

2009 34006 B

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

関節リウマチの寛解導入療法体系化に関する研究

平成19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 竹内 勤

平成 22 (2010) 年 3 月

I. 構成員名簿	.....	3
II. 総括研究報告書		
1. 関節リウマチの寛解導入療法体系化に関する研究 竹内 勤	.....	7
III. 分担研究報告書		
1. 適切な治療の選択の為の疾患感受性遺伝子に関する研究 山本 一彦	.....	25
2. IL-6 阻害治療による関節リウマチ患者の寛解導入の可能性の 検討に関する研究 西本 憲弘	.....	29
3. 0.3T compacTscan による関節リウマチの診断および 生物学的製剤の治療効果判定に関する研究 住田 孝之	.....	38
4. 関節リウマチにおけるバイオフィリー寛解導入療法体系化に関する研究 田中 良哉	.....	44
5. 関節リウマチ患者における臨床的寛解率の経年的推移と 寛解に及ぼす因子の検討-IORRA コホートの解析より 山中 寿	.....	51
6. 日本における生物学的製剤使用関節リウマチ患者に関する 疫学研究 (REAL 研究) 南木 敏宏	.....	58
7. 関節リウマチの寛解導入に関するマーカーの抽出に関する研究 川上 純	.....	65
8. 関節リウマチ患者の全身造影 MRI 全身関節 MRI による予後予測・定量評価・早期 RA 患者における有用性 渥美 達也	.....	80
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	.....	85

# I. 構 成 員 名 簿

平成 19～21 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  
 関節リウマチの寛解導入療法体系化に関する研究

構成員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	竹内 勤	慶應義塾大学医学部 リウマチ内科 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
研究分担者	山本一彦	東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 アレルギーリウマチ学	教授
	西本憲弘	和歌山県立医科大学 免疫制御学講座	教授
	住田孝之	筑波大学大学院人間総合科学研究科 先端応用医学専攻臨床免疫学	教授
	田中良哉	産業医科大学医学部 第一内科学講座	教授
	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
	南木敏宏	東京医科歯科大学 薬害監視学講座	寄付講座 准教授
	川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病態解析・制御学講座 第一内科	講師
	渥美達也	北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座・第二内科	講師

## II. 総括研究報告書

## 関節リウマチの寛解導入療法体系化に関する研究

研究代表者 竹内 勤

慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授（平成 21 年 8 月～）

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  
（～平成 21 年 7 月）

### 研究要旨

我国の関節リウマチ治療は、ここ数年飛躍的に進歩し、寛解導入率は 30% を超えるまでに向上した。その背景には、MTX を初めとした強力な抗リウマチ作用を有する薬剤が、より多くの症例に発症早期から使用されてきたこと、ならびに 2003 年以降の生物学的製剤導入がある。生物学的製剤を導入すれば、寛解率は 20～50% まで上乗せすることが可能である事が、我国で承認された 2 剤の TNF 阻害薬、抗 IL-6 受容体抗体の検討で明らかにされた。その場合、インフリキシマブの増量、エタネルセプトの追加併用の有効性が明らかとなった。さらに寛解維持率を向上させる工夫、寛解導入持続例における中止プログラムの検証が行なわれ、インフリキシマブ中止後にも寛解を得られる可能性がある事が示された。一方、生物学的製剤導入前の関節破壊は、総シャープ・スコアが 100 前後と高度に進行している事が示された。罹病期間によって関節破壊進行度が異なっており、寛解導入の個別化、関節破壊抑止の観点からも、罹病期間別の治療戦略を構築する必要がある。本研究班によって関節リウマチ薬物治療の目標が明確にされた。加えて目標である寛解を目指した早期治療モデルが提案された。

### 研究分担者

山本一彦	東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギーリウマチ学 教授
住田孝之	筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学 教授
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
西本憲弘	和歌山県立医科大学 免疫制御学講座 教授
田中良哉	産業医科大学医学部第一内科学講座 教授
南木敏宏	東京医科歯科大学 薬害監視学講座 寄附講座准教授
川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座（第一内科）准教授
渥美達也	北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座第二内科 講師

### 1. 研究目的

高齢者に多い関節リウマチ（RA）は、高度の破壊性関節炎を特徴とし機能予後のみならず生命予後も不良である。RA の自然経過を変えうる薬剤として抗リウマチ薬が積極的に投与されているが、生物学的製剤開始時す

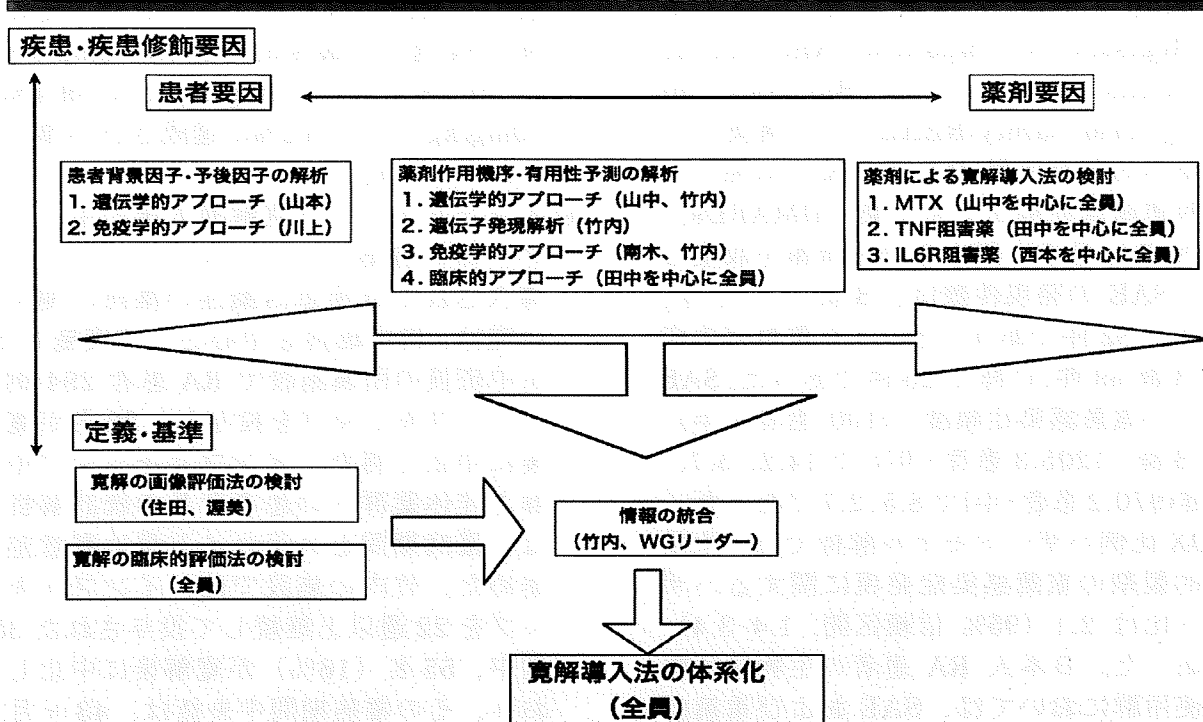
に関節破壊が進展しており、また本邦の RA は欧米の症例より関節破壊度がより高度であることが明らかとなってきた。その原因として、効果判定の目標設定が低い、目標到達までの期間が長い、有効な抗リウマチ薬が十分量投与されていない、生物学的製剤導入決定

の遅れ、などの要因が考えられる。それを解決するためには、治療の目標を臨床的寛解とし、厳密なモニタリングによって、早期から強力で積極的な治療を行い、関節破壊進行のない『真の寛解』を目指す治療戦略が必要である。そこで本研究では、機能予後改善を指向した薬物治療戦略を展開するため、わが国の治療の現状を分析、検討し、個々の症例に適した効率よい寛解導入法を構築し、それを体系化する事を目的とする。

## 2. 研究方法

- 1) 患者背景因子・予後因子の検討：遺伝学的検討（山本）、免疫学的検討（川上）、臨床的検討（全員）。
- 2) 寛解導入の予測に関する検討：前年度までに有効性と関連する因子として明らかとなった方法について、本年度は、寛解を目標としてそれが有用か否か検討する。臨床的（全員）、免疫血清学的（南木、川上）、免疫遺伝学的解析（山本）に加え、*in vitro* サイトカイン産生能（竹内）、マイクロアレイを用いた発現解析（竹内）などの多方面から検討を加える。
- 3) 関節破壊進行阻止を目指した MTX 導入療法の検討：前年度の臨床的解析で明らかになった生物学的製剤が導入される時点ですでに関節破壊が進行している現状（RECONFIRM-II 研究）を踏まえ、生物学的製剤導入前の治療を見直す必要がある。その際に中心となるアンカー・ドラッグである MTX の使用方法に関し、関節破壊阻止を目指した短期増量プログラムを検証する。その際、副作用を最小限に抑えるためのモニタリング、予防法などについても同時に検証する。
- 4) インフリキシマブ 2 次不応例予測の前向き研究：前年度の追加研究では、モノクローナル抗体を用いたフローサイトメーターならびに PCR 増幅で FcγIII 受容体の多型（nt559 の G/T により 158aa が V/F）を解析しインフリキシマブの 2 次無効予測が可能である事を報告した。本年度は、その後の HACA 産生ならびに注射時反応の出現予測、寛解導入予測が可能かどうか検証する。
- 5) インフリキシマブ寛解維持のための治療法検討：インフリキシマブによって寛解導入されても、14 週 - 30 週以降に 2 次無効に移行する例が 10% 前後存在することが前年度 RECONFIRM-II 研究で明らかにされた。これを防ぐための治療戦略として、ステロイド静脈注射追加療法、インフリキシマブ増量などが考えられる。前者に対しては RESTORE 研究を実施して 2 次無効例に対するプレドニゾロン静脈注射の有用性を検証する。一方、インフリキシマブ増量に関しては、インフリキシマブ増量治験の成果を受けて検討を行なう（全員）。
- 6) エタネルセプトの寛解導入法の検討：MTX+エタネルセプト追加併用と、MTX からエタネルセプトへのスイッチの両者を比較する JESMR 研究は竹内が研究代表者となって行ない、前年度 150 例の目標症例に達し 24 週目の観察が終了した。この 24 週時点での結果から、どちらの治療戦略が寛解導入率、関節破壊抑制効果が高いかを解析する（全員）。
- 7) アクテムラの寛解導入法の検討：臨床的寛解導入例の解析、画像的寛解の検証、効果判定時期の検討、副作用予測、モニターの標準化。西本班員を中心に解析が進められている遺伝子チップを用いた研究結果を統括。
- 8) アダリムマブの寛解導入法の検討：臨床的寛解導入例の解析、画像的寛解の検証、効果判定時期の検討、副作用予測、モニターの標準化に関し、後期第 2 相試験結果を基に検討を加える（川上、山本を中心に全員）。
- 9) インフリキシマブ寛解導入後の中止プログラム：寛解導入後、どのような症例に、どの時期に中止し、その後何をモニター

## 班の構成



するか検証。田中班員を中心にインフリキシマブ寛解導入後中止症例を検討する臨床試験 RRR の結果を解析。

- 10) 臨床情報の統合化に向けたデータベースの構築：我が国で行なわれた最新の臨床研究および、本研究班で前年度の成果、情報を収集するためデータベースを構築する。これによって、寛解導入療法の体系化を進める。

(倫理面への配慮)

個人情報、その外部への持ち出しを厳重に禁止し、遺伝子解析に使用する検体、試料はコード化し匿名とする。また、生命倫理に関してはこの研究の趣旨を充分説明し提供者の自由意思によるインフォームド・コンセントを取得するものとする。

○試料の遺伝子解析にヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針（平成 13 年 3 月 29 日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）を遵守し、平成 15 年 2 月 28 日 埼玉医科大学倫理委員会の承認を得た。また、臨

床研究に関しては、平成 19 年 4 月 10 日（申請番号 113,114）において承認を得た。

### 3. 研究結果

#### コホート研究

- 1) 臨床現場における寛解導入率の推移：  
RA 患者を対象とした前向き観察研究 IORRA では、このコホートでの DAS28 は年々改善がみられ、2000 年 10 月の  $4.15 \pm 1.18$  から 2008 年 10 月のデータとして  $3.28 \pm 1.15$  まで改善。一方、JHAQ 平均値は 0.801 から 0.745 とわずかに低下していたが、JHAQ と強く影響する罹病期間で補正すると明らかな改善を認めた。2000 年以降 RA 患者の疾患活動性が低下し、機能障害の進行が改善していることが示された。疾患活動性の制御が機能障害の進行防止に寄与することが改めて確認された。2000 年 10 月には 8.5%であった臨床的寛解は、2008 年 10 月には 30.3%まで向上していた。

- 2) 生物学的製剤使用 RA 患者を対象とした



疫学研究：南木班員は、『生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システム〔Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term safety (REAL)〕』を構築し、生物学的製剤使用 RA 患者及び対照として疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) 使用 RA 患者に関する安全情報を収集した。SAE の発現件数は、B 群で 171 件、C 群で 82 件であり、そのうち重篤感染症は B 群 69 件、C 群で 26 件であった。SAE および重篤感染症頻度 (/100 患者・年) は B 群 (1205.3 患者・年) で 14.2、5.7、C 群 (970.2 患者・年) で 8.5、2.7 であった。COX 比例ハザードモデル解析では、生物学的製剤の重篤感染症発現に関するハザード比は 2.1 (95% 信頼区間, 1.4-3.4) であった。日本人 RA 患者の生物学的製剤使用群においては、SAE および重篤感染症の発現頻度が、DMARDs 使用群に比較し有意に高く、生物学的製剤が感染症に関する独立した危険因子である事が明らかになった。これと関連する因子として、年齢、ステロイド薬併用、慢性呼吸器疾患、MTX 投与量、病期の進行 (Stage III または IV) が明らかになった。

#### 各薬剤を用いた臨床研究

3) インフリキシマブの寛解導入と関節破壊抑制の検討：班員 3 施設で行なってきた RECONFIRM-2 研究が明らかにされ、インフリキシマブ投与 410 例の 22 週時点での寛解導入率は、27.8%、54 週時点での寛解導入率は 27.6% とほぼ同様に推移した。インフリキシマブ投与前後で手足の X-P が撮影されていた 67 例に関して関節破壊年間進行度を解析すると、投与前総シャープ・スコアと関節破壊の抑を示す強力な効果が明らかにされた。これまでのデータは主として 3mg/kg 8 週間隔の用法・用量による検討であったため、効果源弱が観察されていた。0,2,6 週を 3mg/kg で導入後、14 週～52 週までに

盲検的に 3mg/kg, 6mg/kg, 10mg/kg を比較する RISING 試験が行われた。その結果、54 週目の臨床的寛解率は 3mg/kg 群の 30.3% に対し、6mg/kg では 39.4%、10mg/kg では 45.2% に達成される事が明らかになった。

4) インフリキシマブ寛解導入後の中止プログラムの構築：インフリキシマブにより導入された低疾患活動性の維持に関する研究は、田中班員を中心として実施した。田中班員の所属施設で RA 患者 294 例にインフリキシマブを投与し、22 名が寛解後に中止し得た。インフリキシマブ中止群と非休薬群との患者背景の統計解析では、罹病期間とステロイド量に有意差を認めた。竹内の施設では、インフリキシマブを 22 週以上継続して投与された 352 例中、55 名 (16%) が寛解後に中止しており、その罹病期間中央値は、43 ヶ月と効果不十分中止の 90 ヶ月に比して有意に短かった。インフリキシマブで導入された低疾患活動性の維持に関する多施設研究 (RRR スタディ) では、100 症例中 73 例でインフリキシマブ休薬が継続でき、38 例は 1 年以上に亘って休薬可能であった。患者背景は、平均年齢は 51 歳、平均罹病期間は約 6.0 年で、平均 stage は 2.4、インフリキシマブ投与前の平均 PSL 量は 1.0mg、平均 MTX 量は 7.9 mg/週で、平均 DAS28 は 5.4 であった。再燃した 27 例では、インフリキシマブを再投与したが、5 例で軽度の注射時反応を認めたが、再投与後は疾患活動性を制御できた。以上によりインフリキシマブ中止によっても約 50% の症例で寛解が維持され、インフリキシマブ中止後の寛解維持は現実的な目標と考えられた。

5) エタネルセプトの寛解導入療法の検討：JESMR (Japanese Etanercept Switching on MTX resistant) 試験：MTX 不応例に対し、エタネルセプトスイッチ群と追加併用の 1 年後の臨床的效果、関節破壊進

行度を評価する臨床試験で、各種評価法を用いた。52 週の寛解率は併用 35.6%、単独 18.8%と併用群が優れ (p=0.036)、年間シャープスコアも単独群の 3.58 に対し、併用群 0.79 であり特に骨びらんスコアは単独群の 1.8 に対し、併用群は -0.1 と優位に抑制していた (p=0.018)。MTX 抵抗性でエタネルセプトを開始する場合、臨床的にも関節破壊の観点からも追加併用が優れている事が明らかとなった。

- 6) 抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブの有効性予測：西本班員は、DNA マイクロアレイを用いて、治療前の患者末梢血中の遺伝子発現を網羅的に解析し、24 週後の臨床的寛解ならびに IL-6 正常化の予測を試みた。SATORI 試験に登録した患者末梢血全血より total RNA を抽出した。増幅後アミノアルル RNA を蛍光色素 Cy3、Cy5 で標識し、ヒトの 3 万個の遺伝子からデザインしたオリゴ DNA 搭載マイクロアレイ DNA チップ (AceGene®) にハイブリし、末梢血細胞中の 29640 種の RNA 発現量を測定した。training を行ったトシリズマブ群では、1) EULAR「Good response」、を予測する正確度は、92.6%で、感度 97.2%、特異度は 83.3 であった。治療前の遺伝子発現プロフィールにより 24 週後の臨床効果の予測に有用と判断した。
- 7) インフリキシマブの有効性予測：竹内を中心として Agilent 社 44K DNA マイクロアレイを用いてインフリキシマブ治療前の患者末梢血の遺伝子発現を 42 例の RA で解析。14 週後の CRP 値、臨床的有効性と関連する 10 遺伝子を同定し、これを用いた有効性アルゴリズムを構築した。56 例のインフリキシマブ投与例、27 名のエタネルセプト投与例を前向きに検討したところ、14 週の CRP 陰性化を予測する正診率は、インフリキシマブ 62.5%、エタネルセプト 59.7%とほぼ同等で、こ

の遺伝子セットで両剤の有効性判定が可能と考えられた。インフリキシマブによる 22 週後の ACR20 反応率による有効性を予測する正診率は、66.7%と実用化に向けた検討が可能な水準と考えられる。

#### 免疫、遺伝学的研究

- 8) RA 疾患感受性遺伝子の検討：山本班員は、疾患感受性遺伝子として、SLAM (signaling lymphocyte activation molecule) ファミリー遺伝子の一つであり、NK 細胞や CD8 陽性 T 細胞などに発現している CD244 の機能性多型に着目し解析した。RA 830 検体とコントロール 658 検体の第 1 コホートでの解析で、強い関連を認めた 2 つの SNP (rs3766379, rs6682654) について検討したところ、RA 感受性アレルの塩基配列は強いエンハンサー活性を示し、upstream transcription (USF-1) と呼ばれる転写因子が結合していることが明らかになった。NK 細胞などに発現している CD244 遺伝子が日本人 RA と関連することを示した。また、新たな制御性 T 細胞として CD4+CD25+LAG3+細胞のマスター遺伝子である EGR 遺伝子多型と RA および SLE との関連性が明らかとなった。今後のテーラーメイド医療に重要な情報を提供するものとする。
- 9) 川上班員は、臨床的ならびに基礎的な検討で、RA 治療経過で寛解導入に関連する因子の抽出を試みた。診断未確定関節炎 (UA) への DMARDs 治療は有効で、RA への進展リスクが高い UA (自己抗体陽性かつ MRI 骨変化陽性) に対しても約 50% の症例で臨床的寛解が導入された。エタネルセプトを導入した RA 152 症例では MTX 併用と導入時中等度疾患活動性が 24 週後の臨床的寛解と関連があった。また、エタネルセプトを 24 週継続投与し、かつ、CRP、ESR、抗 CCP 抗体、IgM-RF、MMP-3、COMP を経時的に測定し得た 45 症例の評価では、24 週後の DAS、CRP、

ESR、MMP-3、COMP は有意に低下した。45 症例は 10 症例が寛解達成、35 症例が寛解非達成に分類され、CRP、ESR、MMP-3 は両群で低下するも COMP は寛解達成群でのみ有意な低下が認められた。早期 RA に生物学的製剤を導入し治療経過で MRI を計時的に撮像した症例では、MRI 骨変化消失症例はその後の X-p 骨変化進展は認めず、MRI 骨変化の推移は X-p 骨破壊の進展予測に有用と考えられた。

#### 寛解導入を目指す画像評価研究

#### 10) 生物学的製剤治療効果予測における治療直前手関節造影 MRI 有用性評価

渥美班員は、造影 MRI を両手関節に応用し、生物学的製剤治療直前、治療後の MR 画像を定量評価することにより治療効果予測が可能かどうかを検討した。治療前に両手の造影 MRI が施行された関節リウマチ患者 17 例 (エタネルセプト; 5 例、インフリキシマブ; 11 例) を対象とした。MRI は造影剤投与 5 分後から両手を撮像し、病勢優位側の手根部滑膜量を定量測定した。治療効果と比較した。治療前の滑膜定量値は治療後の DAS28 (ESR)、DAS28 (CRP) とそれぞれ、 $r = 0.625$  ( $p = 0.0096$ ) と  $r = 0.5148$  ( $p = 0.0413$ ) で正の相関があった。造影 MRI を用いて計測された生物製剤治療前後の滑膜定量値は DAS28 に相関し、病勢評価に有用であった。治療直前の滑膜定量値は治療後の DAS28 に相関し、予後予測にも使用できる可能性が示された。

#### 11) コンパクト MRI スコアによる生物学的製剤の治療効果判定

住田班員は、RA に対する生物学的製剤の治療効果判定に造影剤不要の 0.3T コンパクト MRI を用いて客観的な評価をおこなった。筑波大学の倫理委員会の承諾を得て、コンパクト MRI 装置 (磁束密度 0.3T compactScan) による画像診断をおこなった。骨びらん、骨髄浮腫、滑膜炎を 1-3 の 4 段階に分類し、コンパクト MRI スコ

ア = 総骨びらん点数  $\times 1.5$  + 総骨髄浮腫点数  $\times 1.25$  + 総滑膜炎点数として算出した。 $\Delta$ MRI と  $\Delta$ DAS28-CRP の相関係数は  $R = 0.625$  であり極めて高い相関性を示した。1.5T 大型 MRI との比較検討の結果、RA の画像的診断価値として同等と結論づけられた。生物学的製剤による治療効果判定に、compactScan による治療効果判定が有効であると考えられた。

#### 寛解導入を目指すための治療の目標と早期治療モデル

12) 検討の結果、以下のような指針および、モデルを策定した。

#### 4. 考察および結論

我国の関節リウマチ治療は、ここ数年飛躍的に進歩し、寛解導入率は 30% を超えるまでに向上した。その背景には、MTX を初めとした強力な抗リウマチ作用を有する薬剤が、より多くの症例に発症早期から使用されてきたこと、ならびに 2003 年以降の生物学的製剤導入がある。生物学的製剤を導入すれば、寛解率は 20~50% まで上乘せすることが可能である事が、我国で承認された 2 剤の TNF 阻害薬、抗 IL-6 受容体抗体の検討で明らかにされた。その場合、インフリキシマブの増量、エタネルセプトの追加併用の有効性が明らかとなった。さらに寛解維持率を向上させる工夫、寛解導入持続例における中止プログラムの検証が行なわれ、インフリキシマブ中止後にも寛解を得られる可能性がある事が示された。一方、生物学的製剤導入前の関節破壊は、総シャープ・スコアが 100 前後と高度に進行している事が示された。罹病期間によって関節破壊進行度が異なっており、寛解導入の個別化、関節破壊抑止の観点からも、罹病期間別の治療戦略を構築する必要がある。一方、TNF 治療薬、IL-6 受容体抗体トシリズマブの高い寛解導入率が示されたが、網羅的遺伝子発現解析によってその有効性を予測するアルゴリズムが検証された。個々の症例に適した効率よい薬剤選択を行なうため、免疫遺伝

学的解析が進められ、今回、新たな疾患感受性遺伝子と、その機能的解析からテーラーメイド医療構築に向けて新たなエビデンスが得られた。これらの情報を統括することによって、エビデンスに基づいた寛解導入の体系化が可能になると考える。

## 5. 評価

### 1) 達成度について：

計画していた目標の80%は達成できた。各薬剤による寛解率向上の方策を示す臨床研究が大きな成果をあげた。TNF阻害療法ガイドラインの作成も改訂され、臨床的寛解率の明らかな向上が認められた。一方、個別化医療を実現するための遺伝子チップは、実用一歩手前まで来ているが、これを用いたアルゴリズム構築には至らなかった。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について：

生物学的製剤を用いた治療戦略研究は、EULAR, ACR で口頭発表の場を与えられるなど世界的に大きな注目を集めた。この研究成果は、実地臨床に直結する有用な情報として広く国内外に知られ、寛解率向上に寄与した。

現在、論文投稿中のものも多数あり、学術的にも今後、その評価は高まると期待される。

### 3) 今後の展望について：

本研究で報告されたTNF, IL-6Rの2種類の生物学的製剤の有用性を予測する網羅的遺伝子発現解析研究の結果、実用に向けた遺伝子セットの同定が完了した。多施設協同前向き検証研究がスタートしたため、今後の結果が期待される。

### 4) 研究内容の効率性について：

各班員が班全体の共通テーマに向けて個々の役割を認識し、効率よく研究ができたと考える（表：論文は海外論文発表の項目に掲載）。

## 関節リウマチ薬物治療の目標

- 1) 速やかな臨床的寛解<sup>a)</sup>の導入と、その維持を到達目標とする。
- 2) 同時に、関節破壊の進行を抑止する<sup>b)</sup>（構造的寛解）。
- 3) 早期症例では、加えて機能的寛解<sup>c)</sup>を導入し、完全寛解<sup>d)</sup>を目指す。
- 4) 臨床的寛解が12-24ヶ月維持された後には、生物学的製剤中止（バイオ・フリー寛解）  
さらに全薬剤中止（ドラッグ・フリー寛解）の可能性を検討する。

a) 臨床的寛解：DAS28(ESR) < 2.6、またはDAS28(CRP) < 2.3

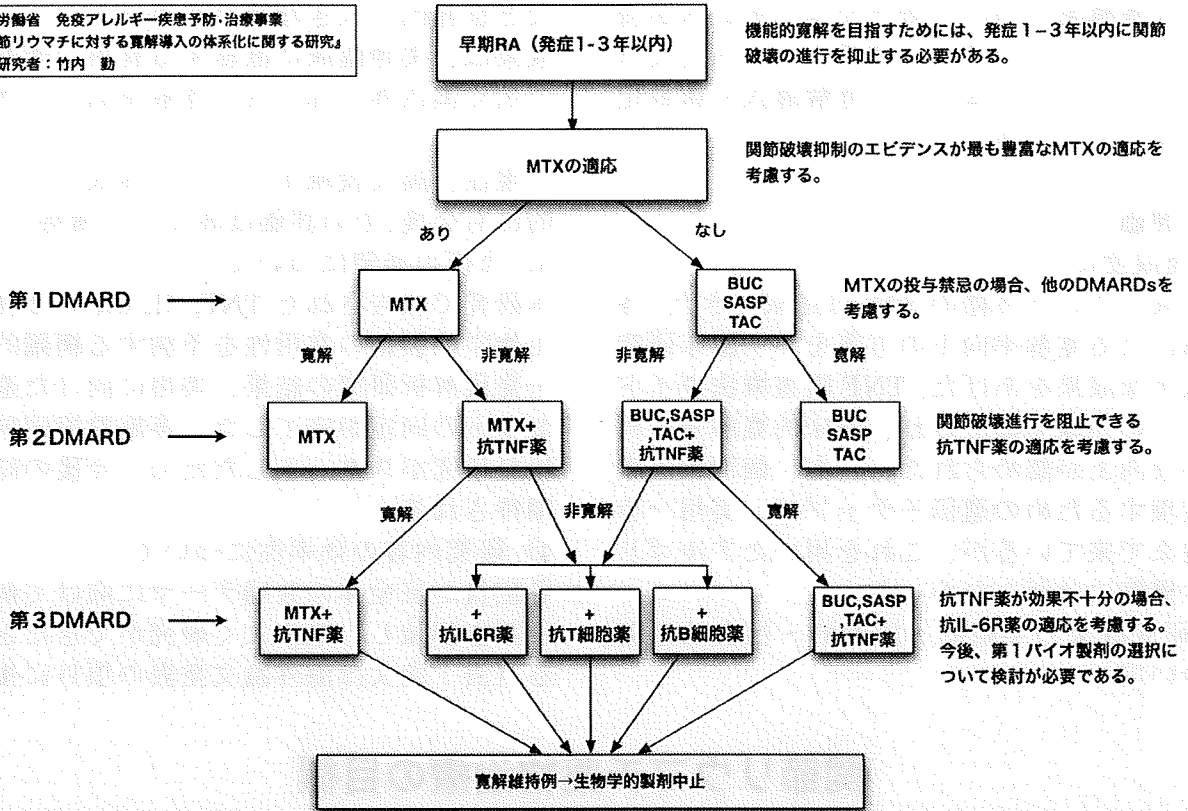
b) 関節破壊進行の抑止：単純X線検査で、新たな骨びらんおよび関節裂隙狭小化を認めない

c) 機能的寛解：HAQ-DI ≤ 0.5、またはJ-HAQ ≤ 0.5

d) 完全寛解：1) ~ 3) すべてを満たす状態

# 寛解を目指した早期治療モデル

厚生労働省 免疫アレルギー疾患予防・治療事業  
『関節リウマチに対する寛解導入の体系化に関する研究』  
主任研究者：竹内 勲



## TNF阻害療法施行ガイドライン (2008年改訂版) : 対象患者

既存の抗リウマチ薬 (DMARD) を通常量3ヶ月以上継続して使用してもコントロール不良のRA患者。コントロール不良の目安として以下の3項目を満たす者。

- ・ 圧痛関節数6関節以上
- ・ 腫脹関節数6関節以上
- ・ CRP 2.0mg/dl以上あるいは ESR 28mm/hr以上

これらの基準を満足しない患者においても、

- ・ 画像検査における進行性の骨びらんを認める
- ・ DAS28-ESRが3.2(moderate activity)以上のいずれかを認める場合も使用を考慮する。

## 6. 研究発表

(国内)

口頭発表 609件  
原著論文による発表 44件  
それ以外(レビュー等)の発表 457件  
そのうち研究代表者の主なもの  
※論文発表、それ以外の発表※

(竹内 勤)

1. 竹内 勤: RECONFIRM-2J 研究と RRR 研究から関節破壊抑制をみる 分子リウマチ治療 2(4):161-164,2009
2. 谷野元彦, 天野宏一, 竹内 勤: インフリキシマブ投与前の全血 RNA の遺伝子発現パターンからの投与後の効果予測 分子リウマチ治療 2(4):194-197,2009
3. 竹内 勤: 関節リウマチ治療を目指す治療の新時代へのアプローチ(治療パラダイムシフト)-. 医学のあゆみ 230(9):727-731,2009
4. 竹内 勤: 関節リウマチの治療 -Next Stage-. 臨床のあゆみ 81:7-8,2009
5. 亀田秀人, 竹内 勤: エタネルセプト-わが国のエビデンス(市販後調査、JESMR 試験). リウマチ科 2009:42(3):257-261.
6. 竹内 勤: 生物学的製剤の臨床効果-現状と展望-. Progress in medicine 28:7-8, 2008.5
7. 竹内 勤: 関節リウマチの病態 CLINICIAN 572:17-20,2008
8. 亀田秀人, 竹内 勤: MTX 不応例に対するエタネルセプトの有効性(JESMR 試験). リウマチ 2008:41(1):20-25.
9. 亀田秀人, 関口直哉, 長澤逸人, 天野宏一, 竹内 勤: 最初の生物学的製剤に不応または有害事象発現時の対応. 臨床リウマチ 2008;20:250-253.
10. 竹内 勤: 膠原病治療における生物学的製剤の光と影. アレルギー 56(1):19-23, 2007
11. 竹内 勤, 関口直哉: インフリキシマブの安全性-感染症リスクを中心として-. リウマチ科 37(1):1-6,2007

12. 天野宏一, 竹内 勤: 関節リウマチの病態からみた治療指針. Medical Practice 24(10):1676-1684,2007
13. 竹内 勤: CLTA-4 ヒト Ig 融合蛋白 abatacept. 炎症と免疫 15(5):565-574, 2007

※学会発表※

(竹内 勤)

1. 竹内 勤: 関節リウマチ治療に抗 TNF $\alpha$  がもたらしたもの. 第 137 回日本医学会シンポジウム 2009 年 12 月 東京
2. 竹内 勤: 抗リウマチ薬の現状と課題. 第 30 回日本臨床薬理学会 シンポジウム 2009 年 12 月 横浜
3. 西村幸治, 亀田秀人, 倉沢隆彦, 近藤恒夫, 奥山あゆみ, 西英子, 武井博文, 長澤逸人, 天野宏一, 竹内 勤: 皮膚筋炎に合併した急速進行性間質性肺炎に対して多剤併用療法が奏効した一例. 第 20 回日本リウマチ学会関東支部学術集会 2009 年 12 月 横浜
4. 竹内 勤: RA 完全寛解に向けた治療戦略 ランチョンセミナー 第 37 回日本臨床免疫学会総会 2009 年 11 月 東京
5. 竹内 勤: 分子標的治療 - AnnualReview 1-. 第 37 回日本臨床免疫学会総会. 2009 年 11 月 東京
6. 竹内 勤: 免疫難病における新しいターゲット分子と制御 シンポジウム 第 37 回日本臨床免疫学会総会. 2009 年 11 月 東京
7. 奥山あゆみ, 亀田秀人, 瀬戸山由美子, 鈴木美由紀, 西村幸治, 倉沢隆彦, 近藤恒夫, 西英子, 武井博文, 鈴木勝也, 長澤逸人, 竹内 勤, 天野宏一: 関節リウマチ患者における infliximab の注射時反応と Fc $\gamma$  receptor III 遺伝子多型との関連. 第 37 回日本臨床免疫学会総会 2009 年 11 月 東京
8. 近藤恒夫, 鈴木勝也, 亀田秀人, 西村幸治, 倉沢隆彦, 奥山あゆみ, 西英子, 武

- 井博文, 長澤逸人, 津坂憲政, 天野宏一,  
竹内 勤: インフリキシマブ投与関節リ  
ウマチ症例における抗 CCP 抗体価の推移  
と臨床的意義. 第 37 回日本臨床免疫学会  
総会 2009 年 11 月 東京
9. 竹内 勤: より良い治療成績をめざす～  
RISING STUDY の示唆するもの～  
シンポジウム 第 24 回日本臨床リウマチ  
学会 2009 年 11 月 岩手
  10. Tsutomu Takeuchi: Industry Sponsored  
Symposium 3. HUMIRA: for a long term  
and comprehensive RA Disease  
management-clinical Data, Radiographic  
Data, Functionally Data, Work  
Productivity Data- The 9th World  
Congress on Inflammation. 2009 年 7 月  
東京
  11. Nishimura K, Kameda H, Kurasawa T,  
Kondo T, Okuyama A, Nishi E, Takei H,  
Suzuki K, Nagasawa H, Abe H, Tsuzaka  
K, Amano K, Takeuchi T. Influence of  
tocilizumab to interstitial pneumonia  
(IP) complicating rheumatoid arthritis  
patients. The 9th World Congress on  
Inflammation. 2009 年 7 月 東京
  12. 竹内 勤: 関節リウマチの最新薬物療法  
ランチョンセミナー 第 82 回日本整形外  
科学会 2009.5 福岡
  13. Tsutomu Takeuchi: New biologics for  
rheumatoid arthritis in Japan: A  
multi-center, randomized, double-blind,  
controlled, dose-response study of  
Abatacept(BMS-188667) in Japanese  
active rheumatoid arthritis patients  
with an inadequate response to  
Methotrexate. The 53<sup>rd</sup> Annual General  
Assembly and Scientific meeting of  
Japan College of Rheumatology, The 18<sup>th</sup>  
International Rheumatology  
symposium. Tokyo. April. 2009.
  14. 竹内 勤: リウマチ治療の最前線 第 53  
回日本リウマチ学会総会・学術集会。ラ  
ンチョンセミナー 2009 年 4 月 東京
  15. 竹内 勤: リウマチに使うくすり～最新  
情報～ 市民公開講座 第 53 回日本リウ  
マチ学会総会・学術集会 2009 年 4 月  
東京
  16. 亀田秀人, 神戸克明, 佐藤恵理, 植木幸  
孝, 斎藤和義, 長岡章平, 日高利彦, 渥  
美達也, 東野通志, 笠間毅, 塩沢俊一,  
田中良哉, 山中寿, 竹内 勤: メトトレ  
キサートは効果不十分例においてもエタ  
ネルセプトを中止せず継続した方が良好  
な関節破壊の阻止と身体機能の改善が得  
られる (JESMR 試験 52 週の結果から).  
第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会  
(シンポジウム) 2009 年 4 月 東京
  17. 倉沢隆彦, 亀田秀人, 西村幸治, 近藤恒  
夫, 奥山あゆみ, 西英子, 武井博文, 鈴  
木勝也, 長澤逸人, 阿部治男, 津坂憲政,  
天野宏一, 竹内 勤: Infliximab 中止後  
の活動性コントロール維持における  
bucillamine の有用性: BuSHIDO  
(Bucillamine study of holding remission  
after infliximab drop-off) 試験 第 53 回  
日本リウマチ学会総会・学術集会 2009  
年 4 月 東京
  18. 奥山あゆみ, 亀田秀人, 瀬戸山由美子,  
鈴木美由紀, 西村幸治, 倉沢隆彦, 近藤  
恒夫, 西英子, 武井博文, 鈴木勝也, 長  
澤逸人, 阿部治男, 津坂憲政, 天野宏一,  
竹内 勤: 関節リウマチ (RA) 患者にお  
ける infliximab の注射時反応と  
Fcγreceptor (FcγR) IIIA 遺伝子多型との  
関連. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学  
術集会 2009 年 4 月 東京
  19. 西村幸治, 亀田秀人, 倉沢隆彦, 近藤恒  
夫, 奥山あゆみ, 西英子, 武井博文, 鈴  
木勝也, 長澤逸人, 阿部治男, 津坂憲政,  
天野宏一, 竹内 勤: 関節リウマチ合併  
間質性肺炎患者に対するトシリズマブ投  
与の影響. 第 53 回日本リウマチ学会総  
会・学術集会 2009 年 4 月, 東京
  20. 津坂憲政, 鈴木勝也, 長澤逸人, 武井博

- 文, 西英子, 阿部治男, 奥山あゆみ, 近藤恒夫, 倉沢隆彦, 西村幸治, 亀田秀人, 天野宏一, 永田雅良, 竹内 勤: ステロイド剤治療とトシリズマブの有効性. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会 2009年4月, 東京
21. 天野宏一, 長澤逸人, 鈴木勝也, 亀田秀人, 津坂憲政, 竹内 勤: 関節リウマチに対する tocilizumab の短期的有用性. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会 2009年4月, 東京
  22. 近藤恒夫, 鈴木勝也, 亀田秀人, 西村幸治, 倉沢隆彦, 奥山あゆみ, 西英子, 武井博文, 長澤逸人, 阿部治男, 津坂憲政, 天野宏一, 竹内 勤: インフリキシマブ投与 RA 症例における抗 CCP 抗体価の推移と臨床的意義. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会 2009年4月, 東京
  23. 長澤逸人, 亀田秀人, 関口直哉, 奥山あゆみ, 武井博文, 鈴木勝也, 阿部治男, 津坂憲政, 天野宏一, 竹内 勤: infliximab 投与による HAQ の改善および関節破壊阻止. 第105回日本内科学会講演会 2008年4月, 東京
  24. 竹内 勤: 『生物学的製剤による RA 治療の最前線と将来展望』. 第35回九州・沖縄支部学術集会 教育講演, 2008年.
  25. 亀田 秀人, 竹内 勤: 『メトトレキサート効果不十分例を対象とした日本人関節リウマチ患者におけるエタネルセプト療法に関する有効性の検討: JESMR 研究』. 第52回日本リウマチ学会学術集会 シンポジウム, 2008年
  26. 竹内 勤: 『生物学的製剤の有効性予測は可能か?』. 第29回日本炎症・再生学会シンポジウム, 2008年
  27. 亀田秀人, 植木幸孝, 斉藤和義, 長岡章平, 日高利彦, 渥美達也, 東野通志, 笠間毅, 塩沢俊一, 田中良哉, 竹内 勤: JBASIC = Japan Biological Agent Study Integrated Consortium 研究グループ. メトトレキサート効果不十分例を対象とした日本人関節リウマチ患者におけるエタネルセプト療法に関する有効性の検討 (JESMR 試験). 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会 (シンポジウム) 2008年4月, 札幌
  28. 奥山あゆみ, 亀田秀人, 関口直哉, 倉沢隆彦, 近藤恒夫, 西英子, 武井博文, 鈴木勝也, 長澤逸人, 阿部治男, 津坂憲政, 天野宏一, 竹内 勤: 関節リウマチ (RA) 患者における infliximab に対する免疫反応と Fcγ receptor (FcγR) IIIA 遺伝子多型との関連. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会 2008年4月, 札幌
  29. 長澤逸人, 亀田秀人, 関口直哉, 倉沢隆彦, 近藤恒夫, 奥山あゆみ, 武井博文, 小川祥江, 鈴木勝也, 阿部治男, 津坂憲政, 天野宏一, 竹内 勤: infliximab 投与による HAQ の改善および関節破壊阻止. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会 2008年4月, 札幌
  30. 竹内 勤: 変貌するリウマチ薬物治療の現状と展望 パネルディスカッション「生物学的製剤の功罪と外科療法」第80回日本整形外科学会, 2007年
  31. 竹内 勤: TNFα を標的とした生物学的製剤の現状と課題』. 第72回日本インタフェロン・サイトカイン学会 シンポジウム, 2007年
  32. 竹内 勤: TNFα ファミリーから 炎症と骨軟骨代謝 ~分子から見た病態と治療~. 第25回日本骨代謝学会 シンポジウム, 2007年
  33. 竹内 勤: TNF 阻害薬 第35回日本臨床免疫学会総会 シンポジウム「分子・細胞をターゲットとした Immunological intervention」, 2007年
  34. 竹内 勤: 関節リウマチ治療に抗 TNF 療法はどのようなインパクトを与えたか 第37回日本免疫学会 クリニカルセミナー, 2007年
  35. 竹内 勤: 生物学的製剤~最新動向と将来展望~. 第22回日本臨床リウマチ学会



教育講演, 2007年

36. 亀田秀人, 関口直哉, 長澤逸人, 天野宏一, 武井博文, 鈴木勝也, 西英子, 奥山あゆみ, 竹内 勤: 関節リウマチに対するインフリキシマブ治療におけるβ-Dグルカン経時測定の有用性に関する研究. 第51回日本リウマチ学会総会・学術集会(シンポジウム) 2007年4月, 横浜
37. 長澤逸人, 亀田秀人, 関口直哉, 奥山あゆみ, 西英子, 武井博文, 小川祥江, 鈴木勝也, 阿部治男, 津坂憲政, 天野宏一, 竹内 勤. Infliximab投与によるHAQの改善～疾患活動性と関節破壊の及ぼす影響～. 第51回日本リウマチ学会総会・学術集会 2007年4月, 横浜
38. 奥山あゆみ, 亀田秀人, 関口直哉, 西英子, 武井博文, 鈴木勝也, 長澤逸人, 天野宏一, 竹内 勤: 乾癬性関節炎に対するTNF阻害療法の有用性. 第51回日本リウマチ学会総会・学術集会 2007年4月, 横浜

(海外)

口頭発表	186件
原著論文による発表	153件
それ以外(レビュー等)の発表	37件

そのうち代表研究者のもの

※論文発表※

(竹内 勤)

1. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, and Takeuchi T. Normalization of physical function by infliximab in patients with RA: factors associated with normal physical function. *Clin Exp Rheum*. In press.
2. Suzuki K, Tamaru J, Okuyama A, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Nishi, E, Yoshimoto K, Setoyama Y, Kaneko K, Osada H, Honda N, Yasaki Y, Itoyama S, Tsuzaka K, and Takeuchi T. IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome manifesting as

chronic symmetrical sclerosing dacryosialo-adenitis with subsequent secondary portal hypertension and remarkable IgG4-linked IL-4 elevation. *Rheumatology*, in press.

3. Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Sekiguchi H, Nishi E, Ogawa H, Tsuzaka K, and Takeuchi T. Single Center Prospective Study for Efficacy and Safety of Tacrolimus in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Int* 29:431-6, 2009.
4. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, and Takeuchi T. Improvement of the HAQ score by infliximab treatment in patients with RA: its association with disease activity and joint destruction. *Mod Rheum* 19: 166-172, 2009.
5. Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sekiguchi N, Inoo M, Onishi I, Ohashi H, Amamoto F, Miyata M, Kageyama G, Imaizumi K, Tokuda H, Okochi Y, Tanaka Y, Takeuchi T, and Miyasaka N. Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis & Rheum* 61:305-12, 2009.
6. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, and Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin(IL)-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 68: 1580-84, 2009.
7. Sawada T, Inokuma S, Sato T, Ohtsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, Matsuda T,

- Takemura T, and Sagawa A. Leflunomide-induced interstitial lung disease: Prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 48:1069-72, 2009.
8. Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, and Koike T. The Impact on Radiographic and Clinical Response of Infliximab Therapy Concomitant with Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis by the Trough Serum Level in the Dose Escalating Study: the RISING Study. *Mod Rheum* 19:478-87, 2009.
  9. Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Yoshikawa H, and Nishimoto N. A combination of biochemical markers of cartilages and markers of cartilage and bone turnover, radiographic image and body mass index to predict progression of joint destruction in patients with rheumatoid Arthritis treated with Disease modifying Anti-Rheumatic Drugs. *Mod Rheum* 273-282, 2009.
  10. Tanino M, Matoba R, Nakamura S, Kameda H, Amano K, Okayama T, Nagasawa H, Suzuki K, Matsubara K, and Takeuchi T. Prediction of efficacy of anti-TNF biologic agent, infliximab, for rheumatoid arthritis patients using a comprehensive transcriptome analysis of white blood cells. *Biochem Biophys Research Comm* 387: 261-265, 2009.
  11. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue K, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, and Suzukawa M. Post-marketing surveillance of the safety and efficacy of etanercept in Japan. *J Rheum* 36:898-906, 2009.
  12. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Harigai Y, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, and koike T. Post-marketing Surveillance of the Safety Profile of Infliximab in 5,000 Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*, 67:189-94, 2008.
  13. Sekiguchi N, Kawauchi S, Furuya T, Matsuda K, Ando S, Ogasawara M, Inaba N, Abe T, Ito S, and Takeuchi T. Monitoring of cDNA microarray profile in peripheral blood during infliximab treatment of Rheumatoid Arthritis patients. *Rheumatology* 47:780-88, 2008.
  14. Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Iikuni N, Nawata M, Kameda H, Shinozaki M, Iwata S, and Amano K, and 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 and radiographic outcomes (RECONFIRM-II). *Mod Rheum* 18:146-52, 2008.
  15. Tokuda H, Sakai F, Yamada H, Johkoh T, Imamura A, Dohi M, Hirakata M, Yamada T, Kamatani N, Kikuchi Y, Sugii S, Takeuchi T, Tateda K, and Goto H. Clinical radiological features of pneumocystis pneumonia in patients with Rheumatoid Arthritis, in comparison with Methotrexate pneumonitis and Pneumocystis pneumonia in aquired immunodeficiency syndrome: A multicenter study. *Intern Med* 47:915-23, 2008.
  16. Takeuchi T, Yamanaka H, Inoue E,

- Nagasawa Y, Nawata M, Ikari K, Saito K, Sekiguchi N, Saito E, Kameda H, Iwata S, Mochizuki T, Amano K, and 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 Rheum* 18:447-52, 2008.
17. Suzuki K, Setoyama Y, Yoshimoto K, Tsuzaka K, Abe T, and Takeuchi T. Effect of Interleukin 2 on synthesis of B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family (BAFF) in human peripheral blood mononuclear cells. *Cytokine* 44:44-48, 2008.
  18. Inokuma S, Sato T, Sagawa A, Matsuda T, Takemura T, Ohtsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, and Sawada T. Proposals for leflunomide use to avoid lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheum* 18:442-6, 2008.
  19. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, and Kishimoto T. Study of Active controlled Tocilizumab monotherapy for Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate (SATORI) : significantly reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheum* 19:12-19, 2008.
  20. Rosshart S, Hofmann M, Schweier O, Pfaff A-K, Yoshimoto K, Takeuchi T, Molnar E, Schamel W, and Pircher H. Interaction of KLRG1 with E-cadherin: New functional and structural insight. *Eur J Immunol* 38:1-11, 2008.
  21. Hoshida Y, Xu JX, Fujita S, Nakamichi I, Ikeda JI, Tomita Y, Nakatsuka SI, Tamaru JI, Iizuka A, Takeuchi T, and Aozasa K. Lymphoproliferative disorders in Rheumatoid Arthritis: Clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheum* 34:322-331, 2007.
  22. Kameda H, Okuyama A, Tamaru J, Itoyama S, Iizuka A, and Takeuchi T. Lymphomatoid granulomatosis and diffuse alveolar damage associated with methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheum* 26:1585-9, 2007.
  23. Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, Kameda H, Iikuni N, Nawata M, Amano K, Shinozaki M, and Takeuchi T. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM) *Mod Rheum* 17:28-32, 2007.
  24. Nagasawa H, Kameda H, Amano K, and Takeuchi T. MMP-3. *APLAR J Rheum* 10:299-295, 2007.
  25. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, van der Heijde D, and Kishimoto T. The SAMURAI Study: Study of Active Controlled Monotherapy Used for Rheumatoid Arthritis, an IL-6 inhibitor - Evidence of clinical and radiographic benefit from an X-Ray Reader-Blinded Randomized Controlled Trial of Tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 66:1162-7, 2007.
  26. Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, and Miyasaka N. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheum* 17:451-458, 2007.

※学会発表※

(竹内 勤)

1. Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Takeuchi T. The comparison of efficacy and safety between etanercept (ETN) plus methotrexate (MTX) combination therapy and ETN monotherapy in MTX-refractory Japanese patients with rheumatoid arthritis: 24-week results from JESMR study. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2008). 2008年6月、パリ.
  2. Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Takeuchi T. The comparison of efficacy and safety between etanercept (ETN) plus methotrexate (MTX) combination therapy and ETN monotherapy in MTX-refractory Japanese patients with rheumatoid arthritis: 52-week clinical results from the JESMR study. 72th Annual Scientific meeting of ACR, October 2008, San Francisco, USA.
  3. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T. Etanercept (ETN) plus methotrexate (MTX) combination therapy resulted in a better outcome in joint damage and physical function than ETN monotherapy even in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX treatment: 52-week results from the JESMR study. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2008). 2009年6月、コペンハーゲン.
  4. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T. Etanercept (ETN) plus methotrexate (MTX) combination therapy resulted in better clinical and radiographic outcomes than ETN monotherapy even in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX treatment: 52-week results from the JESMR study. 73th Annual Scientific meeting of ACR, October 2008, Philadelphia, USA.
8. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得  
竹内：分泌腺細胞とリンパ球との接着阻害剤 (特許第 3128203 号)
    - ① ADAMTS ファミリー分子発現による infliximab 有効性予測 (特願 2008-258235)
    - ② ADAMTS ファミリー分子出現による Etennercept 有効性予測 (特願 2008-258235)
    - ③ B A F F 抑制剤又は阻害剤のスクリーニング方法 (WO2006/030802)
    - ④ 抗ヒト B A F F 抗体 (WO2006/025345)  
西本：リウマチ治療剤の効果の予測方法  
特許出願番号：特願 2007-263300
  2. 実用新案登録  
特になし
  3. その他  
特になし