

## 【付録】

### 【付録1】 関節リウマチ治療の臨床評価方法

1. 関節リウマチ症状の緩和 (Reduction in the signs and symptoms of RA)  
ACR20%改善の達成率、EULAR 反応基準が推奨される。
2. 著明な臨床的反応 (Major clinical response)  
ACR70%改善の達成率が推奨される。
3. 完全な臨床的反応 (Complete clinical response)  
連続した6か月間にわたり Pinals の ACR 寛解基準を満たし、かつ X 線上の骨破壊進展が阻止された状態を指す。寛解 (Remission) はこのうちで薬剤を中止後も持続することを指す。
4. 機能障害の防止 (Prevention of disability)  
長期間における臨床研究で推奨され、HAQ, AIMS のような検証済みの評価方法が推奨される。
5. 関節の構造的損傷の防止 (Prevention of structural damage)  
今後開発される抗リウマチ薬においては非常に重要な評価であるが、1年以上の期間を要する。以下の方法が推奨される。
  - 1) Larsen 法, modified Sharp 法などの検証された X 線評価法にて骨、関節破壊進展の遅延効果を証明する。
  - 2) 新たな骨びらん出現の防止を証明する。
  - 3) MRI による検討: RAMRIS (RA-MRI scoring system)。
  - 4) 関節予後の基準としての人工関節置換術施行。
6. 生命予後の改善  
究極のアウトカムである死亡率についての検討

### 【付録2】 アメリカリウマチ学会 (ACR) コアセット

#### 1. 疼痛および腫脹関節

疼痛・腫脹関節は、自発痛および関節の圧迫などによって誘導される疼痛 (圧痛) で評価する。ACR コアセットでの対象関節は、顎関節 (2)、胸鎖関節 (2)、肩鎖関節 (2)、肩関節 (2) 肘関節 (2)、手関節 (2)、MCP 関節 (10)、拇指 IP 関節 (2)、DIP 関節 (8)、PIP 関節 (2)、股関節 (2) 膝関節 (2)、足関節 (2)、足根骨部 (2)、MTP 関節 (10)、拇趾 IP 関節 (2)、PIP 関節 (8) の 68 関節である。腫脹関節数は、股関節を除く 66 関節で腫脹の有無を評価する。

\* 診察が容易な、上肢を中心とした 28 関節の評価 [肩関節 (2)、肘関節 (2) 手関節 (2)、MCP 関節 (10)、拇指 IP 関節 (2)、PIP 関節 (8)、膝関節 (2)] で臨床試験の効果判定には充分であるとの報告もあり、いずれを採用するかについては臨床治験の目的に基づき決定されるべきである。

#### 2. 急性期反応物質

赤沈値と血清 CRP 値が用いられるが、赤沈値、CRP とともに非特異的な炎症指標であり、感染症など他の炎症性疾患を合併した場合の評価につい

での考慮が望まれる。

### 3. 患者の疼痛評価

患者が疼痛の強さを 10cm の線上に記入する VAS (visual analogue scale) によって評価する。直線の右端は今まで経験した最も強い疼痛である。Likert の 5 段階法 (なし、軽度、中等度、高度、きわめて高度) でもよい。

### 4. 患者の全般的活動性評価

患者が自分の全身状態について 10cm の線上に記入する VAS によって評価する。直線の右端は今まで経験した最も悪い全身状態である。Likert の 5 段階法 (なし、軽度、中等度、高度、きわめて高度) でもよい。

### 5. 医師の全般的活動性評価

医師が患者の全般的活動性について 10cm の線上に記入する VAS によって評価する。直線の右端は「担当する医師が今まで経験した全患者のうちで最も悪い状態」である。Likert の 5 段階法 (なし、軽度、中等度、高度、きわめて高度) でもよい。

### 6. 身体機能評価

日常生活機能 (ADL) 障害の程度を検討する質問項目を用い、患者が記入する。HAQ (Health Assessment Questionnaire) が基本的なものであり、最近、日本語版の検証が行われた。

### 7. 画像診断

今後開発される抗リウマチ薬においては、関節の構造的変化の進行抑制作用を証明することが望まれる。したがって、画像診断は抗リウマチ薬の臨床治験にとって必須のものと言える。

X線評価としては、Steinbrocker、Larsen、Sharp 法など多くの評価法があるが、van der Heidji modified Sharp 法が標準である。MRI による関節評価も今後検討されるべきである。

## 【付録 3】アメリカリウマチ学会 (ACR) 改善基準

疾患活動性の評価には Paulus 改善基準および ACR 予備改善基準が用いられる。主に疾患活動性の変化における改善の基準を示したものである。

ACR 予備改善基準は、以下の定義に基づき、ACR20%改善、50%改善、70%改善を決定する (表 1)

表 1 ACR のコアセットと臨床的改善の評価基準

#### ◎ コアセット

1. 疼痛 (圧痛) 関節数
2. 腫脹関節数
3. 患者による疼痛度の評価 (analog scale または Likert scale)
4. 患者による疾患活動性の全般的評価 (〃)
5. 医師による疾患活動性の全般的評価 (〃)
6. 患者による身体機能の評価 (AIMS、HAQ など)
7. 急性期炎症反応物質 (赤沈値または CRP 濃度)
8. X線所見などの画像診断法

◎ 関節リウマチの臨床的改善の評価基準

以下のAおよびBを満たすとき、改善したと判定する。

- A. 上記項目の1および2とともに20%以上の改善がみられること
- B. 3-7の5項目のうち、いずれか3項目で20%以上の改善がみられること

【付録4】 ヨーロッパリウマチ学会 (EULAR) 改善基準

ヨーロッパリウマチ学会では、現在の患者の活動性を、複数の評価項目の数学的解析値として表現し、治療による変動を見る方法として DAS (Disease Activity Score) を頻用している。これは、疼痛・圧痛関節 (Ritchie 関節指数)、腫脹関節数、赤沈値、患者の身体機能評価を指数化し、その合計から疾患活動性を評価する算定法であり、有用性が証明されている。評価関節数としては、28 関節を用いる方法が一般的であり、DAS28 と呼ばれる。

$$DAS28=0.56\sqrt{TJC} + 0.28\sqrt{SJC} + 0.70 \ln ESR + 0.014 GH$$

TJC = Tender Joint Count

SJC = Swollen Joint Count

ESR = Erythrocyte Sedimentation Ratio (mm/lhour)

GH = Gerenal Health (VAS of 100mm)

現在の患者の活動性の評価として、 $DAS28 \leq 3.2$  を低活動性、 $3.2 < DAS28 \leq 5.1$  を中等度活動性、 $DAS28 > 5.1$  を高度活動性と規定するが、治療薬投与前後の反応性を見る目的では、治療前後の DAS スコアの変化で治療の反応性を判定する (EULAR 反応基準)。

【付録5】 寛解基準

寛解基準は疾患活動性の有無を判定するもので、Pinals による ACR の臨床的寛解予備基準がある (表2)。

表2 アメリカリウマチ学会の臨床的寛解予備基準

以下基準の6項目のうち5項目以上を少なくとも2か月以上

1. 朝のこわばりの消失
2. 倦怠感の消失
3. 関節痛の消失
4. 関節の圧痛あるいは運動時痛の消失
5. 関節あるいは腱鞘部の軟部組織腫脹の消失
6. 赤血球沈降速度 (Westergren 法) で女 30mm/1時間、男 20mm/1時間未満

EULAR 基準によれば、DAS28 スコアでは 1.6 以下が寛解に相当する。

【付録6】 QOL 指標

QOL 指標である SF-36、EQ-5D なども検証された日本語版があり、臨床治験の目的によっては利用も勧められる。ただし、一般に ADL 指標に比して QOL 指標は短期間の治験においては変化が少ない (sensitivity to change

が低い)点を考慮する。

#### 【付録7】生物学的製剤

本ガイドラインにおける生物学的製剤とは、生物由来の医薬品の総称であり、生物から得た材料から抽出された製剤、または遺伝子工学的に培養細胞などから精製される製剤を呼ぶ。一般に高分子蛋白製剤であり、近年関節リウマチの治療で注目を集めているのは主として抗サイトカイン作用を有するモノクローナル抗体や受容体制剤などである。しかし、関節リウマチ治療においても、抗サイトカイン製剤のみならず、リンパ球などの細胞表面抗原に対するモノクローナル抗体やワクチン療法、さらに接着分子などに対する抗体など多様な候補製剤の開発が進んでいる。生物学的製剤であっても、抗リウマチ薬としての効果を期待するものであれば、抗リウマチ薬に含まれるが、医薬品としての申請のためには、Vで示したように生物学的製剤のガイドラインに準じた手順による開発が必要である。