

生物学的製剤6剤の特徴と使い分け

(新しい生物学的製剤ゴリムマブを加えて)

都留 智巳 ピーエスクリニック 内科
(2012年、第13回博多リウマチセミナー)

はじめに

2011年、本邦において、関節リウマチ(RA)に対する6剤目の生物学的製剤として、また抗TNF α 製剤の4剤目としてゴリムマブが承認され実地臨床に利用することが出来るようになった。本稿では新規生物学的製剤ゴリムマブを中心に記述し、他の薬剤との使い分けについて文献考察に福岡RA生物学的製剤研究会の結果を交え紹介する。

生物学的製剤6剤の特徴比較

製品名	レミケード	エンブレル	ヒュミラ	アクテムラ	オレンシア	シンボニー
一般名	インフリキシマブ	エタネルセプト	アダリムマブ	トシリズマブ	アバタセプト	ゴリムマブ
標的分子構造	TNF α キメラ型 モノクローナル抗体	TNF α / β ヒト型 レセプター融合タンパク	TNF α ヒト化 モノクローナル抗体	IL-6 ヒト化 モノクローナル抗体	T細胞 ヒト型 CTLA4-IgG 融合蛋白	TNF α 完全ヒト型 モノクローナル抗体
国内販売	2003年7月	2005年3月	2008年6月	2008年6月	2010年9月	2011年7月
用法	点滴静注	皮下注射 (自己注射可能)	皮下注射	点滴静注	点滴静注	皮下注射
投与間隔	0.2週、以後4~8週間隔	週1~2回	2週1回	4週1回	0.2週、以後4週間隔	4週1回
年間コスト	160.4~401.1	65.4~157.0	184.9~369.7	152.7	149.7	184.8~369.7
MTX併用	必須	推奨	推奨	推奨	推奨	推奨

天野宏一:日本内科学会雑誌 100 2966-2971 2011 改変

表1

RAに対する治療の目標は可能であれば治癒を目指すことであるが、実際には困難な例も多く寛解を現実的な目標とすることが多いと思われる。EULARのrecommendationsでは予後不良因子を有するRA患者に対しては診断早期からメトトレキサート(MTX)を用い3~6カ月後の評価で目的を達していない場合は生物学的製剤の使用を検討することを推奨している。従来、本邦ではMTXの使用上限は8mg/wと低く設定されていたため海外に比較し少量の投与であったが、2011年2月以降16mg/wまで使用することが認められ、漸く海外と同じ土俵に立つことが出来るようになった。逆に言えば十分量のMTXを使いこなしてなお活動性の残るRA患者や間質性肺炎やMTXによる副作用で十分量MTXが使用できない患者に対しては積極的に生物学的製剤を使用することが求められていると思われる。

2012年1月現在、本邦において、抗TNF α 製剤はインフリキシマブ (INF、レミケードTM)、エタネルセプト (ETN、エンブレルTM)、アダリムマブ (ADA、ヒュミラTM)、ゴリムマブ (GLM、シンポニーTM) の4剤が、また抗IL6レセプター製剤、トシリズマブ (TCZ、アクテムラTM)、共刺激因子阻害薬 CTLA-4Ig、アバタセプト (ABT、オレンシアTM) の計6剤が使用可能である (表1)。これらはいずれも治療困難なRA患者の治療に有効であるが実際の使用にあたって何れを選択するかの判断は簡単ではない。すなわちIFX、TCZ,ABTは点滴製剤であり施設によっては人員配置や点滴場所が確保できないなどの理由で処方難しい事もありうる。またエタネルセプトやアダリムマブの場合、自己注射は絶対拒否の患者もあり、さりとて外来にて皮下注射としてもエタネルセプトの如く1週に2回の受診は患者にとって負担となるであろう。中には皮下注射そのものを拒否で点滴製剤のみを選択せざるを得ない患者も散見される。さらに、抗TNF α 製剤に限ってみても報告された結果は何れも大同小異であり、直接比較による臨床試験等の厳密なエビデンスに基づいた薬剤選択は現実的には困難である。

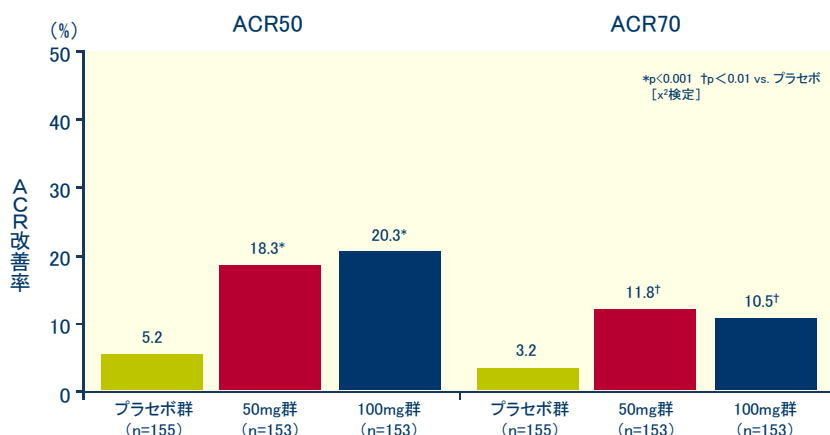
以下、新規生物学的製剤、ゴリムマブについて臨床試験の結果を紹介し、メタ解析の結果について紹介する。

ゴリムマブ

本稿ではゴリムマブの2~3剤目の生物学的製剤としての可能性について紹介し、その後、第1剤目の薬剤としての結果を紹介する。

既に抗TNF α 療法を行っているにもかかわらず効果不十分や有害事象で他の生物学的製剤に変更する場合、ゴリムマブが選択対象となるかについてSmolenは2009年Lancetに報告した¹⁾。この報告では1剤以上のTNF α 阻害療法を施行した461例を対象とし、155例のプラセボ群に対し153例にゴリムマブ50mg、153例にゴリムマブ100mgを投与し14週目および24週目に評価した。14週目にはゴリムマブ群ではACR20において優位にプラセボ群に比較し有効であったことを示した。また24週の結果ではMTXとゴリムマブを併用(50mg、100mg合算)した群ではACR20,ACR50,AVR70がそれぞれ47%、26%、15%であったと述べている。図1に24週目のACR50,70についてプラセボ、50mg、100mgの結果を示す。また先立って用いられたTNF α 阻害薬については1ないし2剤の場合はプラセボ群と比較して優位にACR20改善率が高かったが、3剤使用していた患者では優位では無かったことを報告している。また先立って用いられたTNF α 阻害薬の有効性にかかわらずゴリムマブは有効であったことを報告しておりswitchingの際の2剤目のTNF α 剤となりうると述べている。

ACR50,70%改善率(24週目)



5

Smolen J. et al.: Lancet 374:210-221, 2009

図 1

次に、第 1 剤目の生物学的製剤として使用する際の、すなわち MTX による治療にも関わらず活動性の持続を認める RA 患者に対するゴリムマブの効果について紹介する。海外では Kay ら 2) の、日本人を対象にした報告では Tanaka ら 3) の報告がある。Kay らは最低 3 カ月、MTX を 10mg 以上服用しているにも関わらず 3 カ月以上疾患活動性が高い RA 患者 172 名を対象とし、16 週後の疾患活動性を評価した。なおこの間 MTX が継続された 1 群はプラセボでありゴリムマブ 50mg、100mg 投与群はそれぞれ 2 週毎と 4 週ごとの計 5 群の比較を行っている。プラセボ群では ACR20, ACR50, ACR70 はそれぞれ 37.1%、5.7%、0%であったのに対し全てのゴリムマブ群の合算ではそれぞれ 61.3%、31.7%、12.4%と高い値を示した。またこれらの反応はゴリムマブ投与開始 2 週で既に認められたが dose による差異は認めなかったとした。しかし 2 週毎投与群を 20 週目に投与間隔を 4 週毎に延長した群では ACR20 達成群の比率が低下したと述べている。Tanaka らは日本人 RA 患者 173 例を対象とした結果について報告した。Kay らの報告との相違点は対象 RA 患者の MTX 量が 6mg/w であること、5 群ではなく 3 群であり 2 週間隔投与は行われていないことである。また primary end point は 24 週と Kay らの報告より 8 週長いがこれは 14 週目に疼痛関節・腫脹関節が 20%以上改善しなかった患者にはプラセボ群ではゴリムマブ 50mg 新規投与が、ゴリムマブ 50mg 群では 100mg に増量されていることが理由の 1 つである。この試験の 14 週目の結果ではプラセボ群では ACR20, ACR50, ACR70 はそれぞれ 27.3%、9.1%、2.3%であったのに対しゴリムマブ 50mg と 100mg を併せた群ではそれぞれ 73.4%、40.5%、17.9%と明らかに有効であった。なお 50mg 群と 100mg 群は同等であった。また 24 週目

にはプラセボ群ではそれぞれ 33.0%、14.8%、5.7%であったがゴリムマブ群では 72.8%、45.1%、24.3%であった。また、本研究では 24 週目のゴリムマブ血中濃度と ACR 反応性の検討を行っているが、ACR50, ACR70 は血中濃度との線形性を認め、かつ抗ゴリムマブ抗

体の出現は認めなかったと報告されている。図 2 に本試験の全体の成績と近藤リウマチ整形外科クリニックにおける成績を示す（近藤正一先生のご厚意により掲載）。

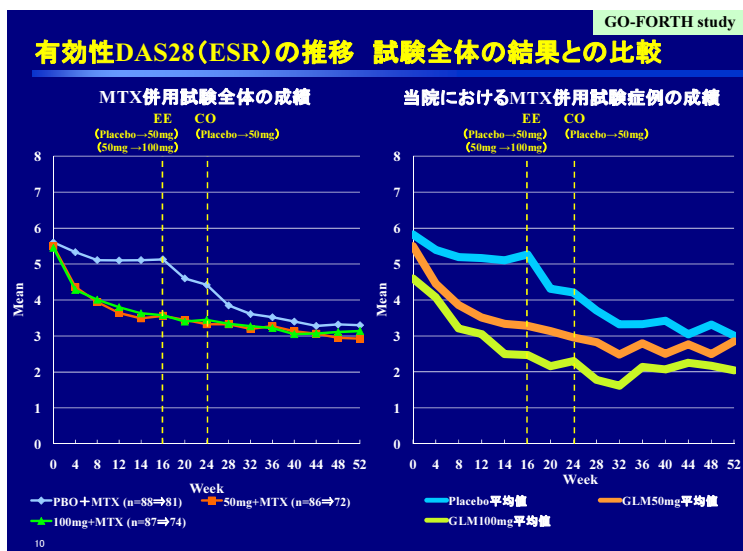
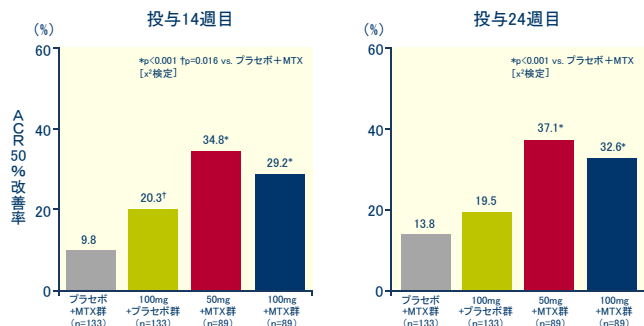


図 2

また Keystone ら 4) は 3 カ月以上 MTX を服用していた患者を対象にプラセボ対照試験を行った結果を報告しており、MTX にゴリムマブを追加投与することにより臨床症状の改善（図 3 に ACR50 の結果を示す）と HAQ の改善が認められることを報告している。

GO-FORWARD試験
結果: ACR50

ACR50%改善率 (14週目、24週目)



Keystone E. et al.: Ann Rheum Dis 68: 789-796, 2009

図 3

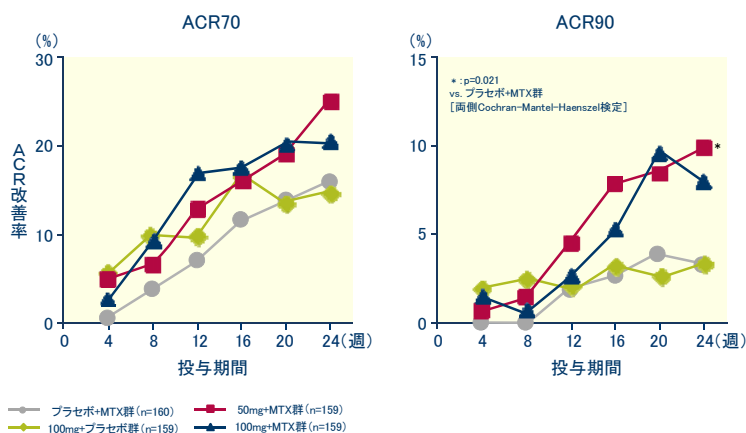
最後に、早期 RA 患者に対する介入として、Emery ら 5) は MTX を使用していない発症 3 カ月以上の RA 患者に対し MTX 単独と MTX+ゴリムマブの効果の比較を報告している。この報告では 637 名に対し MTX 群（10mg/w で開始、2 週毎 2.5mg ずつ増量し 8 週目に 20mg/w）、ゴリムマブ 100mg 単独群、MTX+ゴリムマブ 50mg 群、MTX+ゴリムマブ 100mg 群の 4 群の群間比較試験を行った。24 週における ACR50 をエンドポイントとした検討では MTX 単独群と MTX+ゴリムマブ群では有意な差は認めなかったが、これは ITT (intent-to-treat analysis, 逸脱例を全て non responder と count) による解析であり 3 名の治療しなかった患者を除いた post hoc ITT 解析では MTX 単独群と MTX+ゴリムマブ

50mg 群の間で優位にゴリムマブ群が有効であったと報告している。ACR70、90 の結果を図 4 に示す。

GO-BEFORE試験

結果: ACR70,90

ACR70,90%改善率(24週目まで)



8

Emery P. et al.: Arthritis Rheum 60: 2272-2283, 2009

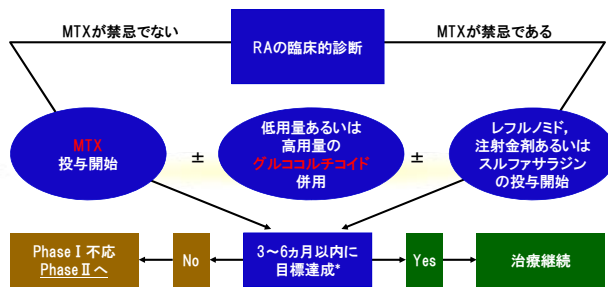
図 4

また ϕ stergaad ら 6) は MRI による画像変化について報告しており、12 週後に滑膜炎 (synovitis)、骨炎 (ostitis) およびびらん (erosion) は何れも MTX+ゴリムマブ群は MTX 単独群と比較し有意に改善したことを報告している。

生物学的製剤の使い分け

2012 年現在、本邦で RA に使用可能な生物学的製剤は、抗 TNF α 製剤はゴリムマブを含め 4 剤、作用機序の異なる生物学的製剤 2 剤の計 6 剤である。先にも述べたが、2010 年 EULAR の recommendation7) (図 5) において MTX で効果不十分な患者に対し抗 TNF α 製剤を積極的に用いることが推奨されている。

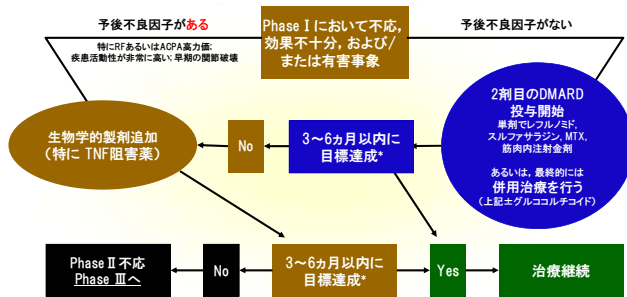
フェーズ I (診断→MTX導入)



*目標は臨床的寛解とするが、寛解が達成できないようであれば、少なくとも低疾患活動性を目標とする

Smolen J.S et al. Ann Rheum Dis 2010 (69); 964-975

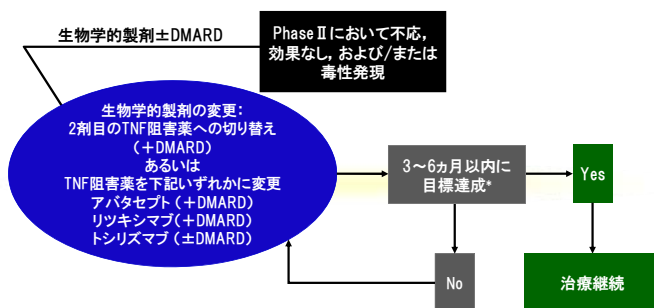
フェーズ II (MTX無効→Bio導入)



*治療目標は臨床的寛解とするが、寛解が達成できないようであれば、少なくとも低疾患活動性を目標とする

Smolen J.S et al. Ann Rheum Dis 2010 (69); 964-975

フェーズ III (Bio無効→スイッチ)



*治療目標は臨床的寛解とするが、寛解が達成できないようであれば、少なくとも低疾患活動性を目標とする

Smolen J.S et al. Ann Rheum Dis 2010 (69); 964-975

図 5

フェーズ2以降、生物学的製剤投与について、まず抗TNF α 製剤を使用することは述べられているが、何れかについて記載は無い。以下メタ解析の結果を紹介し福岡RA生物学的製剤研究会の検討で得られた結果を併せ紹介する。Mam 8)らはMTX不応であった患者に対する各種生物学的製剤の効果について間接評価を行っているが何れの薬剤も対照群に比べ有効であることを報告している。(表2)

MTX不応例に対する各種生物学的製剤の効果(ACR20)

	Study of subgroup	Risk ratio	95%CI	efficacy
Abatacept	Shiff et al ATTEST	1.59	1.25-2.04	○
	Kremer et al	1.70	1.28-2.26	○
	Kremer et al AIM	1.71	1.43-2.04	○
Tocilizumab	Smolen et al OPTION	2.01	1.57-2.57	○
Infliximab	Shiff et al ATTEST	1.42	1.10-1.83	○
	Maini et al ATTRACT	2.60	1.70-3.98	○
Etanercept	Weinblatt et al	2.67	1.44-4.49	○
Adalimumab	Kim et al	1.69	1.15-2.46	○
	Keystone et al	2.10	1.68-2.64	○
	Weinblatt et al ARMADA	4.58	2.47-8.47	○
Golimumab	Keystone et al GO-FORWARD	2.14	1.59-2.89	○

MTX単独群とMTX+生物学的製剤群の6ヶ月目の比較

J N Nam et al, Ann Rheum Dis2010(69):976-986より改編

表2

したがってEULAR recommendationで述べられているようにMTXを使用したにも関わらず効果不十分であった症例ではTNF α 阻害薬が推奨されることは疑問の余地は無いようである。(同時にトシリズマブ、アバタセプトも有効であることが示されている事は留意したい。)ではTNF α 阻害薬であれば何れの薬剤でも良いのであろうか。Salliot 9)は18件の臨床試験の報告と1件のabstractを用いた間接比較から、既存のDMARDsで効果不十分であった患者において、ACR50を用いた検討で、抗TNF α 製剤はアバタセプトと比較し明らかに有効であることを示し、同時にトシリズマブ、アバタセプトとゴリムマブの間では差が無かったと報告している。(表3)

各製剤のMTX効果不十分例に対する効果の間接比較 (6か月後のACR50で評価)

	オッズ比	95%信頼区間	P-value	結果(Favours)
All anti TNF vs non-anti TNFbiologics	1.30	0.91-1.96	0.15	anti TNF
All antiTNF vs rituximab	1.36	0.81-2.27	0.24	anti TNF
All anti TNF vs abatacept	1.52	1.01-2.28	0.04	anti TNF
All anti TNF vs tocilizumab	0.77	0.43-1.39	0.38	Tocilizumab
Abatacept vs rituximab	1.12	0.66-1.89	0.67	Rituximab
Rituximab vs tocilizumab	0.57	0.29-1.12	0.10	Tocilizumab
Tocirizumab vs abatacept	1.97	1.08-3.59	0.02	Tocilizumab

All anti TNFはインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブの4剤でセルトリスマブは含まない。

Salliot C et al. Ann Rheum Dis 2011; 70: 266-271より改編

表 3

また Jasvinder ら 10) は 2009 年の報告で、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブについての間接比較において統計的有意差は無いものの、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブの順に有効であった事が示されている。(表 4)

ACR50による各種生物学的製剤の効果の間接比較

Drug comparison	Odds ratio	95% CI	Favours
Abatacept v. Adalimumab	0.81	0.43-1.49	Adalimumab
Abatacept v. Etanercept	0.60	0.78-4.00	Etanercept
Abatacept v. Infliximab	1.02	0.43-2.40	Abatacept
Adalimumab v. Etanercept	0.74	0.37-1.48	Etanercept
Adalimumab v. Infliximab	1.26	0.56-2.86	Adalimumab
Etanercept v. Infliximab	1.70	0.68-4.22	Etanercept

Jasvinder A et al: CMAJ 2009(181): 787-796

表 4

これら三剤については Hetland ら 11)はデンマークにおける患者登録システム (DANBIO) を用いて直接比較を行ったところアダリムマブが最も反応性および寛解率が高く、エタネルセプトは継続率が高かったと報告している。またインフリキシマブについては継続率が低いことが示されており、有害事象による脱落や 3mg/kg の投与のみの結果も含

まれる事にあると述べている。

次に、1 剤目に抗 TNF α 製剤を使用したが無効であった場合、あるいは有害事象や 2 次無効により継続出来ない場合はどの薬剤を選択すべきであろうか。Salliot らの報告によるとトシリズマブが優位の傾向を認めるものの、リツキシマブ・アバタセプト・トシリズマブ・ゴリムマブの間では有意な差は認められなかったと述べており (表 5) ゴリムマブを含む抗 TNF α 製剤や他の作用機序の薬剤の何れをも選択しうる事が示されている。

各製剤間の抗TNF α 製剤効果不十分例に対する効果の間接比較 (6か月後のACR50で評価)

	オッズ比	95%信頼区間	P-value	結果(Favours)	有意差
Tocilizumab vs Rituximab	1.26	0.42-3.78	0.67	Tocilizumab	無
Tocilizumab vs Abatacept	1.43	0.39-5.21	0.58	Tocilizumab	無
Abatacept vs Rituximab	0.88	0.28-2.77	0.83	Rituximab	無
Golimumab vs Rituximab	0.74	0.27-2.30	0.60	Rituximab	無
Golimumab vs Abatacept	0.84	0.22-3.16	0.79	Abatacept	無
Golimumab vs Tocilizumab	0.58	0.16-2.11	0.41	Tocilizumab	無

Salliot C et al. Ann Rheum Dis 2011; 70: 266-271より改編

表 5

最後に、薬剤選択に当たって、安全性のプロフィールは選択の重要な要因になると考えられるため、メタ解析の結果を紹介する。生物学的製剤の安全性に於いて最も留意すべき点は感染症である。感染症の危険因子として、年齢、糖尿病の有無、既存肺疾患の有無、日常生活機能低下、罹病期間、PSL の併用が挙げられており (13)、いずれかのリスク因子を有する患者では安全性を中心に薬剤を選択せざるを得ないこともしばしば経験される。Singh らのメタ解析ではアバタセプトはエンブレル・インフリキシマブ・トシリズマブと比較し有意に有害事象が少なくアダリムマブ・ゴリムマブとは有意差は無いことを報告している。また抗 TNF α 製剤間および抗 TNF α 製剤とトシリズマブの間では有意な差は認めなかったと述べている。また重篤な感染症においてもアバタセプトはインフリキシマブ・トシリズマブと比較し有意に低いことを示しておりアバタセプトは安全性が高いことが示されている。(表 6)

各製剤間の重篤な感染症の間接比較・メタ解析

	オッズ比	95%信頼区間	結果 (Favours)
アバタセプトvsアダリムマブ	0.51	0.24-1.05	アバタセプト
アバタセプトvsエタネルセプト	0.54	0.26-1.09	アバタセプト
アバタセプトvsゴリムマブ	0.44	0.19-1.02	アバタセプト
アバタセプトvsインフリキシマブ	0.39	0.20-0.77	アバタセプト
アバタセプトvsトシリズマブ	0.36	0.15-0.83	アバタセプト
アダリムマブvsエタネルセプト	1.06	0.63-1.76	エタネルセプト
アダリムマブvsゴリムマブ	0.87	0.44-1.73	アダリムマブ
アダリムマブvsインフリキシマブ	0.77	0.47-1.27	アダリムマブ
アダリムマブvsトシリズマブ	0.70	0.35-1.43	アダリムマブ
エタネルセプトvsゴリムマブ	0.82	0.43-1.58	エタネルセプト
エタネルセプトvsインフリキシマブ	0.73	0.46-1.15	エタネルセプト
エタネルセプトvsトシリズマブ	0.67	0.34-1.32	エタネルセプト
ゴリムマブvsインフリキシマブ	0.89	0.47-1.67	ゴリムマブ
ゴリムマブvsトシリズマブ	0.81	0.36-1.84	ゴリムマブ
インフリキシマブvsトシリズマブ	0.92	0.47-1.78	インフリキシマブ

Singh et al.:Cochrane Database Syst Rev 2011;(2):CD008794より改編

表 6

しかし、各種生物学的製剤とプラセボを比較したメタ解析では何れも有意な感染症の増加は認めなかった事を付記したい。(表 7)

各製剤の重篤な感染症の間接比較・メタ解析 Placeboとの比較

	オッズ比	95%信頼区間	Favours	統計的有意差
アバタセプトvsプラセボ	0.57	0.30-1.08	アバタセプト	無
アダリムマブvsプラセボ	1.12	0.73-1.70	プラセボ	無
エタネルセプトvsプラセボ	1.06	0.74-1.51	プラセボ	無
ゴリムマブvsプラセボ	1.29	0.71-2.35	プラセボ	無
インフリキシマブvsプラセボ	1.45	0.99-2.13	プラセボ	無
プラセボvsトシリズマブ	0.63	0.34-1.17	プラセボ	無

Singh et al.:Cochrane Database Syst Rev 2011;(2):CD008794より改編

表 7

有害事象が原因で薬剤を中止した症例の検討においてもアバタセプトの安全性は優位と考えられるが、抗 TNF α 製剤間およびトシリズマブとの比較ではエタネルセプトが安全な傾向が認められている。(表 8) また感染症同様、有害事象が原因で薬剤を中止しなければならなかった例はプラセボと比較して何れも有意な増加は認めなかった。

各製剤間の重篤な有害事象による薬剤中止の間接比較・メタ解析

	オッズ比	95%信頼区間	結果 (Favours)
アバタセプトvsアダリムマブ	1.06	0.57-1.99	アダリムマブ
アバタセプトvsエタネルセプト	0.84	0.46-1.55	アバタセプト
アバタセプトvsゴリムマブ	0.97	0.46-2.04	アバタセプト
アバタセプトvsインフリキシマブ	0.53	0.29-0.95	アバタセプト
アバタセプトvsトシリズマブ	0.78	0.36-1.69	アバタセプト
アダリムマブvsエタネルセプト	0.80	0.51-1.25	エタネルセプト
アダリムマブvsゴリムマブ	0.91	0.49-1.71	アダリムマブ
アダリムマブvsインフリキシマブ	0.50	0.32-0.78	アダリムマブ
アダリムマブvsトシリズマブ	0.74	0.38-1.43	アダリムマブ
エタネルセプトvsゴリムマブ	1.15	0.63-2.11	ゴリムマブ
エタネルセプトvsインフリキシマブ	0.63	0.41-0.95	エタネルセプト
エタネルセプトvsトシリズマブ	0.93	0.49-1.76	エタネルセプト
ゴリムマブvsインフリキシマブ	0.55	0.30-0.99	ゴリムマブ
ゴリムマブvsトシリズマブ	0.81	0.37-1.75	ゴリムマブ
インフリキシマブvsトシリズマブ	1.48	0.78-2.79	トシリズマブ

Singh et al.:Cochrane Database Syst Rev 2011;(2):CD008794より改編

表 8

Jasvinder らは薬剤選択に当たって患者の負担や保健システム、投与間隔、投与経路などを勘案し薬剤選択をすべきであると述べている。実際、福岡 RA 生物学的製剤治療研究会における検討では、インフリキシマブの増量・投与間隔短縮により DAS28 による活動性は著明に改善しており LOCF 法にて 26.5%の患者が寛解に達している。(図 6) 天野によるとインフリキシマブの継続率が低い点は早期の投与時反応による脱落も含まれていると考えられると考察しており、初期の有害事象をクリアした患者では必要に応じ増量・投与間隔短縮が有効な手段であることが示されている 12)。

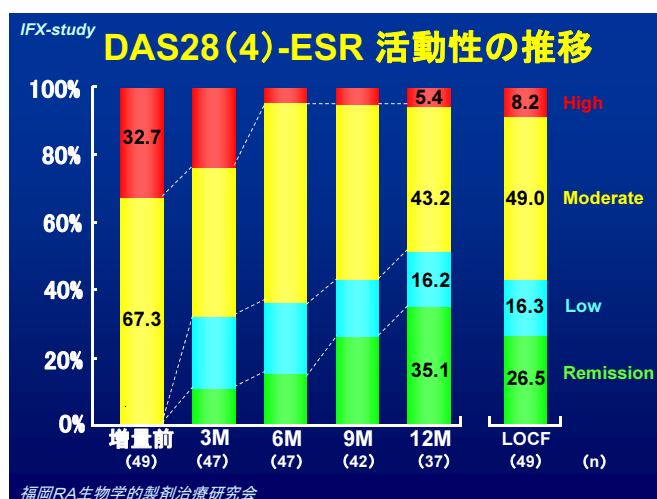


図 6 (JCR2011 神戸)

またエタネルセプトに関しては 5 年の継続率は 50%であり、継続症例では安定した疾患活動性で推移していることから、長期にわたる使用が可能と思われる。(図 7)

DAS28/ESR (5年継続症例)

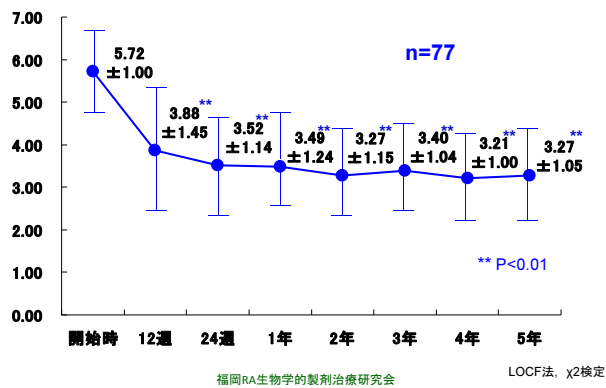


図 7 (第 41 回九州リウマチ学会)

また、トシリズマブについては海外では第一選択として推奨されていないが福岡 RA 生物学的製剤研究会の検討では第一選択薬として用いた例も多数認められ、有意に 2 番手以降の製剤と比較し有効性が高いことが示されており、第 1 選択としての可能性が示されている。(図 8)

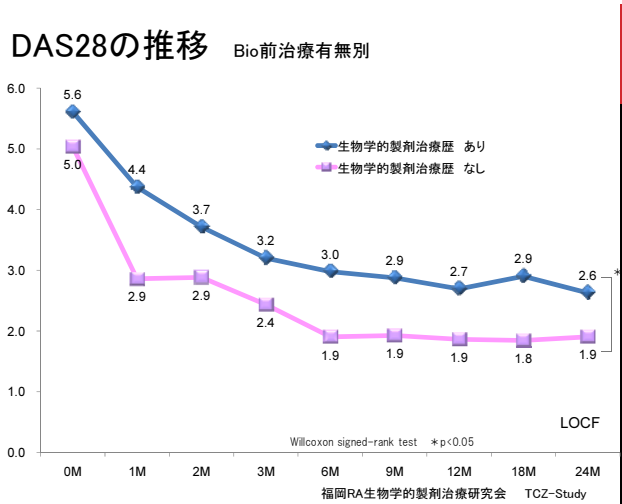
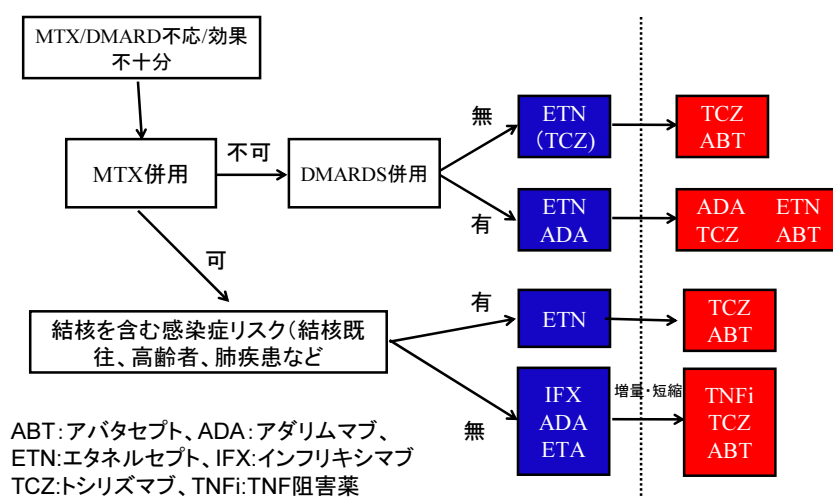


図 8 (JCR2011 神戸)

以上からメタ解析で示された結果を薬剤選択の参考としても、実地臨床で得られた結果から必ずしも fix された投与の順番があるわけではない。各施設にて安全性・有効性・施行可能性の有無等を勘案し柔軟な対応が必要と思われる。最後に参考として長崎大学病院における薬剤選択のフローチャートを示す 14)。(図 9) このフローチャートは十分納得のいくもので、多くの先生方の同意を得られるものと思われるが、あくまで大学病院におけるものでありそれぞれの施設に於いて実情に合わせて利用すべきと思われる。

生物学的製剤の選択



川尻真也、川上 純、リウマチ科2011(46):57-61

図 9

文献

- 1) Josef S Smolen et al: Lancet 2009;374: 210-221
- 2) Jonathan Kay et al: Arthritis Rheum 2008;58: 964-975
- 3) Yoshiya Tanaka et al: Ann Rheum Dis 2011; on line first
- 4) E C Keystone et al: Ann Rheum Dis 2009(68):789-796
- 5) Paul Emery et al: Arthritis Rheum 2009; 60:2272-2283
- 6) Mikkel Østergaard et al: Arthritis Rheum 2011;63:3712-3722
- 7) Josef S Smolen et al: Ann Rheum Dis 2010(69): 964-975
- 8) J L Mam et al: Ann Rheum Dis 2010(69); 976-986
- 9) Carine Salliot et al: Ann Rheum Dis 2011(70); 266-271
- 10) Jasvinder A et al: CMAJ 2009(181); 787-796
- 11) Meret L Hetland et al: Arthritis Rheum 2010(62): 22-23
- 12) 天野宏一 : リウマチ科 2011(46):51-56
- 13) 杉原毅彦 : リウマチ科 2011(46):39-45
- 14) 川尻真也、川上純 : リウマチ科 2011(46):57- 61