

**腸管ベーチェット病に対する生物学的製剤の効果検証、
および、ベーチェット病に伴う関節炎のレジストリ構築に向けて**

研究分担者 氏名 田中良哉 所属先 産業医科大学医学部第1内科学講座 教授
研究協力者 氏名 宮川一平 所属先 産業医科大学医学部第1内科学講座 助教
研究協力者 氏名 吉成絃子 所属先 産業医科大学医学部第1内科学講座 助教

研究要旨 既存治療抵抗性の腸管ベーチェット 49 症例に対して抗 TNF- α 抗体を導入し、下部消化管内視鏡検査や定量的な疾患活動性指数などを用いて、1 年間の有効性・継続率、安全性を評価した。その結果、1 年後の下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒（消失・癒痕化）率は 53.1 % (26/49 例) で、DAIBD に基づく疾患活動性は、導入時平均 DAIBD 64.7 ± 34.9 から 1 年後には 21.1 ± 26.9 へ有意に改善した。以上、実臨床においても、製剤に関わらず TNF 阻害薬は、腸管ベーチェット病に対する高い効果を齎すこと、下部消化管内視鏡検査や DAIBD のような客観的な複合的疾患活動性指標は評価基準として有用であることが示された。

ベーチェット病に伴う関節炎については、平成 31 年度（令和元年度）より関節炎分科会を構成して、ベーチェット病に伴う関節炎の全国規模のレジストリを構築することを目指すことになった。まず、1) ベーチェット病に伴う関節炎に関するガイドラインを完成させた。2) ベーチェット病に伴う関節炎の難病プラットホームのためのレジストリの項目を作成し、レジストリの全国研究者リストに合計 23 施設を登録した。また、本分科会の調査では、ベーチェット病患者の 40.3% に関節炎を併発することが判明した。3) 当科における 91 症例の関節炎併発ベーチェット病を調査し、女性が 7 割、診断時年齢は 38 歳、HLA-B51 陽性は 42%、大関節罹患が多く、メトレキサート、TNF 阻害薬などの治療が有効であった。今後は、レジストリによる横断的かつプロスペクティブな観察研究を発展させる。

A. 研究目的

ベーチェット病は失明や腸管穿孔など多彩かつ重篤な症状を呈する炎症性難病で、約 20,000 人が指定難病受給者である。殊に、腸管ベーチェット病は難治性で予後不良とされてきたが、生物学的製剤の有効性が報告されている。しかし、生物学的製剤による治療を行う場合、腸管ベーチェット病の定量的な疾患活動性評価指標がないことや、TNF 阻害療法に対して効果不良例が存在するという問題がある。平成 29-30 年度は、既存治療抵抗性の腸管ベーチェット 49 症例に対し、抗 TNF- α 抗体を導入し、定量的な疾患活動性指

数 (DAIBD) などを用いて、1 年間の有効性・継続率、安全性をするとともに、効果不良例に対する効果的な後療法選択の可能性を検討した。

一方、ベーチェット病に伴う関節炎は、副症状として位置づけられており、診断においても重要な症候であるが、臨床的な特徴や治療などについては確立した知見は得られていない。そこで、平成 31 年度（令和元年度）より、関節炎分科会を構成して、ベーチェット病に伴う関節炎の全国規模のレジストリを構築することを目指すことになった。本年度は、1) ベーチェット病に伴う関節炎に関するガイドラインを完成させる、2) ベーチェット病に

伴う関節炎の難病プラットフォームのためのレジストリの項目を作成する、レジストリの全国研究者リストを作成すること、3) 当科におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態を把握することを目的とした。

B. 研究方法

当科で既存治療抵抗性のために生物学的製剤(抗TNF- α 抗体)を導入した腸管ベーチェット病49症例において1年間の有効性・継続率を評価した。主要評価項目は、生物学的製剤導入1年後までの下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒率、副次評価項目は定量的な疾患活動性指数であるDAIBDに基づく疾患活動性改善効果、ステロイド薬減量効果、1年間の継続率とした。

令和元年度から、関節炎分科会では、ベーチェット病に伴う関節炎に関するガイドライン、難病プラットフォームのためのレジストリの作成、全国研究者リストを作成については、分科会会議、電話会議、メールなどを通じて実施した。当科におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態については、当科の91症例の患者背景や治療実態をレトロスペクティブに調査した。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRBで承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入所機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

(1) 腸管ベーチェット病に対する生物学的製剤の効果検証

①腸管ベーチェット病49症例の導入時背景は、男性11例/女性38例、平均年齢は、38.2歳、

平均罹病期間は、BD 85.4か月、腸管BD 52.4か月、29例が再燃歴を有していた。6例が完全型BD、43例が不全型BDと診断され、10例が神経BD、5例が血管BDを合併していた。11例が腸管穿孔の既往があり、6例は外科治療歴を有していた。

②TNF- α 抗体として、IFX/ADA/ETN/GLMが、それぞれ32/10/5/2例に導入された。

③主要評価項目である下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒(消失・癒痕化)率は、53.1%(26/49例)であった。

④副次評価項目であるDAIBDに基づく疾患活動性は、導入時平均DAIBD 64.7 ± 34.9 (平均 \pm 標準偏差)から1年後には 21.1 ± 26.9 へ有意に改善した。

⑤継続率に関しては、48例中40例(83.7%)が1年間継続された(IFX 3/32例, ADA 2/10例, ETN 3/5例が中止)。

⑥併用副腎皮質ステロイド薬は、 18.7 ± 20.3 mg/day から 6.6 ± 5.70 mg/day へ有意に減量された。経過中、副腎皮質ステロイド薬を非使用の23症例(IFX/ADA/ETN/GLM 14/6/1/2例)において、19例(82.6%)が継続(IFX 1/14例, ADA 2/6例, ETN 1/1例が中止)され、潰瘍治癒率は39.1%(9/23例)であった。

(2) ベーチェット病に伴う関節炎に関するガイドライン作成

関節炎の概説を最終校閲すると共に、下記の7つのクリニカルクエッションに対してガイドラインを完成した。CQ1: ベーチェット病の関節病変の臨床的特徴は何か?、CQ2: ベーチェット病の関節炎の鑑別に有用な検査は何か?、CQ3: ベーチェット病の関節炎に非ステロイド系抗炎症鎮痛剤は有効か?、CQ4: ベーチェット病の関節炎にステロイドは有効か?、CQ5: ベーチェット病の関節炎にコルヒチンは有効か?、CQ6: ベーチェット病の関節炎にアザチオプリンは有効か?、CQ7: ベーチェット病の関

節炎に TNF 阻害剤は有効か？

(3) ベーチェット病に伴う関節炎の難病プラットフォームのためのレジストリ項目を作成

共通項目と共に、関節炎の臓器別評価として、医師による全般活動性評価、関節炎・関節痛、仙腸関節炎・脊椎炎、腱付着部炎、リウマチ因子、抗 CCP 抗体、MMP-3、腫脹関節痛、圧痛関節数などを加えた。さらに、全国から、本分科会に所属する 8 施設、分科会以外の 15 施設、合計 23 施設を登録し、まずは産業医大で倫理委員会への申請を開始した。なお、本分科会の調査では、ベーチェット病患者 749 症例中 302 症例、即ち、専門医が診て 40.3%に関節炎を併発することが判明した。

(4) 当科におけるベーチェット病に伴う関節炎の実態

- ①当科の関節炎合併ベーチェット病 91 例の患者背景、関節炎や治療実態について研究を行った。女性は 71.4%、平均ベーチェット病発症年齢 35 歳、関節炎評価時年齢 38 歳。不全型は 83.5%、特殊型は 49.5%(腸管 37.3%、神経 12.1%、血管 5.5%)であった。
- ②HLA-B51 は 41.7%、HLA-A26 は 9.6%、RF は 15.9%、ACPA は 1.8%で陽性、4.4%が関節リウマチ合併と診断された。
- ③罹患関節は 64 関節中、圧痛関節 4.4 か所、腫脹関節 1.9 か所で、部位は膝 44%、足 30.6%、手 28%、肘 24%、肩 22.4%、手指 MP 16%、手指 PIP 14%、足趾 4%、手指 DIP 2%(重複含む)。
- ④腱付着部炎は無く、関節リウマチ合併と診断された 4 例中 3 例のみ画像評価で骨糜爛、1 例で手指 DIP 関節骨硬化像がみられた。
- ⑤治療はコルヒチン 82.4%、NSAIDs 39.6%、メトトレキサート 53.8%、副腎皮質ステロイド 25.3%(平均用量 10mg/日)、TNF 阻害剤は IFX 25.3%、ADA 11%に導入されていた。治療導入 1 年後の経過が追えた 31 例は、圧痛関節数 3.7→1.1 か所、腫脹関節数 2.2→0.2 か所と改善し、薬剤間

の有意差は無いが TNF 阻害剤導入例で腫脹関節数減少率が高い傾向にあった。

D 考察

TNF 阻害薬の登場に伴い腸管ベーチェット病の治療効果や予後は劇的に改善していることが実臨床においても検証された。今後はより多数症例を用いて、製剤間での比較、潰瘍治癒症例とそうでない症例との患者背景の比較を行う。また、これらの研究により腸管ベーチェット病の寛解導入療法における生物学的製剤の効果が検証され、次に寛解維持療法に関して、ステロイドや生物学的製剤の減量、中止の可能性について検討する必要がある。さらに、これらの新規薬剤は神経ベーチェット病や血管ベーチェット病にも効果を示すことができるかが課題である。また、他施設で同様の研究を実践して、DAIBD のような客観的な複合的疾患活動性で評価、検証し、これらの治療戦略の確率が必要だと考えられる。

一方、ベーチェット病は失明や腸管穿孔などの多彩かつ重篤な症状を呈し、約 20,000 人が指定難病の受給者である。今回の調査でも関節炎の併発は 40%に認められ、女性が 7 割を占め、関節リウマチと異なり大関節で比較的多く、治療は副腎皮質ステロイドよりコルヒチン・メトトレキサート・TNF 阻害剤が有効であり、好んで使用される実態が明らかとなった。ベーチェット病、および、ベーチェット病に伴う関節炎において、レジストリによる横断的かつ проспекティブな観察研究は世界的にも報告はなく、新規かつ独創的である。本研究を通じて、ベーチェット病、および、ベーチェット病に伴う関節炎における 1) 診断基準の改訂、2) 予後予測因子の開発、3) バイオマーカーの開発、4) 疾患活動性指標と治療目標の開発、5) ゲノム解析による病態解明、6) 治験開発への応用、7) 難病プラットフォームへの参加が期待できる。

E. 結論

実臨床においても、製剤に関わらずTNF阻害薬は、腸管ベーチェット病に対する高い効果を齎すことについて、下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒(消失・癒痕化)率、DAIBDのような客観的な複合的疾患活動性指標を用いて示すことができた。

一方、関節炎分科会では、ベーチェット病に伴う関節炎に対する7つのクリニカルクエッションについてガイドラインを完成させた。ベーチェット病に伴う関節炎の難病プラットフォームのためのレジストリの項目を作成し、全国研究者リストに合計23施設を登録した。また、本分科会の調査では、ベーチェット病患者の40.3%に関節炎を併発することが判明し、当科における調査では、女性が7割、診断時年齢は38歳、HLA-B51陽性は42%、大関節罹患が多く、メトトレキサート、TNF阻害薬などの治療が有効であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表

?件

原著論文による発表

?件

それ以外(レビュー等)の発表

?件

1. 論文発表

著書・総説

- 田中良哉. 膠原病・リウマチ疾患における抗サイトカイン療法～update～. 日本内科学会雑誌 (2019) 108, 393-400
- 上野正庸、中野和久、宮川一平、中山田真吾、岩田慈、福與俊介、久保智史、宮崎佑介、河邊明男、田中良哉. 上大静脈症候群を呈した血管ベーチェット病の1例. 九州リウマチ (2018) 38:124-129

2. 学会発表

1. 田中良哉. 骨と関節の臨床免疫学. 第4回日本骨免疫学会総会(会長講演). 沖縄 名護. 平成30年6月24-26日
2. ○田中良哉. リウマチ性疾患におけるTNF標的治療の重要性. 第39回日本炎症・再生医学会総会(シンポジウム). 東京. 平成30年7月10-12日
3. ○田中良哉; 土橋浩章; 河野肇; 杉井章二 岸本暢将; Sue Cheng; Shannon McCue; Maria Paris; 岳野光洋. ベーチェット病に対するApremilastの無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同第III相試験 -日本人サブグループ解析結果-. 第46回日本臨床免疫学会総会(ワークショップ). 軽井沢. 平成30年10月8-10日
4. ○田中良哉; 土橋浩章; 河野肇; 杉井章二 岸本暢将; Sue Cheng; Shannon McCue; Maria Paris; 岳野光洋. ベーチェット病に対するApremilastの無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同第III相試験. 第33回日本臨床リウマチ学会(ワークショップ). 東京. 平成30年11月24, 25日
5. ○岳野光洋, 廣畑俊成, 菊地弘敏, 桑名正隆, 齋藤和義, 田中良哉, 永瀨裕子, 沢田哲治, 東野俊洋, 桐野洋平, 吉見竜介, 土橋浩章, 山口賢一, 金子佳代子, 伊藤秀一, 竹内正樹, 石ヶ坪良明, 水木信久. ベーチェット病. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会(シンポジウム). 京都. 平成31年4月15-17日
6. ○土橋浩章, 田中良哉, 河野肇, 杉井章二, 岸本暢将, Sue Cheng, Maria Paris, 岳野光洋. 活動性ベーチェット病患者の口腔潰瘍に対するApremilastの有効性:無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験の日本人サブグループ解析結果(28週データ). 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会(ワークショップ). 京都. 平成31年4月15-17日

7. ○宮川一平、中野和久、中山田真吾、岩田慈、齋藤和義、花見健太郎、福與俊介、宮崎佑介、河邊明男、吉成紘子、田中良哉. 治療抵抗性腸管ベーチェット病に対するTNF阻害薬の有効性.第58回九州リウマチ学会. 長崎. 令和元年9月7-8日
8. ○宮川一平、中野和久、中山田真¹、岩田慈、齋藤和義、花見健太郎、福與俊介、宮崎佑介、河邊明男、吉成紘子、田中良哉. 治療抵抗性腸管ベーチェット病に対する TNF 阻害薬の効果. 第3回日本ベーチェット病学会. 横浜. 令和元年11月23日
9. ○上野匡庸、中野和久、宮川一平、中山田真吾、岩田慈、宮崎佑介、河邊明男、吉成紘子、佐藤友梨恵、永安敦、田中良哉. 強直性脊椎炎(AS)に併発した腸管型ベーチェット病(BD)に対してインフリキシマブ増量が奏功した1例. 第3回日本ベーチェット病学会. 横浜. 令和元年11月23日
10. ○吉成紘子、中野和久、宮川一平、中山田真吾、岩田慈、山口絢子、河邊 男、宮崎佑介、井上嘉乃、大久保直紀、佐藤友梨恵、轟泰幸、宮田寛子、上野匡庸、永安敦、日下勝秀、田中良哉. 当科におけるベーチェット病の関節炎の特徴. 第3回日本ベーチェット病学会. 横浜. 令和元年11月23日
11. ○松永五月、中野和久、宮崎佑介、岩田慈、河邊明男、吉成紘子、日下勝秀、田中良哉. 腸管ベーチェット病経過中に神経病変との鑑別を要したメトロニダゾール(MNZ)脳症の一例.第59回九州リウマチ学会. 久留米. 令和2年3月7-8日
12. ○有富貴史、中野和久、宮崎佑介、中山田真吾、岩田慈、宮川一平、河邊明男、吉成紘子、田中良哉. 高熱が持続したTNFAIP3遺伝子変異を伴う乾癩性関節炎の一例. 第59回九州リウマチ学会. 久留米. 令和2年3月7-8日

13. ○小坂峻平、中野和久、宮崎佑介、中山田真吾、岩田慈、河邊明男、吉成紘子、上野匡庸、田中良哉. 家族性地中海熱 (FMF)非典型例として治療中にベーチェット病を発症し、アダリムマブが奏功した一例. 第59回九州リウマチ学会. 久留米. 令和2年3月7-8日

2) 海外

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

1. 論文発表

著書・総説

1. Tanaka Y. DMARD de-escalation – let the patient guide you. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13, 637-638

原著論文

1. Tanaka Y., Oba K, Koike T, et al(24人の1番目). Sustained discontinuation of infliximab with a raising-dose strategy after obtaining remission in patients with rheumatoid arthritis: the RRRR study, a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79, 94-10
2. Morand EF, Furie R, Tanaka Y., et al(11人の3番目). Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *New Engl J Med* (2020) 382, 211-221
3. Jinnin M, Ohta A, Tanaka Y., et al(20人の16番目). The first external validation of sensitivity and specificity of the European League Against Rheumatism (EULAR)/ American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies with a Japanese cohort. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79, 387-392

4. ○ Miyagawa I, Nakano K, Tanaka Y, et al(11人の11番目). Comparative study of corticosteroid monotherapy, and TNF inhibitors with or without corticosteroid in patients with refractory entero-Bechet's disease. *Arthritis Res Ther* (2019) 22;21(1):151
5. Tanaka Y, Takeuchi T, Tanaka S, (16人の1番目) Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional DMARDs: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial (RAJ3). *Ann Rheum Dis*, 2019, 78, 1320-1332.
6. Smolen JS, Pangan AL, Tanaka Y, et al(12人の5番目). Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet* (2019) 393, 2303-2311
7. Aringer M, Costenbader K, Tanaka Y, et al(67人の55番目). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* (2019) 78, 1151-1159
8. Tanaka Y, Fautrel B, Keystone E, et al. Clinical outcomes in patients switched from adalimumab to baricitinib due to nonresponse and/or study design: phase III data in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2019) 78: 890-8989
9. Takeuchi T, Tanaka Y, Tanaka S, et al(12人の2番目). Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate, results of a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial (RAJ4) in Japan. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78, 1305-1319
10. Takeuchi T, Tanaka Y, Soen S, , et al(10人の2番目). Effects of the anti-RANKL antibody denosumab on joint structural damage in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DESIRABLE study), a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78, 899-907
11. Ma X, Nakayamada S, Tanaka Y, et al(10人の10番目). Expansion of T follicular helper-T helper 1 like cells through epigenetic regulation by signal transducer and activator of transcription factors. *Ann Rheum Dis* (2018) 77: 1354-1361
12. Kaneko Y, Kameda H, Tanaka Y, et al(9人の7番目). Efficacy of tocilizumab on suppressing systemic inflammation and glucocorticoids sparing in patients with adult onset Still's disease refractory to glucocorticoid treatment; a double blinded, randomized placebo-controlled phase III trial. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77, 1720-1729
13. Kaneko Y, Kato M Tanaka Y, et al(15人の3番目). Tocilizumab discontinuation after attaining remission in patients with rheumatoid arthritis who were treated with tocilizumab alone or in combination with methotrexate, results from a prospective randomised controlled study (the second year of the SURPRISE study). *Ann Rheum Dis*, 2018, 77, 1268-1275
14. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, et al(17人の3番目). Baricitinib for Systemic Lupus

- Erythematosus: Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Lancet* (2018) 392: 222-231
15. Zhang F, Bae S, Tanaka Y, et al (9 人の 9 番目). A pivotal Phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. *Ann Rheum Dis* (2018) 77, 355-363
 16. Kochi Y, Kamatani Y, Tanaka Y, et al (48 人の 10 番目). Splicing variant of WDFY4 augments MDA5 signaling and the risk of clinically amyopathic dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77, 602-611
 17. Nakaoka Y, Isobe M Tanaka Y, et al (9 人の 4 番目). Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis, results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis*, 2018, 77, 348-354
 18. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al (14 人の 2 番目). Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years, integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76, 1253-1262
 19. Atsumi T, Tanaka Y, Yamamoto K, et al (20 人の 2 番目). Clinical benefit of 1-year certolizumab pegol (CZP) add-on therapy to methotrexate treatment in patients with early rheumatoid arthritis was observed following CZP discontinuation, 2-year results of the C-OPERA study, a phase III randomized trial. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76, 1348-1356
 20. Aletaha D, Bingham III CO, Tanaka Y, et al (7 人の 3 番目). Efficacy and safety of sirukumab, an anti-IL-6 cytokine monoclonal antibody, in patients with active rheumatoid arthritis despite anti-TNF therapy: results from the randomized, double-blind, placebo-controlled, global, phase 3 SIRROUND-T study. *Lancet* (2017) 389, 1206-1217
 21. Taylor PC, Keystone EC, Tanaka Y, et al (16 人の 16 番目). Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* (2017) 376, 652-662
- 学会発表
1. ○Miyagawa I, Nakayamada S, Nakano K, Iwata S, Saito K, Kubo S, Hanamii K, Tanaka Y. The three-year study on the safety and efficacy of infliximab, an anti-TNF- α antibody, in 21 patients with refractory intestinal Behcet's disease. The 7th Eastern Asia Group of Rheumatologists (EAGOR) (第 7 回東アジアリウマチ学会. Tokyo 平成 29 年 7 月 7-8 日
 2. ○Tanaka Y. New era of large vessel vasculitis treatment. The 11th International Congress on Autoimmunity (第 11 回国際自己免疫疾患学会(シンポジウム). ポルトガル リスボン. 平成 30 年 5 月 15-18 日
 3. ○Takeno M, Tanaka Y, Kono H, Sugii S, Kishimoto M, Cheng S, McCue S, Paris M, Dobashi H. A Phase 3 Randomized Controlled Double-Blind Study in Apremilast for Behcet's Syndrome: Results from a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in a Japanese Subgroup. 2018 American College of Rheumatology (ACR) Annual Meeting 第 84 回米国リウマチ学会総会(ワークショップ). Chicago, USA. 平成 30 年 10 月 19-24 日
 4. ○Takeno M, Tanaka Y, Kono H, Sugii S,

Kishimoto M, Cheng S, McCue S, Paris M, Dobashi H. Efficacy of Apremilast for Oral Ulcers Associated with Active Behçet's Syndrome over 64 Weeks: Long-term Results from the Japanese Subgroup in a Phase III Study. 2019 American College of Rheumatology (ACR) Annual Meeting 第85回 米国リウマチ学会総会(ワークショップ). Atlanta, USA. 令和元年11月8-13日

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし
