

201229001B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）

関節リウマチに対する生物学的製剤の作用機序、
投与方法、治療効果等に関する研究

平成22-24年度 総合研究報告書

研究代表者 竹内 勤

平成25（2013）年 3 月

目 次

I. 構成員名簿	3
II. 総合研究報告書	
1. 関節リウマチに対する生物学的製剤の作用機序、投与方法、治療効果等に関する研究 竹内 勤	7
III. 分担研究報告書	
1. 超音波による関節炎評価検査法の確立 小池 隆夫	29
2. 遺伝子解析による予後不良因子の同定と個別改良の検討の為の研究 山本 一彦	35
3. 関節リウマチに対する生物学的製剤の適正使用における問題点とその現状評価 山中 寿	40
4. 関節リウマチにおけるバイオフィー寛解導入療法体系化に関する研究 田中 良哉	46
5. 関節リウマチ患者に対するトシリズマブ使用の最適化 ーバイオマーカーと末梢血遺伝子発現プロファイルに基づく効果予測ー 西本 憲弘	52
6. 関節リウマチにおける軟骨破壊の病態に関する研究 石黒 直樹	60
7. 関節リウマチ患者登録システム (REAL) を用いた生物学的製剤の安全性と有効性に関する研究 針谷 正祥	68

I. 構 成 員 名 簿

平成 22～24 年度 厚生労働科学研究費補助金
 難治性疾患等克服研究事業
 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)
 関節リウマチに対する生物学的製剤の作用機序、投与方法、
 治療効果等に関する研究

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	教 授
研究分担者	小池 隆夫	北海道大学大学院医学研究科 第二内科 NTT 東日本札幌病院	名誉教授 院 長
	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
	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
	田中 良哉	産業医科大学医学部 第 1 内科学講座	教 授
	西本 憲弘	和歌山県立医科大学 免疫制御学講座 東京医科大学医学総合研究所 (H24.12.1～)	教 授 兼任教授
	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	教 授
	針谷 正祥	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 薬害監視学講座	寄附講座 教 授
	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
	井田 弘明	久留米大学医学部 呼吸器・神経・膠原病内科	准教授

II. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
平成 22 年度～平成 24 年度 総合研究報告書

関節リウマチに対する生物学的製剤の作用機序、投与方法、治療効果等に関する研究

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

研究要旨

高齢者に多い関節リウマチの治療は、メトトレキサートを初めとする強力な抗リウマチ薬に加えて 2003 年以降承認された生物学的製剤の導入によって、疾患活動性のコントロールは全体として改善傾向にある。先の厚生労働省研究班によって作成された寛解導入療法の体系化に関する研究によって治療目標は大きく引き上げられ、我が国においても臨床的寛解導入が現実的な治療目標となるなど、治療環境は劇的な変貌を遂げている。しかし、関節リウマチ治療の真の目標は、不可逆的な関節破壊による日常生活動作（Activity of Daily Living: ADL）の低下を防ぎ、これを正常の状態に保つ事にある。この点、我が国の生物学的製剤の導入は、発症 8～10 年とすでに関節破壊が進行した時点で導入されてきたため、関節炎を臨床的寛解に導入しても、関節破壊による ADL 低下が残存するという課題があった。本研究では、生物学的製剤の導入時期とその適応症例の同定、標的の異なる製剤の選択とその予測などのテーマに関して、多面的に関節リウマチに対する生物学的製剤の使用に関するエビデンスを構築する事を目的とした。

生物学的製剤の RA における有効性、安全性に関して、日本発のエビデンスが多く集積され、治療方針の決定に役立つ情報となった。投与 1 年目の臨床的寛解は、TNF 標的製剤で 30－45%に、IL-6 受容体標的、ならびに T 細胞標的でそれぞれ 40%を超える症例で達成可能であり、日本人 RA において臨床的寛解は、現実的な治療目標である事が示された。一方、これらエビデンスは、主として平均罹病期間 5～10 年の進行期 RA に対して構築されたエビデンスであり、今回、初めて罹病期間 2～3 年以内の早期 RA に対する成績が明らかとなった。その関節破壊進行は進行期の 5 倍にも及び、それに対して生物学的製剤を使用すべき症例の特徴が示された。臨床的、画像的、バイオオマーカーによる評価法、ならびに効果予測に関するエビデンスも集積され、各製剤の寛解導入後の中止の可能性に関する新たな成績が明らかとなった。

研究分担者

小池隆夫	北海道大学大学院医学 研究科第二内科 NTT 東日本札幌病院
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
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
田中良哉	産業医科大学医学部第 1 内科学講座
西本憲弘	和歌山県立医科大学免疫制御学講座 東京医科大学医学総合研究所
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
針谷正祥	東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科薬害監視学講座
津谷喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学
井田弘明	久留米大学医学部 呼吸器・神経・膠原病内科

A. 研究目的

高齢者に多い関節リウマチの治療は、メトトレキサートを初めとする強力な抗リウマチ薬に加えて 2003 年以降承認された生物学的製剤の導入によって、疾患活動性のコントロールは全体として改善傾向にある。先の厚生労働省研究班によって作成された寛解導入療法の体系化に関する研究によって治療目標は大きく引き上げられ、我が国においても臨床的寛解導入が現実的な治療目標となるなど、治療環境は劇的な変貌を遂げている。しかし、関節リウマチ治療の真の目標は、不可逆的な関節破壊による日常生活動作 (Activity of Daily Living: ADL) の低下を防ぎ、これを正常の状態に保つ事にある。この点、我が国の生物学的製剤の導入は、発症 8~10 年とすでに関節破壊が進行した時点で導入されてきたため、関節炎を臨床的寛解に導入しても、関節破壊による ADL 低下が残存するという課題があった。これを解決するため、早期からの生物学的製剤導入に関する検討が求められている。加えて、どのような症例に早期積極的導入をすべきかに関しては、世界的にエビデンスが集積されている中で、我が国でのエビデンスは乏しい。一方、生物学的製剤は、TNF 標的、IL-6 受容体標的製剤に加え、T 細胞共刺激分子阻害薬など、標的の異なる多種類の製剤をどのように選択すべきかについて、世界的にもエビデンスに乏しく、十分なコンセンサスは得られていない。これら標的の異なる製剤の有効性・安全性を予測することは容易ではなく、そのモニタリングや評価に関する検討も必要である。最後に、高価な生物学的製剤を生涯にわたって使用することは個人にとっても社会全体としても負担が大きく、寛解導入後に中止できるかどうかというエビデンスの構築が不可欠で、これに関する医療経済学的観点からの検討は世界的にも少ない。

本研究では、生物学的製剤の導入時期とその適応症例の同定、標的の異なる製剤の有効性・安全性エビデンスに基づく選択とその予

測、有効性・安全性モニタリングと評価・対策、寛解導入後中止、というテーマに関して、分子遺伝学的アプローチ、臨床免疫学的アプローチ、臨床統計学的アプローチ、医療経済学的アプローチなど、多面的に関節リウマチに対する生物学的製剤の使用に関するエビデンスを構築し、より高い治療目標である日常生活動作の正常化を目指した治療を現実のものとするを目的とする。

B. 研究方法および結果

○コホート研究

1) IORRA コホート：山中班員は、IORRA コホートを用いて生物学的製剤投与開始前後の疾患活動性、寛解率、MTX やステロイドの服用率、服用量、合併症症例について検討した。Infliximab (IFX) 137 例、Etanercept (ETN) 217 例、Tocilizumab (TCZ) 61 例、Adalimumab (ADA) 36 例の投与前 IORRA における DAS28 は各々 4.78、4.58、4.63、3.84 で、開始後 2 年における DAS28 寛解率は 28.4、34.6、73.8、53.8%、Boolean 寛解率は 22.0、23.1、41.0、30.8%であった。ステロイド服用率、服用量ともに各薬剤で低下していたが、開始後 2 年におけるステロイド服用率は各々 59.8、53.8、57.1、46.2%であった。一方、MTX 服用率は ETN、TCZ では低下したが ADA では増加しており、MTX 服用量は IFX、ETN、TCZ では減少したが、ADA では増加傾向であった。各薬剤により併用する MTX やステロイドの量は微妙に調節されており、寛解率にも影響している可能性が考えられた。

年齢補正した Charlson's co-morbidity index (CCI) を算出し、高疾患活動性患者のその後の 1 年間の治療内容と活動性の推移を解析した。合併症の内訳は肺疾患 (5.6%)、糖尿病 (4.2%)、消化管潰瘍 (3.1%)、心筋梗塞 (2.5%)、悪性新生物 (2.1%) など、合併病態が多いほど

DAS28、J-HAQ、EQ-5D は悪化した。登録時の CCI が多いほど MTX や生物学的製剤が積極的に投与されず、DAS28、J-HAQ が改善していないことが示された。以上から、RA 患者の 18.3% は合併病態を有し、合併病態の多い患者は高疾患活動性でも十分な治療を受けられず、臨床指標が改善していないことが示された。

- 2) REAL コホート：針谷班員は、インフリキシマブ (IFX)、エタネルセプト (ETN)、トシリズマブ (TCZ) 間で薬剤継続率と中止理由を比較し、さらに有害事象 (AE) による中止と関連する臨床的要因を解析した。3 群間では、人口統計学的特徴、臨床的特徴が有意に異なっていた。各薬剤開始後 2.5 年での継続率は IFX 群 0.56、ETN 群 0.67、TCZ 群 0.64 であった (ETN vs. IFX、 $p=0.002$ ；ETN vs. TCZ、 $p=0.055$)。最も高頻度の中止理由は IFX 群では効果不十分 (LOE) (第 2 位は AE)、ETN 群と TCZ 群では AE 発現であった。AE による薬剤中止をイベントとした場合の継続率には 3 群間で有意差なく、LOE による薬剤中止をイベントとした場合の継続率は ETN 群が他の 2 群よりも有意に高く、疾患活動性低下による薬剤中止をイベントとした場合の継続率は IFX 群が ETN 群よりも有意に低かった。多変量解析の結果、AE による薬剤中止と有意に関連する要因として IFX 使用 [ハザード比 (HR) 1.69]、TCZ 使用 (HR 1.98)、年齢 (HR 1.64/10 歳増加)、3 剤以上の非生物学的抗リウマチ薬の使用 (HR 1.87) が同定された。2005 年から 2007 年に TNF 阻害薬を開始した群と 2008 年以降に TNF 阻害薬を開始した群で、比較した。その結果、2008 年群は 2005 年群と比較して、有意に RA の罹病期間が短く、DAS28 (3/CRP) が有意に低く、メトトレキサート (MTX) の使用率が有意に高く、経口ステロイドの使用率は有意に低かった。COX 比例ハザードモデルを用い

てベースラインデータで調整した結果、2005 年群に対する 2008 年群の重篤感染症 (SI) 発現リスクは、ハザード比 (HR) 0.42 であった。以上から、SI の発現率低下や低疾患活動性の患者が増加しており、その要因として、医師の患者選択の変化、エビデンス、治療マネジメントの改善、患者教育の進歩、などの可能性が考えられた。

○臨床研究

- 1) 罹病期間と関節破壊の関係：日本で行われた生物学的製剤の 8 つの治験データから、治療介入前の患者背景の中で、罹病期間と van der Hijde modified total sharp score (mTSS) に着目して、両者の関係を統計学的に解析した。2 変量を直線回帰すると、その傾きは 3 で、切片は 30 であったが、3 次曲線回帰すると、より当てはまりの良い回帰となった。罹病期間 2~3 年の傾きは、それ以降の 5 倍にのぼり、2~3 年以降の一年で起こる関節破壊進行は、早期には 1 年/5=0.2 年、すなわち 2.4 ヶ月で起こる事を示唆した。本邦で初めてこのようなエビデンスが明らかになった意義は大きく、個々のデータを集積したサブ解析が望まれる。
- 2) 早期 RA における治療効果：発症 2 年以内の早期 RA を対象とした治験 HOPEFUL-1 のサブ解析：発症 2 年以内、平均罹病期間 0.3 年の MTX ナイブ症例を対象として、MTX+アダリムマブ (ADA) と MTX+プラセボを 26 週間比較する HOPUFUL-1 試験が行われた。26 週目の寛解ならびに低疾患活動性までの患者割合は、MTX+ADA 群 (n=171) でそれぞれ 31%、46%、MTX+プラセボ群 (n=163) で 15%、25% で、MTX+ADA 群が優れていた ($p<0.001$)。構造的寛解も MTX+ADA 群で 62.0%、MTX+プラセボ群で 35.4% であった。ベースライン患者背景で、MTX+ADA と MTX+プラセボの 2 群間で、関節破壊との関連をサブ解析

した所、構造的寛解および Clinically-Relevant-Rapid Progression (CRRP) の 2 指標ともに、高疾患活動性以上で両群間に有意差が認められた。以上から、早期 RA に対して、高疾患活動性以上の場合、MTX+ADA が MTX 単独よりも優れ、一方、中疾患活動性以下であれば MTX 単独治療で十分である事が示された。

3) RA における治療効果

a) INF 増量の効果 (RISING 試験): IFX の投与 54 週後の臨床的有効性は、低疾患活動性を達成した患者の割合が、3mg/kg 群で 41.4%、6mg/kg 群で 49.0%、10mg/kg 群で 53.8% におよび、3mg/kg と 10mg/kg の間には統計学的有意差を認めた。臨床的寛解達成率は、3mg/kg で 30.3%、6mg/kg 群で 39.4%、10mg/kg 群で 45.2% と、3mg/kg に対して有意に高い寛解率を達成した。この間、IFX 用量に依存して、血中 IFX トラフ値が上昇し、治療反応性が良好な症例では血中 IFX 濃度は、有効血中濃度である 1ug/ml を超えていた。

b) エタネルセプト (ETN) 治療戦略研究 (JESMR 試験): 竹内を中心に、MTX 抵抗例 142 例を無作為に ETN 単独 (n=69)、ETN+MTX 併用 (n=73) に割り付け、比較。1 年目評価終了後の DAS28 寛解は、ETN 単独群で 18.8% であったのに対し、ETN+MTX 群では 35.6% と有意差を持って (P=0.038) 併用群が優れていた。さらに 1 年後の関節構造変化は、シャープ変法による骨びらんが、ETN 単独群で 1.8 であったのに対し、ETN+MTX 群では -0.2 と有意に併用群で骨びらん発生が少なかった (p=0.02)。

c) TCZ 治療効果に関する後ろ向き研究 (REACTION 試験): 24 週目は山中班員が中心、52 週目は、竹内が中心となって、竹内、山中班員、田中班員の各施設における TCZ の有効性を解析。232 例の 52 週の DAS28 寛解は 44% に達し、関節破

壊年間進行度も 95% 抑制し、構造的寛解は 63% が達成した。関節破壊年間進行度は、MTX 併用の有無によらず TCZ 投与後有意に低下し、前 TNF 阻害薬の有無とも関係がなく、いずれの前治療、併用治療によっても強力な関節破壊抑制効果が観察された。一方、機能的寛解は 26.4% とやや低い値に留まった。平均罹病期間 12 年であるためと考えら得た。多変量解析によるベースライン要因との関連を解析した所、すべての寛解と関連した要因は、ベースラインの HAQ であった。

4) 生物学的製剤中止後の寛解維持に関する研究

a) アバタセプト寛解導入後試中止試験 (ORION 試験): MTX 抵抗例を対象としたアバタセプト (ABT) の後期第 2 相試験に組み入れられた症例の中で、承認に際して ABT 継続の中止を希望する症例を 1 年間観察する ORION 試験の結果が明らかとなった。竹内が研究代表者となり 16 施設、51 例が登録された。52 週後、ABT 中止群 (n=34) では、41.2% (n=14) の症例で寛解が維持された。一方、ABT を継続投与された群 (n=17) では、寛解維持が 64.7% (n=11) と ABT 中止群に比して高率であったものの、有意差は認めなかった (p=0.014)。年間関節破壊進行度は、ABT 中止群で 0.80、継続群は 0.32 で有意差は認めなかった (p=0.374)。また、52 週の構造的寛解達成は、ABT 中止群で 64.7%、継続群で 70.6% とほぼ同等であった。以上より、アバタセプトによって寛解に達した症例では、約 40% がアバタセプトを中止しても 52 週は寛解が維持され、関節破壊の進行も認められない事が、世界で初めて明らかにされた。

b) トシリズマブ (TCZ) 寛解導入後試中止試験 (SURPRISE 試験): 竹内を中心に、MTX 抵抗例を無作為に TCZ 単独、TCZ+MTX 併用に割り付け比較検討で、

合計 232 例が登録され、組み入れが終了した。1 年後臨床的寛解達成者は、TCZ 中止、2 年目の寛解維持率を比較する予定で、本年度は、寛解達成者の TCZ 中止が行われ観察が続けられている。今年度末には、登録症例のベースラインデータの集計が完了し、患者背景が明らかになる。

c) インフリキシマブ (IFX) およびアダリムマブ (ADA) 寛解導入後中止観察研究 (RRR 試験、HONOR 試験)：田中班員を中心に行われた、RRR 試験では、6 ヶ月間低疾患活動性を維持した 114 例で IFX を休薬し、1 年後に 56 例 (49%)、2 年後に 50 例 (44%)、3 年後に 42 例 (37%) が低疾患活動性を維持できた。3 年間休薬維持群では 3 年間の年間 TSS 変化量 (Δ TSS) は 0.4 であった。一方、HONOR 試験では、6 ヶ月間寛解を維持した 51 例で ADA 休薬後も DAS28 寛解、低疾患活動性を 1 年間維持した症例は、それぞれ 18 例 (38%)、27 例 (57%) であった。臨床的寛解を維持した全例が構造的寛解を、94% が機能的寛解を 1 年間維持できた。RA 患者において MTX とインフリキシマブ (RRR 試験)、アダリムマブ (HONOR 試験) によりタイトコントロールを行い、一定期間寛解を維持すれば、関節破壊の進行なく TNF 阻害薬の休薬が可能であることが示された。

5) 評価法の検討

a) 超音波血流シグナルによる評価法の検討：小池班員は、Treat to Target 治療戦略で重要視されている各種臨床評価項目ならびに関節超音波による評価を生物学的製剤治療群で検討した。TCZ の長期投与症例 39 例において、投与 20 週後の DAS28 の EULAR 基準では、good-response が 28 例 (72%)、moderate- が 6 例 (15%)、no- が 5 例 (13%) であった。good-response 28 例中、20 週での関節エコーを用いた異常血流シグナルの

推移が 70% 改善を認めた症例は 21 例、70% の改善を認めなかった症例は 7 例であった。これらの症例では 1-2 年後における Genant-modified Sharp score 評価による関節破壊は、血流改善群の 82% では進行を認めず、非改善群の 71% では関節破壊進行を認めた。アバタセプト (ABT) を投与された 48 例の背景はバイオナーブが 35% であり、MTX 併用は 75%、単剤投与は 15% であった。DAS28、S-DAI、C-DAI は 5 回投与 16 週目頃まで緩やかに改善を認め、その後、長期間に至る改善の維持を認めた。関節超音波検査所見では 24 週頃まで緩やかな血流シグナルの改善を認め、以後、血流シグナルの改善が維持されていた。超音波による血流シグナルの評価が重要である事が、アバタセプト治療群においても確認された。

b) 手術例の検討および、コンピュータレントゲン支援ソフト (KOACAD) による軟骨破壊評価：石黒班員は、2008 年 5 月までに名古屋大学病院において Bio 療法を開始した RA156 例 (infliximab 80 例、etanercept 76 例) を対象として、開始時および最終経過観察時における疾患活動性 ((DAS28-CRP)、膝関節炎の有無、膝関節の X 線評価 (Larsen grade: LG) を調査した。観察期間中の LG の進行を検討し、人工膝関節置換術 (TKA) を endpoint とした膝関節生存を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。治療開始年齢 52.4 歳、罹病期間 11.2 年、DAS28-CRP 5.20、観察期間は 62 ヶ月であった。膝関節生存については 95% 追跡可能であった。膝関節炎は、141 関節にあり (有群)、130 膝は無症状であった (無群)。無群で 1 膝、有群で 34 膝 TKA が施行された。有群では、治療後も症状は 43% に残存した。膝関節炎を有する例は高疾患活動性であり、現状では Bio 開始時に約半数が関節破壊進行例で、経時的に TKA となっていた。膝関節炎の無い症

例は Bio 治療後に膝関節炎が出現してくる確率は低く、関節破壊進行以前の早期の介入により、膝温存率は改善すると考える。

コンピューターレントゲン計測支援ソフト KOACAD(最小計測可能幅 0.15mm)による関節裂隙計測を行ったところ、KOACAD 計測で 0.3mm 以上の yearly progression は関節炎残存群 75%、消失群 18%に確認された。KOACAD による関節裂隙の計測により Larsen grade より精密に軟骨破壊を把握することが可能であることが示された。より精密に軟骨破壊を評価し、治療予後を考えることは、手術療法まで含めた、長期に渡る治療戦略を策定する上で重要と考えられる。

○分子遺伝学・分子生物学的研究

1) 異なる分子標的の探索と製剤選択の個別化

山本班員は、日本人の RA についてゲノムワイド関連解析(GWAS)で疾患感受性遺伝子を検討し、炎症に関わるシグナル伝達分子に関して、2つの領域、(*NFKB1E* at 6p21.1, rs2233434, odds ratio (OR)=1.20, $P=1.3 \times 10^{-15}$; *RTKN2* at 10q21.2, rs3125734, OR=1.20, $P=4.6 \times 10^{-9}$)を同定した。この SNP もしくは連鎖不平衡にある遺伝子多型が周辺領域の遺伝子機能に影響を与え、疾患発症に関与しているものと考えられた。データベースを用いた in silico の解析と試験管内の解析により、それぞれの機能的多型を同定した。これらの2つの遺伝子は、NF- κ B のシグナル経路に強く関係していることから、NF- κ B が RA の病態形成に重要な働きを担っており、さらに治療の標的になることを強く示唆していると考えられる。

新規の遺伝子領域として9つの領域(*B3GNT2*, *ANXA3*, *CSF2*, *CD83*, *NFKB1E*, *ARID5B*, *PDE2A-ARAP1*, *PLD4*, *PTPN2*)の SNP が疾患発症に

関連していることを明らかにした。さらに、これまで国内外で報告されてきた関節リウマチの発症に関与する36遺伝子領域について再評価を行い、今回発見した9領域と合わせて23遺伝子領域が日本人の発症に関与していることが確認された。

- 2) 炎症病態の新たな分子機序解析：井田班員は、両親が血族結婚で関節破壊が進行する RA 患者を対象に解析を行ってきた。その結果、PSMB8 の Exon 1b に3例で変異があり、そのうち1例は2カ所にアミノ酸置換を伴う変異であった。健常者では Exon 1b に3例で変異があり、アミノ酸置換を伴わない変異であった。3'-UTR 領域の多型は、RA 患者で6例、健常者で2例にみられた。

さらに、次世代シーケンサーで遺伝子解析を行った。その結果、条件を満たす遺伝子は、10遺伝子11カ所のみ抽出された。さらに変異の有無を確かめるため、シーケンスを行い確認したところ、患者で変異のあるホモ、健常兄弟でホモあるいはヘテロである5カ所のミスセンス変異を確認した。

- 3) Fc 受容体機能的多型と注射時反応：IFX は標準量である 3mg/kg で使用した際に10-20%が効果が原弱すると報告されている。その結果、IFX の継続が困難となるため、このような効果減弱例に対する治療上の工夫が必要である。そこで、IFX 投与前の Fc ガンマ受容体 3A と 3B の機能的多型、抗 IFX 抗体を検索し、効果減弱につながる IFX 注射時反応との関係を検討した。その結果、19%に出現した注射時反応と関連する要因として、ステロイド併用(非併用がリスク)、Fc ガンマ受容体 3B 高アフィニティー多型(NA1/NA1)、抗 IFX 抗体の3つのリスクが明らかとなった。ベースラインで IFX 投与前に知る事の出来るステロイド併用の有無と Fc ガンマ受容体 3B 高アフィニ

ティー多型は、それぞれ独立したリスク因子である事が多重ロジスティック回帰モデルで明らかとなり、ステロイド非併用はハザード 4、Fc ガンマ受容体 3B 高アフィニティー多型はハザード比 6 である事が示された。

- 4) 網羅的遺伝子発現解析：西本班員を中心として、Agilent Whole Human Genome4x44K®を用いて RA 患者 85 名 (TCZ 43 名、MTX から TCZ へのスイッチ 42 例)の TCZ 開始前における末梢血全血の網羅的な遺伝子発現解析を行った。従来の weighted voting algorithm (WVA) 法では、IL-6 正常化予測の正確度は 60.0%で予測率が低下したが、逆に ACR70 達成予測は 31.0%から大幅に改善した。同じ対象群を別の DNA チップ (Acegene human 30K®) で Support Vector Machine (SVM) で解析したところ、いずれの評価も 80%前後の正確度が得られた。治療効果基準間重複有意差遺伝子として選択された Family with sequence similarity, member B (FAM20B) の機能は未だ不明だが、軟骨の骨化に関わると報告されている。

○臨床免疫・生化学的研究

1) 血中サイトカイン測定：

a) SAKURA 研究：竹内を中心に IFX 増量の RISING 試験サブ解析ならびに慶應の早期関節炎コホート SAKURA を基に、血中サイトカイン測定の臨床的意義を検討した。平均罹病期間 6~8 年の RISING 試験サブ解析では、インフリキシマブトラフ値が 1 μ g/ml 以上と最低有効血中濃度を超えていた場合、それに加えて血中の IL-6 値が 10pg/ml 以下となれば、それを超える場合に比べ臨床的寛解達成率が高い事が示された。一方、平均罹病期間 0.4 ヶ月の MTX ナイーブ早期 RA コホート SAKURA では、MTX 治療によって有意に低下する血中サイトカインは IL-6 で

あり、IL-6 の低下は関節破壊進行の抑制と関連する事が示された。特に、関節破壊進行の指標として CRRP をとると、血中 IL-6 濃度 4pg/ml が、感度、特異度ともに優れたカットオフ値である事が示された。

b) RIGING 研究サブ解析：RISING 試験において血中 IFX トラフ値および、血漿 IL-6 濃度を ELISA で測定した。IFX 投与前血清 IL-6 値 (median: inter-quartile range) は、28.9 (12.8-65.0) で、IFX 投与 54 週後には、2.4 (0.9-16.3) と有意に低下し、その低下率は 87%に及んだ。この血清 IL-6 値低下は、すでに IFX 投与 10 週以降から 90%弱低下し、その後各ビジットで認められた。3) IFX トラフ値 1ug/ml 以上群の IL-6 値による層別化：血漿 IL-6 値の正常上限である 10pg/ml をカットオフ値として、これを下回る IL-6 低値群と、これを超える IL-6 高値群に層別化し、それらの臨床的有効性を各種疾患活動性指標により検討した。IFX トラフ値 1ug/ml 以上かつ血漿 IL-6 低値群は 134 例、全体の 49.4%であったのに対し、IFX トラフ値 1ug/ml 以上で血漿 IL-6 高値群は 31 例、全体の 11.4%であった。この 2 群間では、DAS28-ESR による寛解/低疾患活動性は、IL-6 低値が IL-6 高値群より明らかに優れており、IFX トラフ値に加えて血漿 IL-6 濃度低値が、疾患活動性コントロール状態と関連する有用なバイオマーカーである事が示された。

c) トシリズマブの効果予測：西本班員は、臨床的パラメーターや各種バイオマーカーによってトシリズマブ (TCZ) の臨床的有効性を予測する因子を同定する事を試みた。罹病期間 5 年未満の RA 患者におけるトシリズマブの関節破壊の進行に対する抑制効果を検討した SAMURAI 研究のデータを用いた。その結果、治療開始前の尿中 C-terminal

crosslinking telopeptide (CTX-II) レベル、pyridinoline/deoxypyridinoline 比 (PYD/DPD)、JSN スコア、BMI が 1 年後の骨びらんならびに関節列隙の狭小と相関した。多変量ロジスティック回帰により、CTX-II が 500 以下に比べ 1000 ng/mmol/creatinine 以上の症例、PYD/DPD が中間値より大きい症例、JSN がベースラインで存在する症例、BMI が 18.5 以下の症例で骨びらんならびに関節列隙が有意に進行した。これらのリスクを有する症例に対するトシリズマブの効果をコントロール群と比較すると、トシリズマブ群はコントロール群に比べて Sharp スコアの増加は有意に少なかった。以上より、治療開始前に上記のリスク因子 (尿中 CTX-II 高値、PYD/DPD 高値、JSN の存在、BMI 低値) を有する症例においてトシリズマブのメリットが発揮される事が示された。

○医療経済学的アプローチ津谷班員を中心に、生物学的製剤へのアクセスを確保するための患者自己負担軽減策の妥当性を、複数の要因が意思決定に与える影響を定量化するコンジョイント分析の手法を用い、どのような疾患/薬剤が「自己負担割合をさらに軽減する」のにふさわしいかを調査した。生命予後への影響 (低い・高い)、QOL への影響 (低い・高い)、疾患の治療薬 (あり・なし)、総患者数 (5,000 人・50,000 人・500,000 人)、病気の持続期間 (短い・長い)、一ヶ月の自己負担額 (10,000 円・100,000 円) の 6 因子で検討した所、すべてが自己負担割合低下の可否に有意に関連していた。それぞれの因子のロジスティック回帰係数は、大きい順に自己負担割合 (2.61) > 生命予後への影響 (0.98) > 病気の持続期間 (0.88) > influence for life years (0.83) > number of patients (0.11) > availability for medicines (-0.18)、であった。97%の人が「自己負担割合を低くすべき」と考え、96 通りの組み合わせ中 12 番目に高

い数値となった。

(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・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (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 21 年 12 月 2 日 付 慶應義塾大学倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

関節リウマチに対する生物学的製剤の最適な使用法を提示するため、多面的アプローチによって、それを構築するためのエビデンスが集積された。投与 1 年目の臨床的寛解は、TNF 標的製剤で 30-45% に、IL-6 受容体標的、ならびに T 細胞標的でそれぞれ 40% を超える症例で達成可能であり、日本人 RA において臨床的寛解は、現実的な治療目標である事が示された。

臨床的寛解と関連する要因として、薬剤血中トラフ値が重要であり、TNF 標的製剤それを規定するものは、①ベースライン TNF 濃度、②生物学的製剤投与量、③薬剤クリアランスに関与する Fc γ 受容体機能的多型の関与が明らかとなった。臨床的には、MTX 効果不十分例に対する TNF 標的製剤投与にあたっては、MTX を中止するスイッチよりも、MTX に追加併用を行う方が、より臨床的寛解導入率が高い事が示された。関節破壊進行のない構造的寛解も 50~70% に達成され、TNF 標的製剤では MTX 併用が単独よりも優れている事が示された。一方、これらエビデンスは、主として平均罹病期間 5~10 年の進行期 RA に対して構築されたエビデンスであり、今回、初めて罹病期間 2~3 年以内の早期 RA に対する成績が明らかとなった。その関節破壊進行は進行期の 5 倍にも及び、それ

に対する対策が求められる。臨床的画像的、バイオマーカーによる評価法、ならびに効果予測に関するエビデンスも集積され、今回新たにアバタセプト寛解導入後の中止の可能性に関する新たな成績が明らかとなった。これらの情報を基に、個々の症例に適した生物学的製剤の使用法を構築する必要がある。

D. 考察

生物学的製剤の有効性に関する日本人エビデンスが多く蓄積され、治療方針の決定に役立つ情報となった。MTX は、主として IL-6 産生を抑制する事、TNF 標的製剤では、MTX 併用で最大の有効性が発揮され、その効果は血中 IL-6 濃度低下と関連している事が明らかとなった。RA における主要な標的である TNF α と IL-6 は、それぞれ上下流は異なるものの共通の炎症カスケードに位置すると考えられ、両者を標的とする製剤の有効症例は、多くは重複している可能性が示唆される。一方、TNF 標的製剤の有効性を規定する要因は血中トラフ値で、それは標的分子である血中 TNF α 濃度、投与製剤量、そして製剤クリアランスによっている事が明らかにされた。製剤クリアランスは、製剤の免疫療法や、Fc 受容体機能と関連しており、クリアランスが高い Fc ガンマ IIIb 受容体機能的多型を有する症例で、注射時反応が多く、継続率が低い事が世界で初めて明らかにされた。この多型には人種差があり、遺伝的背景が、生物学的製剤の有効性や継続率に影響を及ぼす可能性が示唆される。

E. 結論

関節リウマチに対する生物学的製剤の最適な使用法を提示するため、多面的アプローチによって、それを構築するためのエビデンスが集積された。投与 1 年目の臨床的寛解は、TNF 標的製剤で 30–45%に、IL-6 受容体標的、ならびに T 細胞標的でそれぞれ 40%を超える症例で達成可能であり、日本人 RA において臨床的寛解は、現実的な治療目標である

事が示された。一方、これらエビデンスは、主として平均罹病期間 5~10 年の進行期 RA に対して構築されたエビデンスであり、今回、初めて罹病期間 2~3 年以内の早期 RA に対する成績が明らかとなった。その関節破壊進行は進行期の 5 倍にも及び、それに対して生物学的製剤を使用すべき症例の特徴が示された。臨床的、画像的、バイオマーカーによる評価法、ならびに効果予測に関するエビデンスも集積され、各製剤の寛解導入後の中止の可能性に関する新たな成績が明らかとなった。これらの情報を基に、個々の症例に適した生物学的製剤の使用法を構築する必要がある。

F. 研究発表

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takeuchi T, Miyasaka N, Zang C, Alvarez D, Fletcher T, Wajdula J, Yuasa H, and Vlahos B. A phase 3 randomized, double-blind, multicenter comparative study evaluating the effect of etanercept versus methotrexate on radiographic outcomes, disease activity and safety in Japanese subjects with rheumatoid arthritis. *Mod Rheum* in press.
2. 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, and JBASIC. A merged presentation of clinical and radiographic data using probability plots in a clinical trial, JESMR study. *Ann Rheum Dis* in press.
3. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida S, Akama H, Hartmut K, Vipin A, and Tanaka Y. Adalimumab, a

Human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early RA; the HOPEFUL 1 study. *Ann Rheum Dis* in press.

4. Nakajima A, Saitoh K, Kojima T, Amano K, Yoshio T, Fukuda W, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Minota S, Takeuchi T, Ishiguro N, Tanaka Y, and Yamanaka H. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from the biologics register of six rheumatology institutes in Japan. *Mod Rheum* in press.
5. Takeuchi T, Harigaya M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Ohba T, Yoshinari T, Baker D, and the GO-MONO study group. Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs: results of the Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis* online September 14, 2012.
6. Takeuchi T, Matsubara T, Nitobe T, Suematsu E, Ohta S, Honjyo S, Abe T, Yamamoto A, Miyasaka N, and The Japan Abatacept Study Group. Phase II dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate. *Mod Rheum* on line June 12, 2012.
7. Tanaka Y, Yamanaka H, Saito K, Iwata S, Miyagawa I, Seto Y, Momohara S, Nagasawa H, Kameda H, Kaneko Y, Izumi K, Amano K, and Takeuchi T. Structural damages disturb functional improvement in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Mod Rheum*, 22:186-94, 2012.
8. Takeuchi T, Tanaka Y, Kaneko Y, Tanaka E, Hirata S, Kurasawa T, Kubo S, Shidara K, Kimura N, Nagasawa H, Kameda H, Amano K, and Yamanaka H. Effectiveness and safety of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Retrospective analyses of data collected during the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice (HARMONY study). *Mod Rheum*, 22:327-338, 2012.
9. Tanaka Y, Harigaya M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Ohba T, Yoshinari T, Baker D, and the GO-FORTH study group. Golimumab, a human anti-TNF- α monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in Japanese patients with active rheumatoid arthritis in combination methotrexate: results of the Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-FORTH study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis*, 71:817-24, 2012.
10. Koike T, Harigaya M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Yamanaka H, and Tanaka Y. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: post marketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheum* 22:498-508, 2012.
11. Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, and Koike T. Inhibition of plasma IL-6 in addition to maintain efficacious trough level of

- infliximab was associated with clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the RISING Study. *Ann Rheum Dis*, 71:1583-85, 2012.
12. Takeuchi T and Kameda H. What is the future of CCR5 antagonists? *Arthritis Research and Therapy* 14: R11, 2012.
 13. Harigai M, Takeuchi T, Tanaka Y, Matsubara T, Yamanaka H, and Miyasaka N. Discontinuation of adalimumab treatment in rheumatoid arthritis patients after achieving low disease activity. *Mod Rheum* 22: 814-22, 2012.
 14. Niki Y, Takeuchi T, Nakayama M, Nagasawa H, Kurasawa T, Yamada H, Toyama Y, and Miyamoto T. Clinical Significance of Cartilage Biomarkers for Monitoring Structural Joint Damage in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Anti-TNF Therapy. *PLoS ONE* 7:e37447, 2012.
 15. Sakai R, Nagasawa H, Nishi E, Okuyama A, Takei H, Kurasawa T, Kondo T, Nishimura K, Shirai Y, Ito T, Kameda H, Takeuchi T, and Amano K. Successful treatment of adult-onset Still's disease with tocilizumab monotherapy: two case reports with literature review. *Clin Rheum* 31:569-74, 2012.
 16. Kawai S, Takeuchi T, Yamamoto K, Tanaka Y, and Miyasaka N. Efficacy and safety of additional use of tacrolimus in patients with early rheumatoid arthritis patients with inadequate response to DMARDs – a multi-center, double blind, parallel-group trial. *Mod Rheum* 21:458-468, 2011.
 17. Kameda H, Tokuda H, Sakai F, Johkoh T, Mori S, Yoshida Y, Takayanagi N, Takai H, Hasegawa Y, Hatta K, Yamanaka H, Dohi M, Hashimoto S, Yamada H, Kawai S, Takeuchi T, Tateda K, and Goto H. Clinical and radiological features of acute-onset diffuse interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with biological agents: Importance of pneumocystis pneumonia in Japan revealed by a multicenter study. *Intern Med* 50:305-313, 2011.
 18. Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Takeii H, Nishi E, Okuyama A, Tsuzaka K, and Takeuchi T. Single center prospective study of tacrolimus efficacy and safety in the treatment of various manifestations in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Int*, 31:757-63, 2011.
 19. Yamanaka H, Tanaka Y, Inoue E, Hoshi D, Momohara S, Hanami K, Yunoue N, Saito K, Amano K, Kameda H, and Takeuchi T. Efficacy of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients in daily practice in Japan –message from REACTION study. *Modern Rheum*, 21:122-33, 2011.
 20. Okuyama A, Nagasawa H, Suzuki K, Kameda H, Kondo H, Amano K, and Takeuchi T. Fc gamma receptor IIIb polymorphism and usage of glucocorticoids at baseline are associated with infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 70:299-304, 2011.
 21. Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, and Koike T. Baseline tumor necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in

- patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 70:1208-15, 2011.
22. 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, and Takeuchi T. Continuation of Methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with Rheumatoid Arthritis: 52-Week results from the JESMR Study. *J Rheum*, 38:1581-92, 2011.
 23. Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H, and Takeuchi T. Sensitivity and Specificity of 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Rheumatology*, 50:1268-74, 2011.
 24. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H, Nakajima A, Saito K, Takeno M, Atsumi T, Tohma S, Ito S, Tamura N, Fujii T, Sawada T, Ida H, Hashiramoto A, Koike T, Ishigatsubo Y, Eguchi K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, and Harigai M. Incidence and risk factors for serious infection in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor (TNF) inhibitors: a report from the registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Long-Term Safety. *J Rheum*, 38:1258-64, 2011.
 25. Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, and Yoshikawa H, and Nishimoto N. Humanized anti-interleukin 6 receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study. *Modern Rheum* 21:10-15, 2011.
 26. Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, Hoshi D, Nawata M, Nagasawa H, Satoh E, Saitao K, Kaneko Y, Fukuyo S, Kurasawa T, Hanami K, Kameda H, and Yamanaka H. Clinical, radiographic, and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients - REACTION-52 weeks study. *Rheumatology*, 50:1908-15, 2011.
 27. Takeuchi T. Revolutionary change in rheumatoid arthritis management with biological therapy. *Keio J Med*, 60:75-81, 2011.
 28. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Fruendlich B, and Suzukawa M. Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with Rheumatoid Arthritis. *Mod Rheum* 21:343-351, 2011.
 29. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Takei S, Tanaka Y, Ito K, and Yamanaka H. Postmarketing surveillance of tocilizumab for Rheumatoid Arthritis in Japan-Interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis*, 70:2148-51, 2011.
 30. Haraoui B, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, Codreanu C, Da Silva JP, de Wit M, Dougados M, Durez P, Emery P, Fonseca JE, Gibfsky A, Gomez-Reino J, Graninger W, Hamuryudan V, Jannaut Peya MJ, Kalden J, Kvien TK, Laurindo I, Martin-Mola E, Montecucco C, Moreno PS, Pavelka K, Poor G, Cardiel MH,

- Stanislawska-Biernat E, Takeuchi T, van der Heijde D, and the Treat to Target Taskforce. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: multinational recommendatios assessment questionnaire. *Ann Rheum Dis*, 70:1999-2002, 2011.
31. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, and Takeuchi T. Normalization of physical function by infliximab in RA patients: Factors associated with normal physical function. *Clin Exp Rheum* 28:365-72, 2010.
32. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, and Koike T. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis, RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* 69:1286-91, 2010.
33. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, and Takeuchi T. Differences between the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) and the modified HAQ (mHAQ) score before and after infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheum*, 20:337-42, 2010.
34. Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Takeuchi T, and Japan Biological Agent Integrated Consortium (J-BASIC). The comparison of efficacy and safety between continuation and discontinuation of methotrexate (MTX) at the commencement of etanercept in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: 24-week results from the JESMR study. *Modern Rheum*, 20:531-8, 2010.
35. Tsuzaka K, Itami Y, Takeuchi T, Shinozaki N, and Morishita T. ADAMTS5 is a biomarker for prediction of the response to Infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum* 37:1454-60 2010.
36. Takeuchi T and Kameda H. The Japanese experiences with biologic therapies for Rheumatoid Arthritis. *Nature Rev Rheum*, 6:644-652, 2010.
2. 学会発表
1. Tsutomu Takeuchi: EiR schools in systemic autoimmunity: Excellence in Rheumatology, Faculty member. Spain(Madrid) .2012.1.25
 2. Tsutomu Takeuchi: Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis-Experience in Japan (SAMURAI & REACTION). Taiwan Actemua Launch Symposium Taiwan(Taipei). 2012.2.18
 3. Tsutomu Takeuchi: Japan & Global T2T update~Highlight of initiatives & What's the next step? 2012 Korea-Japan T2T joint Meeting Korea(Seoul) 2012.2.24
 4. Tsutomu Takeuchi: Th17 cells and their role in chronic inflammation. Chairman. Advances in Targeted Therapies . Italy 2012.3.30
 5. Tsutomu Takeuchi. Japanese PMS: Safety and efficacy from large population. 8th International congress on Autoimmunity. Granada, Spain. 2012.5.11
 6. Keiko Yoshimoto, Maiko Tanaka, Masako Kojima, Hideko Ogata, Katsuya Suzuki, Hideto Kameda,

- Tohru Abe, Tsutomu Takeuchi: BAFF SIGNALING IS ABNORMALLY REGULATED THROUGH JAK PATHWAYS IN PERIPHERAL MONOCYTES IN PATIENTS WITH PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME. EULAR 2012: 2012.6.6-9, Berlin, Germany.
7. Tsutomu Takeuchi, Masayoshi Harigai, Yoshiya Tanaka, Hisashi Yamanaka, Naoki Ishiguro, Kazuhiko Yamamoto, Minoru Kanazawa, Yoshinori Murakami, Toru Yoshinari, Daniel Baker, Nobuyuki Miyasaka, Takao Koike: Golimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, administered subcutaneously every four weeks as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite DMARD therapy: 52-week results of clinical, radiographic and pharmacokinetic assessments. EULAR 2012: 2012.6.6-9, Berlin, Germany.
8. Tsuneo Kondo, Keiko Yoshimoto, Katsuya Suzuki, Hideto Kameda, Koichi Amano, Tsutomu Takeuchi: DECREASED PERIPHERAL CD3 ZETA CHAIN EXPRESSION IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS CAN BE RESTORED BY VARIOUS BIOLOGIC DMARDS AND METHOTREXATE. EULAR 2012: 2012.6.6-9, Berlin, Germany.
9. Hideto Kameda, Katsuaki Kanbe, Eri Sato, Yukitaka Ueki, Kazuyoshi Saito, Shouhei Nagaoka, Toshihiko Hidaka, Tatsuya Atsumi, Michishi Tsukano, Tsuyoshi Kasama, Shunichi Shiozawa, Yoshiya Tanaka, Hisashi Yamanaka, Tsutomu Takeuchi: CONTINUATION / DISCONTINUATION OF METHOTREXATE AND CLINICAL RESPONSE TO ETANERCEPT DETERMINE THE RADIOGRAPHIC PROGRESSION/REPAIR IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A SUBANALYSIS OF 52-WEEK RESULTS FROM THE JESMR STUDY. EULAR 2012: 2012.6.6-9, Berlin, Germany.
10. Tsukasa Matsubara, Hiroshi Inoue, Mitsuhiro Iwahashi, Akira Yamazaki, Tsutomu Takeuchi: A MULTI-CENTER, DOUBLE-DUMMY, DOUBLE-BLIND STUDY OF SUBCUTANEOUS (SC) ABATACEPT (ABA) COMPARED WITH INTRAVENEOUS (IV) ABA IN JAPANESE RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH INADEQUATE RESPONSE TO METHOTREXATE. EULAR 2012: 2012.6.6-9, Berlin, Germany.
11. Takahiko Kurasawa, Hayato Nagasawa, Koichi Amano, Tsutomu Takeuchi, Hideto Kameda: THE ADDITION OF ANOTHER DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUG TO METHOTREXATE IN PLACE OF INFLIXIMAB IMPROVES THE RATE OF INFLIXIMAB-FREE SUSTAINED REMISSION. EULAR 2012: 2012.6.6-9, Berlin, Germany.
12. Keisuke Izumi, Yuko Kaneko, Hidekata Yasuoka, Noriyuki Seta, Hideto Kameda, Masataka Kuwana and Tsutomu Takeuchi. Lack of Additive Benefits of Concomitant Methotrexate Use to Tocilizumab Monotherapy for Rheumatoid Arthritis in Daily Clinical Practice. ACR2012: 2012.11.9-14, Washington D.C., USA.
13. Hideto Kameda, Takahiko Kurasawa, Hayato Nagasawa, Koichi Amano and

- Tsutomu Takeuchi. The Addition of Another Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug to Methotrexate in Place of Infliximab Reduces the Flare Rate During 2 Years After Infliximab Discontinuation in Patients with Rheumatoid Arthritis. ACR2012: 2012.11.9-14, Washington D.C., USA.
14. Tsutomu Takeuchi, Tsukasa Matsubara, Shuji Ohta, Masaya Mukai, Koichi Amano, Shigeto Tohma, Yoshiya Tanaka, Hisashi Yamanaka and Nobuyuki Miyasaka. Abatacept Biologic-Free Remission Study in Established Rheumatoid Arthritis Patients. Orion Study. ACR2012: 2012.11.9-14, Washington D.C., USA.
 15. Tsutomu Takeuchi, Kazuhiko Yamamoto, Hisashi Yamanaka, Naoki Ishiguro, Yoshiya Tanaka, Katsumi Eguchi, Akira Watanabe, Hideki Origasa, Toshiharu Shoji, Nobuyuki Miyasaka and Takao Koike. Clinical Response At 12 Weeks Predicts Long-Term Remission and the Extent of Radiographic Progression in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Certolizumab Pegol with and without Methotrexate Coadministration. ACR2012: 2012.11.9-14, Washington D.C., USA.
 16. Tsutomu Takeuchi, Masayoshi Harigai, Yoshiya Tanaka, Hisashi Yamanaka, Naoki Ishiguro, Kazuhiko Yamamoto, Minoru Kanazawa, Yoshinori Murakami, Toru Yoshinari, Daniel Baker, Nobuyuki Miyasaka and Takao Koike. Golimumab, A Human Anti-TNF Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously Every Four Weeks As Monotherapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Disease Modifying Antirheumatic Drug Therapy: Week 104 Results of Clinical, Radiographic and Safety Assessments. ACR2012: 2012.11.9-14, Washington D.C., USA.
 17. Yoshiya Tanaka, Masayoshi Harigai, Tsutomu Takeuchi, Hisashi Yamanaka, Naoki Ishiguro, Kazuhiko Yamamoto, Yutaka Ishii, Daniel Baker, Nobuyuki Miyasaka and Takao Koike. Prevention of Joint Destruction in Patients with High Disease Activity or High C-Reactive Protein. ACR2012: 2012.11.9-14, Washington D.C., USA.
 18. Naoshi Nishina, Hideto Kameda, Yuko Kaneko, Masataka Kuwana and Tsutomu Takeuchi. Interleukin-6 As a Biomarker for the Clinical and Radiological Effectiveness of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. ACR2012: 2012.11.9-14, Washington D.C., USA.
 19. Masako Tsukamoto, Yosuke Hashimoto, Tatsuhiro Ohshige, Keiko Yoshimoto, Yuko Kaneko, Hideto Kameda and Tsutomu Takeuchi. Fcy Receptor IIIb Polymorphism Is Associated with Injection Reaction to Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis. ACR2012: 2012.11.9-14, Washington D.C., USA.
 20. Takeuchi, T, et al: Effectiveness and safety of Tocilizumab in patients with Rheumatoid Arthritis in daily clinical practice (REACTION study at 52 weeks). Excellence in Rheumatology 2011 (Istanbul) 2011.2.17-19
 21. Tsutomu Takeuchi: Inhibition of molecular targets by biologics in Rheumatoid Arthritis. International Symposium of Keio Immunotherapy Center. (Tokyo) 2011.2.7