

200832036A

厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

免疫アレルギー疾患の予防・治療法の開発及び確立に関する臨床研究：  
関節リウマチ患者の生命予後からみた至適医療の確立に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山中 寿

平成 21 (2009) 年 3 月

# 目次

I. 構成員名簿	3
II. 総括研究報告書	
生命予後からみた関節リウマチの至適医療に関する研究	
山中 寿	7
(資料)関節リウマチ患者の生命予後からみた至適医療に関する臨床研究調査マニュアル	
III. 分担研究報告書	
1. インフリキシマブ投与 RA 症例における HAQ 寛解	
竹内 勤	25
2. 関節リウマチ患者の生命予後からみた至適医療の確立に関する臨床研究 ～メタボリック症候群の併発と治療効果との関連性から～	
田中 良哉	29
3. 多人工関節手術既往を持つ患者の生命、身体機能予後に関する研究	
石黒 直樹	32
4. 関節リウマチ(RA)患者の抗 TNF $\alpha$ 療法における抗 cyclic citrullinated peptide (CCP)抗体および IgM-リウマトイド因子(RF)の推移と予後に関する研究	
簗田 清次	35
5. 生物学的製剤による治療が関節リウマチ患者の栄養障害に与える 影響に関する研究	
福田 互	38
6. EQ-5D を用いた関節リウマチ患者の QOL 評価に関する研究	
津谷 喜一郎	40
7. 関節リウマチにおける整形外科手術をアウトカム指標にした 予後予測に関する研究	
桃原 茂樹	42
8. IORRA コホートにおける関節リウマチの生命予後に関する研究	
中島 亜矢子	45
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	49
V. 合同研究発表会プログラム	61

# I. 構 成 員 名 簿

平成 20 年度  
厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業  
免疫アレルギー疾患の予防・治療法の開発及び確立に関する臨床研究：  
関節リウマチ患者の生命予後からみた至適医療の確立に関する研究

### 構成員名簿

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	山中 寿	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 膠原病リウマチ内科	教授
研究分担者	竹内 勤	埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科	教授
	田中 良哉	産業医科大学医学部 第一内科学講座	教授
	石黒 直樹	名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻運動形態外科学講座整形外科学講座	教授
	養田 清次	自治医科大学 内科学講座 アレルギー膠原病学部門	教授
	福田 互	京都第一赤十字病院 糖尿病・内分泌・リウマチ科	部長
	津谷 喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学	特任教授
	桃原 茂樹	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 整形外科	教授
	中島 亜矢子	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 膠原病リウマチ内科	講師
研究協力者	竹内 正弘	北里大学薬学部臨床医学 臨床統計部門・医薬開発学	教授

## II. 総括研究報告書

平成20年度厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)  
免疫アレルギー疾患の予防・治療法の開発及び確立に関する臨床研究:  
関節リウマチ患者の生命予後からみた至適医療の確立に関する臨床研究(20250701)

研究代表者 山中 寿

研究班の概要

1. 研究の背景

関節リウマチ(RA)に対する治療手段の開発と治療戦略の進歩により RA 患者の臨床症状はかなり改善し、関節破壊の防止や生命予後の改善まで期待できる状況になった。メトトレキサートをはじめとする抗リウマチ薬やインフリキシマブ、エタネルセプトなどの生物学的製剤の有効な投与がこの改善に寄与したことは確実である。しかしながら真のアウトカムである生命予後についての理解は十分ではない。生物学的製剤には感染症誘発をはじめとする安全性の観点からの懸念もある。生物学的製剤の投与が患者の生命予後に及ぼす影響について、諸外国で精力的に研究が開始されているが、日本においては報告も皆無である。我が国では生物学的製剤の導入時に全例登録による6か月間の安全性調査が実施されてきたが、本当に検証すべきものは長期の生命予後である。特に RA 患者の死因は諸外国と日本で異なることが知られており、海外データだけでは日本の安全な医療は保障できない。新規治療薬が患者の臨床症状を改善し、人生に光を与えることは論を待たないが、有害事象の影響もまた慎重に考慮せねばならない。したがって、生命予後から治療を評価することはきわめて重要である。このような背景を鑑み、平成20年度に新たな研究班を立ち上げた。

2. 研究の目的

本研究では、生命予後という究極のアウトカムを指標とした場合、どのような治療方針が指摘医療となりうるかを検証し、提言することを目的とする。具体的には、全体研究として、多施設共同研究により作成する新たな生物学的製剤投与例のコホートにおける死亡率と、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで2000年から実施してRA患者を対象としたコホート研究IORRAにおける死亡率を比較し、生物学的製剤の投与がRA患者の生命予後を改善するか否かを検証する。さらに、何らかの差異がみられればそのリスクとなる要因を抽出する。個別研究としては、RA患者の長期予後に関する研究を行う。この中には死亡率のみを扱うのではなく、死亡率に大きな影響を有すると考えられる要因についても幅広く検討することとした。本研究は、すでに確立して成果を出しているコホートを中心に実施するため、「実施に向けた準備を周到に行っている」といえ、また、「研究期間を有効に活用して成果を期待できる」要件を満たしている。薬剤安全性の観点からも重要な研究であり、厚生労働行政にも大きく貢献すると考える。

3. 研究方法の概要

1) 全体研究

多施設共同研究により作成する新たな生物学的製剤投与例のコホートを対象とし、患者の生命予後に関する長期試験を実施する。すでに主要7施設において倫理審査委員会に申請中であり(一部は承認済)、関連施設を含め12施設の参加が決定した。

具体的には、各コホートでRA患者を対象として、1)通院状況調査、2)通院が確認されない例に対して郵送、電話などによる調査を行う。生存が確認できない例に対しては、定められた手続きの上で死亡小票の閲覧を検討する手順を検討する。さらに各施設において、RA患者の生命予後に関連する諸因子に関する研究を置く。本研究は、個人情報やプライバシーの保護に十分配慮し、各種ガイドラインを遵守して行う。

2) 個別研究

(ア)IORRAコホートにおける予後調査(山中、中島、桃原)

(イ)RAの疾病負担(disease burden)と生物学的製剤の薬剤経済学的意義を計量する際、生命予後とともに重要なQOL(Quality of Life)の評価を行うために、効用値評価のスケールとしてEuro-QOL 5D(EQ-5D)が果たす意義を解析し、モデルを用いた予備的解析を行う(津谷)。

(ウ)RA患者の生命予後にも影響を及ぼす関節手術に関する検討を行う(石黒、桃原)。石黒は関節軟骨評価と生物学的製剤の影響を、桃原は関節手術をアウトカム指標とした解析を中心に実施する。

(エ)RA患者の診断手段であり、また予後予測マーカーでもある抗CCP抗体が生物学的製剤投与により変動するか否かを生命予後に関する代替指標としての可能性を検討する(簗田)。

- (オ) RA患者におけるメタボリックシンドロームの合併が生命予後に及ぼす影響を、特にアディポサイトカインの動態から検討する(田中)。
- (カ) 消耗性疾患であるRA患者の生命予後に大きく影響すると考えられる栄養状態に関する基礎的研究を行う(福田)。
- (キ) 生命予後と並んでRA患者の重要な予後因子であるQOLを、機能障害の進行防止やHAQ寛解という視点から検討する(竹内)。

#### 4. 本年度の業績

初年度では、生物学的製剤投与例の生命予後を検討する際の対照となるIORRAコホートにおいてRA患者の生命予後の検討を行った。IORRA登録者でRA発症が16歳以上の7,926例において、平均観察期間4.8年で検討をおこなった。IORRA登録時年齢56.3+/-13.1歳、RA発症年齢47.8+/-13.8歳、平均疾患活動性DAS28 0.79+/-0.74、IORRA登録時ステロイド使用46.0%、MTX使用34.2%、生物学的製剤使用は0.3%であった。35,443.0人年で289例の死亡があり、SIRは1.46~1.90と推定された。死因は、悪性新生物、肺炎・間質性肺炎、心血管障害、脳血管障害、の順であった。死亡にかかわるリスクは、高齢、男性、身体機能障害度高度、リウマトイド因子陽性であった。このデータは多施設研究を推進するうえでの重要な基礎データであり、最終年度には多施設で得られた生物学的製剤投与例の生命予後と比較することになる。次いで、多施設共同研究により生物学的製剤投与例の追跡調査を行うシステムを構築した。現在、主要7施設において倫理審査委員会に申請中であり、一部で承認が得られている。関連施設を含めて12施設にて登録する予定である。加えて、生命予後に関連する因子の検討も行った。生命予後の医療経済学的評価に必要なQOL指標であるEQ-5Dの評価を行い、RA患者のQOL指標として有用であることを示した。その他、人工関節手術と生命予後、生命予後を予測するバイオマーカー、特にアディポネクチンをはじめとする脂質関連因子や栄養状態に関する研究を行った。

#### 4. 次年度に向けて

IORRAでは継続的な患者調査を続ける。さらに、多施設研究では倫理審査委員会の承認後直ちに登録を開始する。生物学的製剤投与例のコホートは関連施設を含め12施設の参加が決定しており、生物学的製剤を投与した3000例の登録を目指す。さらに、患者予後に大きな影響を及ぼすことが考えられる諸因子に関する臨床研究も行う。RA治療の目的は症状の改善から進行の防止へ、そして生命予後の改善へと進化してきた。この研究は、この最終段階に関するものである。現在までに、欧米で生物学的製剤投与が重症RA患者の生命予後を改善するとの報告が散見されるが、我が国において安全性を含めた生命予後の調査としては初めての企画であり、現在実施されている積極的なRAの薬物療法が全般的な生命予後を改善させるかどうかという重要なClinical Questionに対する回答が得られる可能性が高い。さらに、薬剤安全性、薬剤経済学、長期予後としての生活の質や就労状況などの視点からの検討も加えることにより、国民の医療福祉のみならず厚生労働行政にも貢献しうる成果が期待される。このような疾患コホート研究は我が国では十分な検討がなされておらず、他の疾患における同様の研究のプロトタイプとしての意義も高いと考える。

### 生命予後からみた関節リウマチの至適医療に関する研究

研究代表者 山中 寿 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授  
研究協力者 中島垂矢子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師

#### 研究要旨

関節リウマチ(RA)は生命予後の悪い疾患である。近年導入された生物学的製剤は、RAの疾患活動性を劇的に改善させるのみならず、生命予後をも改善させる可能性が指摘され、期待されている。しかし、生物学的製剤は感染症などの副作用の増させる可能性が高く、生命予後に関する影響について疫学的に詳細に検討する必要がある。本研究では生物学的製剤を導入された日本人RA患者の最終アウトカムである生命予後が改善されるかどうかを疫学的に検討し、RA患者にとっての至適医療を提言することを目的とする。初年度である平成20年度は対照群である東京女子医科大学のデータを検討するとともに、生物学的製剤投与例の長期予後を多施設共同研究において追跡調査するシステムを構築した。次年度、次々年度は、各施設において、生物学的製剤を開始した患者の前向き調査を行って生存調査を行う。このような予後調査は国民医療を包括的に考える上で非常に重要であり、将来的にははしかるべき手続きを得た上での診療録の閲覧や死亡小票へのアクセスなど、より確実な予後を把握できるシステムの構築が望まれる。

#### 研究分担者

竹内 勲  
埼玉医科大学総合医療センター  
リウマチ・膠原病内科 教授  
田中 良哉  
産業医科大学医学部 第一内科学講座 教授  
石黒 直樹  
名古屋大学大学院医学系研究科  
機能構築医学専攻運動形態外科学講座整形外科学講座  
教授  
養田 清次  
自治医科大学 内科学講座  
アレルギー・膠原病学部門 教授  
福田 互  
京都第一赤十字病院  
糖尿病・内分泌・リウマチ科 部長  
津谷 喜一郎  
東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学 特任教授  
桃原 茂樹  
東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター  
整形外科 教授  
中島 垂矢子  
東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター  
膠原病リウマチ内科 講師  
研究協力者  
竹内 正弘  
北里大学薬学部臨床医学  
臨床統計部門・医薬開発学 教授

#### A. 研究目的

慢性疾患である関節リウマチ(RA)は関節予後のみならず、生命予後も悪い疾患として知られている。近年導入された生物学的製剤はその強力な炎症抑制効果により疾患活動性を抑制し、関節破壊の進行を抑制することが明らかとなったことに加え、欧米ではRA患者の死因として頻度の高い虚血性心疾患の発症を抑制し、その結果生命予後を改善させる可能性が検討されつつある。しかしながら、日本人の死因は欧米人とは大きく異なることが知られており、このことはRA患者でも例外ではない。実際にRA患者の合併症や死亡原因は、欧米と日本とで大きく異なる。特にわが国では間質性肺炎やニューモシスティス肺炎などが多く、これらの発症に生物学的製剤が与える影響はいまだ明らかではなく、日本人RAの生命予後に及ぼす影響も不明である。

本研究では、多施設共同研究により生物学的製剤を投与された患者の追跡調査の構築を試み、対照群である東京女子医大IORRAの研究結果と比較することにより、生物学的製剤の導入が最終アウトカムである日本人RAの生命予後に与える影響を検討し、RAにおける至適医療を提言することを目的とする。

#### B. 研究方法

本研究参加施設(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター、埼玉医科大学医療センター、産業医科大学、自治医科大学、名古屋大学、京都第一赤十字病院)において、生物学的製剤を開始したRA患者全例を対象とし、生命予後、生命予後に関与する因子などを検討する。死亡はRA治療機関と異なる診療機関、医療施設外で生じる可能性も高いため、対象患者にはあらかじめ当該施設



設に通院しなくなった場合に郵送で生物学的製剤の継続の有無、新たな合併症の有無、安否等を問う調査をおこなうことに同意を取る。同意が得られた患者で6か月以上通院のない場合は郵送調査をおこなう。

この調査に関する手順書を作成し、本報告書の別項に掲載する。

通院中の患者も含めて生物学的製剤使用RA患者の標準化死亡率 (standardized mortality ratio, SMR) を算出、死因の検討、死亡に関する危険因子をcox hazard modelで解析し、これらを一般日本人や東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターでおこなっているRA患者コホート (IORRA; Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis コホート) のRA患者と比較検討する。

#### (倫理面への配慮)

本研究の実施に際しては、各医療機関の倫理審査委員会の承認を得たうえで行う。ただし本研究は観察研究であり、日常診療の範囲内でおこなわれるため、患者に診療上の不利益はない。また、データ収集は各施設で匿名化したのちにおこなわれるため、解析結果において個人が特定されることはない。

### C. 研究結果

本年度では、生物学的製剤投与例を、多施設共同研究において追跡調査をおこなうシステムを構築した。各施設において生物学的製剤を既に投与した患者リストを作成し、現時点での生存確認をおこなうとともに、今後は新たな投与患者には前向き調査をおこなうことになる。対照となるIORRAコホートにおいても非通院となった症例に対し郵送で生存確認作業を実施しており、その平均返信率は63.7%である。家族からの返信で死亡が判明したのは返信中平均1.7%で、死亡が判明した症例の約60%を占めた。

本研究に関しては、現在データ収集を開始したところであり、具体的な結果についてはまだ示すことはできない。

### D. 考察

今回、生物学的製剤を投与されたRA患者の生命予後を検討するため、多施設共同研究として、生物学的製剤を投与されたすべてのRA患者を登録し追跡調査をおこなうシステムを構築した。死亡はしばしばRA診療機関と異なる医療機関やときに医療機関外で生じ、その情報はRA診療機関にもたらされない。生物学的製剤がRAの生命予後に及ぼす影響を確実にみるためには、通常の来院患者のみをみているだけでは不可能である。日本では、他の医療機関の診療録や保険病名の閲覧、死亡小票へのアクセスは現実には許可されておらず、完全な追跡調査は不可能である。IORRA調査では、ご遺族の調査への協力により死亡数や死亡原因のデータが大きく変わることが示され、郵送追跡調査の有用性が示唆されている。本研究ではあらかじめ予後追跡調査への同意を得ているため、より確実なRA患

者の生命予後が把握できる可能性があると考えられた。

本研究においては、参加する全12施設において生物学的製剤を使用した患者を原則的に全例登録する予定であり、約3,000名の登録と、本研究班の研究期間において少なくとも5,000人年の観察を期待している。対照群である東京女子医大IORRAコホートでは同期間に約10,000人年の成績が得られると予想されるため、標準化死亡率 (SMR) の算出のみならず、主要な死因の比較も可能になると予測している。

RA治療における生物学的製剤の有用性についての短期的な検討はかなりエビデンスが蓄積されてきたが、長期的な検討はまだ十分とは言えず、最も重要なアウトカムである死亡については世界的に見えても体系的な検討が始まったところであると言っている。生物学的製剤が合併病態に及ぼすこれまでの報告と、理論的な作用機序を考えると、虚血性心疾患、アミロイドーシスなどの発症を予防することが予測され、これらによる死亡は減少する可能性が高い。また生物学的製剤の投与により関節炎が十分に制御できれば非ステロイド抗炎症薬 (NSAID) の服用機会が減少し、NSAIDs潰瘍をはじめとする消化管リスクが軽減して、消化管出血などによる重大な合併症は減少する可能性が高い。しかしながら、生物学的製剤の投与により感染のリスクが増大することは確実と思われる。現在までの日本の市販後調査においても肺炎をはじめとする感染症の発症が目立っており、生物学的製剤の非投与者と比して明らかに頻度は高いと思われる。生物学的製剤が悪性新生物、特にRA患者に頻度の高い悪性リンパ腫の発症を増加させるのか減少させるのかについては意見が分かれていて結論が出ていない。さらに日本人RA患者に多い間質性肺炎やニューモシスティス肺炎が生物学的製剤により増加するののか減少するののかは明らかではない。

さらに考慮すべき点は民族による死因の違いである。日本人は欧米人に比して虚血性心疾患による死亡が著しく少なく、4~5分の1であると言われている。したがって、生物学的製剤の投与により虚血性心疾患が減少することの恩恵を日本人はあまり受けない可能性も考える必要がある。一方、作用機序から考えて感染症の増加には民族差はないと考えられるので、生物学的製剤の死亡に及ぼす影響は、日本人においては欧米人と大きく異なる可能性も否定できない。

この点が本研究におけるもっとも重要な視点であり、それを明らかにするためには、できるだけ選択バイアスの少ないコホートの比較をする必要があり、このようなシステムを構築した。

次年度、次々年度の研究成果で上記の疑問が氷解するように努力を重ねたいと考える。

### E. 結論

生物学生成剤投与例の生命予後を検討する追跡調査のシステムが構築された。結果は次年度、次々年度にならな

いと解析できないが、今後、データ収集解析、比較検討をおこない、死亡率という最も重要なアウトカム指標からみた日本人 RA 患者における至適医療について提言したい。

## F.健康危険情報

【研究分担者 桃原茂樹より】

今回の結果から、各症例の患者本人が自分自身への評価である疼痛 VAS が非常に重要な指標であることが分かり、医師は患者からの訴えに慎重に耳を傾ける必要があることが改めて明らかになった。

## G.研究発表

### 1. 論文発表

1. Furuya T, Urano T, Ikari K, Kotake S, Inoue S, Hara M, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. A1330V polymorphism of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and self-reported incident fractures in Japanese female patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2008 Nov 22. [Epub ahead of print]
  2. Soejima M, Kawaguchi Y, Hara M, Saito S, Kamatani N, Yamanaka H. Therapeutic effects of alendronate on bone erosion and atrophy in a patient with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*. 2008 Nov;35(11):2284-6.
  3. Furuya T, Kotake S, Inoue E, Nanke Y, Yago T, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Risk factors associated with incident fractures in Japanese men with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *J Bone Miner Metab*. 2008;26(5):499-505.
  4. Momohara S, Okamoto H, Yamanaka H. Chondrocyte of rheumatoid arthritis serve as a source of intra-articular acute-phase serum amyloid A protein. *Clin Chim Acta*. 2008 Dec;398(1-2):155-6.
  5. Okamoto H, Cujec TP, Yamanaka H, Kamatani N. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of transcription factors. *FEBS J*. 2008 Sep;275(18):4463-70.
  6. Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, Kochi Y, Yamamoto K, Shimane K, Nakamura Y, Toyama Y, Mochizuki T, Tsukahara S, Kawaguchi Y, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Yamanaka H, Horiuchi T, Tao K, Yasutomo K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Okamoto H, Kamatani N, Momohara S. Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Japanese population. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul;58(7):1940-6.
  7. Momohara S, Inoue E, Ikari K, Tsukahara S, Kawamura K, Toki H, Hara M, Kamatani N, Yamanaka H, Tomatsu T. Risk factors for wrist surgery in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008 Nov;27(11):1387-91.
  8. Takeuchi T, Yamanaka H, Inoue E, Nagasawa H, Nawata M, Ikari K, Saito K, Sekiguchi N, Sato E, Kameda H, Iwata S, Mochizuki T, Amano K, Tanaka Y. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J). *Mod Rheumatol*. 2008;18(5):447-54.
  9. Okamoto H, Hoshi D, Kiire A, Yamanaka H, Kamatani N. Molecular targets of rheumatoid arthritis. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2008 Mar;7(1):53-66. Review.
  10. Toki H, Momohara S, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Mochizuki T, Sato E, Yamanaka H. Return of infliximab efficacy after total knee arthroplasty in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008 Apr;27(4):549-50.
  11. Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Sato E, Nawata M, Kameda H, Iwata S, Amano K, Yamanaka H. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year clinical outcomes (RECONFIRM-2). *Mod Rheumatol*. 2008;18(2):146-52.
- ### 2. 学会発表
1. 抗TNF療法の展望:生物学的製剤はRA患者の生命予後を変えるか? 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会 2008.4.20~23(札幌)
  2. 本音で語るインフリキシマブの Best Use ~国内エビデンス<RECONFIRM study 他,最新データ>の徹底検証~ 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会 2008.4.20~23(札幌)

## H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

# 関節リウマチ患者の生命予後からみた至適医療に関する臨床研究 調査マニュアル

Ver. 01\_02  
2009/1/27

この度は、「関節リウマチ患者の生命予後からみた至適医療に関する臨床研究」にご協力いただき、誠にありがとうございます。調査方法についてご説明いたしますので、ご確認いただきますようお願いいたします。

## 目次

1. 患者識別番号の付け方 .....	2
2. 調査データの記録方法 .....	3
1) エクセルファイル .....	3
2) アンケート用紙 .....	3
3. 調査時期と報告対象データについて .....	4
1) 研究開始後に初回投与を行う場合 .....	4
2) 研究開始前に投与を行っている場合 .....	4
4. 来院がない場合の郵送調査について .....	4
5. 研究開始後の転院への対応について .....	5
1) 転出の場合（→他施設へ） .....	5
2) 転入の場合（他施設から→） .....	5
6. 調査結果の送付方法、問い合わせへの回答方法について .....	6
1) 調査結果の送付 .....	6
2) 調査データに関する問い合わせ .....	6

（別添 1）QoL スコア算出方法

（別添 2）郵送調査依頼用紙

（別添 3）郵送調査用紙

（別添 4）転院連絡簿 A〔施設間連絡用〕

（別添 5）転院連絡簿 B〔メビックス連絡用〕

## 1. 患者識別番号の付け方

各参加施設の患者識別番号は、下記の施設別アルファベット 1 文字と 5 桁の数字で設定してください。

例: S-00001、W-12345

参加施設名	アルファベット
埼玉医科大学総合医療センター	S
産業医科大学	I
直方中央病院	C
九州労災病院 門司メディカルセンター	M
名古屋大学	N
名古屋医療センター	G
長野赤十字病院	R
豊橋市民病院	T
安城更生病院	A
自治医科大学	J
京都第一赤十字病院	K
東京女子医大リウマチセンター	W

## 2. 調査データの記録方法

配布されたデータ入力用エクセルファイルと、アンケート用紙をご利用ください。

### 1) エクセルファイル

以下の3種類のエクセルファイルに、データを入力してください。

#### (1) 初回投与時調査用 **エクセルシート1**

初めて生物学的製剤を投与されたときのデータを入力してください。

《調査項目》

「生物学的製剤の初回投与」「直前」の患者情報」「初回投与した製剤名、投与期間」など

#### (2) 観察期調査用 **エクセルシート2**

観察期調査(6ヶ月ごとに実施:毎年5月および11月)で、直近のデータを入力してください。

《調査項目》

調査対象期間の「生存情報」「活動性評価」「合併症」「副作用」「生物学的製剤の使用状況」など

#### (3) 郵送調査用 **エクセルシート3**

観察期調査時、過去6ヶ月以内の来院がない場合、郵送調査を行い、データを入力してください。

《調査項目》

調査対象期間の「生存情報」「合併症」「生物学的製剤の使用状況(製剤名や中止理由)」など

### 2) アンケート用紙

以下のアンケート用紙をご利用ください。

※可能な限り、スコアをエクセルファイルに入力してください。

#### (1) 腫脹・疼痛関節数、VAS

スコアをエクセルファイルに入力してください。アンケート用紙の送付は不要です。

#### (2) EQ-5D

スコアをエクセルファイルに入力してください。(別添1:QoLスコア算出方法を参照)

#### (3) J-HAQ

配布されたJ-HAQ用紙を使用された場合は、アンケート用紙をご送付ください。

#### (4) HAQ、MHAQ、その他のHAQ

ご施設でお持ちのHAQ、MHAQ、その他のHAQを実施された場合は、種類とスコアをエクセルファイルに入力してください。アンケート用紙の送付は不要です。

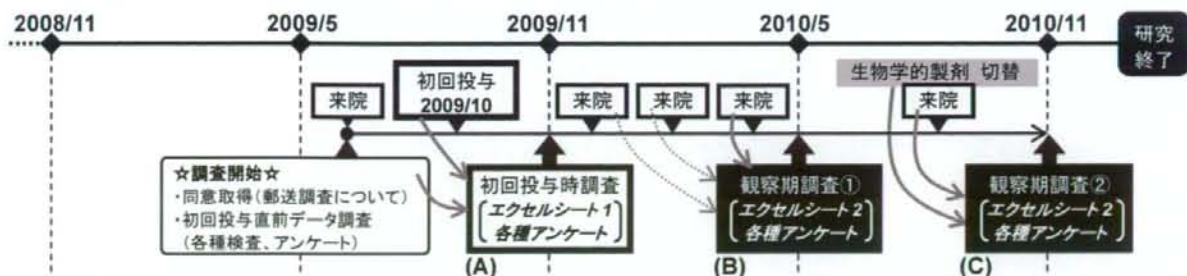
《アンケート別 データ取り扱い方法と用紙の郵送要否》

アンケートの種類	データ取り扱い	用紙の郵送
腫脹・疼痛関節数、VAS	エクセルファイルにスコアを入力	不要
EQ-5D	エクセルファイルにスコアを入力	不要
J-HAQ	患者様が記入済みのアンケート用紙を回収	要
HAQ、MHAQ、その他のHAQ	エクセルファイルにアンケートの種類とスコアを入力	不要

### 3. 調査時期と報告対象データについて

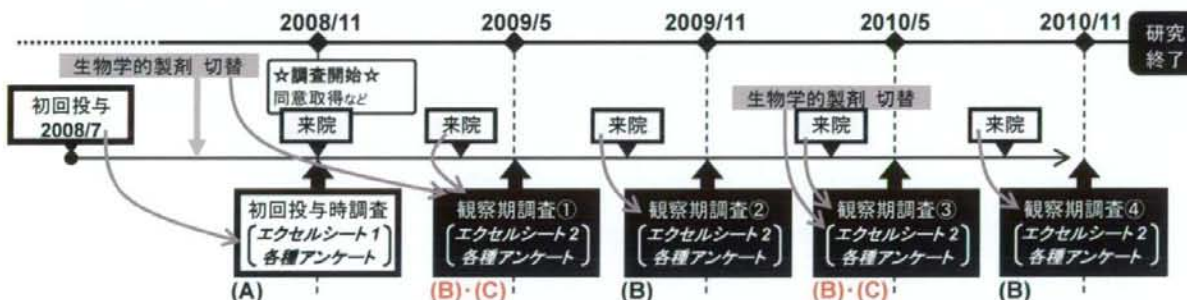
#### 1) 研究開始後に初回投与を行う場合

- (A) 生物学的製剤の初回投与前に郵送調査についての同意を取得し、〔初回投与時調査〕を行ってください。
- (B) その後の調査時期からは〔観察期調査〕を行ってください。  
 ※観察期調査では、直近の来院情報を優先してご報告ください（不足があれば以前の来院情報で補完）。
- (C) 生物学的製剤を切り替えた場合は、切り替え後の〔観察期調査〕にて、切り替えた薬剤について「投与直前の患者情報」や「製剤名、投与期間」などのデータを入力してください。



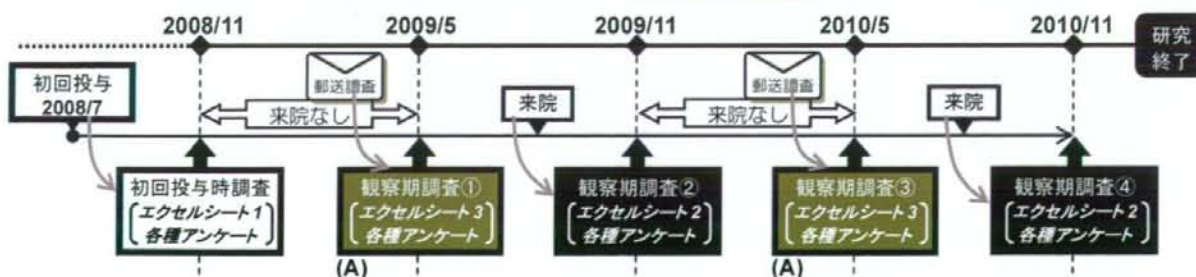
#### 2) 研究開始前に投与を行っている場合

- 貴院にて研究開始前から既に生物学的製剤を投与している場合（調査時現在、投与中止している場合を含む）
- (A) 郵送調査についての同意を取得とともに、最初の調査では〔初回投与時調査〕（生物学的製剤の、初回投与時点のデータ調査）を行ってください。
- (B) 以降、6ヶ月ごとの調査で〔観察期調査〕（調査日の、直近のデータ調査）を行ってください。
- (C) 生物学的製剤を切り替えた場合は、切り替え後の〔観察期調査〕にて、切り替えた薬剤について「投与直前の患者情報」や「製剤名、投与期間」などのデータを入力してください。



#### 4. 来院がない場合の郵送調査について

- (A) 該当する追跡調査の調査時期（たとえば 2009/5 の回では 2008/11/1～2009/4/30 の6ヶ月間）の来院データがない場合、郵送調査を行ってください。
- ※貴院の封筒に〔郵送調査依頼用紙〕（別添2）、〔郵送調査用紙〕（別添3）、返信用封筒（切手貼付）を同封の上、患者様へ送付してください。（尚、封筒と切手は、貴院でご準備いただきますようお願いいたします）
- ※郵送調査の回答内容は、郵送調査用エクセルファイル **エクセルシート3** に入力してください。



## 5. 研究開始後の転院への対応について

### 1) 転出の場合（→他施設へ）

#### (1) 本研究参加施設に転出する場合

本研究の参加施設に転出する場合、転出先の施設で、以降の追跡調査を行っていただきます。

- (a) 転院連絡簿 A(別添 4)に必要事項(患者識別番号\*など)をご記入の上、転院先に送付してください。
- (b) 転院連絡簿 B(別添 5)に必要事項(患者識別番号\*など)をご記入の上、メビックスに送付してください。  
また、転出後の追跡調査で「**エクセルシート 2**」に[転出日]、[転出先の医療機関名]を入力してください。
- (c) 以降の調査は転出先で行われますので、郵送調査は不要です。

※ [患者識別番号]は、研究終了まで同じ番号を使用します。

A 施設で登録された患者様(例: A-00999)は、B 施設に転院後も A-00999 としてデータ入力してください。

#### (2) 本研究参加施設以外の医療機関に転出する場合

本研究参加施設以外の医療機関に転出する場合、以降も貴院から追跡調査(郵送調査)を行ってください。

### 2) 転入の場合（他施設から→）

#### (1) 本研究参加施設から転入した場合

本研究の参加施設から転入した場合、転入先の施設で引き続き、追跡調査を行ってください。

- (a) 転院連絡簿 A(別添 4)を受領し、[患者識別番号]を把握してください。
- (b) 転入後の追跡調査で、同じ患者識別番号を用いて「**エクセルシート 2**」に[転入日]、[転入元の医療機関名]およびその他の追跡調査データを入力してください。
- (c) 以降も引き続き、追跡調査を行ってください。

※ [患者識別番号]は、研究終了まで同じ番号を使用します。

A 施設で登録された患者様(例: A-00999)は、B 施設に転院後も A-00999 としてデータ入力してください。

#### (2) 本研究参加施設以外の医療機関から転入した場合

参加施設以外の医療機関で生物学的製剤を開始された患者様は、本研究の対象としません。

### ◀転出・転入に関する概要図▶



## 6. 調査結果の送付方法、問い合わせへの回答方法について

### 1) 調査結果の送付〔CD-RW(エクセルファイルを書き込み)+J-HAQ用紙(使用時) → メビックスに郵送〕

各調査時期において、収集した全てのデータをエクセルファイルに入れ、CD-RWに焼いてください。

CD-RWとJ-HAQ用紙(使用時)を合わせて、メビックスへ郵送してください。

※CD-RW(データを上書きできるCD-ROM)をご利用ください。

《各追跡調査の調査対象期間、データ郵送時期》

追跡調査回	2008/11	2009/5	2009/11	2010/5	2010/11
調査対象期間	～2008/10/31	2008/11/1～ ～2009/4/30	2009/5/1～ ～2009/10/31	2009/11/1～ ～2010/4/30	2010/5/1～ ～2010/10/31
データ郵送時期	貴院研究開始時	2009年5月中	2009年11月中	2010年5月中	2010年11月中

《収集データの郵送先》

〒112-0002

東京都文京区小石川1-3-25 小石川大国ビル2F

関節リウマチ臨床研究支援センター(メビックス株式会社内)

TEL: 03-5842-3901 FAX: 03-5842-5163

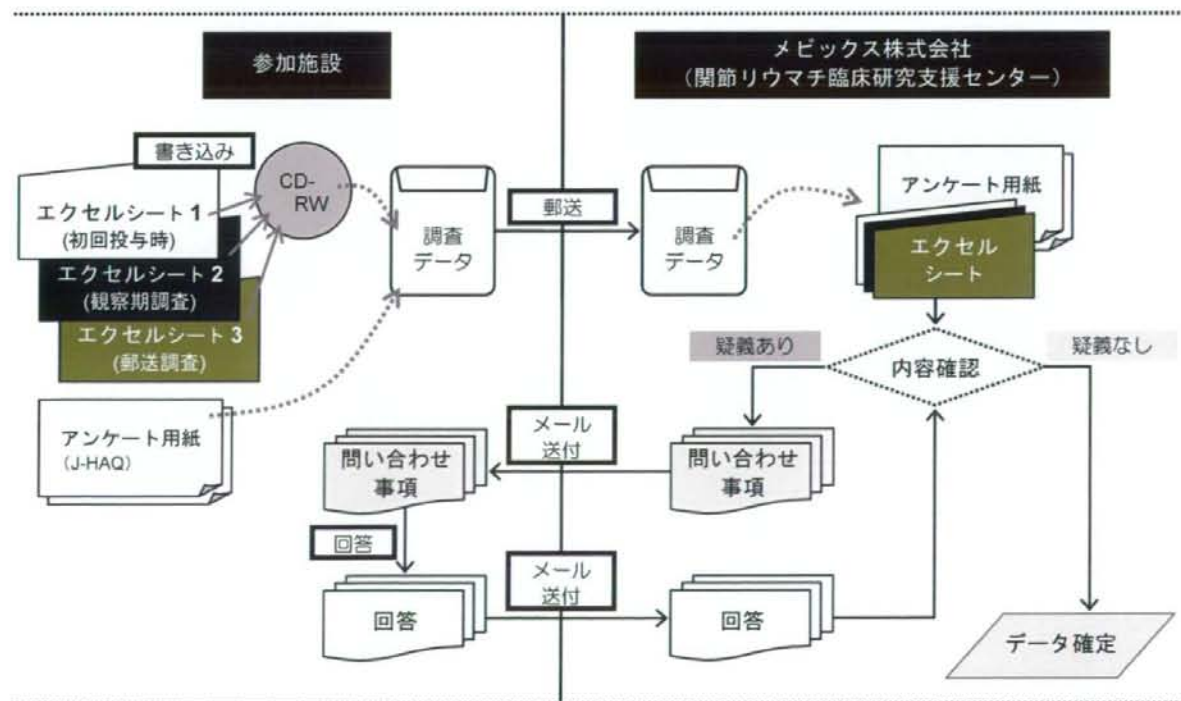
E-mail: ra-study@mebix.co.jp

### 2) 調査データに関する問い合わせ〔メビックスから疑義事項をメールで連絡 → メールで回答〕

メビックスは、受領したデータを確認し、疑義事項があれば問い合わせを行います。

問い合わせはメールでご連絡いたしますので、メールでご回答ください。

《調査結果の送付～問い合わせ～確定の流れ》



以上



## QoLスコアの算出方法

### Euro-QoL

Euro-QoLによるQoLスコアは、1.000(完全に健康な状態)からの減点法で算出されます。

- 5項目すべてレベル1の場合は、QoLスコアは1.000です。
- そうでない場合は、以下の表に従って減算していきます。

項目	係数
定数(必ず減算)	0.148
移動の程度	
レベル2	0.078
レベル3	0.418
身の回りの世話	
レベル2	0.053
レベル3	0.101
ふだんの活動	
レベル2	0.040
レベル3	0.128
痛み・不快感	
レベル2	0.083
レベル3	0.189
不安・ふさぎ込み	
レベル2	0.062
レベル3	0.108
N3(一つでもレベル3があれば減算)	0.014

例1: 回答が11231

$$\rightarrow \text{QoL 値} = 1 - 0.148 - 0 - 0 - 0.040 - 0.189 - 0 - 0.014 = 0.609$$

例1: 回答が21222

$$\rightarrow \text{QoL 値} = 1 - 0.148 - 0.078 - 0 - 0.040 - 0.083 - 0.062 - 0 = 0.589$$

様 (ID No. \_\_\_\_\_)

前略、

最近、当院に受診なさっていらっしゃらないようですが、いかがお過ごしでいらっしゃいますでしょうか。

以前、当院にご通院なさらなくなった場合、郵便にてご状況を伺うことにご同意をいただいております。つきましては、リウマチの治療状況やその他のご病気がないかなどのご状況を伺いたく、お手紙を差し上げました次第でございます。

お手数ではございますが、同封の用紙にご記入の上、返信用封筒にてご返送いただければ幸いです。よろしくお願いたします。

時節柄、くれぐれもお大事にお過ごし下さい。

草々

年 月 日

〒 \_\_\_\_\_

住所:

病院

医師 \_\_\_\_\_

(別添3) 郵送調査用紙

患者様のお名前 \_\_\_\_\_ 様

記入日 20 / /

(1 ご本人以外のかたが回答された場合はご記入ください)

記入者のお名前 \_\_\_\_\_ 様

病院名: \_\_\_\_\_

担当医: \_\_\_\_\_

### 郵送調査用紙

以下の調査項目の該当する箇所にチェック☑および記入いただき、ご返送ください。

#### 1. 現在、生物学的製剤による治療は続けていますか？

1: 続けている

2: 続けない



#### 2. 生物学的製剤を続けている方に伺います。

(1) 現在使用されている生物学的製剤は何ですか？

- 1: レミケード 2: エンブレル 3: ヒュミラ  
4: アクテムラ 5: その他 ( )  
6: 不明

(2) 他に使用したことのある生物学的製剤はありますか？

- 1: レミケード 2: エンブレル 3: ヒュミラ  
4: アクテムラ 5: その他 ( )  
6: 不明

#### 2. 生物学的製剤を続けない方に伺います。

(1) 生物学的製剤を続けない理由は何ですか？

- 1: 寛解した(まったく痛みや炎症がなくなった)から  
2: 効果がなくなったから  
3: 副作用がでたから [例: 結核、肺炎など]  
↳ どのような副作用ですか？ ( )  
4: 高価で続けられないから  
5: その他 (理由: )



#### 3. リウマチ以外に、新しく発症した病気はありますか？

- 0: なし  
1: あり [例: 感染症、肺炎など]  
↳ どのような病気ですか？ ( )  
2: 不明

#### ご家族の方へ

患者様がお亡くなりになっていた場合、ご回答いただければ幸いです。

お亡くなりになった時期 ( 西暦 年 月 日 )  
 お亡くなりになった病名 ( )  
 お亡くなりになった病院 ( )

※本用紙をコピーしてご利用ください。

(別添4) 転院連絡簿 A〔施設間連絡用〕

転院先 Fax 番号	—	—
送信者の Fax 番号	—	—

**転院連絡簿 A** 〔施設間連絡用〕

※本研究の参加施設に転出する際、転院先へご送付ください。

記載日： 20 年 月 日

転院前の施設名(部署名)： \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_\_ )

担当医師名： \_\_\_\_\_



-----  
転出先の施設名(部署名)： \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_\_ )

担当医師名： \_\_\_\_\_

No	転院日	患者氏名	性別	患者識別番号
				(施設別アルファベット—数字5桁)
1	20 / /		男・女	<input type="text"/> — <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
2	20 / /		男・女	<input type="text"/> — <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
3	20 / /		男・女	<input type="text"/> — <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
4	20 / /		男・女	<input type="text"/> — <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
5	20 / /		男・女	<input type="text"/> — <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
6	20 / /		男・女	<input type="text"/> — <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
7	20 / /		男・女	<input type="text"/> — <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
8	20 / /		男・女	<input type="text"/> — <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
9	20 / /		男・女	<input type="text"/> — <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
10	20 / /		男・女	<input type="text"/> — <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>