関節リウマチにおけるエタネルセプト 25 mg 週 1 回投与の有効性の検討

樋浦一哉^{1,4}, 林 千景⁴, 北條真之³, 竹田 剛²,

新居公則¹, 江川(岩城)祥子^{*4}, 渡辺泰裕⁴

帯広厚生病院薬剤科¹, 同第 3 内科², 遠軽厚生病院薬剤科³

北海道薬科大学病態科学分野⁴

Efficacy of 25 mg Etanercept Once Weekly in Rheumatoid Arthritis

Kazuya Hiura^{1,4}, Chikage Hayashi⁴, Saneyuki Houjou³, Tsuyoshi Takeda²,

Kiminori Arai¹, Sachiko Iwaki-Egawa^{*4} and Yasuhiro Watanabe⁴

Department of Hospital Pharmacy¹, Third Department of Internal Medicine²,
Obihiro Kosei General Hospital

Department of Hospital Pharmacy, Engaru Kosei General Hospital³
Hokkaido Pharmaceutical University School of Pharmacy⁴

[Received August 19, 2008
Accepted November 10, 2008]

We assessed the clinical results for 22 rheumatoid arthritis (RA) patients treated with 25 mg etanercept (ETN) for 3 months, once per week (half dose, 11 patients) or twice per week (full dose, 11 patients). We investigated the number of swollen and tender joints, C-reactive protein (CRP) concentration, disease activity score including a 28-joint count-CRP (DAS 28-CRP), and serum levels of rheumatoid factor (RF) and matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), immediately before and after 3 months of treatment. In addition, serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP), anti-calpastatin antibody (anti-Calp), and hyaluronic acid (HA) were measured in the half-dose group.

While there was a marked improvement in both groups as regards number of swollen and tender joints, CRP concentration, and DAS 28-CRP, there was an improvement in MMP-3 levels only in the full-dose group. In the half-dose group, there was no change in the serum levels of anti-CCP, anti-Calp, and HA. The findings of this study suggest that 25 mg ETN administered once per week yields clinical results similar to those for administration twice per week and that once weekly administration would enhance the cost-effectiveness of ETN treatment.

Key words rheumatoid arthritis, etanercept, once a week, DAS 28-CRP

緒 言

近年、関節リウマチ(RA)の病態形成機序が分子レベルで研究・解析され、関節病変部位の炎症、関節滑膜の増殖、骨関節の破壊といった多彩な病理組織学的変化には、腫瘍壊死因子 (TNF-) やインターロイキン(IL)などの炎症性サイトカインが中心的な役割を果たしていることが明らかとなり、これらを標的とした種々の薬剤が開発されている^{1,2)}。TNF- はサイトカインカスケードの上流に位置し、RA 関節滑膜より大量に産生されており、破骨細胞の活性化、滑膜細胞からの IL 1, 6, 8, プロスタグランジンなどの産生誘導、好中球、滑膜細胞、軟骨細胞からのマトリックスメタロプロテアー

ゼ(MMP)の産生誘導など多様な機序を介して RA における軟骨・骨破壊に関与している²⁻⁴⁾。

現在、わが国で RA に適応のある生物学的製剤は、TNF- を標的としたインフリキシマブ(2003 年)、エタネルセプト(ETN, 2005 年)、アダリムマブ(2008 年 6 月販売開始)、IL-6 を標的としたトシリズマブ(2008 年 4 月製造承認)の 4 剤である。このうちインフリキシマブとアダリムマブはともに TNF- 抗体製剤であり、特にインフリキシマブはキメラ型抗体製剤であることから、効果の減弱や投与時反応の誘発に関与しているといわれ、使用には注意が必要とされている。一方、ETN は完全ヒト型可溶性 TNF レセプター製剤であり、天然の可溶性 TNF レセプターよりも TNF- への結合力が強いいため TNF- の生理活性を強力に阻害することができ、関節

* 北海道小樽市桂岡町 7 1 ; 7 1, Katsuraoka-cho, Otaru-shi, Hokkaido, 047 0264 Japan

破壊進行抑制と臨床症状改善において優れた効果をもつことが海外の臨床試験により確認されている⁵⁾。しかしその一方で、インフリキシマブと同様に、生体防御因子である TNF- α の阻害により感染症併発等の有害事象発生の危険性が高まることが指摘されており、帯広厚生病院(以下、当院と略す)でも ETN との関連性を否定できない感染性肺炎等により治療を継続できない症例を経験している。また、ETN は従来の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)と比較して薬価が高額であり、患者の経済的負担が大きいことも問題とされている。

ETN は米国での第 Ⅱ 相二重盲検比較試験と同様のプロトコルで実施した第 Ⅲ 相用量反応試験で、有効性・安全性が米国の結果と類似したことから、わが国では第 Ⅲ 相二重盲検比較試験を実施せず、既存治療で効果不十分な RA に対して承認された。このため添付文書上では欧米に倣い、用法・用量は「10～25 mg を 1 日 1 回週 2 回皮下投与する」と記載され、25 mg 週 2 回投与が一般的であるが、間質性肺炎に代表される重篤な有害事象の回避や患者の経済的負担軽減を目的に 25 mg 週 1 回投与が一部の医療機関で試みられている。Berthelot らによる研究では、RA と強直性脊椎炎の患者に 25 mg ETN 週 2 回投与または週 1 回投与を行っており、両群とも投与前と比較し投与開始から 6 カ月で両疾患の臨床評価を示す疾患活動性スコア 28(DAS 28)、Bath 強直性脊椎炎疾患活動指数(BASDAI)に改善がみられたと報告している⁶⁾。そこで今回、RA における 25 mg ETN 週 1 回投与の有効性を検討した。

方 法

1. 調査期間および対象

2005 年 6 月～2007 年 9 月の間に ETN(ワイス(株))による治療を開始した 1987 年アメリカリウマチ学会(ACR)の診断基準により RA と診断された患者を対象とした。ETN の投与形態は、25 mg 週 1 回投与群(週 1 群)と週 2 回投与群(週 2 群)とし、その選択については患者に ETN の効果、副作用、費用等について十分に説明した上で、患者自身が選択する方法をとった。本研究は、JA 北海道厚生連帯広厚生病院の臨床倫理委員会の承認を経て行ない、また、患者から書面にてインフォームドコンセントを得た。なお、血清は検体の測定まで - 80 ℃ または - 30 ℃ で保存した。

2. 評価項目

投与開始から 3 カ月間を調査期間とし、ETN 投与前後の腫脹関節数、疼痛関節数、C 反応性タンパク質(CRP)、DAS 28-CRP、リウマチ因子(RF)、MMP-3 を用い評価した。血清中の CRP、RF は当院で行った臨床検査結果を用いた。DAS 28-CRP はヨーロッパリウマチ連盟(EULAR)の計算式により算出した： $0.555 \times (A) +$

$0.284 \times (B) + 0.36 \times \text{LN}((C) \times 10 + 1) + 0.0142 \times (D) + 0.96(A: \text{疼痛関節数}, B: \text{腫脹関節数}, C: \text{CRP}, D: \text{病状評価}, \text{LN}: \text{自然対数})$ 。EULAR 基準では DAS 28 は一般に 5.1 以上で高い疾患活動性を、3.2 未満で低い疾患活動性を示し、2.6 以下が寛解基準となっている。また、週 1 群については抗シトルリン化環状ペプチド抗体(anti-CCP)、抗カルパスタチン抗体(anti-Calp)、ヒアルロン酸(HA)もあわせて測定した。測定には MMP-3: パナクリア MMP-3(第一化学薬品(株))、anti-CCP: Immunoscan RA(Euro-Diagnostica)、HA: ヒアルロン酸測定キット(生化学工業(株))を用いた。なお anti-Calp の測定は、当研究室で開発したヒト赤血球カルパスタチンを抗原として用いた ELISA 法で行った⁷⁾。

3. 統計処理

測定結果は平均 ± 標準偏差で表した。統計処理は、特に断らないかぎりには関連のある 2 群の差の検定に paired t-test を用い、危険率 5% 未満を有意差ありと判定した。

結 果

1. 患者背景

調査期間中に、ETN 投与を行った症例は週 1 群で 12 例、週 2 群で 12 例であった。そのうち週 1 群で投与 2 回目で頭痛・めまい・嘔気・関節痛が増悪したため投与中止した例が 1 例、週 2 群で転院による追跡不能が 1 例あったため各群 11 例を対象に検討を行った。対象患者の平均年齢、男/女比、併用 DMARD、Steinbrocker の Class 分類⁸⁾、Stage 分類⁹⁾を表 1 に示した。男/女比に偏りがみられたが、年齢、罹病期間、体重に有意な差はなかった。

表 1. 患者背景¹⁾

	週 1 回投与群 (n=11)	週 2 回投与群 (n=11)
平均年齢 (歳)	61.7 ± 12.5	56.5 ± 11.1
男/女比	3/8	0/11
罹病期間 (年)	12.1 ± 9.8	13.0 ± 10.5
体重 (kg)	54.6 ± 11.3	58.1 ± 11.2
併用 DMARD (n)	MTX	5
	Bu	1
	Mz	2
	Tac	0
	1	0
Steinbrocker Class 分類 (n)	2	10
	3	1
	4	0
	I	2
Steinbrocker Stage 分類 (n)	II	2
	III	0
	IV	7
		7

(MTX: メトトレキサート, Bu: ブシラシン, Mz: ミゾリピン, Tac: タクロリムス)

¹⁾結果は平均 ± 標準偏差で示した。

(Student's t-test, $p > 0.05$)。罹病期間は両群ともに平均 12～13 年と、長期罹病患者が多かった。併用 DMARD は、メトトレキサート(MTX)が週 1 群、週 2 群、各 5 例と最も多く、投与量は各々 8.0 ± 1.4 mg/週、 6.0 ± 3.2 mg/週であった。また、調査期間中に週 1 群において MTX が 8 mg から 6 mg に用量変更になった 1 例を除き、DMARDs の投与量は一定であった。さらに DMARDs の併用がない単剤投与例は週 1 群で 1 例、週 2 群で 3 例であった。Class 分類、Stage 分類については、Class 2 が週 1 群で 7 例、週 2 群で 10 例、Stage がともに 7 例と、進行例が多く含まれていた。

2. 腫脹関節数、疼痛関節数、CRP、DAS 28-CRP、RF、MMP-3

週 1 群と週 2 群の投与前と投与開始から 3 カ月後の腫脹関節数、疼痛関節数、CRP、DAS 28-CRP、RF、MMP-3 の値を比較した(表 2)。

腫脹関節数と疼痛関節数は両群ともに投与前と比較し投与後 3 カ月で有意な低下がみられた。腫脹関節数は投与前は週 1 群で 4.3、週 2 群で 6.2 であったが、3 カ月後の減少率は、それぞれ 83.7%、67.7% であった。一方疼痛関節数は、投与前は週 1 群で 11.1、週 2 群で 21.4 であったが、3 カ月後の減少率は、それぞれ 61.7%、47.2% であった。

炎症マーカーである CRP も、両群とも投与前と比較し 3 カ月後には有意な低下がみられた。

DAS 28-CRP は両群とも投与前と比較し投与後 3 カ月で有意な低下がみられた。週 1 群では投与前 4.9 ± 1.2 と比べて投与 3 カ月後は 2.9 ± 0.9 と低い活動性を示し、週 2 群では投与前 5.4 ± 1.1 と比べて 3 カ月後では 4.0 ± 1.0 を示した。EULAR 基準を用いた治療効果判定は、週 1 群、週 2 群各々で、good responder が 4 例(36.4%)、2 例(18.2%)、moderate responder がともに 7 例(63.6%)、non responder が 0 例(0%)、2 例(18.2%)であった。また、投与前と 3 カ月後の DAS 28-CRP の変化量(Δ DAS 28-CRP)について Mann-Whitney U test を行ったところ、両群間に有意な差はなく($p > 0.05$)、週 1 群、週 2 群ともに同程度の疾患活動性低下を示した。

自己抗体の RF は、両群とも投与前と比較し投与開始 3 カ月後で有意な低下はみられなかった。

MMP-3 は週 2 群で投与前と比較し、3 カ月後で有意な低下がみられた。週 1 群でも低下傾向がみられたが、投与前後で有意差はなかった。

3. 週 1 回投与群の anti-CCP、anti-Calp、HA の変動

週 1 群について anti-CCP と anti-Calp、HA について測定した。投与前と投与開始 3 カ月後の anti-CCP、anti-Calp、HA の値を比較したが、有意な低下はみられなかった(表 3)。

4. 有害事象

有害事象として、週 2 群で観察期間終了後に感染性肺炎(2 例)、右頸部リンパ節腫脹(1 例)により投与中止に至った症例があった。週 1 群では投与 2 回目で頭痛・めまい・嘔気・関節痛が増悪したため患者の希望により投与中止となった 1 例のみであった。

考 察

近年、抗サイトカイン療法の導入により、RA 治療の目標が従来の臨床症状の改善から寛解導入、関節破壊進行制御、生命予後改善に変化するなど、RA 治療における抗サイトカイン療法の果たす役割は非常に大きい。しかし一方で、骨破壊因子であると同時に生体防御因子である TNF- α の阻害による感染症併発等の有害事象発生の危険性が高まると考えられている。

ETN は第 Ⅲ 相試験を実施せずに承認された経緯から、わが国では原則として諸外国での投与法である 25 mg 週 2 回を使用している。一方、Lee らは成人 RA 患者において体重はクリアランスに重要な影響を与えると報告しており¹⁰⁾、現状の週 2 回投与では特に低体重者に対しては過量となる可能性が指摘されている。そこで今回、腫脹関節数、疼痛関節数、CRP、DAS 28-CRP、RF、MMP-3、anti-CCP、anti-Calp、HA を指標として用い、25 mg ETN 週 1 回投与の有効性を検討した。

対象は週 1 群、週 2 群それぞれが、骨 X 線所見から

表 2. 疼痛関節数、腫脹関節数、CRP、DAS 28 CRP、RF、MMP 3 の変化¹⁾

	週 1 回投与群 (n=11)			週 2 回投与群 (n=11)		
	投与前	投与 3 カ月後	P 値	投与前	投与 3 カ月後	P 値
腫脹関節数	4.3 $\pm$ 5.1	0.7 $\pm$ 1.0	<0.05	6.2 $\pm$ 3.1	2.0 $\pm$ 2.0	<0.05
疼痛関節数	11.1 $\pm$ 9.8	3.6 $\pm$ 5.5	<0.05	21.4 $\pm$ 12.5	11.3 $\pm$ 6.7	<0.05
CRP (mg/dl.)	4.3 $\pm$ 2.5	1.0 $\pm$ 1.0	<0.05	4.3 $\pm$ 4.1	1.7 $\pm$ 1.8	<0.05
DAS-28CRP	4.9 $\pm$ 1.2	2.9 $\pm$ 0.9	<0.05	5.4 $\pm$ 1.1	4.0 $\pm$ 1.0	<0.05
RF (U/ml.)	334 $\pm$ 398	242 $\pm$ 286	0.08	196 $\pm$ 202	165 $\pm$ 125	0.52
MMP-3 (ng/ml.)	245 $\pm$ 116	190 $\pm$ 128	0.06	450 $\pm$ 323	310 $\pm$ 351	<0.05

¹⁾結果は平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。

表 3 . 週 1 回投与群(n = 1)の anti CCP , anti Calp , HA の変化¹⁾

	投与前	投与 3 カ月後	P 値
anti-CCP (U/ml.)	1,102±1538	1,010±1159	0.49
anti-Calp (A450nm)	0.202±0.092	0.185±0.076	0.56
HA (ng/ml.)	243±182	276±233	0.61

¹⁾結果は平均値 ± 標準偏差で示した .

RA の機能障害を評価する Class 分類では 2 が 7 例, 10 例, 病期を示す Stage 分類では がともに 7 例で RA 進行例を多く含む患者群であり, これは ETN の使用が既存治療効果が不十分な場合に限られることを反映している . また, 年齢, 体格に有意な差はみられなかった(表 1) . DAS 28-CRP は RA の活動性を絶対値として示し, そのときどきの RA の活動性を比較する場合に有用であると考えられており¹¹⁾, 週 1 群で DAS 28-CRP 値は 3.2 未満にまで改善がみられた . 週 2 群では腫脹関節数, 疼痛関節数, DAS 28-CRP, CRP, 軟骨マトリックス分解にかかわり関節破壊を反映するとされている MMP-3¹²⁾ に有意な改善がみられたが(表 2), DAS 28-CRP 値は 4.0 と中程度の疾患活動性にとどまった . ETN 治療効果の判定は good responder, moderate responder が週 1 群 100 %, 週 2 群 81.8% であった . これらの結果は, 投与前値が週 1 群と比べ週 2 群で RF 以外すべて高値であり, 投与開始時の疾患活動性が高かったために投与後 3 カ月では十分な効果が得られなかったためと考えられる . しかし, Δ DAS 28-CRP は両群に有意な差はなく, 週 1 回投与, 週 2 回投与ともに同程度の活動性低下作用を示すことが認められた .

一方, ETN と MTX との併用により 4~5 割の症例に寛解導入を可能にするとの報告がある^{13,14)} . MTX 単, ETN 単, ETN + MTX 併用の効果を検証した TEMPO (trial of etanercept and methotrexate with radiographic patient outcomes) Study では, 投与開始 1 年後の Sharp スコアが MTX 単 2.8, ETN 単 0.52 であったのに対し ETN + MTX 併用は -0.54 であった⁵⁾ . この成績は, ETN と MTX の併用により関節破壊の修復の可能性を示すものである . 本研究でも週 1 群, 週 2 群ともに 5 例ずつが MTX との併用であり, ETN 単独の Δ DAS 28-CRP が 1.52 であるのに対し ETN + MTX 併用では 2.06 であった . また, good responder 計 6 例のうち 4 例が ETN + MTX 併用であり, 本研究においても併用の有効性を強く示唆した .

対象患者における有害事象としては, 週 2 群で観察期間終了後に重大な副作用に含まれる感染性肺炎(2 例) 右頸部リンパ節腫脹(1 例)があった . 一方, 週 1 群では 1 例に頭痛等の有害事象が出現し, 患者本人の希望で投与を中止したが, ETN の重大な副作用には含まれない症状であった . このことから, 週 1 回投与は週 2 回投与と比べても RA 進行例でも比較的安全な投与方法である

ことが示唆された .

本研究では, 週 1 回投与において RF や CRP 以外の血清マーカーの変動についての報告が少ないことから, 週 1 群について anti-CCP, anti-Calp, HA に着目し, 測定を行った . anti-CCP は, シトルリン化フィラグリンおよびシトルリンを含む環状ペプチド(CCP)に対する自己抗体であり, 近年 RF を凌ぐ RA に特異的な自己抗体としてその有用性が高く評価されている¹⁵⁾ . また, 週 2 回 ETN 投与時の anti-CCP 量の変動についていくつかの報告はなされているが¹⁶⁾, いまだ結論はついていない . 抗 anti-Calp はカルパスタチンに対する自己抗体であり, RA の診断マーカーとなる可能性が高いと考えられている⁷⁾ . HA は関節や軟骨に広く分布しており, RA での血中濃度上昇は滑膜細胞による産生亢進などが原因と考えられている¹⁷⁾ . このように RA におけるこれらのマーカーの重要性が提唱されているが, 今回の研究ではそれぞれのマーカーに有意な変化はみられなかった . しかし, Δ DAS 28-CRP が 1.5 以上と顕著な改善がみられた症例の多くに anti-Calp が低下している傾向がみられた . 現時点では, これらの血清マーカー値の改善が免疫系の是正や骨破壊抑制効果の有無を反映しているか否かは明らかではなく, 今後長期的に観察し X 線, 核磁気共鳴画像法(MRI)などを用いた画像診断との関連性の調査が必要であると考えられる .

新しく認可されたアダリムマブは, インフリキシマブと同じく TNF- α に対するモノクローナル抗体だが, インフリキシマブがキメラ型であるのに対し完全ヒト型であるため, その有効性が期待されている . しかし Mariette らは, TNF 受容体製剤(ETN)を使用した場合に比べ, TNF 抗体製剤を使用した場合の方が結核の発症率が高まる可能性を示し(EULAR 2008 Congress) , 今後も引き続き ETN が RA 治療に用いられていくことが予想される .

ETN を含む生物学的製剤は, 一般に DMARDs に比べ薬剤費が高額であることが知られている . そのため高価な生物学的製剤がもたらす治療効果が費用対効果を有するかどうかは経済的側面からも重要な問題である . スウェーデンで行われた RA 治療に ETN あるいはインフリキシマブを用いた場合と DMARDs を用いた場合の医療経済学的比較では, 前者は QALY(QOL を考慮した生存年数)も増加するため, ICER(増分費用効果比)による評価から DMARDs よりも費用対効果が高い治療であることが示されており¹⁸⁾, わが国においても同様な結果が

予想される。ETNは1バイアル(25 mg)15,364円だが、週1回投与と週2回投与では、患者負担額を3割とした場合でも年間約22万円の差となり、また、来院回数を軽減できるなど、週1回投与は患者の経済的負担面軽減という点からも有益な使用方法といえよう。

以上の結果より、ETN週1回投与は週2回投与と同様な治療効果が得られる投与法であるとともに、有害事象や経済的負担の軽減が図れることを示唆した。今後、さらに長期的に臨床評価ならびに血清マーカー等の変動を追跡していく予定である。

引用文献

- 1) J.R. O'Dell, Anticytokine therapy-a new era in the treatment of rheumatoid arthritis? *N. Engl. J. Med.*, **340**, 310-312 (1999).
- 2) E.H. Choy, G.S. Panayi, Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis, *N. Engl. J. Med.*, **344**, 907-916 (2001).
- 3) F.M. Brennan, D. Chantry, A. Jackson, R. Maini, M. Feldmann, Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis, *Lancet*, **2**, 244-247 (1989).
- 4) F.M. Brennan, R.N. Maini, M. Feldmann, TNF alpha-a pivotal role in rheumatoid arthritis? *Br. J. Rheumatol.*, **31**, 293-298 (1992).
- 5) D. van der Heijde, L. Klareskog, V. Rodriguez-Valverde, C. Codreanu, H. Bolosiu, J. Melo-Gomes, J. Tornero-Molina, J. Wajdula, R. Pedersen, S. Fatenejad, Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial, *Arthritis. Rheum.*, **54**, 1063-1074 (2006).
- 6) J.M. Berthelot, S. Varin, G. Cormier, L. Tortellier, P. Guilloit, J. Glemarec, Y. Maugars, 25 mg etanercept once weekly in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy, *Joint Bone Spine*, **74**, 144-147 (2007).
- 7) S. Iwaki-Egawa, H. Matsuno, K. Yudoh, F. Nakazawa, K. Miyazaki, A. Ochiai, S. Hirohata, M. Shimizu, Y. Watanabe, High diagnostic value of anticalpastatin autoantibodies in rheumatoid arthritis detected by ELISA using human erythrocyte calpastatin as antigen, *J. Rheumatol.*, **31**, 17-22 (2004).
- 8) M.C. Hochberg, R.W. Chang, I. Dwosh, S. Lindsey, T. Pinus, F. Wolfe, The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.*, **35**, 498-502 (1992).
- 9) O. Steinbrocker, C.H. Traeger, R.C. Batterman, Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis, *J. Am. Med. Assoc.*, **140**, 659-662 (1949).
- 10) H. Lee, H.C. Kimko, M. Rogge, D. Wang, I. Nestorov, C.C. Peck, Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of etanercept using logistic regression analysis, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **73**, 348-365 (2003).
- 11) P.L.C.M. van Riel, A.M. van Gestel, Area under the curve for the American College of Rheumatology improvement criteria: a valid addition to existing criteria in rheumatoid arthritis?, *Arthritis Rheum.*, **44**, 1719-1722 (2001).
- 12) K.A. Hasty, R.A. Reife, A.H. Kang, J.M. Stuart, The role of stromelysin in the cartilage destruction that accompanies inflammatory arthritis, *Arthritis Rheum.*, **33**, 388-397 (1990).
- 13) M. Feldmann, L. Steinman, Design of effective immunotherapy for human autoimmunity, *Nature*, **435**, 612-619 (2005).
- 14) R. Landewe, D. van der Heijde, L. Klareskog, R. van Vollenhoven, S. Fatenejad, Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes, *Arthritis Rheum.*, **54**, 3119-3125 (2006).
- 15) K. Suzuki, T. Sawada, A. Murakami, T. Matsui, S. Tohma, K. Nakazono, M. Takemura, Y. Takasaki, T. Mimori, K. Yamamoto, High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis, *Scand. J. Rheumatol.*, **32**, 197-204 (2003).
- 16) H. Bacquet-Deschryver, F. Joouen, M. Quillard, J.F. Merfard, V. Goeb, T. Lequerré, O. Mejjad, A. Daragon, F. Tron, X. Le Loet, O. Vittecoq, Impact of three anti-TNF alpha biologics on emergent autoimmunity in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy patients, *J. Clin. Immunol.*, **28**, 445-455 (2008).
- 17) R.L. Goldberg, J.P. Huff, M.E. Lenz, P. Glickman, R. Katz, E.J. Thonar, Elevated plasma levels of hyaluronate in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.*, **34**, 799-807 (1991).
- 18) Q.V. Doan, C.-F. Chiou, R.W. Dubois, Review of eight pharmacoeconomic studies of the value of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, and infliximab) in the management of rheumatoid arthritis, *J. Manag. Care Pharm.*, **12**, 555-569 (2006).