

特集：腎疾患における分子標的薬

関節リウマチ：腎障害を伴う場合も含めて

Molecular targeting therapy in rheumatoid arthritis

美馬 亨 中島悠里 半羽慶行 大矢昌樹
根木茂雄 重松 隆

Toru MIMA, Yuri NAKASHIMA, Yoshiyuki HANBA, Masaki OHYA, Shigeo NEGI, and Takashi SHIGEMATSU

はじめに

関節リウマチは、骨・関節破壊を特徴とする代表的な全身性炎症性疾患の一つである。その治療については、メソトレキサート (MTX) が登場するまでは、疾患活動性を十分には抑えることができなかった。しかしながら、MTX ですら疾患活動性が抑えられない患者が約半数存在し、さらに、活動性がコントロールされた患者のなかでも骨・関節破壊は十分には抑制できなかった。そのため、MTX よりも治療効果の高い治療薬の登場が長く待ち望まれていた。そのようななか、Elliott MJ らにより、腫瘍壊死因子 (TNF) を標的とする初めての抗体医薬であるインフリキシマブが、既存の抗リウマチ薬 (drug modified anti-rheumatic drugs : DMARDs) に治療抵抗性の関節リウマチ患者に対して有効であることが示された¹⁾。さらに、疾患活動性を抑えるのみならず骨・関節破壊も有意に抑制し、治療寛解のみならず機能的寛解をも視野に入れた治療が可能となり、関節リウマチ治療にパラダイムシフトをもたらした。その後、TNF を標的とした治療薬、インターロイキン (interleukin : IL-) 1, IL-6, B 細胞や T 細胞を標的とした分子標的治療薬が次々に開発され、関節リウマチ治療に大きな変革をもたらした (表)。本稿ではそれらの詳細について論述したい。

サイトカインに対する分子標的治療薬

1. TNF の分子標的治療薬

インフリキシマブ (レミケード®) は、最初に TNF の生物

学的作用を中和する分子標的治療薬として臨床応用された抗体医薬である。その構造は、TNF を特異的に認識する抗原決定領域はマウス由来で、抗体の定常領域はヒト由来とキメラ型の抗体である。そのため、当初は反復投与するとヒト抗キメラ抗体 (human anti-chimeric antibody : HACA) が出現し、効果が減弱もしくは消失することが起こった。これに対して、MTX を 6~8 mg/週併用することにより HACA 出現を抑制することが可能となり、反復投与することができ臨床応用が可能となった。現在までのところ、MTX 以外の免疫抑制薬や DMARDs による HACA 抑制のエビデンスはない。したがって、インフリキシマブを用いる場合は、MTX の併用が必須である。本邦では、2003 年に関節リウマチについて初めての分子標的治療薬として承認された。承認当初は、8 週毎 3 mg/kg の投与量しか承認されなかったため、効果が不十分な患者や、導入当初は効果がみられても継続して投与した場合に効果が減弱した患者 (二次無効) がみられた。そこで、増量効果を検討する臨床試験が行われた。その結果、3 mg/kg や 6 mg/kg 投与群に比べ 10 mg/kg 投与群で有意に効果が優れていることが示され、8 週毎 3 mg/kg に加え、8 週毎 6 mg/kg、8 週毎 10 mg/kg と 4 週毎 5 mg/kg の投与量が承認された²⁾。これによりインフリキシマブ治療の範囲が拡がり、より多くの関節リウマチ患者が、今後、恩恵を受けるようになると思われる。

エタネルセプト (エンブレル®) は、生体内に存在する 2 つの可溶性 TNF 受容体のうち I 型 (p75) 受容体とヒト IgG1 の Fc 領域を遺伝子組み換え技術を用いて結合させた融合蛋白である。融合することにより生体内での半減期が延長し、安定した効果が得られるようになった。インフリキシマブとの違いは、TNF のみならず TNFβ の生物学的作

表 関節リウマチの分子標的治療薬

薬剤名	MTX 併用の必要性	商品名	タイプ
TNF 標的治療薬			
インフリキシマブ (infliximab)	(+)	レミケード	キメラ抗体
エタネルセプト (etanercept)	(-)	エンブレル	Fc 誘導蛋白
アダリムマブ (adalimumab)	(+)	ヒュミラ	ヒト抗体
ゴリムマブ (golimumab)	(+)	シンボニー	ヒト抗体
IL-1 標的治療薬			
アナキンラ (anakinra)	(-)	キネレット	リコンビナント
IL-6 標的治療薬			
トシリズマブ (tocilizumab)	(-)	アクテムラ	ヒト化抗体
B 細胞標的治療薬			
リツキシマブ (rituximab)	(-)	リツキサン	キメラ抗体
オクレリズマブ	(-)		ヒト化抗体
T 細胞標的治療薬			
アバタセプト (abatacept)	(-)	オレンシア	Fc 融合蛋白
破骨細胞標的治療薬			
デノスマブ (denosumab)	(-)	ランマーク	ヒト抗体
シグナル伝達標的治療薬			
Tofacitinib	(-)		低分子化合物 Jak 阻害薬
Fostamatinib	(-)		低分子化合物 Syk 阻害薬

用も抑制することである。本邦では 2005 年に関節リウマチについて承認された。インフリキシマブと相違してマウス由来の蛋白を有しないため、MTX の併用は必須ではない。しかしながら、併用するほうが有効率や効果は高くなるため、MTX を併用することが多い³⁾。投与法は、エタネルセプト 25 mg を 2 回/週もしくは 50 mg を 1 回/週を皮下注射する。症状に合わせて投与量を調整することが可能である。また、二次無効も少ないのが特徴である。

アダリムマブ(ヒュミラ®)は、ヒト抗体の phage library を TNF との結合能でスクリーニングすることにより作製されたヒト抗体である。したがって、ヒトに投与した場合に中和抗体はできないと考えられていた。しかし、ヒト抗ヒト抗体 (human anti-human antibody : HAHA) の出現が認められた。この HAHA の出現頻度には人種差が認められ、白人では低く、アジア人種では高い。したがって、本邦では HAHA の出現を抑制するために MTX を併用したほうがよい。効果については、MTX 効果不十分な関節リウマチ患者を対象に行われた ARMADA 試験で、アダリムマブ 40 mg/2 週間群で 67 % の患者に有効であった⁴⁾。

ゴリムマブ(シンボニー®)は、ヒトの IgG 遺伝子を組み込んだトランスジェニックマウスを TNF で免疫することで

作製されたヒト抗 TNF 抗体である。効果については、MTX 効果不十分な関節リウマチ患者を対象に行われた試験で、MTX 併用下で 4 週毎 50 mg と 100 mg で 50~60 % の患者に有効で、臨床効果に用量依存性は認められなかった^{5,6)}。

現在、TNF を標的とした治療薬はこのように多数開発されてきた。それぞれに特徴があるので、1 剤の TNF 阻害薬が無効な場合、他の TNF 阻害薬に変更する方法と、機序の相違する分子標的治療薬に変更する方法がある。今後、臨床の場でどのような治療戦略がよいのか明らかにされることを期待したい。

分子標的治療薬は高価な薬剤であり、治療により寛解となった患者で中止が可能かどうかは、治療を受けている患者のみならず医療経済的にも重要な問題である。BeSt study や本邦で行われた RRR study では、寛解となった関節リウマチ患者でインフリキシマブの治療を中断しても寛解状態が維持できることが示された^{7,8)}。さらにそのなかの患者では、すべてのリウマチ治療薬が必要でなくなった者もみられた。したがって、短期的には治療費は高額となるが長期的には安価となるかもしれない。

TNF を標的とした治療について、臨床の場での使用経験から以下の問題点が明らかとなってきた^{9~11)}。インフリキシマブでは、寛解などにより中断し症状が再燃した患者に再投与した場合、アナフィラキシー様症状がみられることである。再投与時には慎重に投与を行うか、他の TNF 標的治療薬に変更する必要がある。共通した問題としては、陳旧性結核の再燃である。これは、肉芽形成により結核菌を封じ込めているが、その形成に TNF が重要な役割を果たしているため、TNF の生物学的作用を抑制すると結核菌感染が再燃することが明らかにされてきた¹²⁾。画像で陳旧性結核像などが認められる場合はイソニアジドの予防投薬が必要となる。もう一つの問題は、投与した患者のなかに抗核抗体が陽性化し、そのなかには全身性エリテマトーデス様症状をきたす者がいることである。したがって、定期的に抗核抗体を検査する必要がある。本邦での特徴的な問題はニューモシスティス肺炎の発症であり、投与前、 β -D グルカンが陽性であれば ST 合剤の併用を行う。投与開始後も定期的に β -D グルカンを測定し、その予防に努める必要がある。

2. IL-1 の分子標的治療薬

アナキンラ(キネレット®)は、IL-1 の受容体に結合するが細胞内にシグナルを伝えない分泌型 IL-1 receptor antagonist (sIL-1Ra) のリコンビナントであり、IL-1 のシグナルを競合的に阻害する。その血中半減期は短いため、毎日皮下注する必要がある。現在のところ、本邦では関節リウマチについての臨床試験の予定はない。しかし、IL-1 のシグナル過剰で起こる CINCA 症候群では劇的に症状の改善を認め、海外で使用されている¹³⁾。

3. IL-6 の分子標的治療薬

トシリズマブ(アクテムラ®)は、IL-6 シグナルを標的とした抗体医薬であり、わが国で開発が行われ世界に発信してきた分子標的治療薬である。トシリズマブは IL-6 の受容体に対する抗体医薬で、受容体に結合することにより IL-6 とその受容体との結合を阻害し、IL-6 の持つ生物学的作用を遮断する。したがって、IL-6 の産生や測定系には干渉しない。これまでに行われた臨床試験の結果から、関節リウマチ患者の疾患活動性を抑えるために必要な血中濃度では、CRP が陰性化することが明らかにされてきた¹⁴⁾。したがって、トシリズマブ治療を受けている関節リウマチ患者では、CRP は疾患活動性の指標にはならず、その有効血中濃度が保たれているかの指標となる。

トシリズマブの有効性については、MTX に効果不十分な関節リウマチ患者を対象に臨床試験が行われ、トシリズマブ単独治療群は MTX 治療群に比べ有意に有効性は高かった(SATORI)¹⁵⁾。骨・関節破壊についても、トシリズマブ群はコントロール治療群(生物学的製剤以外の MTX を含めた免疫抑制薬治療)に比べ有意に抑制した(SAMURAI)¹⁶⁾。さらに、長期継続試験(STREAM)では、治療期間とともに寛解率が上昇した¹⁷⁾。また、長期の継続率が高いことが示され、二次無効がみられないことと中断に至る有害事象が少ないことが示唆された。すなわち、安全性と有効性の優れた抗体医薬と考えられる。また、MTX 未治療の関節リウマチ患者を対象に行われた臨床試験(AMBITION study)において、トシリズマブ単独治療群は MTX 群に比べ有意に有効性が高かった¹⁸⁾。このことは、有効性の点からのみ考えると関節リウマチの第一選択薬となりうる。寛解導入となった患者において、トシリズマブを中止できるかについては現在検証中であり、その結果が待たれる。

4. そのほかのサイトカイン分子標的治療薬

これまでの研究結果から、関節リウマチの発症に IL-17 を産生するヘルパー T 細胞、Th17 細胞が重要な役割を果

たしていることが示唆されてきた。実際、IL-17 に対する臨床試験が海外で行われている。また、Th17 細胞の増殖刺激である IL-23 を標的とした抗体医薬も開発されてきている。今後、これらの抗体医薬が関節リウマチの治療薬となる可能性がある。

B 細胞に対する分子標的治療薬

B 細胞を標的とした分子標的治療薬としては、B 細胞に特異的に発現する CD20 に対する抗体、リツキシマブ(リツキサン®)がある。この抗体は、CD20 を認識するマウス由来の可変部領域とヒト IgG₁ の定常部領域を結合したキメラ型抗体である。当初は悪性 B リンパ腫の治療薬として開発され、わが国でも 2001 年に承認された。その後、関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患の発症・維持における B 細胞の関与が明らかにされ、これらの疾患治療へリツキシマブの応用が行われた。その結果、米国や欧州で、TNF 阻害治療に効果不十分な関節リウマチ患者への適応が承認された。実際には、TNF 阻害治療に抵抗性の関節リウマチ患者を対象に、MTX 併用下にリツキシマブ 1,000 mg を 2 週間隔で 2 回投与し 24 週後に評価したところ、50%が有効であった(REFLEX trial)¹⁹⁾。関節破壊についても、リツキシマブ群でプラセボ群に比べ有意に抑制した。さらに、再燃時にリツキシマブが再投与されたが、その有効性は初回治療とほぼ同程度であった。また、MTX 効果不十分な患者を対象にリツキシマブ 1,000 mg もしくは 500 mg を 2 週間隔に 2 回投与が行われ、24 週後の有効性は約 50%であった(SERENE trial)²⁰⁾。一方で、リツキシマブ投与後 3~6 カ月間末梢血に B 細胞が検出できず、リツキシマブ治療を受けた関節リウマチ患者で、インフルエンザワクチンを接種しても抗体価がほとんど上昇せず、日和見感染症の発症が危惧された。さらに、リツキシマブ治療を受けた全身性エリテマトーデス患者 2 例において、JC ウイルスの活性化により進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy : PML)による死亡が報告され、米国 Food and Drug Administration (FDA) は、リツキシマブについて慎重投与するよう注意喚起を出している。その結果、本邦で SLE に対する第Ⅲ相臨床試験が中断に追い込まれ、今後、関節リウマチ治療についての適応拡大も不透明である。

オクレリズマブは、CD20 陽性 B 細胞を標的としたヒト化抗体である。関節リウマチに対しては、4 件の全世界規模のグローバルⅢ相試験が行われた。それらは、TNF 阻害

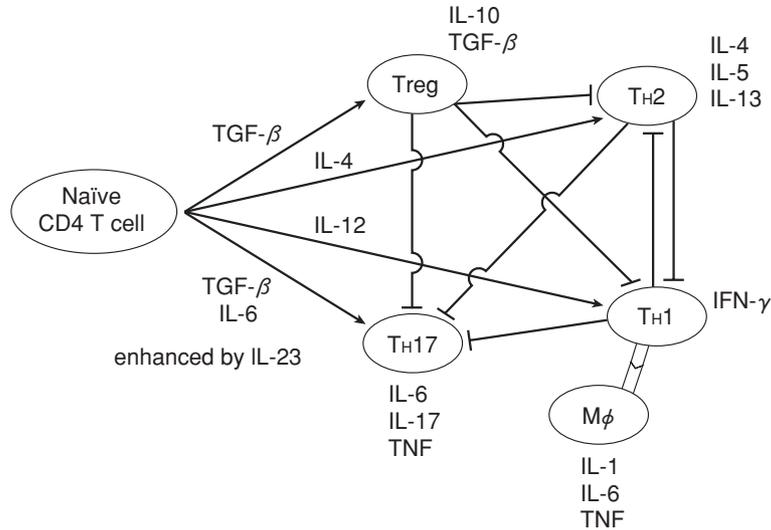


図 1 ヘルパー T 細胞ネットワーク

治療に効果不十分であった関節リウマチ患者を対象とした SCRIPT 試験, MTX 未治療患者を対象とした FILM 試験, 既存の抗リウマチ薬にオクレリズマブの追加効果を検討した STAGE 試験と, 長期使用の効果を検討した FUTURE 試験である。これらのグローバル試験中, 致死的な感染症を含む重篤な感染症, 日和見感染症が多数みられ, リスクがその有効性を上回ると判断され, 臨床試験が中断された。これらの試験の詳細については 2012 年の関連学会にて報告される予定であるが, 現在のところ, 詳細は不明である。したがって, 関節リウマチ治療への臨床応用の可能性は低いと思われる。

T 細胞に対する分子標的治療薬

関節リウマチに対する初めての分子標的治療は, マウス抗ヒト CD4 抗体を用いて行われた。しかし二重盲検比較では, 関節リウマチの活動性をコントロールできたり, 逆に悪化させたりと効果は定まらなかった。その原因として, マウス抗体に対する中和抗体の産生なども考えられたが, ヒト化抗ヒト CD4 抗体でも同様に効果は定まらなかった。その原因は, 図 1 に示すように, ヘルパー T 細胞はネットワークを形成し, 異常な T 細胞の活性化を制御する機構が存在し, すべてのヘルパー T 細胞を抑制すると関節リウマチを惹起する T 細胞の活性化を制御している T 細胞 (regulatory T cell) も抑制し, その結果, 関節リウマチの疾患活動性を悪化させたものと考えられる。したがって, 異常に活性化している T 細胞だけを特異的に抑制する必要が

ある。その目的に合致する標的分子としては, T 細胞が抗原提示を受けて活性化するときに必要となるセカンドシグナルである CD28/CD80(CD86)をブロックする分子が候補となる。cytotoxic T lymphocyte antigen 4(CTLA4)は CD28 に CD80(CD86)よりも親和性が高いが, CD28 には活性化シグナルを伝えない分子であり, T 細胞に対する分子標的治療の候補分子となる(図 2)。CTLA4 の半減期を長くする目的で IgG の Fc 部分を融合した蛋白がアバタセプト(オレンシア®)である。アバタセプトは, 日本人を対象にした臨床試験でも, 海外での治験と同様に MTX の効果が不十分な関節リウマチ患者において有効であることが示され, 2010 年に本邦でも関節リウマチの生物学的製剤として承認された^{21,22)}。

シグナル伝達系の分子を標的とした低分子化合物

TNF をはじめとする炎症性サイトカインに対する分子標的治療は, 関節リウマチの治療にパラダイムシフトを起こした。しかしながら, その治療費は高額なものであり, より廉価で同等の効果を持つ治療薬の開発が望まれる。その候補の一つは, 炎症性サイトカインの生物学的作用を抑制することにより関節リウマチの疾患活動性をコントロールできたことから, これらの分子の刺激で活性化される細胞内シグナル伝達を遮断する低分子化合物である。実際, TNF などの炎症性サイトカインの細胞内シグナル伝達経路である mitogen-activated protein kinase(MAPK)カスケードの活性化を抑えることが試みられた。しかしながら,

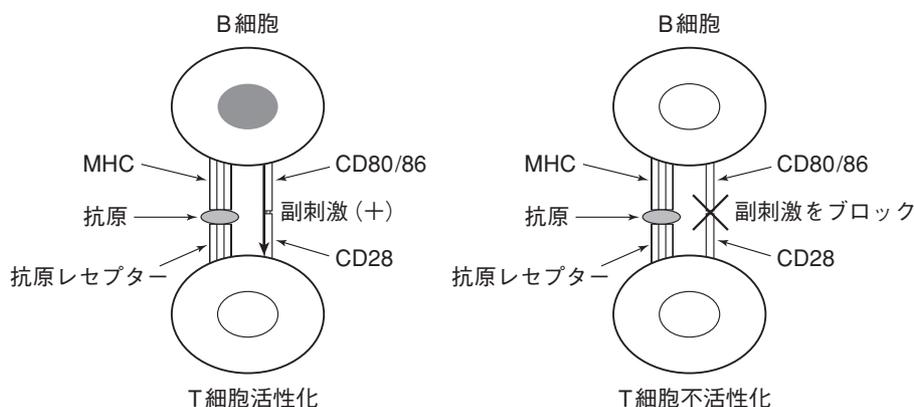


図 2 T細胞の活性化と不活性化

MAPK カスケードには複数の経路が存在するため、1つの経路を抑えても他の経路からのシグナルが伝達され、予想された治療効果は得られなかった。そこで、それよりも上流での遮断が試みられている。その一つは、Jak-STAT系を抑制する Jak 阻害薬である Tofacitinib であり、もう一つは B 細胞、マクロファージ、好中球などに発現している Fc γ 受容体や Fc ϵ 受容体からのシグナル伝達に関与する spleen tyrosine kinase (Syk) を特異的に抑制する Fostamatinib である。

Jak3 は、血球系細胞に限局して発現し、種々のサイトカインのシグナル伝達に関与していることに加えて、関節リウマチ滑膜で発現が上昇している。これらのことから、治療標的分子としての有力な候補と考えられる。Tofacitinib は特異的に Jak3 の活性化を阻害する低分子化合物として開発された。半減期は約 3 時間と短く、経口可能な薬剤である。実際には、Jak1 も Jak2 も程度の差はあれ阻害し、Jak 阻害薬と考えられる。関節リウマチに対しての有効性については、既存の MTX に追加効果を検討した第 II b 相試験と抗リウマチ薬に効果不十分な患者を対象とした試験が行われた^{23,24)}。両試験での Tofacitinib の有効性は 60%前後であった。また、本薬剤は主に肝代謝であるため、腎機能が低下した患者でも使用できる可能性がある。しかし、実際に安全に使用可能かどうかは今後の検討が必要である。

Syk は、B 細胞受容体のシグナル伝達以外に TNF や IL-1 の活性発現にも重要な役割を果たしていることが示されている。Fostamatinib は Syk キナーゼの活性化を阻害する低分子化合物として開発された。関節リウマチ治療について有効性については、MTX 効果不十分な患者を対象に行われた第 II 相試験では 60%と有意に高かった²⁵⁾。しかしながら、生物学的製剤に効果不十分であった患者を対象とし

た試験では、プラセボ群と有意な差は認められなかった²⁶⁾。

破骨細胞を標的とした治療

関節リウマチ治療において、骨・関節破壊を抑制することは疾患活動性を抑制することと同じように重要なことである。骨・関節破壊を起こしている部位では破骨細胞の活性化がみられている。したがって、破骨細胞の分化を抑制することができれば骨・関節破壊を抑制することができると思われる。破骨細胞への分化はその前駆細胞に receptor activator of NF- κ B (RANK)-RANKL (RANKL) と macrophage colony stimulating factor (M-CSF) の刺激が必要であるため、RANK-RANKL をブロックできれば骨破壊を抑制できると考えられる。その目的でヒト抗ヒト RANKL 抗体であるデノスマブ(ランマーク[®])が作製され、骨粗鬆症のみならず関節リウマチの骨破壊を抑制することが示された²⁷⁾。興味深いことに、関節破壊を抑制できたのに対し炎症反応は変化を認めなかった。このことは、他の炎症または免疫担当細胞を抑制する治療と併用しても易感染性を上げないことを示唆し、これらの治療薬との併用が可能と考えられる。

腎障害患者における治療標的分子の選択

MTX は非常に効果も高く、関節リウマチ治療において中心となる薬剤であるが、腎排泄性のため、腎機能が悪化すると薬剤の効果が遷延し汎血球減少など重大な副作用が起こってくる。したがって、腎障害のある患者では、MTX の併用なしに十分な治療効果が得られる治療薬が適応となる。その生物学的製剤としては、TNF を標的とする分子標

的治療薬としてはエタネルセプトであり、IL-6を標的とするトシリズマブである。エタネルセプトは、単剤よりもMTXを併用したほうが効果は高いが、併用しなくてもMTXと同程度の効果は期待できるので、実臨床では有効性には問題ないと考えられる。トシリズマブについては、本邦ならびに海外での治験からも単剤治療でMTXに比較して効果が高いことが示唆されている。

おわりに

生物学的活性を持った分子を標的とする多種の治療薬が開発され、関節リウマチの治療は大きな転機を迎えた。症状をコントロールすることが可能となったばかりか、症状のない状態(治療寛解)、関節機能を保つ機能的寛解、生物学的製剤を中止しても寛解状態が持続するバイオフリー寛解、そしてすべての治療薬を中止できるdrug free寛解までも視野に入れて治療することができるようになった。一方で、強力に治療することによって合併症や治療薬の副作用が出現し、逆に利益を損なうこともある。これらのことを考慮して、欧州ならびに米国のリウマチ学会は、患者の状態を考慮した治療目標を設定し、それに合った治療法の選択を推奨した(Treat to Target: T2T)。特に腎機能障害を持った関節リウマチ患者の場合、合併症のリスクも高く、また選択できる薬剤も制限されるので、患者の治療目標を慎重に決定して、患者に合った治療法を選択することが重要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, Leeb B, Breedveld FC, Macfarlan JD, Bijl H, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994 ; 344 : 1105-1110.
- Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T. Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 1208-1215.
- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martín Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M ; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis : double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 675-681.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis : ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 753-759.
- Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, Gaylis N, Murphy FT, Neal JS, Zhou Y, Visvanathan S, Hsia EC, Rahman MU ; GO-AFTER study investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009 ; 374 : 210-221. Erratum in : *Lancet* 2009 ; 374 : 1422.
- Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D ; the GO-FORTH Study Group. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis : results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 817-824.
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Kerstens PJ, Grillet BA, de Jager MH, Han KH, Speyer I, van der Lubbe PA, Seys PE, Breedveld FC, Dijkman BA. Patient preferences for treatment : report from a randomised comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeSt trial). *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 1227-1232.
- Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, Koike T ; RRR study investigators. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis : RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 1286-1291.
- Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Kamatani N, Harigai M, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Ochi T, Koike T. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5,000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 189-194.
- Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients : postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol* 2011 Oct 13. [Epub ahead of print]
- Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2011 ; 21 : 343-351.
- Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of myco-

- bacterial infection. *J Immunol* 2002 ; 168 : 4620-4627.
13. Caroli F, Pontillo A, D'Osualdo A, Travan L, Ceccherini I, Crovella S, Alessio M, Stabile A, Gattorno M, Tommasini A, Martini A, Lepore L. Clinical and genetic characterization of Italian patients affected by CINCA syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007 ; 46 : 473-478.
 14. Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda K, Kuritani T, Deguchi H, Sato B, Imai N, Suemura M, Kakehi T, Takagi N, Kishimoto T. Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I / II clinical study. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 1426-1435.
 15. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI) : significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009 ; 19 : 12-19.
 16. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, van der Heijde D, Kishimoto T. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI) : evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 1162-1167.
 17. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-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* 2009 ; 68 : 1580-1584.
 18. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, Siri DA, Tomsic M, Alecock E, Woodworth T, Genovese MC. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis : the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 88-96.
 19. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hessey EW, Shaw T, Totoritis MC ; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy : Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 2793-2806.
 20. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, Latinis K, Abud-Mendoza C, Szczepanski LJ, Roschmann RA, Chen A, Armstrong GK, Douglass W, Tyrrell H. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab : a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 1629-1635.
 21. Emery P, Durez P, Dougados M, Legerton CW, Becker JC, Vratsanos G, Genant HK, Peterfy C, Mitra P, Overfield S, Qi K, Westhovens R. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis : a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 510-516.
 22. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldade C, Li T, Aranda R, Becker JC, Lin C, Cornet PL, Dougados M. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST : a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1096-1103.
 23. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, Gruben D, Kanik KS, Krishnaswami S, Pascual-Ramos V, Wallenstein G, Zwillich SH. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 970-981.
 24. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S, Connell CA, Gruben D, Krishnaswami S, Wallenstein G, Wilkinson BE, Zwillich SH. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 617-629.
 25. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R, Dikranian AH, Medrano-Ramirez G, Morales-Torres JL, Murphy FT, Musser TK, Straniero N, Vicente-Gonzales AV, Grossbard E. Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor : a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 3309-3318.
 26. Genovese MC, Kavanaugh A, Weinblatt ME, Peterfy C, DiCarlo J, White ML, O'Brien M, Grossbard EB, Magilavy DB. An oral Syk kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis : a three-month randomized, placebo-controlled, phase II study in patients with active rheumatoid arthritis that did not respond to biologic agents. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 337-345.
 27. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, Ory PA, Peterfy CG, Sharp JT, van der Heijde D, Zhou L, Tsuji W, Newmark R ; Denosumab Rheumatoid Arthritis Study Group. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis : a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 1299-1309.