  $\mu$ m 低下したことから、GOL による浮腫の抑制効果も確認された。また、統合された結果では、全身性 CS 使用量が有意に減少しており、CS 起因の AE の回避に役立つ可能性があると示唆された。

いくつかの関連研究は、GOL と他の TNF- $\alpha$  阻害剤をまとめて考えていたため、本解析に含まれていない。例えば、GOL と CZP をまとめて考える研究では、フォローアップ期間中に 30 眼中 24 眼が改善または維持され、炎症を有意に減少させた。逆に、BCVA 値の変化に有意差はみられなかった。Fabiani らは、すべての TNF- $\alpha$  阻害剤をまとめて調査した結果、TNF- $\alpha$  阻害剤は炎症を有意に減少させ、BCVA を有意に変化させず、CS 量を低下させたとの結果が得られた<sup>29)</sup>。GOL の効果は単独では評価されていないが、これらの結果は本研究の結果と同じ方向性を示している。またステロイドの使用量について、Palmou-Fontana らは、平均全身性ステロイド量がベースライン時の 34.4 mg/日から 6 ヶ月後の診察時に 16.4 mg/日、12 ヶ月後の診察時に 10.0 mg/日に減少した(SD なし)と報告している<sup>35)</sup>。ただ本解析では SD が入手できないケースシリーズはメタアナリシスから除外されており、このようなケースシリーズはメタアナリシスで統合することはできなかったものの、これらの結果は本メタアナリシスの結果と一致していた。

GOL の投与方法は月 1 回または 4 週間の周期で皮下注射を行うため、最も頻繁に報告された AE は一過性の注射部位反応であった。また、後ろ向き研究やケースシリーズでは、悪性高血圧症、腎癌、肺感染症などが報告され、GOL の治療を中止せざるを得ない患者もいた<sup>11)</sup>。その他、TNF- $\alpha$  治療による新生物リスクの増加については認められていない<sup>40-41)</sup>、ADA の事例であるが、最近終了した VISUAL III 試験でもイベントは 1.3/100 患者年であった<sup>42)</sup>。本解析ではこれらの AE と GOL との因果関係をまだ判定することはできないとはい

え、これらの AE は臨床現場で考慮されるべきものである。日本では、GOL は関節リウマチと潰瘍性大腸炎の適応に承認されており、それぞれは「100 mg を 4 週に 1 回」と「初回投与時に 200 mg、初回投与 2 週後に 100 mg」の用量となる<sup>43)</sup>。今回の NIU への適応は、殆どの研究が、「50 mg を 4 週に 1 回」で使用されていた。関節リウマチと潰瘍性大腸炎の適応と比べ、用量は少なめとなっている。関節リウマチと潰瘍性大腸炎の適応の添付文書で 5%以上と報告された副作用は、鼻咽頭炎、上気道感染、注射部位反応（紅斑、硬結、そう痒感、蕁麻疹等）があり、重篤な副作用としては、感染症、間質性肺炎、結核、脱髄疾患、重篤な血液障害、うっ血性心不全などが報告されている<sup>43)</sup>。今回がまとめた研究の中から、最も多く報告された副作用も注射部位反応であり、さらに、（肺）感染症、急性冠症候群、心不全なども報告されたため、概ね、GOL の臨床使用時に出現する副作用と大きな差異がない。しかし、今回の分析では、各々の研究の報告数が少なく、発症率などを求められない。前述のように、特に興味深いことは、1 例の悪性高血圧症の出現で、GOL の投与中止となったことであり、悪性高血圧と GOL の因果関係が不明であるため、今後より注目すべきと考えられる。

本研究で実施したメタアナリシスにはいくつかの限界があった。まず、RCT はなかった。また、統合された結果はすべて観察研究やケースシリーズに基づいており、強いエビデンスを示すための比較対象がなかった。個々の研究の質は様々であり、アウトカムによって、確実性が低いと評価されるものもあり、バイアスが存在する可能性もある。従って、今回に報告された結果を慎重に取り扱わなければならない。GOL とプラセボや他の TNF- $\alpha$  阻害剤を比較した RCT が必要である。第二に、研究数が少なく、サンプルサイズも小さいため、統合された結果の精度に影響を与えている可能性がある。第三に、基礎疾患が一貫しておらず、メタアナリシスではコントロールできなかった。本研究の目的は基礎疾患に関係なく、NIU に対する GOL 治療の有効性を評価することであったが、基礎疾患が異なることで不均一性が生じる可能性がある。十分なデータが得られれば、基礎疾患のサブグループ解析を行うべきである。第四に、ほとんどの研究では、他の TNF- $\alpha$  阻害剤や局所および全身の副腎皮質ホルモンの併用による治療歴があった。この「キャリーオーバー」と「シナジー効果」は、有効性の結果に影響を与える可能性がある。最後に、年齢、ぶどう膜炎の種類、HLA 対立遺伝子、結果指標などの他の特性が、不均一性を引き起こす可能性がある。しかし、これらの要因をさらに分析するには十分なデータがない。今回の解析では、BCVA の報告間における測定方法や報告内容が異なっていたため、いくつかの研究が除外された。このことは、BCVA の評価にも影響を及ぼす可能性がある。TNF- $\alpha$  は炎症プロセスに重要な役割を果たしているため、ADA、INF、GOL などの阻害剤は複数の適応症に使用することができる。視力を脅かす疾患である NIU もその一つである。現在までに、ADA と INF がその治療に有効であることが証明されている。ADA は NIU 患者においてプラセボと比較して治療失敗のリスクをほぼ半減させることが示され、ADA 群における重篤な有害事象の発生リスクはプラセボ群の 2 倍であるという報告がある。INF の眼内炎症コントロールのプール比率は 95%、

重篤な有害事象については、過敏症が 2.6% (13/500 例)、重篤な感染症が 2.4% (12/500 例)、自己免疫疾患が 1.8% (9/500 例)、新生物が 0.6% (3/500 例) であり、重篤な副作用は認められなかったと報告されている。ただ比較試験が存在しないため、INF と ADA よりも有効或いは安全と結論することはできない。<sup>17,44)</sup> 検討した評価指標に対してもその優劣を単純に決めることはできないが、単純に数値だけ見ると INF, ADA は評価指標に対して高い数値を出していると思われる。<sup>17,44)</sup> その一方 GOL はマウス-ヒトキメラモノクローナル抗体製剤である INF と異なりヒト型抗ヒト TNF $\alpha$  モノクローナル抗体製剤であるため、製剤に対する抗体が比較的できにくいのではないかと考えられる。また ADA と比較するとその投与が 4 週に一回であるため、注射部位反応等の有害事象の頻度は少ないのではないかと考えられる。ただいずれの点についてもそれを評価している研究はない。またこれまでに報告された試験では、特定のタイプの患者が反応しなかったり、長期治療中に AE が発生したりすることが報告されており<sup>41,44-45)</sup>、INF や ADA とは異なる TNF- $\alpha$  阻害剤が求められている。その点からしても、INF や ADA と比較していずれかが優れているかというよりも、いずれの製剤も 100% 治療可能なものではない以上、既存のコルチコステロイドで治療しきれなかった患者が、INF や ADA を投与されており、さらにそのような状態で INF や ADA に効果がない場合の心境は想像に難くない。そのような場合に何某かの形で選択肢を提供することができるということに意義があると思われる。近年、CTLA4Ig (アバタセプト) 投与した関節リウマチによる強膜炎に GOL が有効であったという症例報告があり<sup>47)</sup>、NIU に対する GOL の有用性が注目されている。今回のメタアナリシスでは、GOL の NIU に対する有効性が証明された。前述のように、より多くのエビデンスを得るためには、質の高い RCT やより多くの臨床的アプローチが必要である。最近、TNF- $\alpha$  阻害剤を投与された NIU 患者が、感染後に COVID-19 に対する防御効果を示したとの報告があり、TNF- $\alpha$  阻害剤の興味深い適応の可能性が示唆されたが<sup>48)</sup>、今回のメタ分析の範囲外である。今後、NIU や COVID-19 感染症などの疾患を合併した NIU に対する GOL 治療についても注目したい。

結論として、GOL は NIU に対して、寛解、BCVA 及び CMT の改善、CS-sparing という点で有望な効果を示す可能性がある。しかし、今回のメタアナリシスでは上に示したような限界があるため、さらなるエビデンスが必要である。

## 第二章 非感染性ぶどう膜炎に対する tocilizumab の有効性

### 概要

【目的】 このシステマティックレビューとメタアナリシスでは、NIU に対する TCZ の有効性を評価することを目的とした。

【方法】 PubMed、Cochrane Library、ClinicalTrials データベースから 2021 年 8 月 31 日までのデータを取得した。主な評価指標は炎症の寛解とした。副次的な評価指標は、平均最良矯正視力(BCVA)、黄斑中心部(CMT)の厚さ、中心窩の厚さ(CFT)および全身性コルチコステロイドスペアリング効果(CS-sparing 効果)とした。選択基準には、ランダム化比較試験または観察研究(ケースシリーズを含む)、TCZ 単剤療法又はステロイドまたは他の非生物学的免疫抑制薬と併用して NIU の治療、評価指標は少なくとも 1 つを測定し、報告言語は英語に設定した。総説、症例報告、前臨床研究、灰色文献、および関連性のない研究は除外対象とした。効果量は、ランダム効果モデルを用いて統合した。バイアスのリスクを JBI Critical Appraisal ツールを用いて評価した。GRADEpro は、各結果の確実性を評価するために使用した。

【結果】 合計で、170 人の患者(68.8%が女性)の 11 のケースシリーズと 1 つの RCT が収集できた。寛解率(人数)は 66% (95%CI : 56–74%)であった。患者の視力は改善傾向であった -0.19 (95%CI : -0.37–0.01)。平均的な黄斑中心部の厚さ、中心窩の厚さの変化は -110.29  $\mu\text{m}$  (-195.16– -25.42)、-182.04  $\mu\text{m}$  (-350.56– -13.53)であった。統合された全身性コルチコステロイドの使用も有意な減少を示した。

【結論】 本研究の結果は、対照群がなく、サンプルサイズの制限、および多様な基礎疾患などの制限があったが、TCZ が NIU に対して効果的であることが示唆された。ただし、さらなる証拠と分析が必要であった。

## 目的

NIU に対する TCZ の有効性を評価することが目的である。

## 方法

第一章に準じて、TCZ について解析を行った。

## データソースと検索方法

PubMed、Cochrane Library、ClinicalTrials の各データベースで、開始から 2021 年 8 月 28 日までの文献検索を行った。主な検索キーワードは"tocilizumab"と"uveitis"である(Table S5 の詳細な検索ストラテジーを参照)。検索フィールドは、アブストラクトとタイトル内である。研究の選択はフローチャートにまとめた(Fig. 5)。



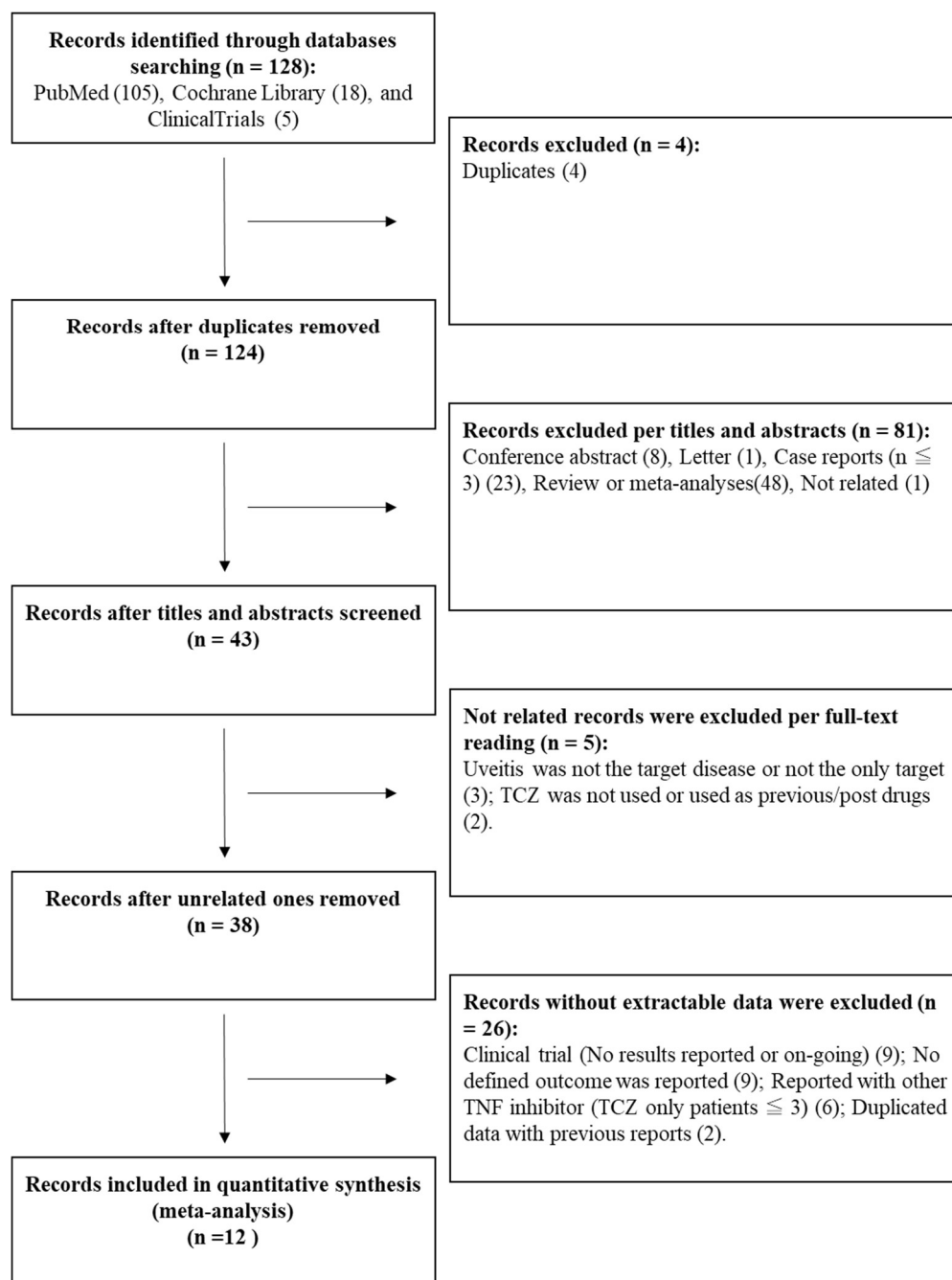


Fig. 5 研究選択のフロー図

## 研究デザインと介入方法

研究の組み入れ基準は、以下とした。

- (1) ランダム化比較試験(RCT)、またはコホート研究や症例対照研究、ケースシリーズ(3例以上)などの観察研究、
- (2) TCZ を用いた NIU の治療を、単剤またはステロイドや他の非生物学的免疫抑制剤と併用して報告した研究、
- (3) TCZ の有効性に関するアウトカム(下記有効性の評価指標に参照)のうち少なくとも 1 つを報告した研究。

患者の年齢、性別、地理的地域、民族、ヒト白血球抗原(HLA)対立遺伝子の種類、関連する疾患については制限を設けなかった。重複したデータや不完全なデータは除外した。学会抄録、レター、症例報告(3 例以下)、総説、前臨床研究、または関連性のない研究(キーワードでヒットしたが本質に関係がない研究や治療薬とアウトカムと本研究と異なる研究等を含む)も除外した。(Fig. 5)。

## 有効性の評価指標

有効性の主要評価項目は、TCZ 治療のフォローアップ期間中に、眼の炎症が寛解した患者数と眼の数とした。寛解とは、ぶどう膜炎の命名法の標準化に基づいて、眼球間の炎症が完全に制御されていること、ぶどう膜炎が不活発であることとした。副次評価項目は、ベースライン時と TCZ 治療終了時における BCVA、CMT、CS-sparing、中心窩の厚さ(CFT)の変化などとした。有効な BCVA 値は標準的なスネルレンチャートから得られたもので、LogMAR に変換することができた。CMT は、浮腫の有無にかかわらず、光干渉断層計を用いて測定した。CS-sparing 効果は、プレドニゾロンの平均 1 日投与量(mg)に換算して報告された、または換算できるものとした。

## 研究の選択とデータの抽出

第一章と同様に、適格性基準に基づいて研究を選択した。ベースライン情報については、対象となる研究の以下の特徴を抽出した。(1)著者(発表年)、(2)介入方法、(3)参加者のベースライン特性、(4)フォローアップ期間、(5)主な知見。

## 品質評価

第一章と同様に、JBI Critical Appraisal ツールに基づいて品質評価を行った (KO と YST)。さらに、GRADEpro Guideline Development Tool (GRADEpro GDT)<sup>27)</sup>を用いて、2 人の研究者 (KO と YZ) が別々にエビデンスの確実性を評価した。RCT は一例のみかつ AE 以外のデータを抽出できなかったため、Risk of Bias (ROB) ツールを使わなかった。

## データの統合と分析

第一章と同様に、データの統合は、R ソフトウェアの Meta (ver.4.18-2) および metafor (3.0-2) パッケージを用いて行った。メタアナリシスにはランダム効果モデルを用いた。

患者の寛解率と眼の炎症の寛解率について、比率と信頼区間 (CI) で統合した。連続データの CMT、全身性 CS-sparing、BCVA 値、CFT の変化は、平均差 (MD) と CI で統合した。異質性は  $I^2$  統計を用いて評価し、30%~60% を中程度の異質性、50%~90% を高い異質性とした。出版バイアスについては、ファネルプロットと Egger の回帰検定を用いて評価した。出版バイアスが存在する場合は、trim-and-fill 補正を行った。文献数が限られていたため、サブグループ解析とメタ回帰は行わなかった。

## 結果

### 研究の選択と特徴

最初の検索では、合計 128 件 (PubMed、105 件、Cochrane Library、18 件、ClinicalTrials、5 件) の文献が得られた。全文を検討した後、関連性のない 69 件の研究と、検索可能なデータがない 15 件の研究を除外した。最終的に、11 のケースシリーズと 1 RCT がこのメタアナリシスの対象となった<sup>19, 49-59)</sup>。(Fig. 5)

合計 170 名の患者 (68.8% が女性) が対象となった。平均経過観察期間は 6 カ月から 24 カ月である。基礎疾患は、AS、BD、RA、JIA、Vogt-Koyanagi-Harada 症候群、バードショット脈絡網膜炎、交感性眼炎、特発性汎静脈炎、点状脈絡膜炎などであった。(Table 2)

Table 2. 対象研究のベースライン特徴と主な結果

Study	Study Type	Ethnicity	Type of Non-Infectious Uveitis	No. of patients (affected eyes), F/M, disease
<b>Papo (2014)<sup>49)</sup></b>	Retrospective	NA	Severe and refractory non-infectious uveitis	8 (NA; at most 16), 4/4, birdshot chorioretinopathy (1), Behçet disease (1), idiopathic bilateral panuveitis (6)
<b>Deuter (2017)<sup>50)</sup></b>	Retrospective	NA	Non-infectious uveitis complicated by chronic ME in at least one eye	5 (8), 3/2, JIA (2) ankylosing spondylitis (1); rheumatoid arthritis (2).
<b>Silpa-archa (2016)<sup>19)</sup></b>	Retrospective	Caucasian: 8 Native Hawaiian: 1 Asian: 1	Severe non-infectious and refractory anterior, intermediate, posterior uveitis or panuveitis	10 (18) , 9/1, NA (this study only reported underlined diseases percentage of all the patients included uveitis, scleritis and orbital pseudotumour. No details for only uveitis).
<b>Tappeiner (2016)<sup>51)</sup></b>	Retrospective	NA	Chronic anterior uveitis	17 (30), 14/3, JIA-associated chronic anterior uveitis
<b>Calvo-Río (2017)<sup>52)</sup></b>	Retrospective; multicenter	NA	Uveitis was bilateral in 22 patients. Cystoid macular edema was present in 9 patients.	25(47), 21/4, JIA-associated uveitis

Study	Study Type	Ethnicity	Type of Non-Infectious Uveitis	No. of patients (affected eyes), F/M, disease
<b>Mesquida (2018)<sup>53)</sup></b>	Retrospective	NA	Refractory uveitis-related macular edema	12(16), 10/2, JIA associated, uveitis (6), birdshot chorioretinopathy (2), idiopathic panuveitis (2), sympathetic ophthalmia (1), ankylosing spondylitis (1)
<b>Sepah (2017)<sup>54)</sup></b>	RCT; multicenter	White: 31 Asian: 2 Hispanic or Latin: 2 African American: 2	Noninfectious intermediate uveitis (6), posterior uveitis (5), or panuveitis (26).	37, 22/15, Sarcoidosis (2), Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (2), Birdshot retinochoroidopathy (2), Punctate inner choroiditis (1), Behçet disease (1), Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (1), Idiopathic (28).
<b>Ozturk (2018)<sup>55)</sup></b>	Retrospective	NA	Refractory Behçet uveitis	5 (10), 3/2, Behçet uveitis
<b>Atienza-Mateo (2018)<sup>56)</sup></b>	Retrospective; multicenter	NA	Refractory uveitis associated with Behçet's disease	11(20), 4/7 BD-related uveitis

Study	Study Type	Ethnicity	Type of Non-Infectious Uveitis	No. of patients (affected eyes), F/M, disease
<b>Vegas-Revenge (2019)<sup>57)</sup></b>	Retrospective	NA	Refractory and Noninfectious Uveitic Cystoid Macular Edema panuveitis: 9 anterior uveitis: 7, posterior uveitis: 5, intermediate uveitis: 4.	25 (49), 17/8, JIA (9), Behçet disease (7), birdshot retinochoroidopathy (4), idiopathic (4), sarcoidosis (1).
<b>Wennink (2021)<sup>58)</sup></b>	Retrospective	NA	Bilateral refractory idiopathic IU: 5 panuveitis: 2	7, (3/4)
<b>Maleki (2021)<sup>59)</sup></b>	Retrospective	NA	Types of uveitis included anterior uveitis (14 eyes) and intermediate uveitis (4 eyes). FA showed papillitis in 5 eyes and vasculitis in 9 eyes and OCT demonstrated CME in 4 eyes of three patients and ERM in both eyes of another patient.	8(14), 7/1, JIA associated uveitis.

Study	HLA-alleles	Age	Drug dose	Length of follow-up (months)
<b>Papo (2014)<sup>49)</sup></b>	NA	median (IQR): 41 (31–47)	8mg/kg/4 weeks, intravenously	8 (Range: 6–25)
<b>Deuter (2017)<sup>50)</sup></b>	NA	42.6 (Range: 23-57)	8mg/kg/4 weeks, intravenously, infused for 1 hour	16.8 (Range: 4-35)
<b>Silpa-archa (2016)<sup>19)</sup></b>	NA	34.10 ± 13.41 (Range: 14–58)	an initial dose of 4 or 8 mg/kg every 2 or 4 weeks, intravenously, infused for 1 hour	11.8 ± 10.3 (Range: 2–32)
<b>Tappeiner (2016)<sup>51)</sup></b>	(HLA-B27) Positive: 2 Negative: 15	15.3 ± 6.9 (Range: 7–30)	8mg/kg/4 weeks, intravenously	8.5
<b>Calvo-Río (2017)<sup>52)</sup></b>	(HLA-B27) Positive: 1 Negative: 24	18.5 ± 8.3	8mg/kg/4 weeks, intravenously (n = 21), 8mg/kg/2 weeks, intravenously (n = 2), or 8mg/kg/8 weeks, intravenously (n = 1), or 2.9 mg/kg subcutaneously every week (n = 1).	6 months (24 patients); 3 months (remained patients discontinued due to AE)
<b>Mesquida (2018)<sup>53)</sup></b>	NA	34.6 (Range: 15–62)	The TCZ dosage regimen was 8 mg/kg IV every 4 weeks.	24
<b>Sepah (2017)<sup>54)</sup></b>	NA	43 ± 17.0 (Range: 18–85)	18 patients were randomized to Group 1 (4 mg/kg) and 19 patients were randomized to Group 2 (8 mg/kg).	months 6–12, not reported in this manuscript
<b>Ozturk (2018)<sup>55)</sup></b>	NA	25.4 ± 3.05 (Range: 21–29)	8mg/kg/monthly	10.6 ± 5.77 (Range: 5- 19)
<b>Atienza-Mateo (2018)<sup>56)</sup></b>	(HLA-B51) Positive: 10 Negative: 1	35 (Range: 22–50)	8 mg/kg/i.v./4 weeks (n = 10) or 162 mg/s.c./week (n = 1).	9.5 ± 8.05 (Range: 1-24)

Study	HLA-alleles	Age	Drug dose	Length of follow-up (months)
<b>Vegas-Revenga (2019)<sup>57)</sup></b>	NA	33.6 ± 18.9	A standard 1-hour intravenous infusion of 8 mg/kg TCZ was given to 23 of 25 patients at 4-week intervals. One patient with JIA received an intravenous infusion of 8 mg/kg every 2 weeks, and the patient with sarcoidosis was treated with 162 mg (sc)/week.	12.7 ± 8.34
<b>Wennink (2021)<sup>58)</sup></b>	NA	6.4 ± 2.82 (Range: 3-11) age at diagnosis	8 mg/kg monthly	≥ 6
<b>Maleki (2021)<sup>59)</sup></b>	(HLA-B27) Positive: 0 Negative: 4 NA: 4	16.8 ± 11.2 (Range: 7–40)	IV-TCZ: 8 mg/kg monthly; SC-TCZ: 162 mg weekly.	28.6 ± 24.6



Study	Study Type	Ethnicity	Type of Non-Infectious Uveitis	Remission (No of patients, eyes)	CMT ( $\mu\text{m}$ )
<b>Papo (2014)<sup>49)</sup></b>	Retrospective	NA	Severe and refractory non- infectious uveitis	6 (NA; at least 6)	NA
<b>Deuter (2017)<sup>50)</sup></b>	Retrospective	NA	Non-infectious uveitis complicated by chronic ME in at least one eye	4 (5) (ME)	NA
<b>Silpa-archa (2016)<sup>19)</sup></b>	Retrospective	Caucasian: 8 Native Hawaiian: 1 Asian: 1	Severe non-infectious and refractory anterior, intermediate, posterior uveitis or panuveitis	5 (NA; at least 5)	NA
<b>Tappeiner (2016)<sup>51)</sup></b>	Retrospective	NA	Chronic anterior uveitis	10 (NA; at least 16 eyes)	NA
<b>Calvo-Río (2017)<sup>52)</sup></b>	Retrospective; multicenter	NA	Uveitis was bilateral in 22 patients. Cystoid macular edema was present in 9 patients.	19 (NA; at least 34 eyes)	Baseline $401.7 \pm 86.8$ Month 6 $259.1 \pm 39.5$ ( $p = 0.012$ ) Month 12 $252.5 \pm 30.1$ ( $p = 0.027$ ).
<b>Mesquida (2018)<sup>53)</sup></b>	Retrospective	NA	Refractory uveitis-related macular edema	12 (16) (ME)	NA
<b>Sepah (2017)<sup>54)</sup></b>	RCT; multicenter	White: 31 Asian: 2 Hispanic or Latin: 2	Noninfectious intermediate uveitis (6), posterior uveitis (5), or panuveitis (26).	NA	Mean change: $-83.88 \pm 136.1 \mu\text{m}$

Study	Study Type	Ethnicity	Type of Non-Infectious Uveitis	Remission (No of patients, eyes)	CMT ( $\mu\text{m}$ )
		African American: 2			
<b>Ozturk (2018)<sup>55)</sup></b>	Retrospective	NA	Refractory Behçet uveitis	NA	Baseline: $324.7 \pm 36.6 \mu\text{m}$ EOF: $280.2 \pm 34.1 \mu\text{m}$
<b>Atienza-Mateo (2018)<sup>56)</sup></b>	Retrospective; multicenter	NA	Refractory uveitis associated with Behçet's disease	8 (NA; at least 8 eyes)	No Mean and SD The median (IQR) Baseline: 356 (260–398) EOF: 241.5 (235–243) ( $p < 0.01$ ).
<b>Vegas-Revenge (2019)<sup>57)</sup></b>	Retrospective	NA	Refractory and Noninfectious Uveitic Cystoid Macular Edema panuveitis: 9 anterior uveitis: 7, posterior uveitis: 5, intermediate uveitis: 4.	14 (NA; at least 27)	Baseline $415.7 \pm 177.2$ 12 months $259.1 \pm 499.5$ ( $p = .00009$ )
<b>Wennink (2021)<sup>58)</sup></b>	Retrospective	NA	Bilateral refractory idiopathic IU: 5 panuveitis: 2	NA	Baseline 321 (314–384) 6 months 295 (255–312) ( $p = .043$ )
<b>Maleki (2021)<sup>59)</sup></b>	Retrospective	NA	Types of uveitis included anterior uveitis (14 eyes) and intermediate uveitis (4 eyes). FA showed papillitis in 5 eyes	5 (8)	NA

Study	Study Type	Ethnicity	Type of Non-Infectious Uveitis	Remission (No of patients, eyes)	CMT (μm)
			and vasculitis in 9 eyes and OCT demonstrated CME in 4 eyes of three patients and ERM in both eyes of another patient.		

Study	Systemic steroid amount (mg/day)	Central foveal thickness (CFT) ( $\mu\text{m}$ )	Visual Acuity (LogMAR)	AEs	Supported by pharmaceutical companies or not
<b>Papo (2014)</b> <sup>49)</sup>	Baseline: $18.1 \pm 8.11$ EOF: $16.6 \pm 17.7$	NA	Baseline $0.71 \pm 0.75$ EOF $0.61 \pm 0.77$ Improved: 4 patients Stable: 4 patients.	Bronchitis (1) , Grade 1 leukopenia (1), Thrombocytopenia (1).	Not reported.
<b>Deuter (2017)</b> <sup>50)</sup>	NA	Baseline: $678 \pm 127$ EOF: $379 \pm 233$	Baseline $0.71 \pm 0.53$ EOF $0.63 \pm 0.44$ Improved: 3 patients (3 eyes), Stable: 3 patients (3 eyes), Worsened: 2 patients (2 eyes).	Thrombophlebitis at the infusion site (1). Common cold on two occasions (1). No severe drug-related side effects.	No, but yes for other work
<b>Silpa-archa (2016)</b> <sup>19)</sup>	NA	NA	No data for Uveitis only. Baseline $0.30 \pm 0.50$ (28 eyes) Month 6 $0.27 \pm 5.00$ (20 eyes) Month 9 $0.36 \pm 0.51$ (14 eyes) Month 12 $0.19 \pm 0.25$ (7 eyes).	No data for Uvietis only. Serious side effects including neutropenia, unacceptable dizziness and nausea, severe angioedema and severe abdominal pain: (4). Minor side effects including chest tightness, fatigue, nausea and blisters on the hands and limbs: (4).	Not reported.
<b>Tappeiner (2016)</b> <sup>51)</sup>	NA (No Mean and SD) Systemic corticosteroids or immunosuppressives could be	NA	Baseline $0.59 \pm 0.72$ EOF $0.60 \pm 0.69$ ( $p = 0.84$ ). Improved: 2 patients.	No AEs	Not reported.

Study	Systemic steroid amount (mg/day)	Central foveal thickness (CFT) (μm)	Visual Acuity (LogMAR)	AEs	Supported by pharmaceutical companies or not
	spared in 7 patients. Baseline, mean dosage 3.0 mg/day (range 0–20) in 14 patients.				
<b>Calvo-Río (2017)<sup>52)</sup></b>	NA (No Mean and SD) Prednisone (or equivalent) Baseline 10 mg (IQR 0–20) Month 6 2.5 mg (IQR 0–5) Month 12 0 mg (IQR 0–5) (p = 0.001 for both comparisons)	NA	Not used due to unclear unit. Baseline $0.64 \pm 0.32$ (Snellen chart score $12.8 \pm 6.4/20$ ) Month 6 $0.56 \pm 0.35$ (Snellen chart score $11.2 \pm 7.0/20$ ) (P < 0.01) Month 12 $0.61 \pm 0.34$ (Snellen chart score $12.2 \pm 6.8/20$ ) (P < 0.01 versus baseline). The following explanation is unclear. For best-corrected visual acuity, 20/20 vision (normal vision) is expressed as 1.0, and 0/20 vision is expressed as 0.0. Values are the mean.	Severe autoimmune thrombocytopenia (1), Pneumonia, autoimmune anemia and thrombocytopenia (1), Viral conjunctivitis and bullous impetigo (1).	No, but yes for other work

Study	Systemic steroid amount (mg/day)	Central foveal thickness (CFT) (μm)	Visual Acuity (LogMAR)	AEs	Supported by pharmaceutical companies or not
<b>Mesquida (2018)<sup>53)</sup></b>	NA	Baseline: 516 ± 55, Month 12: 274 ± 13 (p = 0.0004), Month 24: 274 ± 14 (p = 0.00039).	Baseline 0.78 ± 0.18 (Snellen 20/120 ± 20/30) Month 12 0.42 ± 0.17 (20/52 ± 20/30) (p = 0.0001) Month 24 0.40 ± 0.17 (20/50 ± 20/30) (p = 0.0002).	Grade 1 neutropenia (1), Community-acquired pneumonia (1).	Not reported.
<b>Sepah (2017)<sup>54)</sup></b>	NA (No Mean and SD)	No	NA for LogMAR (Baseline: EDTRS Letters) 4mg/kg 34.28 ± 15.39 8mg/kg 41.11 ± 14.98 (p = 0.18) Mean change in BCVA Month 6 +8.22 ± 11.83 (p < .01). Group 1: 10.9 ± 14.6 Group 2: 5.5 ± 7.8.	Low absolute neutrophil counts (ANC) (2), Intraocular pressure (IOP) (3)	No, but yes for other work
<b>Ozturk (2018)<sup>55)</sup></b>	NA (No Clear Statement of the amount of CS at the onset of TCZ for some patients) Medications that were continued concurrently with TCZ included	NA	Baseline 0.19 ± 0.21 EOF 0.13 ± 0.15	A slight elevation of the total cholesterol level (1).	No, but yes for other work

Study	Systemic steroid amount (mg/day)	Central foveal thickness (CFT) (μm)	Visual Acuity (LogMAR)	AEs	Supported by pharmaceutical companies or not
	oral CS (5 mg/day) in three patients.				
<b>Atienza-Mateo (2018)<sup>56)</sup></b>	No Mean and SD Prednisone dose ( the median IQR) Baseline 30 (IQR: 20–30) EOF 0 (0–5) (p = 0.005) EOF: 0 (8 patients), 5 (3 patients); no detailed amount at baseline.	NA	NA	Severe infusion reaction (1), Arthritis impairment (1).	No, but yes for other work
<b>Vegas-Revenge (2019)<sup>57)</sup></b>	(Dose of prednisone) Baseline 15.9 ± 13.6 Month 12 3.1 ± 2.3 (p = .002)	NA	NA for LogMAR Baseline 0.39 ± 0.31 12 months 0.54 ± 0.33 (p = .0002).	Nausea (1), Viral conjunctivitis and bullous impetigo (1).	No, but yes for other work
<b>Wennink (2021)<sup>58)</sup></b>	Baseline 8.2 ± 10.5 Month 12 2.1 ± 4.7	NA	NA for mean and sd Baseline 0.15 (0.00–0.22) 6 months 0.05 (–0.08–0.22) (p = 0.786) 12 months 0.02 (0.00–0.30) (p = 0.5) BCVA improved in five eyes and	NA	No

Study	Systemic steroid amount (mg/day)	Central foveal thickness (CFT) (μm)	Visual Acuity (LogMAR)	AEs	Supported by pharmaceutical companies or not
			worsened in one eye due to cataract.		
<b>Maleki (2021)<sup>59)</sup></b>	NA (No Mean and SD)	Baseline: 320 ± 57.6, EOF: 280 ± 16.5.	Baseline: 0.69 ± 0.88 Last visit 0.51 ± 0.55.	NA	No, but yes for other work

AE:有害事象、CMT: 黄斑中心部の厚さ、JIA:若年性特発性関節



## 選択された論文におけるバイアスの危険性

対象とした研究のほとんどは、前向きまたは後ろ向きのケースシリーズであった。JBI の Critical Appraisal ツールを用いてバイアスのリスクを評価した。その結果、すべての研究は、バイアスのリスクについて何らかの懸念があった。ほとんどが明確な報告がなく、評価が不明確であった(Table S6)。また、どの研究も製薬会社の支援を受けていなかった(Table 2)。

## メタアナリシスの結果

### 患者の寛解率と眼の炎症

統合された患者人数の寛解率(寛解率(人数))と眼の数の寛解率(寛解率(眼数))は、それぞれ 66% (95%CI : 56~74%)と 54% (42~65%)であった。異質性については、寛解率(人数)と寛解率(眼数)のそれぞれ  $I^2=0\%$ と 59%であった(Figs. 6a-6b)。Egger の検定では、出版バイアスの存在は示されなかった(寛解率(人数):  $t=2.15, p=0.07$ 、寛解率(眼数):  $t=0.21, p=0.84$ ) (Figs. 7a-7b)。

a

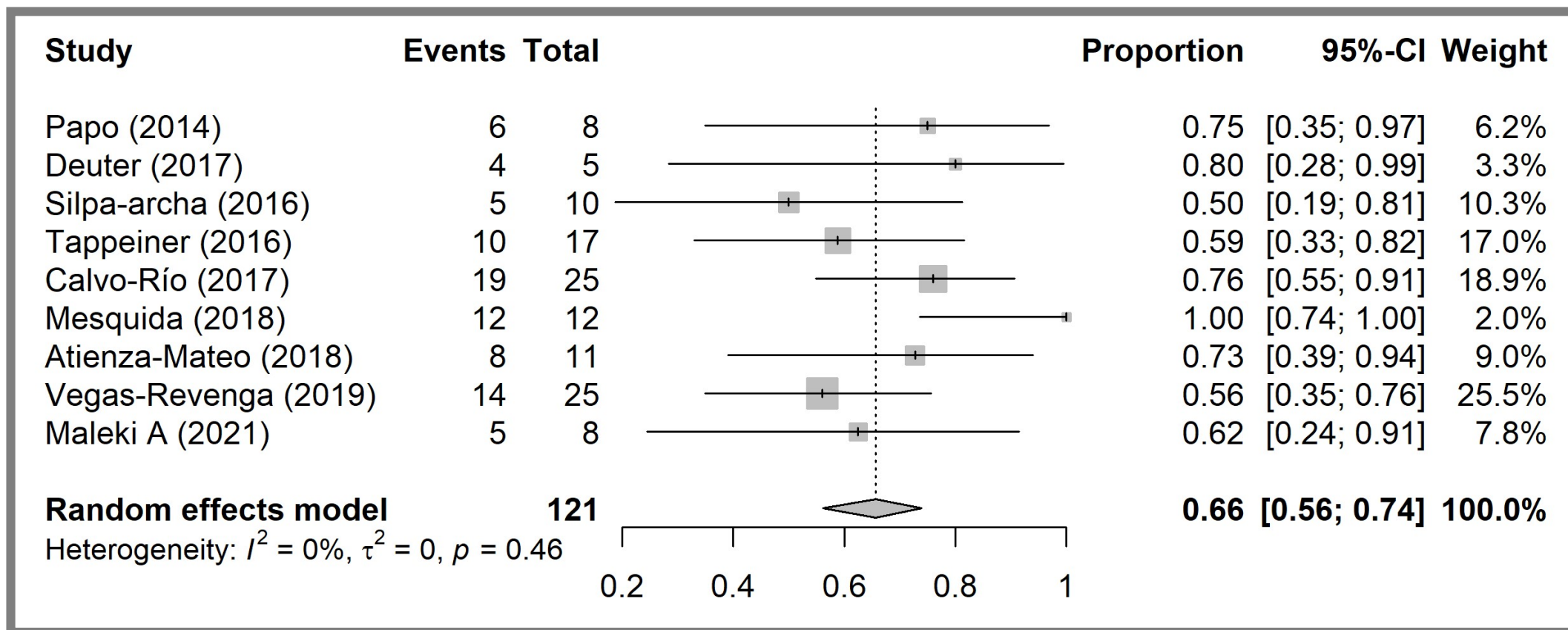


Fig. 6 a) 患者の寛解率のフォレストプロット。

統合された患者人数の寛解率(寛解率(人数))は、66%(95%CI : 56~74%)であった。異質性については、寛解率(人数)  $I^2 = 0\%$ であった。

b

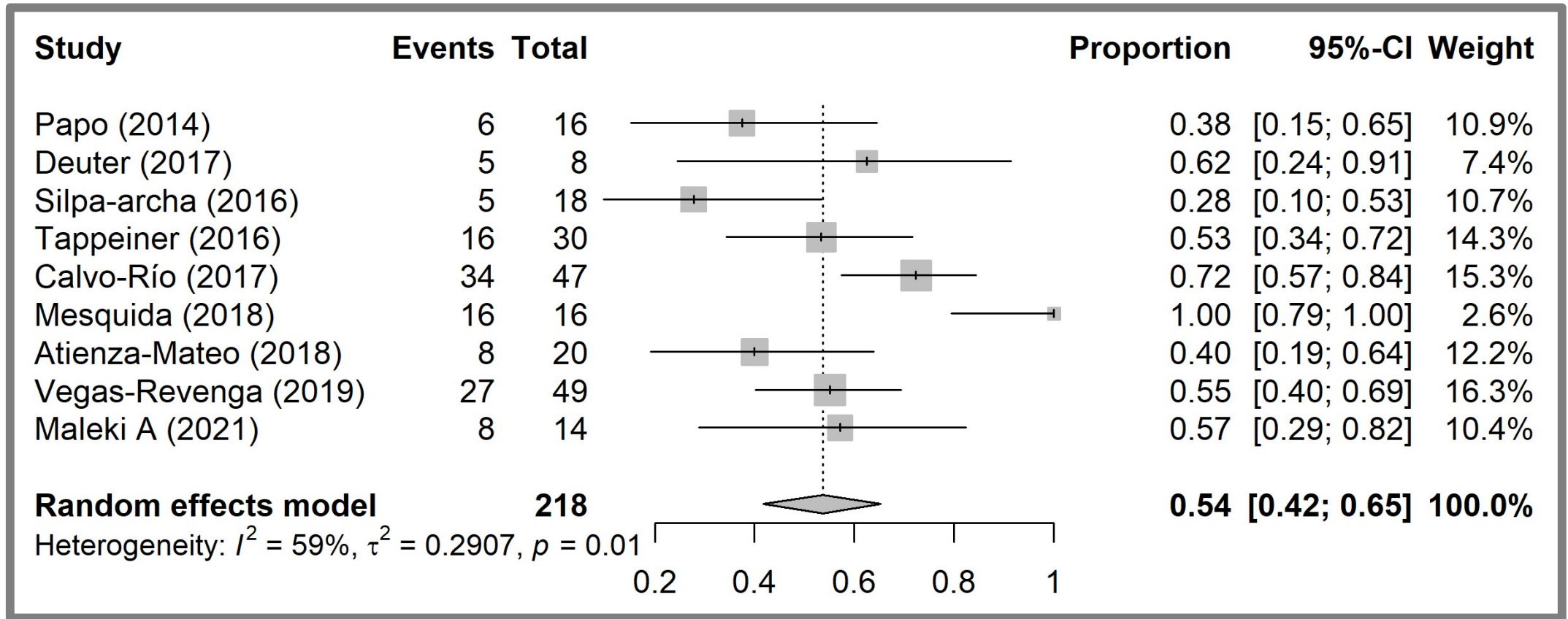


Fig. 6 b) 目の炎症の寛解率のフォレストプロット。

統合された患者の眼の数の寛解率(寛解率(眼数))は、54%(42~65%)であった。異質性については、寛解率(眼数)59%であった。

C

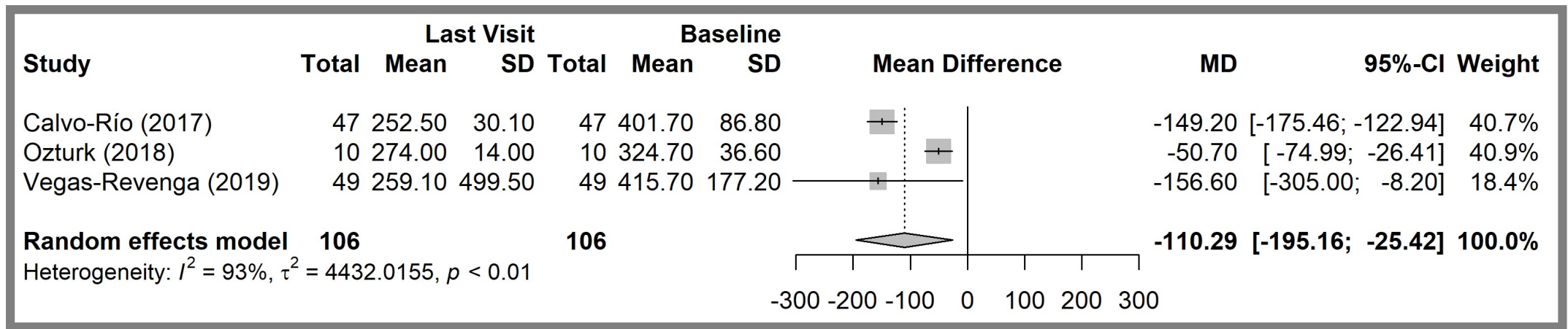


Fig. 6 c) 黄斑中心部厚さの変化のフォレストプロット。

統合された CMT の MD は  $-110.29 \mu\text{m}$  (95%CI :  $-195.16 \sim -25.42$ ) であった。高い異質性 ( $I^2 = 93\%$ ) が認められたが、出版バイアスは検出されなかった ( $t = 0.22$ ,  $p = 0.86$ ) (Fig. 7c)

d

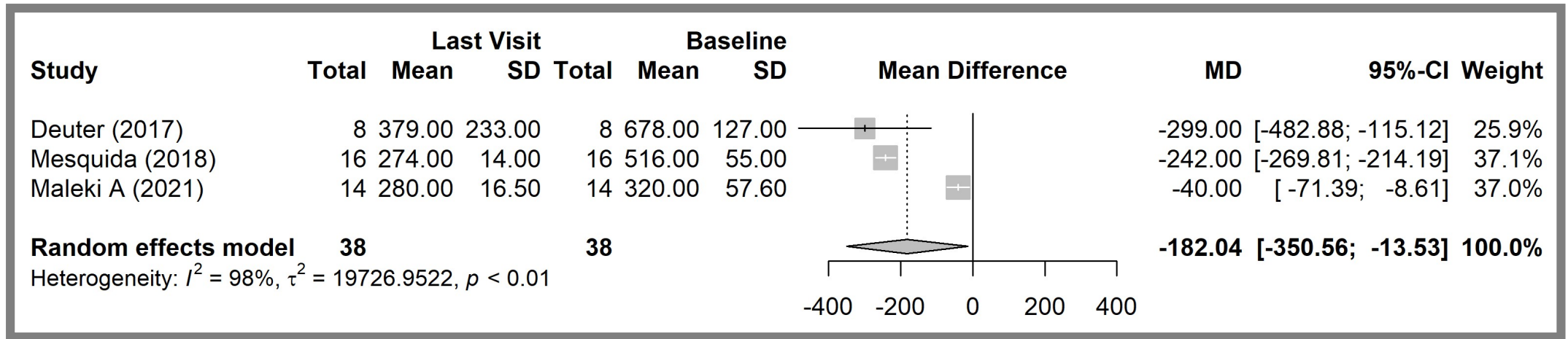


Fig. 6 d) 中心窩の厚さの変化のフォレストプロット。

統合された CFT の MD は  $-182.04 \mu\text{m}$  (95%CI :  $-350.56 \sim -13.53$ ) であった。高い異質性 ( $I^2 = 98\%$ ) が認められたが、出版バイアスは検出されなかった ( $t = 0.22$ ,  $p = 0.86$ ) (Fig. 7d)。

e

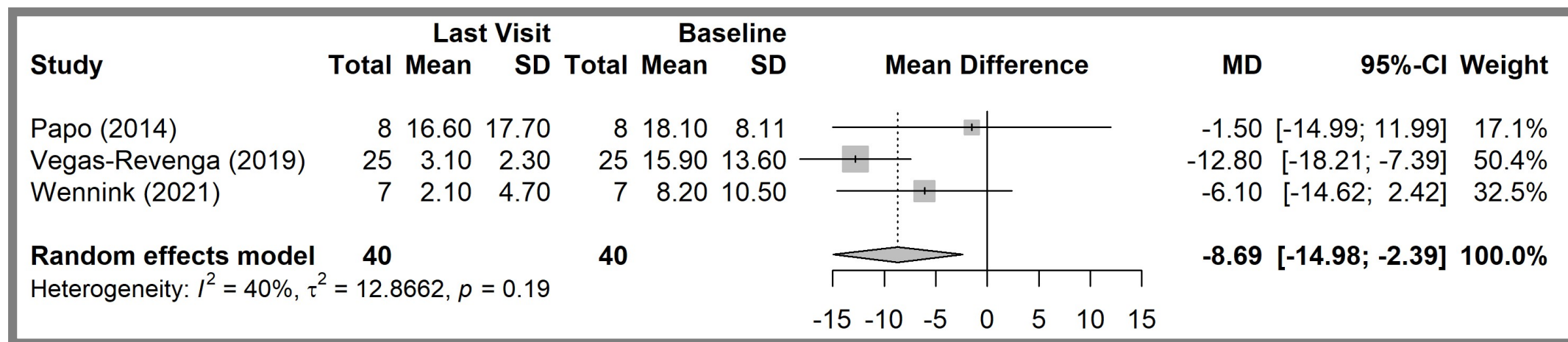


Fig. 6 e) 全身のCS 効果の変化のフォレストプロット。

統合したCS 残存量(プレドニゾン当量)のMD は-869 mg/day(95% CI: -14.98 to -2.39;  $I^2 = 40\%$ )であり、出版バイアスは検出されなかった( $t = 4.07$ ,  $p = 0.15$ )(Fig. 7e)。

f

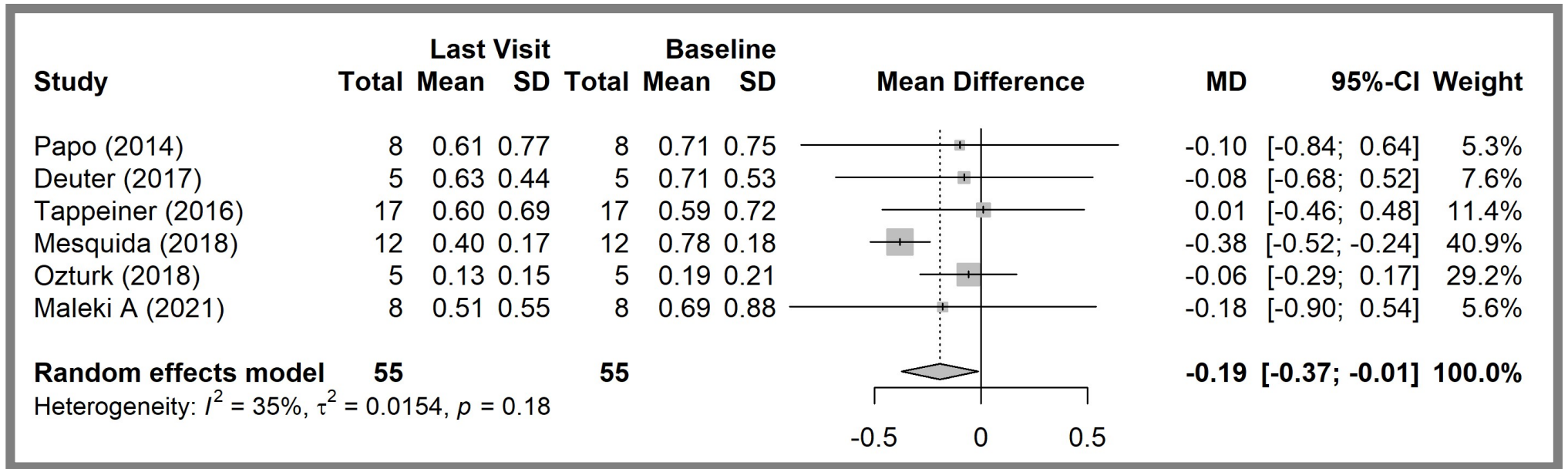


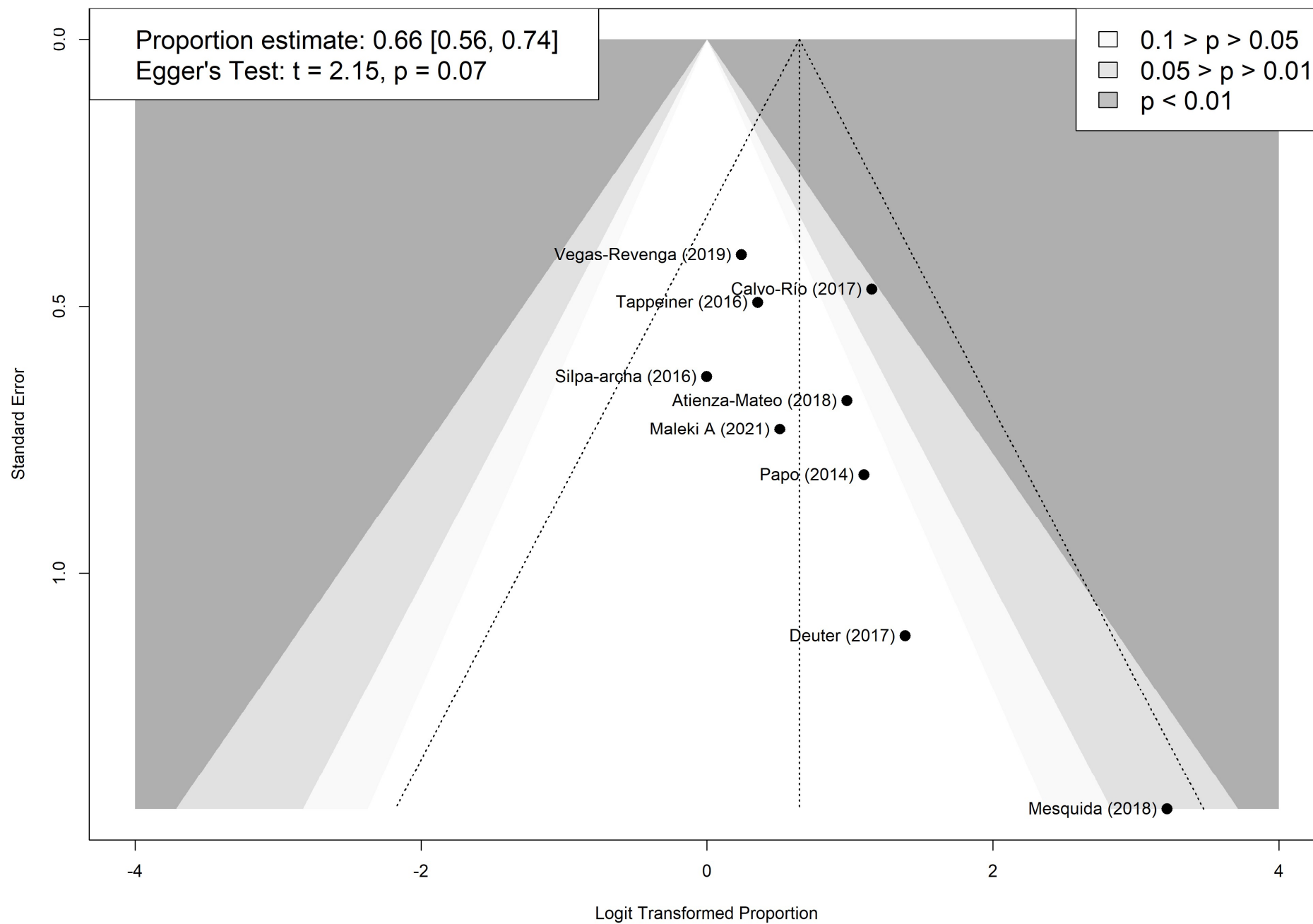
Fig. 6 f) BCVA の変化のフォレストプロット。

統合された BCVA の MD 値は-0.19 (95%CI : -0.37-0.01)であった。

Fig. 6 a) 患者の寛解率、b) 目の炎症の寛解率、c) 黄斑中心部厚さの変化、d) 中心窩の厚さの変化、e) 全身の CS 効果の変化、f) BCVA の変化のフォレストプロット。

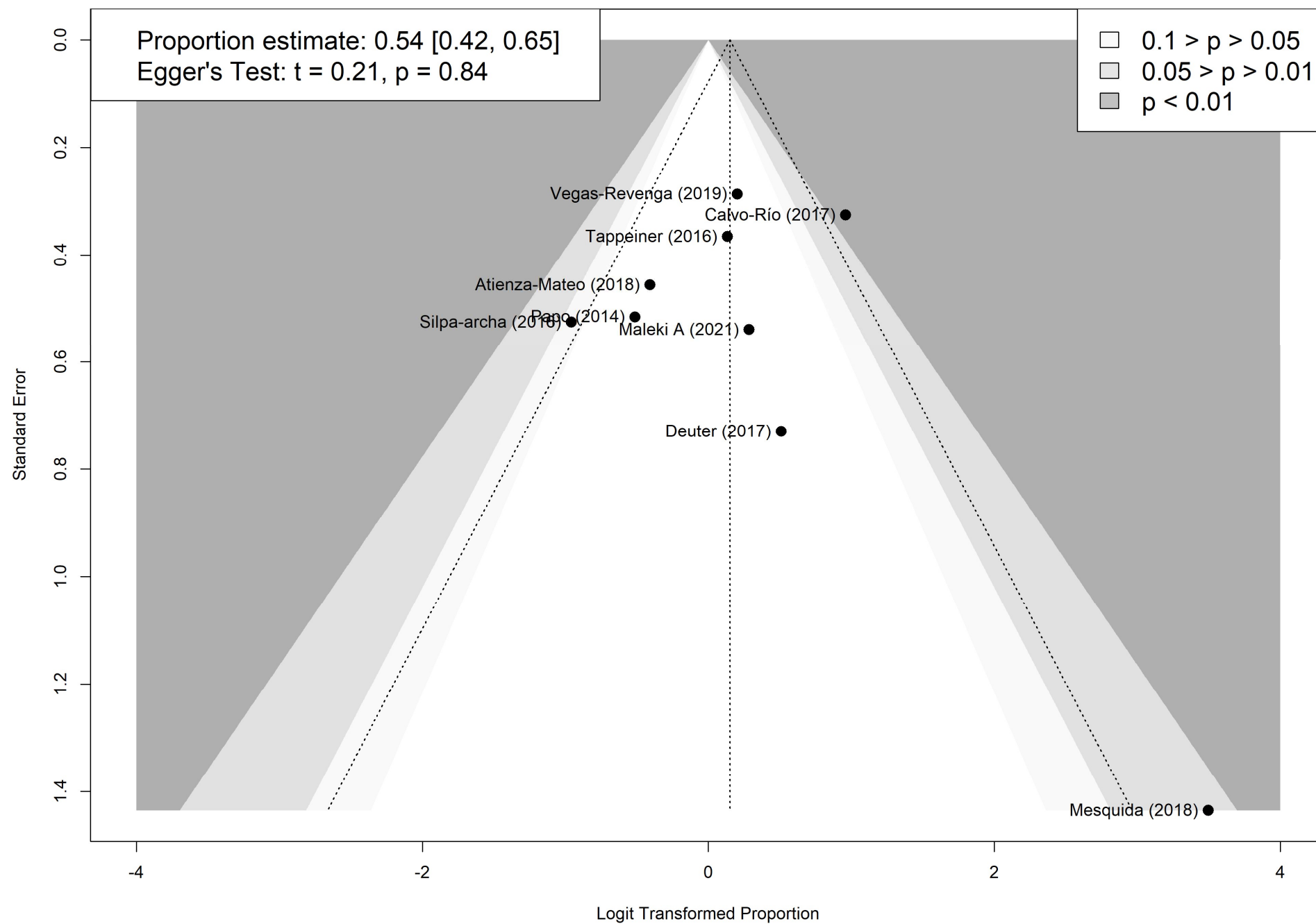


a

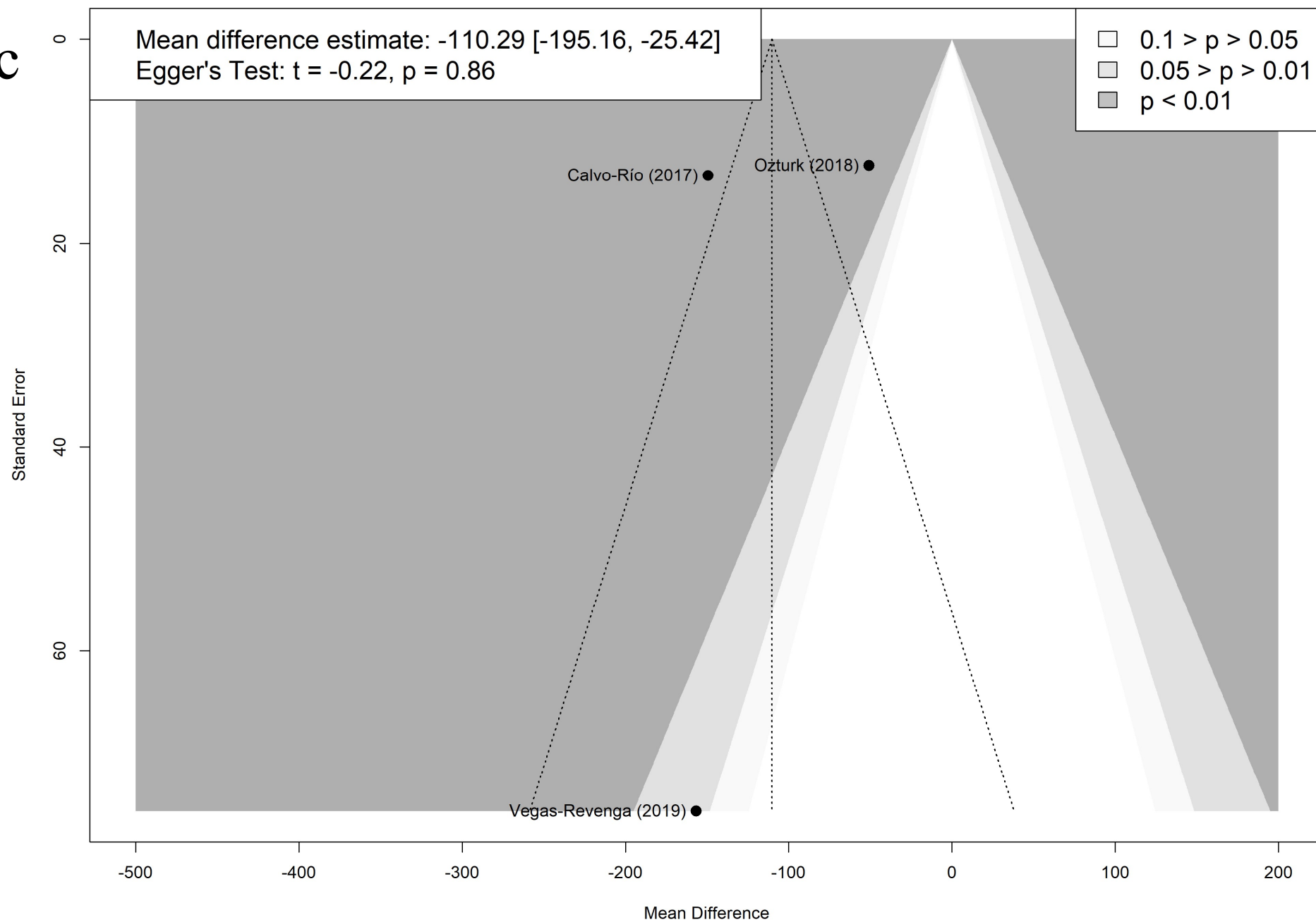




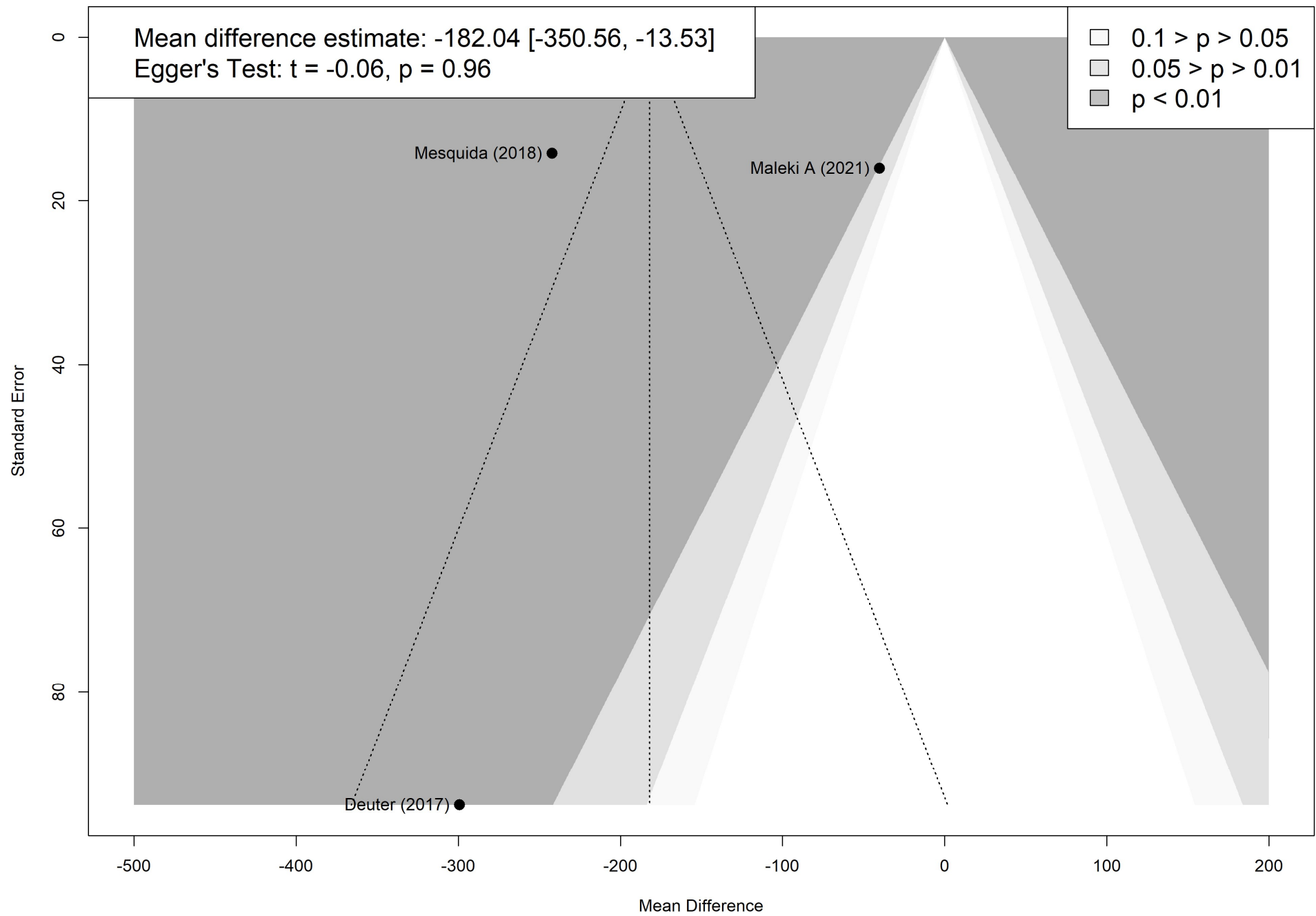
b



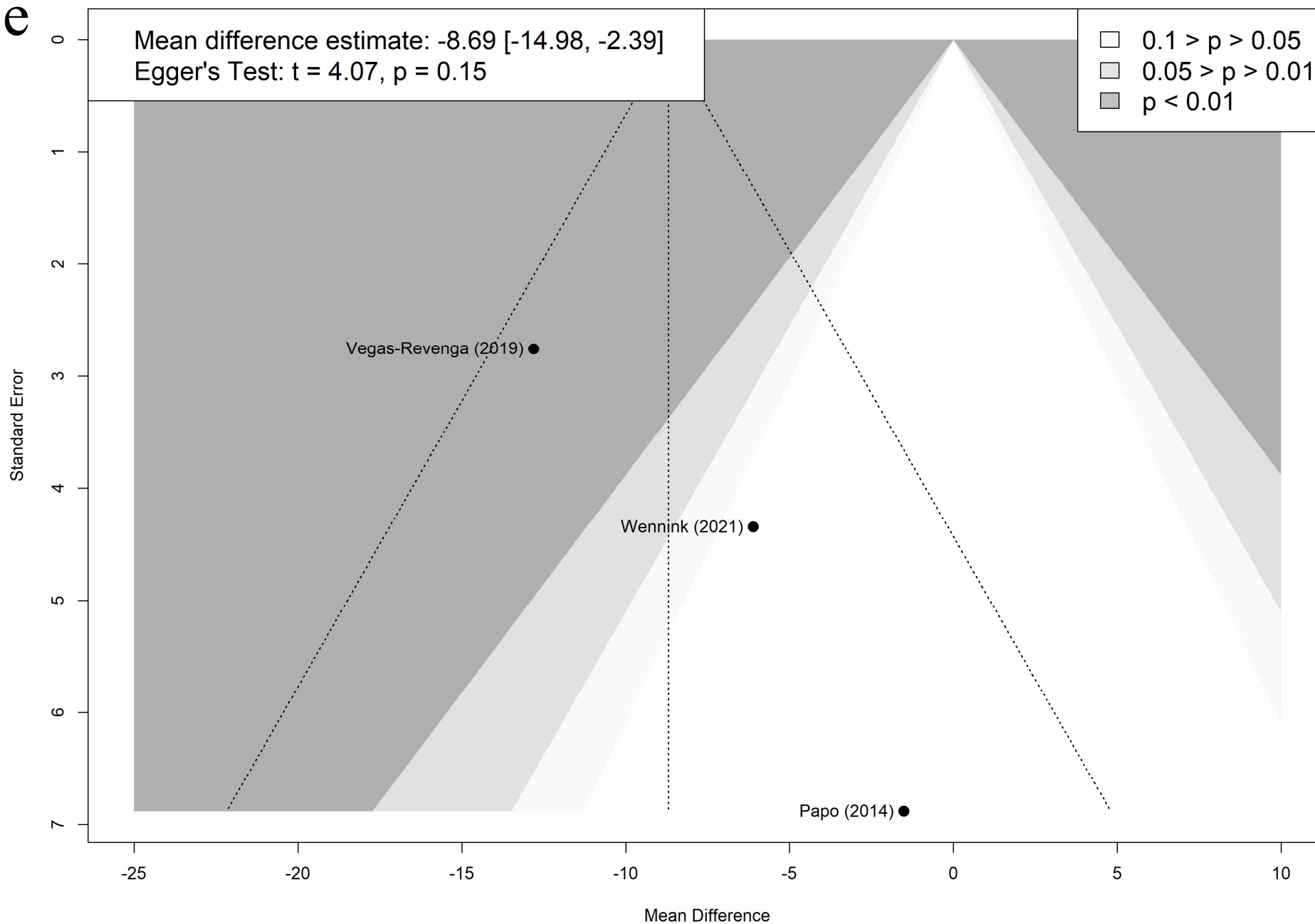
C



d



e



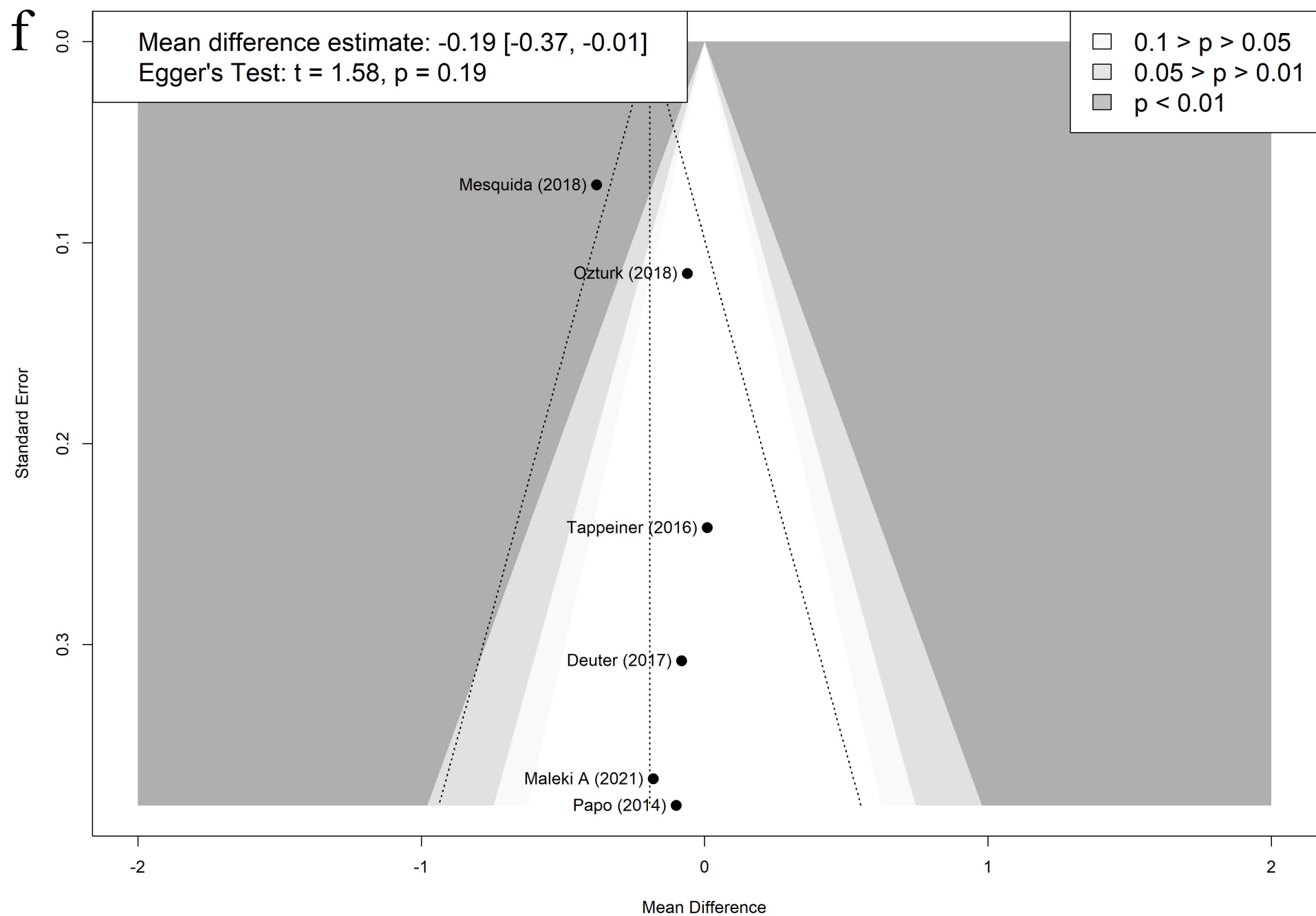


Fig. 7 a) 患者の寛解率、b) 目の炎症の寛解率、c) 黄斑中心部厚さの変化、d) 中心窩の厚さの変化、e) 全身のCS 効果の変化、f) BCVA の変化のファネルプロット。

## 黄斑中心部の厚さ(CMT)の変化、中心窩の厚さ(CFT)の変化と全身性のコルチコステロイドスペアリング (CS-sparing) 効果について

統合された CMT の MD は  $-110.29 \mu\text{m}$  (95%CI:  $-195.16 \sim -25.42$ )であった(Fig. 6c)。高い異質性( $I^2=93\%$ )が認められたが、出版バイアスは検出されなかった( $t=0.22, p=0.86$ ) (Fig. 7c)。統合された CFT の MD は  $-182.04 \mu\text{m}$  (95%CI:  $-350.56 \sim -13.53$ )であった(Fig. 6d)。高い異質性( $I^2=98\%$ )が認められたが、出版バイアスは検出されなかった( $t=0.22, p=0.86$ ) (Fig. 7d)。CFT と CMT の高い異質性はそれぞれの研究の測定時期が異なることが起因の一つと考えられる。統合した CS 残存量(プレドニゾロン当量)の MD は  $-869 \text{ mg/day}$  (95% CI:  $-14.98 \text{ to } -2.39$ ;  $I^2=40\%$ )であり (Fig. 6e)、出版バイアスは検出されなかった( $t=4.07, p=0.15$ ) (Fig. 7e)。

## 最良矯正視力(BCVA)の変化について

統合された BCVA の MD 値は  $-0.19$  (95%CI:  $-0.37-0.01$ )であった(Fig. 6f)。第一章の GOL の結果と違い、TCZ の場合、多くの BCVA は LogMAR 単位で報告されたため、統合することができた。TCZ の投与前後の比較で、有意な差が認められたが、視力改善の効果量は小さかった。明らかな出版バイアス( $t=1.58, p=0.19$ )は検出されなかった(Fig. 7f)。

## 安全性

選択された試験で報告された安全性情報は Table 2 にまとめた。重篤な副作用としては、肺炎、重度の眩暈や吐き気、血管浮腫、腹痛などが報告された。さらに、血球(白血球、血小板、好中球)減少症と眼圧上昇も見られた。その他、ウイルス性結膜炎および水疱性膿疱疹、胸の圧迫感、倦怠感、注射部位反応、風邪、関節炎障害、総コレステロール値上昇などがみられた。

## エビデンスの質

GRADEpro GDT により評価された有効性の質を Table S7 に示す。コルチコステロイドスペアリング(CS-sparing)効果と CMT については確実性が高いと評価され、寛解(眼数)については確実性が低いと評価された。その他の結果は中程度の確実性と評価された。

## 考察

本章は、TCZ の NIU に対する有効性をメタアナリシスで評価した。その結果、TCZ 治療を受けた患者は 66% の寛解が得られた。また TCZ 投与による、CMT と CFT の低下が確認され TCZ による浮腫の抑制効果が確認された。視力は有意に改善されることが確認できたが、効果量が小さかった。全身性コルチコステロイドの使用量も有意に減少しており、第一章の GOL と同様に、TCZ もコルチコステロイド関連の AE の回避に役立つ可能性がある。

選択された試験から報告された AE と TCZ の添付文書に記載されている副作用を比較すると、NIU への適応時に出現している AE の多くは、TCZ の既存の適応でも引き起こすものと判断できる。例えば、添付文書には、コレステロールの増加 (4.9%)、白血球減少 (4.5%)、肺炎 (3.3%)、血小板減少 (2.1%)、好中球減少 (1.6%)、腹痛、上気道感染 (> 1%)、若年性関節炎増悪、結膜炎、水疱、眩暈、浮腫、胸痛、胸部不快感、倦怠感、注射部位反応 (1% 未満)、嘔気などが掲載されている<sup>60)</sup>。TCZ の NIU への応用における安全性を評価するのに、より詳細な分析が必要となるが、既存の適応で引き起こす副作用と大きく乖離することは見当たらなかった。しかし、NIU に適応する時、眼圧上昇の報告があった。原疾患の増悪の可能性もあり、副作用と断定しきれないが、今後の臨床研究や適応外使用する際に、注意すべきと考えられる。

これらのメタアナリシスにはいくつかの限界があった。まず、用量比較の RCT は 1 報告があったが、今回の注目した指標に関しては、依然として対照群がない状態であった。そのため、統合された結果には、強いエビデンスを示すための比較対象がなかった。GOL と同様 TCZ でも、プラセボや他の TNF- $\alpha$  阻害剤を比較した RCT が必要である。第二に、研究数が少なく、サンプルサイズも小さいため、統合された結果の精度に影響を与えている可能性がある。第三に、基礎疾患が一貫しておらず、メタアナリシスではコントロールできなかった。本研究の目的は基礎疾患に関係なく、NIU に対する TCZ 治療の有効性を評価することであったが、基礎疾患が異なることで不均一性が生じる可能性がある。十分なデータが得られれば、基礎疾患のサブグループ解析を行うべきである。第四に、ほとんどの研究では、他の TNF- $\alpha$  阻害剤や局所および全身の副腎皮質ホルモンの併用による治療歴があった。この「キャリアオーバー」と「シナジー効果」は、有効性の結果に影響を与える可能性がある。最後に、年齢、ぶどう膜炎の種類、HLA 対立遺伝子、結果指標などの他の特性が、不均一性を引き起こす可能性がある。しかし、これらの要因をさらに分析するには十分なデータがない。

## 総括

NIU に対する生物学的製剤の有効性について、システマティックレビューとメタアナリシスにより解析を行った。

第一章では NIU に対する GOL の有効性について解析し、GOL 治療を受けた患者は 75% の寛解、GOL 治療後の発作発生率が低い傾向にあることが示された。BCVA の改善、CMT の低下、浮腫の抑制効果も確認された。全身性コルチコステロイドの使用量が有意に減少した。

第二章では NIU に対する TCZ の有効性について解析し、TCZ 治療を受けた患者は 66% の寛解、CMT と CFT の低下、浮腫の抑制効果が確認された。全身性コルチコステロイドの使用量も有意に減少した。

INF や ADA などのすでにぶどう膜炎に適用を得ている製剤と本研究の対象となった GOL、TCZ を比較すると、その使用実績の数や RCT の研究数並びに自宅で皮下注での投薬が可能である点からも ADA が採択されるというのは納得である。GOL に関しては ADA と同様に皮下注であり、その頻度が 4 週に一度であるから、後述するようなより強いエビデンスが求められる。一方、TCZ は確かに点滴静注と手間ではあるものの、そのアプローチ方法がヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体であり、INF や ADA の効果がない場合でも期待が持てる。本二剤が今後ぶどう膜炎に対して、適用を得るか否かはその研究費等でどれほど推進できるかにかかってくると思われるが、発症メカニズムに不明な点の多いぶどう膜炎に対して、治療や解析が進むことは人間にとって重要な感覚器官である眼を失明等から守る点でも意義が大きいものと思われる。

統合された結果はすべて観察研究やケースシリーズに基づいており、強いエビデンスを示すための比較対象がなく、上記の生物学的製剤についてより多くのエビデンスを得るためには、質の高い RCT やより多くの臨床的アプローチが必要である。他に GOL とプラセボや他の TNF- $\alpha$  阻害剤を比較した RCT が必要である。

また研究数が少なく、サンプルサイズが小さいことが解析の精度に影響していると考えられる。他に基礎疾患、年齢、ぶどう膜炎の種類、HLA 対立遺伝子、結果指標ごとによる差異を解析することもできなかった。さらにほとんどの研究では、他の TNF- $\alpha$  阻害剤や局所および全身の副腎皮質ホルモンの併用による治療歴があったため、患者の治療歴が、本剤の有効性の結果に影響を与えている可能性がある。



## データの Availability

収録された研究から抽出され、すべての分析に使用されたデータは、この原稿の図と表から入手できる。R パッケージはオンラインで入手できる。第 1 章の研究プロトコルは、PROSPERO の登録番号 CRD42021266214 から入手できる。第 2 章の研究プロトコルのレジストレーションを行っていなかった。

## COI

本研究の実施に当たり、申告すべき利益相反はない。学位申請者(岡田)は日本チバガイギー株式会社の社員であるが、本研究は同社とは無関係に実施された。本研究は外部からの資金提供を受けていない。

## 謝辞

本研究に際し、温かい言葉や様々な視点を投げかけて頂き、また研究をさせて頂ける機会をくださいました大阪大学大学院薬学研究科 医療薬学分野 教授 上田幹子先生、大阪大学名誉教授 高木達也先生に心から感謝申し上げます。

本研究に際し、不勉強な自分に様々なご指導ご鞭撻を賜りました大阪大学大学院薬学研究科 情報・計量薬学分野 助教 田雨時先生並びに大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座 医学統計学講座、周怡先生、大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)の橋田徳康先生に言葉にできないほど感謝申し上げます。先生がいらっしゃらなければ、私はきっと本研究の入り口にさえ立てていなかったであろうと思います。

最後に普段から支えていただき、この度の無理な挑戦にも関わらず私を見守ってくださる家族や友人に深く感謝申し上げます。

## 参考文献

1. 日本眼炎症学会ぶどう膜炎診療ガイドライン作成委員会, ぶどう膜炎診療ガイドライン. *Jpn J Ophthalmol.* 2019;123:635–695.
2. Ohguro N, Sonoda K-H, Takeuchi M, et al. The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56:432–4.
3. Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the Worldwide Epidemiology of Uveitis. *Eur. J. Ophthalmol.* 2013;23:705–717.
4. Acharya NR, Tham VM, Esterberg E, Borkar DS, Parker JV, Vinoya AC, Uchida A. Incidence and Prevalence of Uveitis: Results From the Pacific Ocular Inflammation Study. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:1405–1412.
5. Joltikov KA, Lobo-Chan A-M. Epidemiology and Risk Factors in Non-infectious Uveitis: A Systematic Review. *Epidemiology of uveitis. Front. Med.* 2021; 8:695904..
6. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, Sugita S, Ueno S, Yoshizaki K, Inaba G. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J. Rheumatol.* 2004;31:1362–1368.
7. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, Schlaen A, Pavesio C, Cimino L, Van Calster J, Camez AA, Kwatra NV, Song AP, Kron M, Tari S, Brézin AP. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 2016;388:1183–1192.
8. Suhler EB, Adán A, Brézin AP, Fortin E, Goto H, Jaffe GJ, Kaburaki T, Kramer M, Lim LL, Muccioli C, Nguyen QD, Van Calster J, Cimino L, Kron M, Song AP, Liu J, Pathai S, Camez A, Schlaen A, van Velthoven MEJ, Vitale AT, Zierhut M, Tari S, Dick AD. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. *Ophthalmology.* 2018;125:1075–1087.
9. Li B, Li H, Zhang L, Zheng Y. Efficacy and Safety of Adalimumab in Noninfectious Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Pharmacol.* 2021;12:899.
10. Hu Y, Huang Z, Yang S, Chen X, Su W, Liang D. Effectiveness and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Agents Treatment in Behçets' Disease-Associated Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* 2020;11:941.
11. Simonini G, Druce K, Cimaz R, Macfarlane GJ, Jones GT. Current Evidence of Anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Treatment Efficacy in Childhood Chronic Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis Approach of Individual Drugs. *Arthritis Care Res.* 2014;66:1073–1084.
12. Li Y, Mao X, Tang X, Mao H. Efficacy and Safety of Anti-TNF $\alpha$  Therapy for Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rheumatol. Ther.* 2021;8:711–727.

13. Horiguchi N, Kamoi K, Horie S, Iwasaki Y, Kurozumi-Karube H, Takase H, Ohno-Matsui K. A 10-year follow-up of infliximab monotherapy for refractory uveitis in Behçet's syndrome. *Sci. Rep.* 2020;10:22227.
14. Guignard S, Gossec L, Salliot C et al.: Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1631-4.
15. Wenling D, Joshi A, Reilly P, Jalund Hwala YJ, Mittal M, Bao Y: Comparing the risk of developing uveitis in patients initiating anti-tumor necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis: an analysis of a large US claims database. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 2515-21.
16. Ming S, Xie K, He H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis: a meta-analysis and systematic review. *DDDT.* 2018;12:2005–2016.
17. Li B, Li H, Zhang L, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Noninfectious Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 2021;12:673984.
18. Hu Y, Huang Z, Yang S, et al. Effectiveness and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Agents Treatment in Behçets' Disease-Associated Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology.* 2020;11:941.
19. Silpa-archa S, Oray M, Preble JM, et al. Outcome of tocilizumab treatment in refractory ocular inflammatory diseases. *Acta Ophthalmologica.* 2016;94:e400–e406.
20. de Boer JH, van Haren MAC, de Vries-Knoppert WAEJ, et al. Analysis of IL-6 levels in human vitreous fluid obtained from uveitis patients, patients with proliferative intraocular disorders and eye bank eyes. *Current Eye Research.* 1992;11:181–186.
21. Franks WA, Limb GA, Stanford MR, et al. Cytokines in human intraocular inflammation. *Current Eye Research.* 1992;11:187–191.
22. Perez V, Papaliodis G, Chu D, et al. Elevated Levels of Interleukin 6 in the Vitreous Fluid of Patients with Pars Planitis and Posterior Uveitis: The Massachusetts Eye & Ear Experience and Review of Previous Studies. *Ocular Immunology and Inflammation.* 2004;12:205–214.
23. Mesquida M, Molins B, Llorenç V, et al. Long-Term Effects of Tocilizumab Therapy for Refractory Uveitis-Related Macular Edema. *Ophthalmology.* 2014;121:2380–2386.
24. Yepes-Nuñez JJ, Urrútia G, Romero-García M, Alonso-Fernández S. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev. Espanola Cardiol. Engl. Ed.* 2021;74:790–799.
25. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savović J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JAC. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
26. Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, Stephenson M, Aromataris E. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBIC Evid. Synth.* 2020;18:2127–2133.
27. "GRADEpro": <<https://gradepr.org/>>, cited 10 September. 2021.
28. Cordero-Coma M, Calvo-Río V, Adán A, Blanco R, Álvarez-Castro C, Mesquida M, Calleja S, González-Gay MA, Ruíz de Morales JG. Golimumab as Rescue Therapy for

Refractory Immune-Mediated Uveitis: A Three-Center Experience. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:e717598.

29. Fabiani C, Sota J, Rigante D, Vitale A, Emmi G, Vannozzi L, Franceschini R, Bacherini D, Frediani B, Galeazzi M, Tosi GM, Cantarini L. Rapid and Sustained Efficacy of Golimumab in the Treatment of Multirefractory Uveitis Associated with Behçet's Disease. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2019;27:58–63.
30. Lanz S, Seidel G, Skrabl-Baumgartner A. Golimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis unresponsive to Adalimumab. *Pediatr. Rheumatol.* 2021;19:132.
31. Bentum RE van, Heslinga SC, Nurmohamed MT, Gerards AH, Griep EN, Koehorst CBJM, Kok MR, Schilder AM, Verhoef M, Horst-Bruinsma IE van der. Reduced Occurrence Rate of Acute Anterior Uveitis in Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab — The GO-EASY Study. *J. Rheumatol.* 2019;46:153–159.
32. Yazgan S, Celik U, Işık M, Yeşil NK, Baki AE, Şahin H, Gencer E, Doğan İ. Efficacy of golimumab on recurrent uveitis in HLA-B27-positive ankylosing spondylitis. *Int. Ophthalmol.* 2017;37:139–145.
33. Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, Meroni PL, Gerloni V. Long-term Treatment with Golimumab for Severe Uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2014;22:90–95.
34. Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, Rubio-Romero E, Cordero-Coma M, Gallego-Flores A, Veroz R, Torre I, Hernández FF, Atanes A, Loricera J, González-Vela MC, Palmou N, Hernández JL, González-Gay MA. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients. *Semin. Arthritis Rheum.* 2016;46:95–101.
35. Palmou-Fontana N, Calvo-Río V, Martín-Varillas JL, Fernández-Díaz C, Mesquida M, Adán A, Hernández MV, Cordero-Coma M, Maiz Alonso O, Díaz-Valle D, Fernández-Cid C, Ruiz-Moreno O, Hernández JL, González-Gay MA, Blanco R. Golimumab in refractory uveitis associated to juvenile idiopathic arthritis: multicentre study of 7 cases and literature review. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018;36:652–657.
36. Elliott DB. The good (logMAR), the bad (Snellen) and the ugly (BCVA, number of letters read) of visual acuity measurement. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2016;36:355–358.
37. Williams MA, Moutray TN, Jackson AJ. Uniformity of Visual Acuity Measures in Published Studies. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008;49:4321–4327.
38. Tsou BC, Bressler NM. Visual Acuity Reporting in Clinical Research Publications. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135:651–653.
39. Tosi GM, Sota J, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Lopalco G, Guerriero S, Orlando I, Iannone F, Frediani B, Angotti R, Messina M, Galeazzi M, Vannozzi L, Cantarini L, Fabiani C. Efficacy and safety of certolizumab pegol and golimumab in the treatment of non-infectious uveitis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019;37:680–683.
40. Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, Colletti RB, Cucchiara S, Escher J, Faubion W, Fell J, Gold BD, Griffiths A, Koletzko S, Kugathasan S, Markowitz J, Ruemmele FM, Veeraman G, Winter H, Masel N, Shin CR, Tang KL, Thayu M. Infliximab Is Not Associated With Increased Risk of Malignancy or Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 2017;152:1901–1914.e3.

41. Carmona L, Abasolo L, Descalzo MA, Pérez-Zafrilla B, Sellas A, de Abajo F, Gomez-Reino JJ. Cancer in Patients with Rheumatic Diseases Exposed to TNF Antagonists. *Semin. Arthritis Rheum.* 2011;41:71–80.
42. Suhler EB, Jaffe GJ, Fortin E, Lim LL, Merrill PT, Dick AD, Brezin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Van Calster J, Cimino L, Adan A, Goto H, Kaburaki T, Kramer M, Vitale AT, Kron M, Song AP, Liu J, Pathai S, Douglas KM, Schlaen A, Muccioli C, Van Velthoven MEJ, Zierhut M, Rosenbaum JT. Long-Term Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology.* 2021;128:899–909.
43. Xiong A, Liu D, Chen H, et al. The Efficacy and Safety of Infliximab in Refractory Noninfectious Uveitis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Pharmacol.* 2021;12:620340.
44. “シンボニー皮下注 50mg シリンジ／シンボニー皮下注 50mg オートインジェクター (添付文書)”: <[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999433G1024\\_1\\_21/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999433G1024_1_21/)>, cited 22 July. 2022.
45. Suhler EB, Smith JR, Giles TR, Lauer AK, Wertheim MS, Kurz DE, Kurz PA, Lim L, Mackensen F, Pickard TD, Rosenbaum JT. Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-year results of a prospective trial. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960.* 2009;127:819–822.
46. Suhler EB, Lowder CY, Goldstein DA, Giles T, Lauer AK, Kurz PA, Pasadhika S, Lee ST, Sardos A de S, Butler NJ, Tessler HH, Smith JR, Rosenbaum JT. Adalimumab therapy for refractory uveitis: results of a multicentre, open-label, prospective trial. *Br. J. Ophthalmol.* 2013;97:481–486.
47. Noriko O, Noriko O, Ayaka T, Ayaka T, Junko H, Junko H. Two Cases of Scleritis Induced as a Paradoxical Reaction to CTLA4Ig. *J. Eye.* 2020;37:636–639.
48. AlBloushi AF, Alfawaz AM, Asrar AMAE. Implications of COVID-19 infection on patients with uveitis under biologic treatment. *Br. J. Ophthalmol.* 2021.
49. Papo M, Bielefeld P, Vallet H, et al. Tocilizumab in severe and refractory non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:S75-79.
50. Deuter CME, Zierhut M, Igney-Oertel A, et al. Tocilizumab in Uveitic Macular Edema Refractory to Previous Immunomodulatory Treatment. *Ocular Immunology and Inflammation.* 2017;25:215–220.
51. Tappeiner C, Mesquida M, Adán A, et al. Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *The Journal of Rheumatology.* 2016;43:2183–2188.
52. Calvo-Río V, Santos-Gómez M, Calvo I, et al. Anti-Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Multicenter Study of Twenty-Five Patients. *Arthritis & Rheumatology.* 2017;69:668–675.
53. Mesquida M, Molins B, Llorenç V, et al. Twenty-four Month Follow-up of Tocilizumab Therapy for Refractory Uveitis-related Macular Edema. *Retina.* 2018;38:1361–1370.
54. Sepah YJ, Sadiq MA, Chu DS, et al. Primary (Month-6) Outcomes of the STOP-Uveitis Study: Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Noninfectious Uveitis. *American Journal of Ophthalmology.* 2017;183:71–80.

55. Eser Ozturk H, Oray M, Tugal-Tutkun I. Tocilizumab for the Treatment of Behçet Uveitis that Failed Interferon Alpha and Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2018;26:1005–1014.
56. Atienza-Mateo B, Calvo-Río V, Beltrán E, et al. Anti-interleukin 6 receptor tocilizumab in refractory uveitis associated with Behçet’s disease: multicentre retrospective study. *Rheumatology*. 2018;57:856–864.
57. Vegas-Revenge N, Calvo-Río V, Mesquida M, et al. Anti-IL6-Receptor Tocilizumab in Refractory and Noninfectious Uveitic Cystoid Macular Edema: Multicenter Study of 25 Patients. *American Journal of Ophthalmology*. 2019;200:85–94.
58. Wennink RAW, Ayuso VK, de Vries LA, et al. Tocilizumab as an Effective Treatment Option in Children with Refractory Intermediate and Panuveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2021;29:21–25.
59. Maleki A, Manhapra A, Asgari S, et al. Tocilizumab Employment in the Treatment of Resistant Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2021;29:14–20.
60. “アクテムラ点滴静注用 80mg／アクテムラ点滴静注用 200mg／アクテムラ点滴静注用 400mg (添付文書)”: <[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6399421A1020\\_1\\_19/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6399421A1020_1_19/)>, cited 22 July. 2022.



## Supplemental Information

**Table S1**

**a) PRISMA 2020 Checklist for Chapter 1**

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	P. 5
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Table S1b
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	P. 3
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	P. 3
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	P. 8
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	P. 6 & Table S2
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	P. 6 & Table S2
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details	P. 9

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	P. 9
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	P. 8 & Table 1
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	P. 8 & Table 1.
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	P. 9
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	P. 9
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	P. 9
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	P. 9
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	P. 9

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	P. 9
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Not applicable
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	P. 9
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	P. 9
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	P. 9
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	P.10 & Fig. 2
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Not applicable; (All the studies can be judged according to the criteria.)

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	P.10 & Table 1
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	P. 18 & Table S3
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Fig. 3
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Table 1 & Table S4
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Fig. 3
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	P. 31 & Fig. S1
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	P. 31 & Fig. S1
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Fig. 4
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	P.32 & Table S4
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	P. 33
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	P. 34
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	P. 34

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	P. 35
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	P. 5 & P.6
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	P. 5 & P.6
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	Not applicable
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	P. 69
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	P. 69
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	P. 68

*From:* Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

**b) PRISMA 2020 for Abstracts Checklist for Chapter 1**

Section and Topic	Item #	Checklist item	Reported (Yes/No)
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Yes
<b>BACKGROUND</b>			
Objectives	2	Provide an explicit statement of the main objective(s) or question(s) the review addresses.	Yes
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	3	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review.	Yes
Information sources	4	Specify the information sources (e.g. databases, registers) used to identify studies and the date when each was last searched.	Yes
Risk of bias	5	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies.	Yes
Synthesis of results	6	Specify the methods used to present and synthesise results.	Yes
<b>RESULTS</b>			
Included studies	7	Give the total number of included studies and participants and summarise relevant characteristics of studies.	Yes
Synthesis of results	8	Present results for main outcomes, preferably indicating the number of included studies and participants for each. If meta-analysis was done, report the summary estimate and confidence/credible interval. If comparing groups, indicate the direction of the effect (i.e. which group is favoured).	Yes
<b>DISCUSSION</b>			
Limitations of evidence	9	Provide a brief summary of the limitations of the evidence included in the review (e.g. study risk of bias, inconsistency and imprecision).	Yes

Section and Topic	Item #	Checklist item	Reported (Yes/No)
Interpretation	10	Provide a general interpretation of the results and important implications.	Yes
<b>OTHER</b>			
Funding	11	Specify the primary source of funding for the review.	Yes
Registration	12	Provide the register name and registration number.	Yes

*From:* Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

---

**c) PRISMA 2020 Checklist for Chapter 2**

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	P. 36
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Table S1d
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	P. 3
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	P. 3
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	P. 39
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	P. 37 & Table S2
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	P.37 & Table S5
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	P. 39
Data collection	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report,	P. 39



Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
process		whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	P. 39 & Table 2
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	P. 39 & Table 2
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	P. 40
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	P. 40
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	P. 40
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	P. 39-40
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	P. 40
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software	P. 40

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Not applicable
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Not applicable
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	P. 40
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	P. 40
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	P.40 & Fig. 5
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Not applicable; (All the studies can be judged according to the criteria.)
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	P.40 & Table 2

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Table S6
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Fig. 6
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Table 2 & Table S6
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Fig. 6
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	P. 65
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Not applied.
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Fig. 7
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Table S7
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	P. 66
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	P. 66
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	P. 66
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	P. 66-67

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	P. 68
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	P. 68
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	Not applicable
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	P. 69
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	P. 69
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	P. 68

*From:* Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

**d) PRISMA 2020 for Abstracts Checklist for Chapter 2**

Section and Topic	Item #	Checklist item	Reported (Yes/No)
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Yes
<b>BACKGROUND</b>			
Objectives	2	Provide an explicit statement of the main objective(s) or question(s) the review addresses.	Yes
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	3	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review.	Yes
Information sources	4	Specify the information sources (e.g. databases, registers) used to identify studies and the date when each was last searched.	Yes
Risk of bias	5	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies.	Yes
Synthesis of results	6	Specify the methods used to present and synthesise results.	Yes
<b>RESULTS</b>			
Included studies	7	Give the total number of included studies and participants and summarise relevant characteristics of studies.	Yes
Synthesis of results	8	Present results for main outcomes, preferably indicating the number of included studies and participants for each. If meta-analysis was done, report the summary estimate and confidence/credible interval. If comparing groups, indicate the direction of the effect (i.e. which group is favoured).	Yes
<b>DISCUSSION</b>			
Limitations of evidence	9	Provide a brief summary of the limitations of the evidence included in the review (e.g. study risk of bias, inconsistency and imprecision).	Yes

Section and Topic	Item #	Checklist item	Reported (Yes/No)
Interpretation	10	Provide a general interpretation of the results and important implications.	Yes
<b>OTHER</b>			
Funding	11	Specify the primary source of funding for the review.	Yes
Registration	12	Provide the register name and registration number.	Not applicable

*From:* Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

**Table S2. Search strategy**

<b>No.</b>	<b>Query</b>
<b>Medline (PubMed)</b>	
#1	"uveitis"[Title/Abstract] AND "Golimumab"[Title/Abstract]
#2	"uveitis"[Title/Abstract] AND "GOL"[Title/Abstract]
#3	"uveitis"[Title/Abstract] AND "GLM"[Title/Abstract]
<b>Cochrane Library</b>	
#1	uveitis:ti,ab,kw AND Golimumab:ti,ab,kw
#2	uveitis:ti,ab,kw AND GOL:ti,ab,kw
#3	uveitis:ti,ab,kw AND GLM:ti,ab,kw
<b>Clinical Trials.gov</b>	
#1	Condition or disease: uveitis Other terms: golimumab
#2	Condition or disease: uveitis Other terms: GOL
#3	Condition or disease: uveitis Other terms: GLM

**Table S3. Quality assessment of studies**

a) JBI Critical Appraisal Checklist (Case series)

	1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?	2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?	5. Did the case series have complete inclusion of participants?	6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?	8. Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	10. Was statistical analysis appropriate?
<b>Calvo-Río (2016)</b>	UC	1	UC	UC	UC	1	1	1	0	1
<b>Cordero-Coma (2014)</b>	UC	1	1	UC	UC	UC	1	UC	0	1
<b>Fabiani (2019)</b>	UC	UC	UC	UC	UC	1	1	UC	0	UC
<b>Lanz (2021)</b>	UC	1	1	1	1	UC	1	1	1	1
<b>Miserocchi (2014)</b>	UC	1	UC	1	UC	1	1	1	1	UC
<b>Palmou-Fontana (2018)</b>	UC	1	1	UC	UC	UC	1	1	UC	1
<b>van Bentum (2019)</b>	1	UC	UC	1	UC	1	UC	1	1	1
<b>Yazgan (2017)</b>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>1: Yes; 0: No; UC: Unclear.</b>										



b) Explanation of the scores in the quality assessment

**1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?**

1: the study specified the inclusion/exclusion criteria, such as the status of uveitis and refractoriness to previous treatment;

0: no information about the inclusion/exclusion criteria is mentioned;

UC: the inclusion/exclusion criteria are not clearly specified.

Author (year)	Score: reasons or the statements in the original paper
Calvo-Río (2016)	UC: “SpA-related uveitis”; “refractory to previous standard synthetic immunosuppressive drugs and in some cases to at least one anti-TNF- $\alpha$ agent.”
Cordero-Coma (2014)	UC: “different types of active immune-mediated uveitis”; “resistant to local and systemic corticosteroids.”
Fabiani (2019)	UC: “BD-related uveitis”; “resistant to conventional therapy and with at least two recent (< 12 months) relapses of ocular inflammation treated with GOL”.
Lanz (2021)	UC: “JIA-associated uveitis”; “proved refractory to at least one cDMARD and to ADA.”
Miserocchi (2014)	UC: “JIA-associated and HLA-B27-associated uveitis”; “an inadequate response in controlling intraocular inflammation to one or more TNF- $\alpha$ blockers or other biologics.”
Palmou-Fontana (2018)	UC: “JIA-associated uveitis”; “partial or no response to corticosteroids and refractory to at least one standard synthetic immunosuppressive drug and, in most cases one anti-TNF- $\alpha$ agent.”

van Bentum (2019)	1: “a previous diagnosis of AS”;  “exclusion criteria were the use of an investigational biological or chemical agent within 30 days or 2 half-lives (whichever was the longest) of screening or prior use of GOL.”
Yazgan (2017)	1: “AS patients who applied to our outpatient unit”;  “HLA-B27-positive ankylosing spondylitis patients with recurrent anterior uveitis accompanying severe spondyloarthropathies resistant to known treatment protocols who referred to rheumatology and ophthalmology clinics and applied golimumab treatment were included to the study. The patients with additional rheumatologic diseases were excluded from the study (One patient with Behcet’s disease and one patient with systemic lupus erythematosus).”

## 2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?

1: the study measures the uveitis conditions of participants reliably included;

0: the condition of uveitis is not mentioned;

UC: the uveitis conditions of participants are mentioned but not clearly described.

Author (year)	Score: reasons or the statements in the original paper
Calvo-Río (2016)	1: “uveitis was classified anatomically according to the International Uveitis Study Group (IUSG) classification. The degree of intraocular inflammation was evaluated according to ‘The SUN Working Group.’”
Cordero-Coma (2014)	1: “Anterior chamber was graded according to the classification established by the standardisation of uveitis nomenclature; whereas the national eye institute system was adopted for grading vitreous inflammation.”
Fabiani (2019)	UC: “BD related uveitis.”

Lanz (2021)	1: "JIA was diagnosed according to the International League of Associations for Rheumatology classification. Uveitis was defined and anatomically classified according to the recommendations of the SUN Working Group."
Miserocchi (2014)	1: "disease activity was graded in accordance with the SUN criteria."
Palmou-Fontana (2018)	1: "Uveitis was anatomically classified according to the Standardisation of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group."
van Bentum (2019)	UC: "acute anterior uveitis (AAU)."
Yazgan (2017)	1: "grading of activation of uveitis was according to SUN criteria."

---

### 3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?

1: the study identifies the conditions for all participants, including optical coherence tomography (OCT), best-corrected visual acuity (BCVA), and remission or relapse, by valid methods and definitions;

0: no information about the identification is mentioned;

UC: the conditions for all participants are mentioned, but the methods of identification are unclear.

---

Author (year)	Score: reasons or the statements in the original paper
Calvo-Río (2016)	UC: "Macular thickness was measured by OCT. The BCVA was determined using the Snellen test. However, no definition of clinical remission or relapses was reported."
Cordero-Coma (2014)	1: OCT was used to determine CMT. Remission (control of inflammation) was defined by the authors as grade 0 cells in both anterior and posterior segments in addition to the absence of other signs of intraocular inflammation. BCVA was defined as "best-corrected Snellen VA."

Fabiani (2019)	UC: CMT was measured by OCT. Although the authors mentioned that BCVA was determined using a standard Snellen chart in decimal fractions, we can not understand the values without the measuring distance. Relapses were defined as “when ocular inflammatory manifestations occurred after a period of remission.” The definition of clinical remission was not reported.
Lanz (2021)	1: Complete response(CR) constituted achieving inactive uveitis, defined as 0+ cells in the AC (grade 0). Relapse of uveitis was defined as active inflammation after at least 3 months of inactivity. BCVA was determined using a Snellen chart.
Miserocchi (2014)	UC: visual acuity rather than BCVA was reported.
Palmou-Fontana (2018)	1: remission was defined as the presence of inactive disease for at least 3 months. MT was measured by HD-OTC. BCVA was using the Snellen test. Relapses were not reported in this paper.
van Bentum (2019)	UC: AAU attacks were reported. The definition of attacks was not reported.
Yazgan (2017)	1: BCVA was evaluated via Snellen chart. Grading of activation of uveitis was according to SUN criteria. Remission was defined as “the disappearance of the anterior chamber cells (ACC) and anterior chamber flare (ACF).”

---

#### 4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?

Did the case series have consecutive inclusion of participants?

Studies that indicate a consecutive inclusion are more reliable than those that do not. For example, a case series should state the period of the inclusion of participants.

1: the study reports the consecutive inclusion, i.e., the period of the inclusion of participants;

0: the consecutive inclusion is not mentioned.

Author (year)	Score: reasons or the statements in the original paper
Calvo-Río (2016)	0
Cordero-Coma (2014)	0
Fabiani (2019)	0
Lanz (2021)	1: All patients were recruited between March 2010 and May 2018. Patients were followed until April 2021.
Miserocchi (2014)	1: from March 2011 to July 2013.
Palmou-Fontana (2018)	0
van Bentum (2019)	1: between December 2012 and April 2014.
Yazgan (2017)	1: between May 2013 and October 2015.

**5. Did the case series have complete inclusion of participants?**

1: the study indicates a complete inclusion, i.e., the period of the follow-up of participants;

0: the complete inclusion is not mentioned.

Author (year)	Score: reasons or the statements in the original paper
Calvo-Río (2016)	0
Cordero-Coma (2014)	0
Fabiani (2019)	0
Lanz (2021)	1: All patients were recruited between March 2010 and May 2018. Patients were followed until April 2021.
Miserocchi (2014)	0
Palmou-Fontana (2018)	0
van Bentum (2019)	0
Yazgan (2017)	1: all the AS patients who applied to our outpatient unit.

**6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?**

1: the study clearly presents a table of the relevant baseline characteristics;

0: the baseline characteristics are not presented;

UC: partial information is presented.

Author (year)	Score: reasons or the statements in the original paper
Calvo-Río (2016)	1: Table 1.
Cordero-Coma (2014)	UC: Table 1. No HLA.
Fabiani (2019)	1: Table 1.
Lanz (2021)	UC: reported age and gender. No HLA.
Miserocchi (2014)	1: Table 1.
Palmou-Fontana (2018)	UC: reported age and gender. No HLA.
van Bentum (2019)	1: reported age, gender. HLA-B27.
Yazgan (2017)	1: reported age, gender, and HLA-B27.

## 7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?

1: the study clearly reports the characteristics of eyes involved, the numbers of affected eyes, associated diseases, and previous interventions/treatment;

0: no information is reported;

UC: partial information is reported.

Author (year)	Score: reasons or the statements in the original paper
Calvo-Río (2016)	1: associated diseases (SpA), the pattern of uveitis, ocular involvement, and previous immunosuppressive drugs were reported.
Cordero-Coma (2014)	1: associated diseases (JIA, AS, BH, PsA, Sarcoidosis), the affected eye, the location of uveitis, and previous treatments were reported.
Fabiani (2019)	1: associated disease (BH), characteristics of eyes involvement (the affected eye and the location of uveitis), and previous treatments were reported.
Lanz (2021)	1: associated disease (JIA), the affected eye, the location of uveitis, and previous treatments were reported.
Miserocchi (2014)	1: associated diseases (JIA and HLA-B27 associated), the affected eye, the location of uveitis, and previous treatments were reported.
Palmou-Fontana (2018)	1: associated diseases (JIA), the affected eye, and previous treatments were reported. The location of uveitis was not reported.
van Bentum (2019)	UC: associated diseases (AS), the location of uveitis, and previous treatments were reported. Information on the affected eye was not reported.
Yazgan (2017)	1: associated diseases (AS), the affected eye, the location of uveitis, and previous treatments were reported.



**8. Were the outcomes or follow-up results of cases clearly reported?**

1: the study clearly describes the reported outcomes, adverse events (AEs), and failed treatment progress results if any,

0: no outcomes are reported;

UC: partial information of some outcomes is reported.

Author (year)	Score: reasons or the statements in the original paper
Calvo-Río (2016)	1: outcomes and AEs were clearly reported.
Cordero-Coma (2014)	UC: the unit of BCVA was not clear, and the mean CMT was reported without SD value.
Fabiani (2019)	UC: the unit of BCVA was not clear.
Lanz (2021)	1: outcomes and AEs, and failed treatment progress results were clearly reported.
Miserocchi (2014)	1: outcomes and AEs, and failed treatment progress results were clearly reported.
Palmou-Fontana (2018)	1: outcomes and AEs were clearly reported.
van Bentum (2019)	1: outcomes and AEs were clearly reported.
Yazgan (2017)	1: outcomes, AEs, and failed treatment progress results were clearly reported.

**9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?**

1: the study reports the geographic regions and populations (e.g., sociodemographic variables between countries);

0: no such information is reported;

UC: partial information is reported.

Author (year)	Score: reasons or the statements in the original paper
Calvo-Río (2016)	0
Cordero-Coma (2014)	0
Fabiani (2019)	0
Lanz (2021)	1: All patients were evaluated at the outpatient clinics of the uveitis unit and of the pediatric-rheumatology service at the Medical University of Graz / Austria.
Miserocchi (2014)	1: all patients attended the Pediatric Rheumatologic Unit at the “Istituto Ortopedico G. Pini” and the Ocular Immunology and Uveitis Service at the San Raffaele Scientific Institute in Milan, where they were always under the care of the same uveitis specialist (EM). Caucasian patients.
Palmou-Fontana (2018)	UC: patients were studied at the outpatient clinics of the Uveitis Units of several referral centers.
van Bentum (2019)	1: the Amsterdam Rheumatology and Immunology Center (locations VU University Medical Centre and Reade) and 9 large outpatient rheumatology clinics in the Netherlands. The white of all ethnicity was reported as 90 (97) in Table 1 of the report.
Yazgan (2017)	1: Bulent Ecevit University, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology and Department of Ophthalmology, Zonguldak, Turkey.

#### 10. Was statistical analysis appropriate?

1: the statistical analysis mentioned is appropriate;

0: the statistical analysis mentioned is not appropriate;

UC: the statistical analysis is not mentioned.

Author (year)	Score: reasons or the statements in the original paper
Calvo-Río (2016)	1: properly stated in the Statistical analysis section.
Cordero-Coma (2014)	1: properly stated in the last paragraph of the method section.
Fabiani (2019)	UC: only descriptive mean and SD were reported without hypothesis testing.
Lanz (2021)	1: properly stated in the Statistical analysis section.
Miserocchi (2014)	UC: only descriptive mean and SD were reported without hypothesis testing.
Palmou-Fontana (2018)	1: properly stated in the Statistical analysis section.
van Bentum (2019)	1: properly stated in the last paragraph of the Materials and Method section.
Yazgan (2017)	1: properly stated in the Statistical analysis section.

**Table S4 GRADEpro GDT assessments of the efficacy outcomes**

Certainty assessment							№ of patients		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	[intervention]	[comparison]	
Remissions of patients (follow up: range, 6 to 24 months; assessed with: proportion)									
7	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect dose response gradient	60/78 (76.9%)	-	⊕⊕⊕○ MODERATE
Remission of eyes (follow up: range, 6 to 24 months; assessed with: proportion)									
7	observational studies	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect dose response gradient	90/125 (72.0%)	-	⊕⊕○○ LOW
Relapse rates (follow up: range, 6 to 24 months; assessed with: HR)									
4	observational	not	not serious	not serious	not serious	all plausible residual confounding	125	-	⊕⊕⊕⊕

Certainty assessment							№ of patients		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	[intervention]	[comparison]	
	studies	serious				would reduce the demonstrated effect dose response gradient	-	-	HIGH
<b>Improved proportion (follow up: mean, 17.6 months; assessed with: proportion)</b>									
2	observational studies	not serious	serious <sup>d</sup>	not serious	not serious	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect dose response gradient	11/28 (39.3%)	-	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Central macular thickness (follow up: mean, 15 months; assessed with: mean difference)</b>									
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect dose response gradient	31	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH
<b>Systemic corticosteroid-sparing effects (follow up: range, 6 to 24 months; assessed with: mean difference)</b>									

Certainty assessment							№ of patients		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	[intervention]	[comparison]	
4	observational studies	not serious	serious <sup>e</sup>	not serious	not serious	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect dose response gradient	48	-	⊕⊕⊕○ MODERATE

**CI:** Confidence interval

### Explanations

- a. The definition of the remissions in patients is not very clearly defined and may relate to the follow-up duration.
- b. The heterogeneity is substantial ( $I^2 = 70\%$ )
- c. The definition of the remissions in eyes is not very clearly defined and may relate to the follow-up duration.
- d. The heterogeneity is substantial ( $I^2 = 76\%$ )
- e. The heterogeneity is substantial ( $I^2 = 72\%$ )

**Table S5. Search strategy**

<b>No.</b>	<b>Query</b>
<b>Medline (Pubmed)</b>	
#1	"uveitis"[Title/Abstract] AND "tocilizumab"[Title/Abstract]
#2	"uveitis"[Title/Abstract] AND "TCZ"[Title/Abstract]
<b>Cochrane Library</b>	
#1	uveitis:ti,ab,kw AND Tocilizumab:ti,ab,kw
#2	uveitis:ti,ab,kw AND TCZ:ti,ab,kw
<b>Clinical Trials.gov</b>	
#1	Condition or disease: uveitis Other terms: tocilizumab
#2	Condition or disease: uveitis Other terms: TCZ

**Table S6. Quality assessment of studies**

a) JBI Critical Appraisal Checklist (Case series)

	1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?	2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?	5. Did the case series have complete inclusion of participants?	6. Was there clear reporting of the demographics of participants in the study?	7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?	8. Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	10. Was statistical analysis appropriate?
<b>Papo (2014)</b>	UC	1	UC	1	1	UC	1	1	1	UC
<b>Deuter (2017)<sup>1</sup></b>	1	1	1	0	1	UC	1	1	1	0
<b>Silpa-archa (2016)<sup>1</sup></b>	UC	1	UC	1	1	UC	1	UC	1	UC
<b>Tappeiner (2016)<sup>1</sup></b>	0	1	1	0	0	1	UC	1	0	0
<b>Calvo-Río (2017)<sup>1</sup></b>	1	1	1	0	0	1	1	UC	0	1
<b>Mesquida (2018)<sup>1</sup></b>	0	1	UC	1	1	UC	UC	1	1	1
<b>Sepah (2017)</b>	1	1	1	0	0	UC	UC	1	UC	UC
<b>Ozturk (2018)</b>	0	1	UC	1	1	UC	1	1	1	0
<b>Atienza-Mateo (2018)</b>	UC	1	1	0	0	1	1	1	0	1
<b>Vegas-Revenge (2019)</b>	UC	1	1	0	0	UC	UC	1	UC	1
<b>Wennink (2021)</b>	UC	1	1	1	1	UC	UC	1	1	1



	1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?	2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?	5. Did the case series have complete inclusion of participants?	6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?	8. Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	10. Was statistical analysis appropriate?
Maleki (2021)	0	1	1	0	0	1	1	1	0	1
1: Yes; 0: No; UC: Unclear.										

b) Explanation of the scores in the quality assessment

**1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?**

1: the study specified the inclusion/exclusion criteria, such as the status of uveitis and refractoriness to previous treatment;

0: no information about the inclusion/exclusion criteria is mentioned;

UC: the inclusion/exclusion criteria are not clearly specified.

Author (year)	Score: reasons or the statements in the original paper
Papo (2014)	UC: “severe non-infectious and refractory posterior uveitis or panuveitis and/or retinal vasculitis and/or chronic macular oedema”;  “resistant at least one immunosuppressive drug”
Deuter (2017)	1: “To be eligible for treatment with tocilizumab, patients had to suffer from non-infectious uveitis complicated by chronic ME in at least one eye. Furthermore, ME had to be resistant to previous immunomodulatory treatment of adequate dosage and duration. Patients had to complete a minimum follow-up of at least 3 months after initiation of tocilizumab treatment.”
Silpa-archa (2016)	UC: “We included patients with a diagnosis of severe non-infectious and refractory anterior, intermediate, posterior uveitis or panuveitis and/or retinal vasculitis, anterior/posterior scleritis, and orbital pseudotumour. Study subjects were categorized into three main groups, including uveitis, scleritis and orbital pseudotumour.”
Tappeiner (2016)	0
Calvo-Río (2017)	1: “To be included in the study, JIA patients had to have refractory uveitis with partial or no response to corticosteroids, conventional synthetic immunosuppressive drugs, and biologic therapy, including at least 1 anti-TNF agent.”
Mesquida (2018)	0
Sepah (2017)	1: “Patients (aged >_18 years) with active noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis (posterior > anterior) who were treatment-naïve or were being treated with systemic or regional corticosteroids and/or immunomodulatory therapy (IMT) were enrolled in the study.”
Ozturk (2018)	0
Atienza-Mateo (2018)	UC:” patients diagnosed with BD-related uveitis with partial or no response to corticosteroids;”

Author (year)	Score: reasons or the statements in the original paper
Vegas-Revenga (2019)	<p>“Patients were required to be refractory to at least one standard synthetic immunosuppressive drug and, in most cases, to another biologic drug, usually an anti-TNF-<math>\alpha</math> agent.”</p> <p>UC: “refractory noninfectious uveitis”</p>
Wennink (2021)	<p>UC: “children with visual threatening idiopathic IU and panuveitis (onset before 16 years of age) with severe leakage on the fluorescein angiography (FA) and refractory to treatment with a combination of systemic corticosteroids, one or more immunomodulating treatment and TNF-<math>\alpha</math> inhibitors (adalimumab) or with relative contraindications for TNF-<math>\alpha</math> inhibitors”</p>
Maleki (2021)	0

**2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?**

1: the study measures the uveitis conditions of participants reliably included;

0: the condition of uveitis is not mentioned;

UC: the uveitis conditions of participants are mentioned but not clearly described.

Author (year)	Score: reasons or the statements in the original paper
Papo (2014)	1: “Based on the criteria recently reported by the standardisation of uveitis nomenclature working group, improved activity was defined as a two step decrease in the level of inflammation or decrease to grade 0.”
Deuter (2017)	1: “Uveitis was defined and anatomically classified according to the recommendations of the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. ”
Silpa-archa (2016)	1: “Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group criteria were used for uveitis classification and inflammation grading. Connective tissue disorders were diagnosed according to the guidelines published by the American College of Rheumatology.”
Tappeiner (2016)	1: “JIA was diagnosed according to the International League of Associations for Rheumatology classification, and the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) classification was used to diagnose and grade the associated uveitis and its activity.”
Calvo-Río (2017)	1: “JIA was diagnosed according to the International League of Associations for Rheumatology revised 2001 classification criteria”;  “The degree of intraocular inflammation was evaluated according to the method of the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group.”
Mesquida (2018)	1: “Inflammatory activity was graded according to the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group grading schemes for the anterior chamber (cells and flare) from Grade 0 to 4, representing the level of active inflammation. A modified version of the National Eye Institute system for grading vitreous haze as proposed by the SUN working group was used.”
Sepah (2017)	1: “Active uveitis was defined as having $\geq 1+$ vitreous haze (VH; SUN Scale).”
Ozturk (2018)	1: “We also reviewed fluorescein angiography (FA) images and spectral-domain optical coherence tomography (OCT) scans. A complete ocular examination was performed at each visit, including visual acuity (VA) using Snellen charts, slit-lamp

biomicroscopy, tonometry, and indirect ophthalmoscopy. Anterior chamber cells and vitreous haze were graded based on the SUN classification system.”

- |                      |   |
|----------------------|---|
| Atienza-Mateo (2018) | 1: “Uveitis was anatomically classified according to the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Remission was defined as the presence of inactive disease for at least 3 months.”   |
| Vegas-Revenga (2019) | 1: “Macular thickening was defined as central macular thickness of >300 µm on optical coherence tomography (OCT), and CME included the presence of radially oriented cystoid spaces in the macula, visualized by OCT. Uveitis was anatomically classified according to the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group criteria.”   |
| Wennink (2021)       | 1: “Reported outcomes are changes in disease activity scored by anterior chamber cells according to Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) classification and was graded by the ophthalmologist specialized in pediatric uveitis, central macular thickness (CMT) on optical coherence tomography (OCT) image and FA scores according to Angiography Scoring for Uveitis Working Group.” |
| Maleki (2021)        | 1: “Data including demographic characteristics, previous treatments and previous surgical procedures, best corrected visual acuity (BCVA), anatomical classification of uveitis based on SUN classification, severity of uveitis such as anterior chamber (AC) reaction and vitreous haze, retinal vascular and optic nerve involvement on dilated funduscopy were extracted from the charts.”  |
-

**3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?**

1: the study identifies the conditions for all participants, including optical coherence tomography (OCT), best-corrected visual acuity (BCVA), and remission or relapse, by valid methods and definitions;

0: no information about the identification is mentioned;

UC: the conditions for all participants are mentioned, but the methods of identification are unclear.



Author (year)	Score: reasons or the statements in the original paper
Papo (2014)	<p>UC: “measured with optical coherence tomography (OCT)”;</p> <p>“Ophthalmologic examination included measurement of the best-corrected visual acuity (BCVA), tonometry, and slit-lamp examination. Funduscopy was performed to assess vitritis, retinal hemorrhages, vasculitis, papillitis, and retinal ischemia. Fluorescein angiography was performed in all cases”;</p> <p>Remission was not clearly defined but discussed.</p>
Deuter (2017)	<p>1: “measured by optical coherence tomography (OCT) at each visit. Response of ME was defined as a reduction in central foveal thickness (CFT) of at least 25% from its baseline value”;</p> <p>“BCVA was measured by European decimals and converted to logMAR for analysis. According to the SUN recommendations, improvement/worsening of BCVA was defined as a change (decrease/increase) of at least 0.3 logMAR (3 lines).”</p> <p>Remission/relapse was not discussed in this paper.</p>
Silpa-archa (2016)	<p>UC: “A complete ocular examination was performed at each visit, including best-corrected Snellen visual acuity, slit-lamp biomicroscopy, tonometry and indirect ophthalmoscopy”;</p> <p>Remission was not clearly defined but discussed.</p>
Tappeiner (2016)	<p>1: “Results were evaluated from slit-lamp examination, applanation tonometry, ophthalmoscopy, and other ancillary tests including optical coherence tomography (OCT) and fluorescein angiography”;</p> <p>“Visual acuity [in logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR)] and any uveitis-related intraocular complications were documented”;</p> <p>Remission/relapse was not discussed in this paper.</p>
Calvo-Río (2017)	<p>1: “Macular thickness was measured by high-definition optical coherence tomography (OCT)”;</p>

- “The best-corrected visual acuity was determined using the Snellen chart”;
- “A relapse was considered to be present if an asymptomatic patient experienced a new flare of uveitis.”
- Mesquida (2018) UC: “Baseline visit included best-corrected VA (BCVA), slit-lamp examination, indirect ophthalmoscopy, and measurement of central foveal thickness (CFT) by spectral domain optical coherence tomography (Cirrus HD, Model 4000; Carl Zeiss, CA). The macular cube 512 × 128 protocol was used to obtain the spectral domain optical coherence tomography analysis.”
- Remission was not clearly defined but discussed.
- Sepah (2017) 1: “At each study visit, evaluation of the patient included a detailed history, assessment of BCVA, IOP by applanation tonometry, slit-lamp biomicroscopy, indirect ophthalmoscopy, spectral-domain optical coherence tomography (OCT), and evaluation of adverse events. Fundus photography and fluorescein angiography were done at baseline and at months 3, 6, 9, and 12”;
- Remission/relapse was not discussed in this paper.
- Ozturk (2018) UC: “We also reviewed fluorescein angiography (FA) images and spectral-domain optical coherence tomography (OCT) scans. A complete ocular examination was performed at each visit, including visual acuity (VA) using Snellen charts, slit-lamp biomicroscopy, tonometry, and indirect ophthalmoscopy. Anterior chamber cells and vitreous haze were graded based on the SUN classification system”;
- Remission was not clearly defined but discussed.
- Atienza-Mateo (2018) 1: “Uveitis was anatomically classified according to the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Remission was defined as the presence of inactive disease for at least 3 months”;
- “Macular thickness was measured by high-definition optical coherence tomography (HD-OCT). All HD-OCT scans were performed using Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss, Dublin, CA, USA). Scans were obtained using the 512 × 128 scan pattern. Macular thickening was defined as a macular thickness >250 mm, and CME was considered to be present when it was >300 mm. Visual acuity was expressed as the best-corrected visual acuity.”

Vegas-Revenge (2019)	<p>1: “Macular thickening was defined as central macular thickness of <math>&gt;300\text{ }\mu\text{m}</math> on optical coherence tomography (OCT), and CME included the presence of radially oriented cystoid spaces in the macula, visualized by OCT. Uveitis was anatomically classified according to the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group criteria”;</p> <p>“Remission was defined as no disease activity for at least 3 months”;</p> <p>“A relapse was defined as the appearance of a new flare of uveitis after <math>\geq 3</math> months of inactivity without treatment”;</p> <p>“Visual acuity was assessed according to BCVA and determined using the Snellen chart.”</p>
Wennink (2021)	<p>1: “Reported outcomes are changes in disease activity scored by anterior chamber cells according to Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) classification and was graded by the ophthalmologist specialized in pediatric uveitis, central macular thickness (CMT) on optical coherence tomography (OCT) image and FA scores according to Angiography Scoring for Uveitis Working Group. Other outcomes are best corrected visual acuity (BCVA), dose of systemic corticosteroids and ocular and systemic complications and/or side effects”; remission or relapse was not reported.</p>
Maleki (2021)	<p>1: “Positive findings on ancillary tests such as fluorescein angiography (FA) (disc and vascular leakage), indocyanine green angiography (ICGA) (choroidal involvement), and optical coherence tomography (OCT) (CME, with the definition of central foveal thickness <math>&gt; 300</math> microns on OCT thickness map) were also noted before TCZ employment and during follow-up”;</p> <p>“Remission was defined as AC reaction <math>&lt;1+</math>, no vitreous haze related to active vitreous inflammation, no disc leakage, and improvement in vascular leakage (gradual improvement during three consecutive months without corticosteroid employment) on FA and normal or near normal macular structure and contour on OCT for a period of 3 consecutive months without any corticosteroid treatment (systemic, local, and topical)”;</p> <p>LogMAR BCVA was used.</p>

---

**4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?**

Studies that indicate a consecutive inclusion are more reliable than those that do not. For example, a case series should state the period of the inclusion of participants.

1: the study reports the consecutive inclusion, i.e., the period of the inclusion of participants;

0: the consecutive inclusion is not mentioned.

<b>Author (year)</b>	<b>Score: reasons or the statements in the original paper</b>
Papo (2014)	1: “between 2011 and 2013”
Deuter (2017)	0
Silpa-archa (2016)	1: “between April 2010 and March 2015”
Tappeiner (2016)	0
Calvo-Río (2017)	0
Mesquida (2018)	1: “January 2012 to December 2015 were included in the study. In all cases, uveitis was quiescent and ME was the principal cause of impaired VA.”
Sepah (2017)	0
Ozturk (2018)	1: “at least 5 months between December 2014 and March 2017 at the Uveitis Service, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology”
Atienza-Mateo (2018)	0
Vegas-Revenga (2019)	0
Wennink (2021)	1: “between 2016 and 2018 at the department of ophthalmology of the University Medical Center of Utrecht and St. RadboudUMC Nijmegen, tertiary reference centers in The Netherlands.”
Maleki (2021)	0

**5. Did the case series have complete inclusion of participants?**

1: the study indicates a complete inclusion, i.e., the period of the follow-up of participants;

0: the complete inclusion is not mentioned.

**6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?**

1: the study clearly presents a table of the relevant baseline characteristics;

0: the baseline characteristics are not presented;

UC: partial information is reported.

<b>Author (year)</b>	<b>Score: reasons or the statements in the original paper</b>
Papo (2014)	UC: Table 1. No HLA.
Deuter (2017)	UC: Table 1. No HLA.
Silpa-archa (2016)	UC: Table 1. No HLA.
Tappeiner (2016)	1: Table 1.
Calvo-Río (2017)	1: Table 1.
Mesquida (2018)	UC: Table 1. No HLA.
Sepah (2017)	UC: Table 1. No HLA.
Ozturk (2018)	UC: Table 1. No HLA.
Atienza-Mateo (2018)	1: Table 1.
Vegas-Revenga (2019)	UC: Table 1. No HLA.
Wennink (2021)	UC: Table 1. No HLA.
Maleki (2021)	1: Table 1.

**7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?**

1: the study clearly reports the characteristics of eyes involved, the numbers of affected eyes, associated diseases, and previous interventions/treatment;

0: no information is reported;

UC: partial information is reported.



<b>Author (year)</b>	<b>Score: reasons or the statements in the original paper</b>
Papo (2014)	1: associated diseases (Birdshot, Behçet, AS), the pattern of uveitis, ocular involvement, and previous immunosuppressive drugs were reported.
Deuter (2017)	1: associated diseases (JIA, RA, AS), the location of uveitis, ocular involvement, and previous immunosuppressive drugs were reported.
Silpa-archa (2016)	1: associated diseases (JIA, Sarcoidosis, Lupus nephritis, RA, Inflammatory bowel disease), the pattern of uveitis, ocular involvement, and previous immunosuppressive drugs were reported.
Tappeiner (2016)	UC: associated diseases (JIA), previous immunosuppressive drugs were reported.
Calvo-Río (2017)	1: associated diseases (JIA) , the pattern of uveitis, ocular involvement, and previous immunosuppressive drugs (Table 2) were reported.
Mesquida (2018)	UC: associated diseases (JIA, Bird shot, Idiopathic panuveitis, SO) and previous immunosuppressive drugs were reported. The pattern of uveitis was not clear.
Sepah (2017)	UC: associated diseases (Sarcoidosis, Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, Birdshot retinochoroidopathy, Punctate inner choroiditis, Behçet disease, Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome, Idiopathic) and the location of uveitis were reported.
Ozturk (2018)	1: associated diseases (Behçet disease), the pattern of uveitis, ocular involvement, and previous immunosuppressive drugs were reported.
Atienza-Mateo (2018)	1: associated diseases (Behçet disease), the pattern of uveitis, ocular involvement, and previous immunosuppressive drugs were reported.

Vegas-Revenga (2019)	UC: associated diseases (JIA, Behçet, Birdshot, Idiopathic, Sarcoidosis), the pattern of uveitis and previous immunosuppressive drugs were reported. Previous biological agents were not clearly mentioned (shown in number).
Wennink (2021)	UC: the pattern of uveitis and previous immunosuppressive drugs were reported.
Maleki (2021)	1: associated diseases (JIA), the pattern of uveitis, ocular involvement, and previous immunosuppressive drugs were reported.

---

**8. Were the outcomes or follow-up results of cases clearly reported?**

1: the study clearly describes the reported outcomes, adverse events (AEs), and failed treatment progress results if any;

0: no outcomes are reported;

UC: partial information of some outcomes is reported.

<b>Author (year)</b>	<b>Score: reasons or the statements in the original paper</b>
Papo (2014)	1: Outcomes and AEs were clearly reported.
Deuter (2017)	1: Outcomes and AEs were clearly reported.
Silpa-archa (2016)	UC: Patient remission rates, remission rates of ocular inflammation and AEs were clearly reported. No numeric data for uveitis of BCVA at the follow up were reported.
Tappeiner (2016)	1: Outcomes and AEs were clearly reported.
Calvo-Río (2017)	UC: Outcomes and AEs were clearly reported. For BCVA, the unit was unclear.
Mesquida (2018)	1: Outcomes and AEs were clearly reported.
Sepah (2017)	1: Outcomes and AEs were clearly reported. For BCVA, the unit was not LogMAR.
Ozturk (2018)	1: Outcomes and AEs were clearly reported.
Atienza-Mateo (2018)	1: Outcomes and AEs were clearly reported.
Vegas-Revenga (2019)	1: Outcomes and AEs were clearly reported.
Wennink (2021)	1: Outcomes were clearly reported. For BCVA, no mean and SD were reported.
Maleki (2021)	1: Outcomes and AEs were clearly reported.

**9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?**

1: the study reports the geographic regions and populations (e.g., sociodemographic variables between countries);

0: no such information is reported;

UC: partial information is reported.

<b>Author (year)</b>	<b>Score: reasons or the statements in the original paper</b>
Papo (2014)	1: “at La Pitié-Salpêtrière university Hospital in Paris and Dijon university Hospital, France”
Deuter (2017)	1: at the authors’ institution.
Silpa-archa (2016)	1: “at Massachusetts Eye Research and Surgery Institution”
Tappeiner (2016)	0
Calvo-Río (2017)	0
Mesquida (2018)	1: “at the Ophthalmology Institute of the Hospital Clínic of Barcelona, Spain”
Sepah (2017)	UC: “5 clinical sites in the United States”
Ozturk (2018)	1: “at the Uveitis Service, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology”
Atienza-Mateo (2018)	0
Vegas-Revenga (2019)	UC: “in 11 referral centers in Spain”
Wennink (2021)	1: “between 2016 and 2018 at the department of ophthalmology of the University Medical Center of Utrecht and St. RadboudUMC Nijmegen, tertiary reference centers in The Netherlands.”
Maleki (2021)	0

**10. Was statistical analysis appropriate?**

1: the statistical analysis mentioned is appropriate;

0: the statistical analysis mentioned is not appropriate;

UC: the statistical analysis is not mentioned.

<b>Author (year)</b>	<b>Score: reasons or the statements in the original paper</b>
Papo (2014)	UC: only descriptive median or mean and SD were reported without hypothesis testing.
Deuter (2017)	0
Silpa-archa (2016)	UC: the method for hypothesis testing was not stated.
Tappeiner (2016)	0
Calvo-Río (2017)	1: properly stated in the Statistical analysis section.
Mesquida (2018)	1: properly stated in the Statistical analysis section.
Sepah (2017)	UC: As the STOP-Uveitis study was an exploratory, pilot phase 1/2 study, the sample size was not chosen based on statistical calculation.
Ozturk (2018)	0
Atienza-Mateo (2018)	1: properly stated in the Statistical analysis section.
Vegas-Revenga (2019)	1: properly stated in the Statistical analysis section.
Wennink (2021)	1: properly stated in the Statistical analysis section.
Maleki (2021)	1: properly stated in the Statistical analysis section.



**Table S7. Quality assessment of studies**

Certainty assessment							№ of patients		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	[intervention]	[comparison]	

**Remissions of patients (follow up: range, 6 to 24 months; assessed with: proportion)**

9	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect dose response gradient	83/121 (68.6%)	-	⊕⊕⊕○ MODERATE
---	-----------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	---	-------------------	---	------------------

**Remission of eyes (follow up: range, 6 to 24 months; assessed with: proportion)**

9	observational studies	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect dose response gradient	125/218 (57.3%)	-	⊕⊕○○ LOW
---	-----------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	---	--------------------	---	-------------

**Central macular thickness (follow up: mean, 15 months; assessed with: mean difference)**

7	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect dose response gradient	-110.29	- -	⊕⊕⊕⊕ HIGH
---	-----------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---	---------	-----	--------------

**Central fossa thickness (follow up: mean, 15 months; assessed with: mean difference)**

Certainty assessment							№ of patients		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	[intervention]	[comparison]	
3	observational studies	not serious	serious <sup>d</sup>	not serious	not serious	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect dose response gradient	-182.04	-	⊕⊕⊕○ MODERATE

**Systemic corticosteroid-sparing effects (follow up: range, 6 to 24 months; assessed with: mean difference)**

3	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect dose response gradient	-8.69	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH
---	-----------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---	-------	---	--------------

**BCVA improvement (follow up: range, 6 to 24 months; assessed with: mean difference)**

6	observational studies	not serious	serious <sup>e</sup>	not serious	not serious	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect dose response gradient	-0.19	-	⊕⊕⊕○ MODERATE
---	-----------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	---	-------	---	------------------

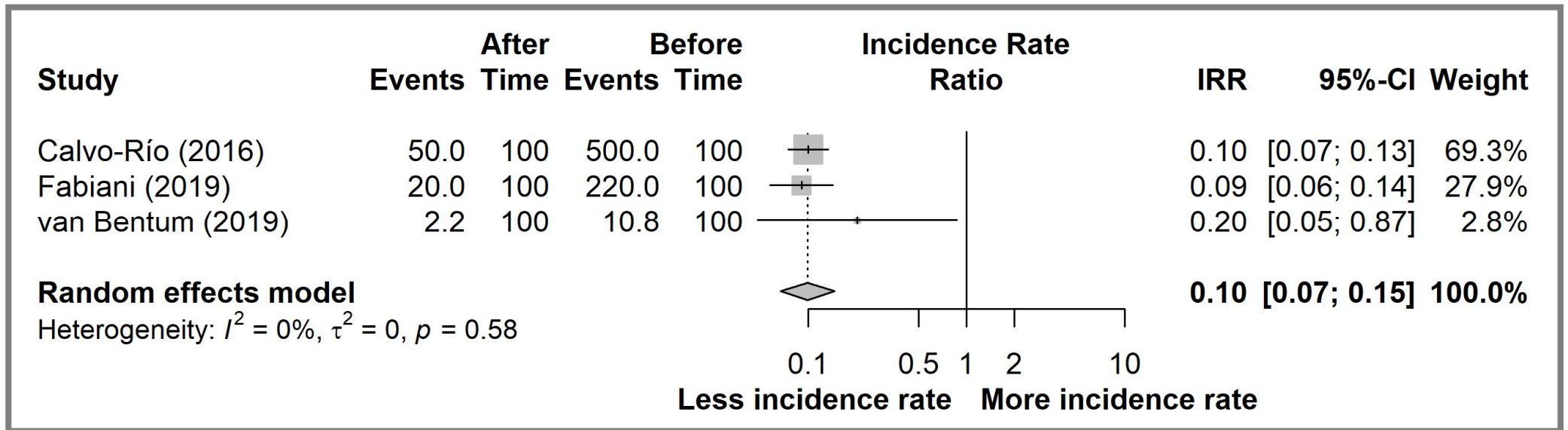
**CI:** Confidence interval

**Explanations**

a. The definition of the remissions in patients is not very clearly defined and may relate to the follow-up duration.

- b. The heterogeneity is substantial ( $I^2 = 70\%$ )
- c. The definition of the remissions in eyes is not very clearly defined and may relate to the follow-up duration.
- d. The heterogeneity is substantial ( $I^2 = 76\%$ )
- e. The heterogeneity is substantial ( $I^2 = 72\%$ )

a



b

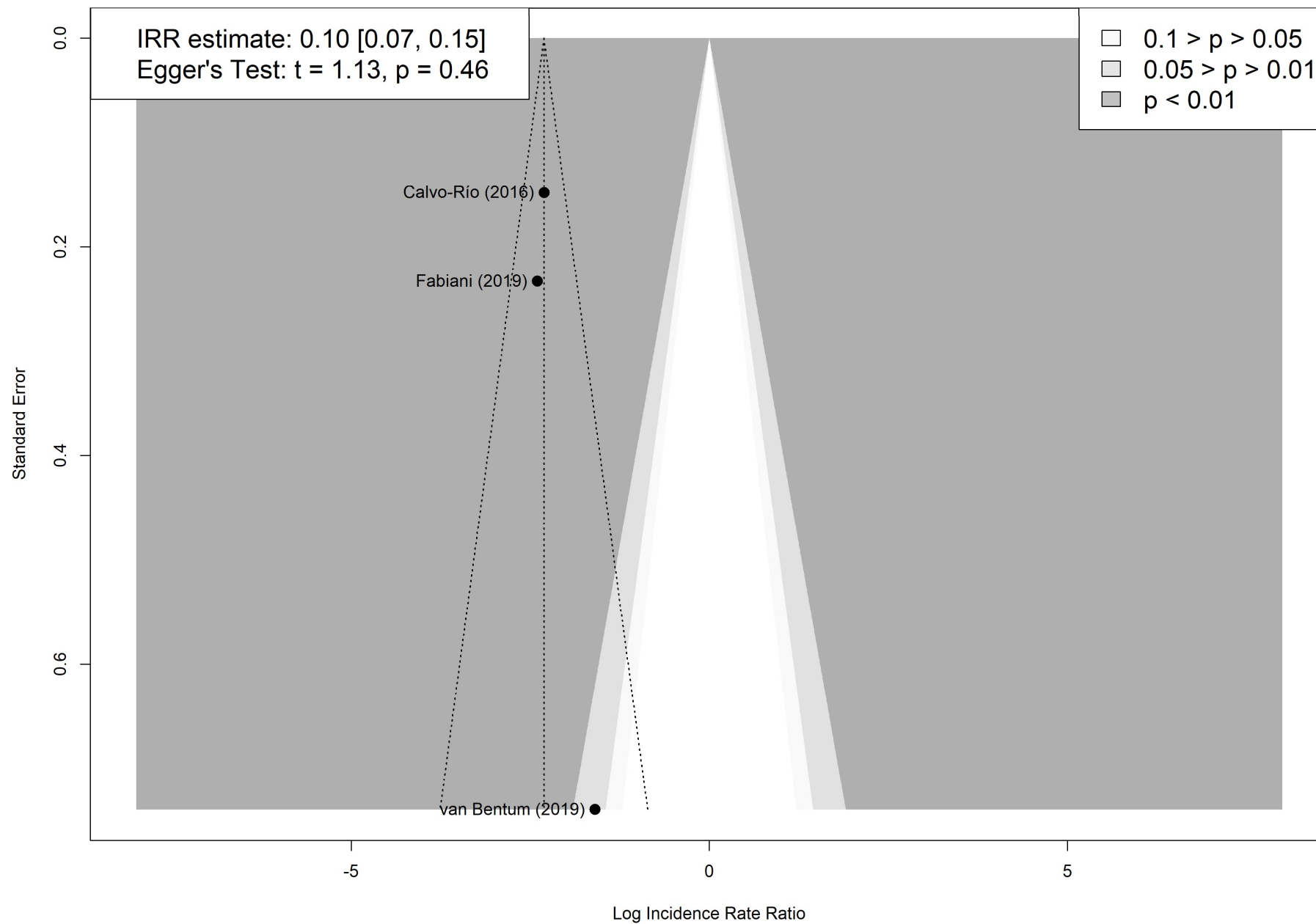


Fig. S1. 感度分析のためのフォレストプロットとファネルプロット