

新しく承認された抗リウマチ薬 (バリシチニブ、デノスマブ、サリルマブ)

国立病院機構九州医療センター 膠原病内科
宮村 知也

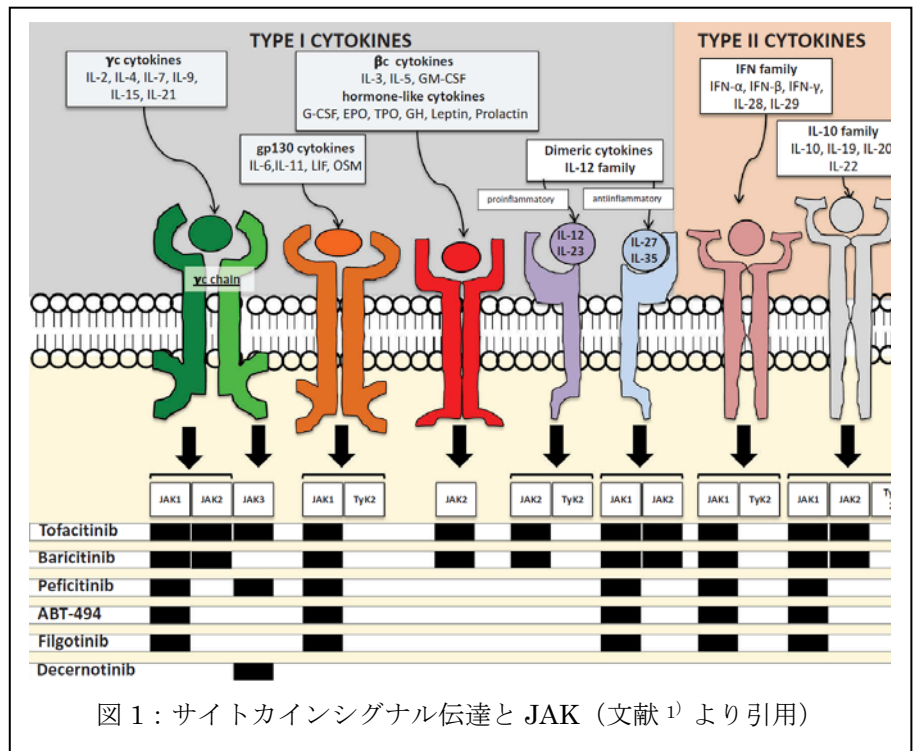
(2018年 第19回博多リウマチセミナー)

1. はじめに

関節リウマチ (RA) の治療は、21世紀に入って大きく変貌した。生物学的製剤による炎症性サイトカインや細胞膜表面分子の特異的阻害は、多くの RA 患者の疾患活動性を改善させ、臨床的寛解のみならず構造的寛解や機能的寛解をより身近な目指すべき目標へと変えてきた。さらに細胞内のシグナル伝達を阻害することで、複数のサイトカインの働きを抑制する janus kinase (JAK) 阻害薬が使用可能となり、生物学的製剤不応例に対しても有効性を示している。しかし、薬剤が急速に進歩し、多くの治療手段が利用可能になった現在においても、約 30%の患者は中等度以上の疾患活動性を有しており、寛解を達成できる患者は限られているため、さらに多数の新規薬剤の開発が現在進められている。2017年に JAK1,2 阻害剤の baricitinib、ヒト抗 receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) 抗体の denosumab、ヒト抗 IL-6 受容体抗体の sarilumab が我が国において承認された。今回は、これらの新規薬剤について解説を行う。

2. baricitinib

RA の滑膜炎組織は T 細胞の集積、滑膜細胞や血管の増殖と特徴とし、多彩な細胞間シグナル伝達が病態形成に関与する。これらを媒介するサイトカインおよび共刺激分子などの細胞表面分子は、細胞表面の受容体に結合すると多様な細胞内シグナルを伝達し、細胞機能を誘導する。サイトカインは受容体に結合すると会合する JAK のリン酸化と対応する signal transducers and activator of transcription (STAT) のリン酸化を誘導する。リン酸化された STAT は 2 量体を形成して核内まで移行し、サイトカインのシグナル伝達をきたす。4 種類の JAK と 7 種類の STAT の組み合わせで、多彩なシグナルを伝達する (図 1)¹⁾。



4 種類の JAK と 7 種類の STAT の組み合わせで、多彩なシグナルを伝達する (図 1)¹⁾。

baricitinib は分子量 371.42Da の低分子化合物である。選択的な JAK 阻害薬として開発され、JAK3 (IC₅₀ >400nM) と比較して、JAK1 (IC₅₀=5.9nM) および JAK2 (IC₅₀=5.7nM) に強い選択性を示す²⁾。IL-6、IL-20、IL-22 などの gp130 ファミリー分子、IL-12 と IL-23、II 型 IFN などによるシグナル伝達を阻害する。In vitro では baricitinib は、IL-6 による STAT3 活性化や MCP-1 産生、Th17 細胞からの IL-17 と IL-22 産

生を抑制する³⁾。

baricitinib の安全性や有効性、最適な用法用量を検索するために 3 つの Phase II 試験が施行された。MTX 効果不十分な RA 患者 301 例を対象とした試験 (JADA 試験) では、主要評価項目である ACR20 改善率において baricitinib 4mg/日および 8mg/日において placebo 投与群に対して有意差を認めた。さらに、placebo 投与群と 4mg/日投与群間にも低疾患活動性および寛解の複合指標など副次評価項目全般にわたり統計学的有意差が認められた (図 2)⁴⁾。また、MTX による治療を受けている日本人活動性 RA 患者 145 例を対象とした試験 (JADN 試験) では、主要評価項目である投与 12 週後における ACR20 改善率において、baricitinib 群 77%に対し placebo 群 31%で有意差を認めた。また、全般的に 2、4 および 8mg/日投与群はさまざまな有効性評価においてベースライン同程度の改善を示したが、ACR コアセットのいくつかの要素では 4mg/日および 8mg/日投与群のみが 2 週目から 1mg/日および 2mg/日投与群に比べて早い改善を示した⁵⁾。

さらに baricitinib の有効性や安全性を検討するため 6 つの phase III 試験が行われた。TNF 阻害薬に効果不十分な RA 患者 527 例を対象とした試験 (RA-BEACON 試験 (JADW 試験)) では、12 週目の ACR20 改善率において placebo 群 27%に対し、baricitinib 4mg/日投与群は 55%と有意な改善を認めた。SDAI 寛解の到達率は 12 週目では placebo 群と比較して baricitinib 群で統計学的に有意差は認めなかったが、24 週目において baricitinib 4mg/日投与群で有意な改善を認めた (図 3)。

また、生物学的製剤の使用数や種類にかかわらず有益な治療効果が認められた。そのほか、HAQ-DI や FACIT-F などの patient reported outcome (PRO) でも placebo と比較して早期から有意に改善を認めた^{6,7)}。

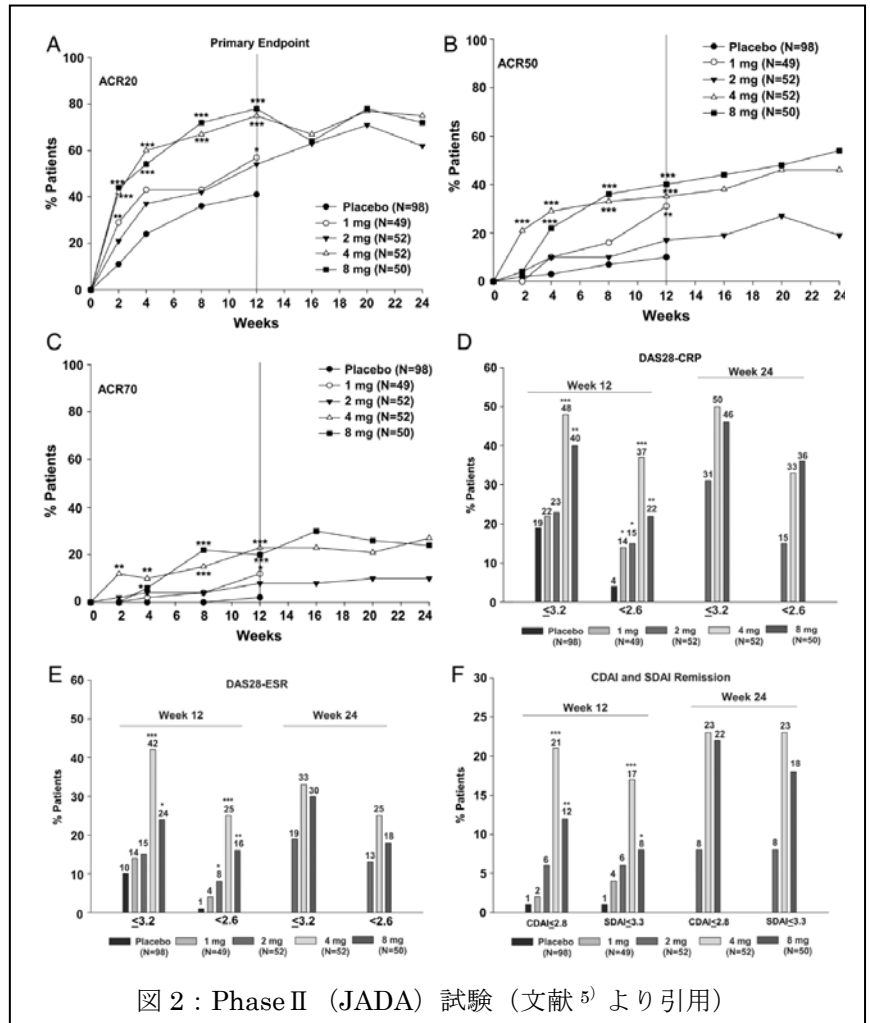


図 2 : Phase II (JADA) 試験 (文献⁵⁾ より引用)

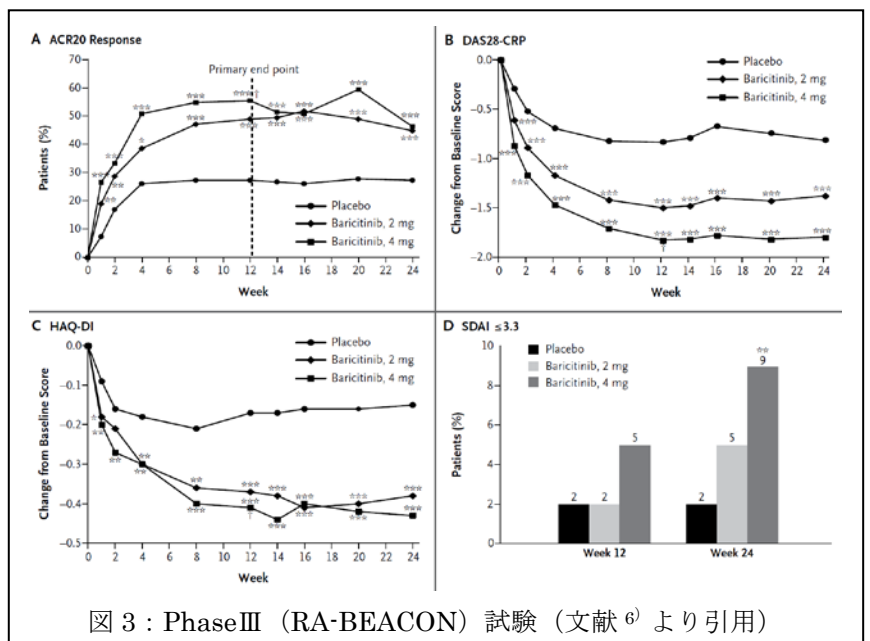


図 3 : Phase III (RA-BEACON) 試験 (文献⁶⁾ より引用)

csDMARDs に効果不十分な RA 患者 684 例を対象とした試験 (RA-BUILD 試験 (JADX 試験)) では、12 週目にける ACR20 改善率は baricitinib 4mg/日群において placebo 群よりも高く、baricitinib 2mg/日群においても有意に高かった。さらに、その他の RA 患者疾患活動性および身体機能評価項目においても 1 週目から baricitinib 群は有意な改善を示した。最大の効果は 8 から 12 週目までに達成された。(図 4) さらに placebo 群と比較して baricitinib 群は X 線上の関節の構造的損傷を有意に抑制した⁸⁾。

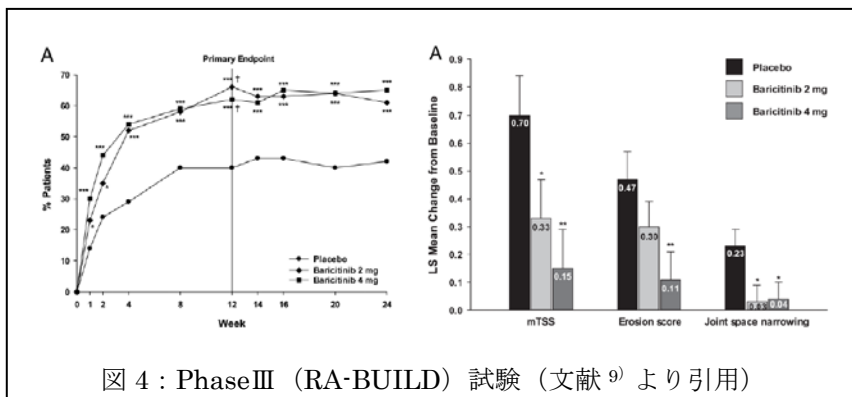


図 4 : PhaseIII (RA-BUILD) 試験 (文献⁹⁾ より引用)

csDMARDs で未治療またはほとんど治療を受けていない RA 患者 588 例を対象とした試験 (RA-BEGIN 試験 (JADZ 試験)) では、対象の MTX と比較して baricitinib は、単剤投与または MTX との併用投与のいずれにおいても 1 週目から ACR 主要基準の全項目で改善が認められ、その改善は 52 週まで維持された。また、baricitinib は単剤投与においても MTX との併用

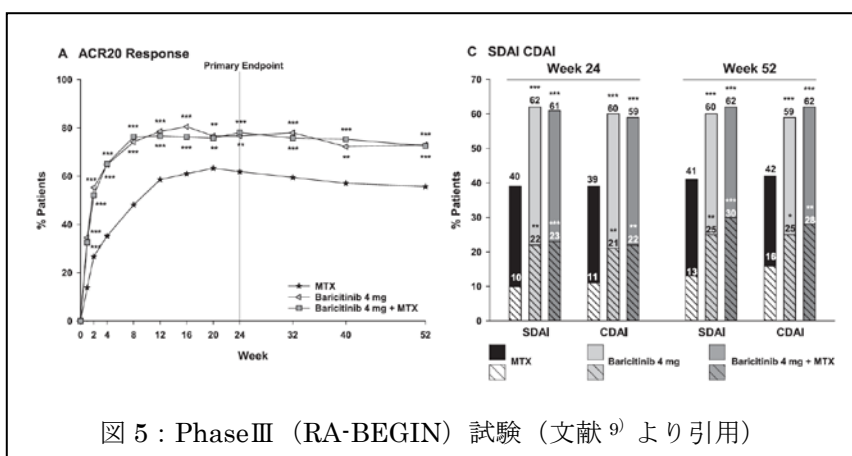


図 5 : PhaseIII (RA-BEGIN) 試験 (文献⁹⁾ より引用)

投与においても、臨床的な寛解率において MTX の単剤投与を上回った (図 5)。さらに、MTX の単剤投与に対し、MTX と baricitinib の併用投与では 52 週時の X 線上の関節の構造的損傷を有意に抑制した⁹⁾。

MTX に対し効果不十分な RA 患者 1307 例を対象とした試験 (RA-BEAM 試験 (JADV 試験)) では、MTX + placebo 群、MTX + baricitinib 群、MTX + adalimumab 群の 3 群に無作為に割り付けられた。12 週目の ACR20、ACR50、ACR70 改善率において、MTX + baricitinib 群は有意に MTX + adalimumab 群を上回っていた (図 6)。RA 患者を対象とした MTX 併用下での head to head 臨床試験において、baricitinib は初めて adalimumab に優位性を示した試験となった¹⁰⁾。そのほか、HAQ-DI や TACIT-F などの patient reported outcome (PRO) でも placebo、adalimumab と比較して早期から有意に改善を認めた¹¹⁾。

baricitinib の安全性に関しては、これまでの生物学的製剤や tofacitinib と

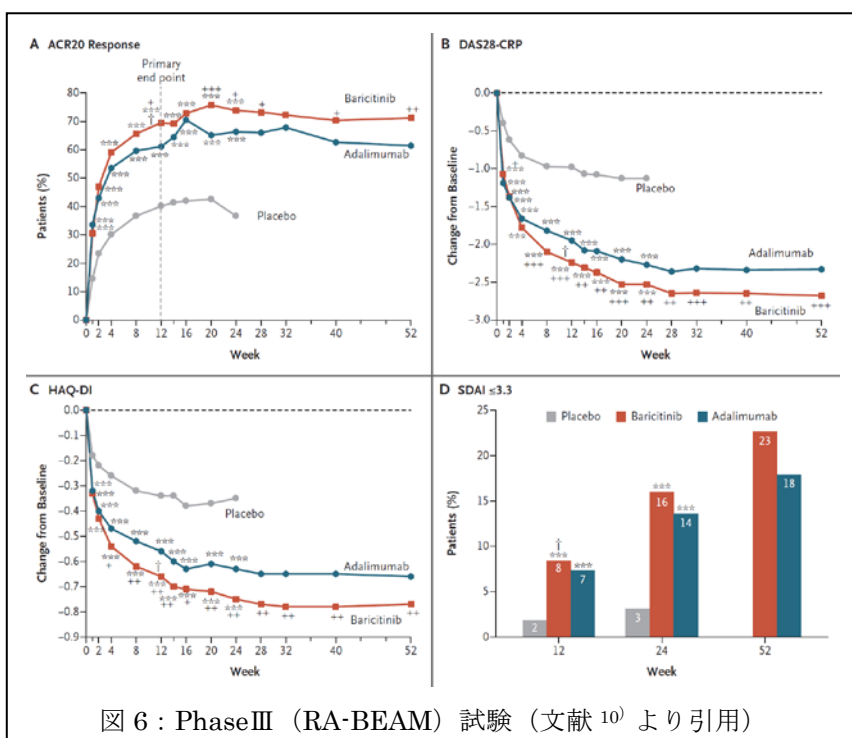


図 6 : PhaseIII (RA-BEAM) 試験 (文献¹⁰⁾ より引用)

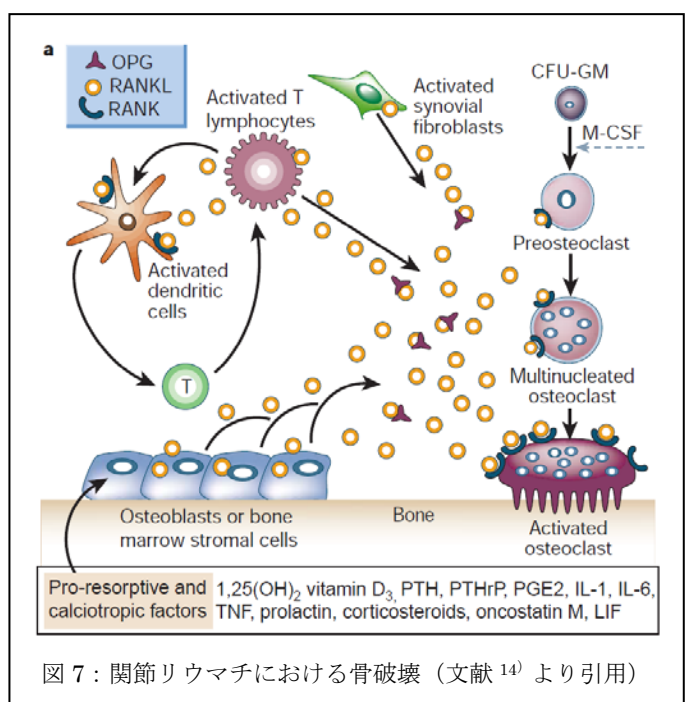
同様の傾向がみられる。感染症の増加が臨床試験において最も高頻度に報告される事象であった。しかしながら、既存の生物学的製剤と比較して過剰な増加は認められない。**tofacitinib** で発現の増加が認められた帯状疱疹に関しては、**baricitinib** でもほぼ同じ程度の増加が認められる。また、**tofacitinib** における帯状疱疹の発症率には明確な人種差が認められることと同様に、**baricitinib** においても日本人を含めたアジア系患者での増加が報告されている。臨床試験では悪性腫瘍の増加は認められていない。しかし、悪性腫瘍の発生に関しては他の有害事象よりもより多くの症例数、長期間の観察が必要であるため、今後も慎重な観察が必要である。

baricitinib は JAK シグナルを抑制するため、白血球数の減少が懸念される。しかしながら、用量依存性に好中球数の減少が認められるが、重篤な好中球減少症やリンパ球減少症はほとんど認められない。一方、**JAK2** はエリスロポエチンのシグナル伝達に関与するため貧血のリスクがある。**baricitinib** の一部の試験においてヘモグロビン濃度の平均値に用量依存性の低下が認められ、特に **7mg/日**以上の用量では低下がより顕著であった。臨床試験において、総コレステロール、**LDL・HDL** コレステロール、トリグリセリドの脂質代謝異常が用量依存性に認められた。**IL-6** のシグナル阻害においても同様の脂質代謝異常が認められており、同じ機序が想定されている。現時点で **baricitinib** の安全性及び忍容性に関しては、**phase I** から **phase III** の臨床試験の結果のみであり、実臨床における厳密な検証が必要である。

3. denosumab

RA の骨破壊においては破骨細胞が直接的な役割を果たしていると考えられている。RA において炎症滑膜の骨軟骨への浸潤部位では多核の巨細胞を認め、これらは酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (**tartrate resistant acid phosphatase ; TRAP**) 陽性、カルシトニン受容体陽性など破骨細胞の特徴を有する¹²⁾。骨内にパンススが侵入する部位では骨表面に破骨細胞前駆細胞がみられ、新たな破骨細胞形成が準備されていることが示唆される。つまり、RA の骨破壊の直接的な原因は破骨細胞の活動によるものであり、炎症性滑膜は破骨細胞の分化や活性化に関連する因子の産生を行っていると考えられる。活動性 RA の滑膜組織では、炎症細胞が **TNF α** や **IL-6** などの炎症性サイトカインを産生し、T 細胞や B 細胞、マクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞を集積させ、血管新生を促進して病態を形成する。そして、炎症性サイトカインは滑膜組織において **MMP-1, 3, 9, 13** を誘導し、**2 型コラーゲン** や **アグリカン** などの軟骨構成成分を分解し軟骨を破壊する。

さらに滑膜線維芽細胞や T 細胞にも作用して **receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)** 発現を誘導する¹³⁾。そして **RANKL** は破骨細胞前駆細胞の分化を誘導し、成熟破骨細胞にも直接作用して骨吸収能を促進し生存を維持する。通常は、**RANKL** は主に骨芽細胞や骨髄間質細胞、T 細胞に発現している。また、破骨細胞前駆細胞の細胞膜上には **RANKL** の受容体である **RANK** が発現していて、**RANKL** が **RANK** に結合することにより成熟破骨細胞へ分化することにより骨吸収が生じ、骨芽細胞による骨形成と均衡を保ち正常な骨代謝回転を維持している。しかし、RA 患者の関節内では、炎症性サイトカインの存在により骨芽細胞非存在下でも破骨細胞の分化、成熟から吸収促進をもたらす、傍関節性骨粗鬆症や関節破壊を引き起こす (図 7)。¹⁴⁾



以上のことから破骨細胞の分化、成熟に必要な RANKL を標的とした骨粗鬆症治療薬である抗 RANKL ヒト型抗体である denosumab が、RA における骨破壊抑制にもつながる可能性が期待され、治療効果が検証された。Cohen らは denosumab について MTX 投与中の RA 患者 218 例を対象とした多施設無作為化二重盲検第 II 相試験を行い、画像上の骨びらん評価、活動性評価、BMD 評価、骨・軟骨代謝マーカー評価を比較し、関節破壊と denosumab の治療効果について報告した¹⁵⁾。Placebo 群 75 例、denosumab 60mg/6 カ月群 71 例、180mg 群/6 カ月 72 例において MRI 画像による骨びらん評価および modified Sharp erosion score の評価を行ったところ、投与 6 ヶ月時の MRI 骨びらん評価は、ベースラインと比較し placebo 群で 1.75 増加したのに対し、denosumab 60mg/6 カ月群では 0.13 (p=0.118)、180mg/6 カ月群では 0.06 (p=0.007) と denosumab 群では placebo 群に比べ低い結果であった。また、modified Sharp erosion score は 6 ヶ月後に placebo 群で 0.59 進行したのに対し、denosumab 60mg/6 カ月群では 0.25 (p=0.277)、180mg/6 カ月群では 0.05 (p=0.019) であり、12 ヶ月後でが placebo 群で 1.34 に対し、denosumab 60mg/6 カ月群では 0.33 (p=0.012)、180mg/6 カ月では 0.19 (p=0.007) と placebo 群に対し有意に低い結果であった (図 8)。denosumab 群では骨・軟骨代謝マーカーが投与前と比較して低下し、骨代謝回転は持続的に抑制されており、腰椎と大腿骨近位部の骨密度が有意に改善した。一方、関節裂隙の狭小化については placebo 群と denosumab 群に差は認めず、疾患活動性に対しては無効であったことから、滑膜炎に対する抑制効果は弱いと考えられる。つまり、RANKL/RANK シグナル制御は RA の骨破壊制御についてのみに有効であると考えられた。

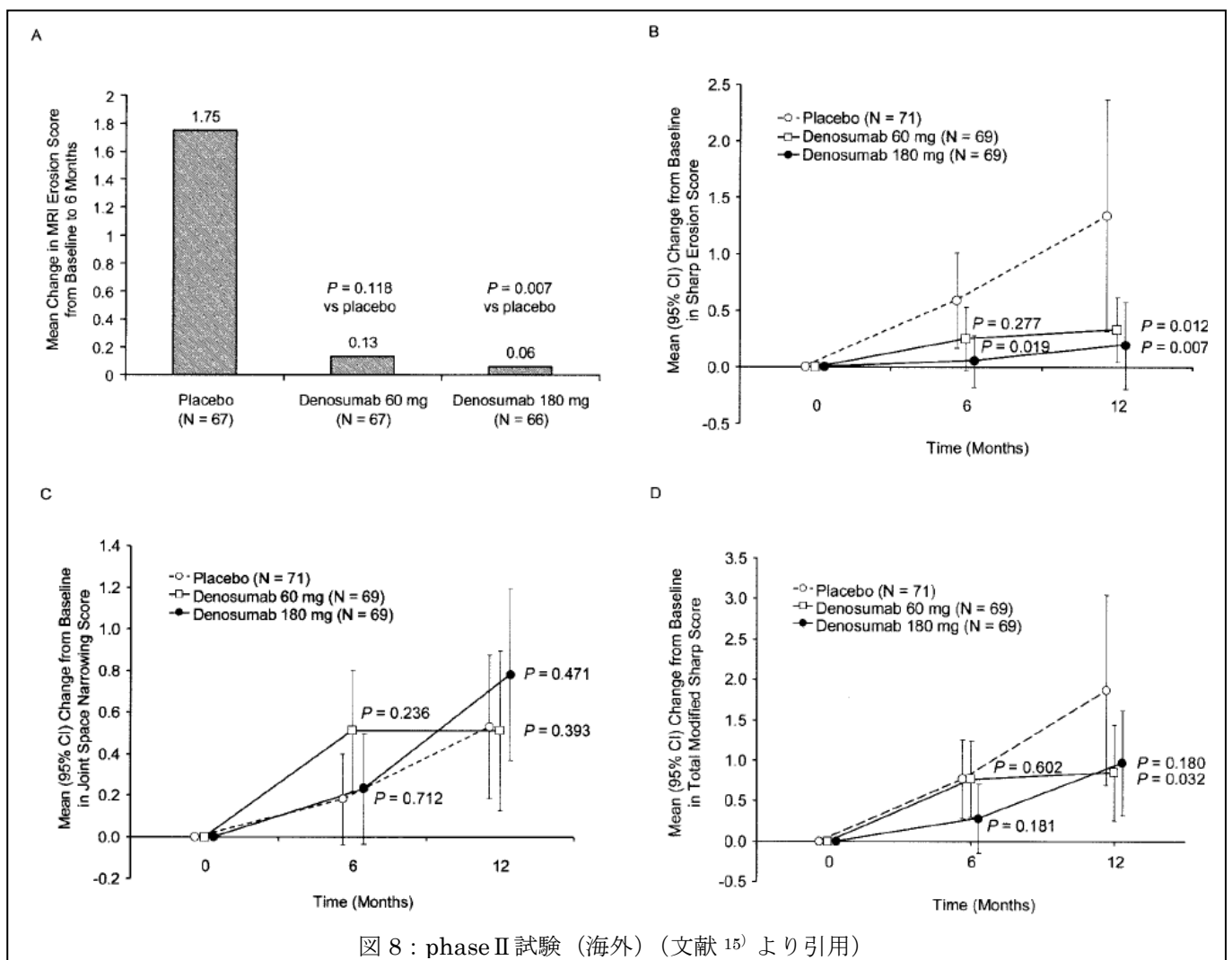


図 8 : phase II 試験 (海外) (文献¹⁵⁾ より引用)

我が国において MTX 投与中で罹病期間 6 ヶ月～5 年の RA 患者 350 例を対象とした多施設無作為化二重盲検第 II 相試験 (DRIVE 試験) が行われた¹⁶⁾。placebo 群 88 例、denosumab 60mg /6 ヶ月群 86 例、60mg /3 ヶ月群 85 例、60mg /2 ヶ月群 87 例において主要評価項目として modified Sharp erosion score を検討した。投与 12 ヶ月時の modified Sharp erosion score は、placebo 群で 0.99 に対し、denosumab 60mg 6 ヶ月間隔群では 0.27 (p=0.0082)、3 ヶ月間隔群では 0.14 (p=0.0036)、2 ヶ月間隔群では 0.09 (p<0.0001) と placebo 群に対し有意に低い結果であった。一方、副次評価項目として modified total Sharp score (mTSS) が評価され、denosumab 群では placebo 群と比較し有意に増加が抑制されたが、関節裂隙狭小化に対しては有意差を認めなかった (図 9)。また、denosumab 群では有意に骨密度の改善を認め、安全性においても placebo 群と差は認めなかった。その後、日本人 RA 患者における denosumab の効果国内第 III 相臨床試験 (DESIRABLE 試験) が行われ、Placebo 群 218 例、denosumab 60mg /6 ヶ月群 217 例、60mg /3 ヶ月群 219 例において、mTSS、骨密度、骨代謝マーカーの検討が行われた。データの論文発表は行われていないが、第 II 相試験 (DRIVE 試験) と同様に、denosumab 群において有意に mTSS の増加抑制、骨密度の増加、骨代謝マーカーの低下を認めている。

Hasegawa らは、生物学的製剤にて加療中の RA 患者における denosumab 併用効果を報告している¹⁷⁾。生物学的製剤+denosumab 60mg /6 ヶ月群 40 例と年齢、性別、罹病期間、疾患活動性、mTSS をマッチさせた生物学的製剤群 40 例において、12 ヶ月後の mTSS 変化率を後方視的に検討した。結果、denosumab 投与群において有意に mTSS が低く (0.16 vs 0.64、p=0.038)、 $\Delta mTSS \geq 3$ の患者比率が生物学的製剤投与群では 15% に対し生物学的製剤+denosumab 投与群では 2.5% と低下した (図 10)。生物学的製剤と denosumab の併用は有効な治療選択肢であると

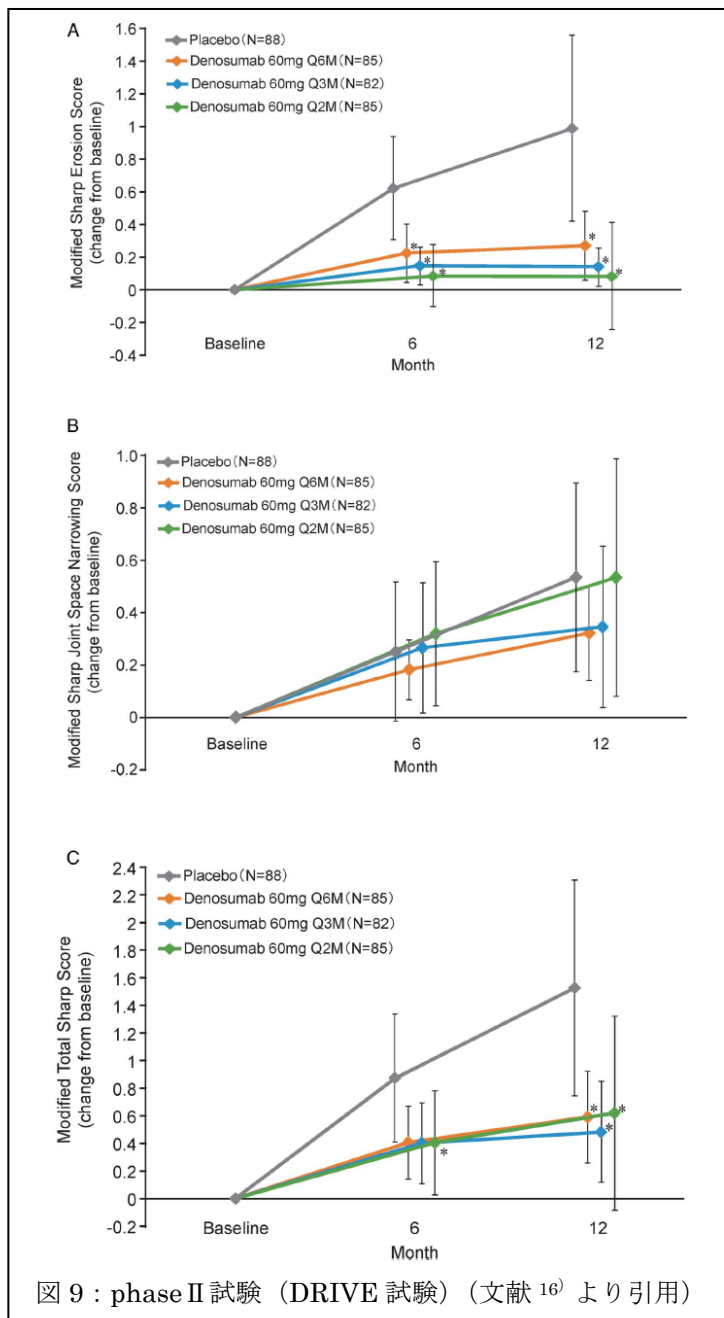


図 9 : phase II 試験 (DRIVE 試験) (文献¹⁶⁾ より引用)

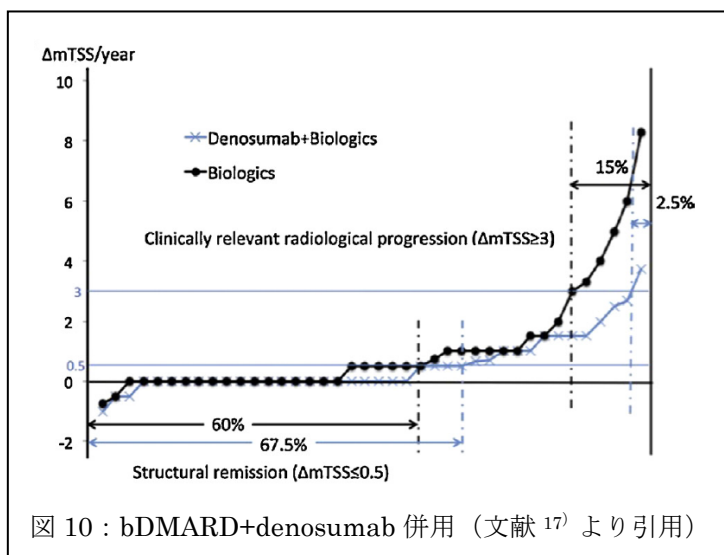


図 10 : bDMARD+denosumab 併用 (文献¹⁷⁾ より引用)

報告している。

以上のことより denosumab は RANKL/RANK シグナル制御を介する破骨細胞への作用から RA の全身性骨粗鬆症に効果だけでなく、関節破壊抑制効果を期待することができる。denosumab を RA に使用する際には、その活動性や軟骨破壊に効果がないと思われることや RANKL/RANK を介さない破骨細胞の活性化の可能性があることから、まず RA の活動性を必要があれば生物学的製剤を含めて抗リウマチ薬で十分に抑える必要がある。その上で骨粗鬆症の合併するリスクの高い症例や骨密度検査などで骨粗鬆症を認めている症例に、予防や治療を行う際には、denosumab は良い選択肢になると考えられる。しかし、生物学的製剤を含む抗リウマチ薬を積極的に使用しても寛解にならない症例や合併症などのため生物学低製剤や十分量の MTX が使用できない症例も存在する。このような症例に denosumab を併用することにより、骨びらの抑制が期待できると思われる。

4. sarilumab

IL-6 は、B 細胞の抗体産生、肝臓における急性期炎症蛋白の産生、Th17 へのリンパ球の分化誘導などの作用をもつサイトカインである。刺激の伝達経路としては、IL-6 が IL-6 受容体 (IL-6R) と分子量 130KDa の蛋白質である gp130 との会合受容体分子とし、JAK-STAT 経路を介してシグナルを伝えている。IL-6 は RA の病態に中心的な役割を果たし、MTX 治療においても IL-6 の産生低下が関節破壊の抑制と密接に相関する¹⁸⁾。また、TNF 阻害療法においても十分な IL-6 産生低下が有効性を決定する重要な因子であった¹⁹⁾。わが国で開発された抗 IL-6R ヒト型モノクローナル抗体である tocilizumab は単剤で MTX を上回る有効性を示した最初の生物学的製剤であり、MTX 効果不十分例に tocilizumab を投与する際に、TNF 阻害薬とは異なり MTX を継続するメリットは少ないことが示されている²⁰⁾。

sarilumab は IL-6R α サブユニットに対するはじめての完全ヒト型モノクローナル抗体製剤である。作用機序は tocilizumab と同様であり、膜型 IL-6R および可溶性 IL-6R に結合するが、IL-6R に対する結合力は tocilizumab の 10~40 倍とされる。sarilumab の至適投与量の決定のための第 II 相試験である MOBILTY part A では、306 名の MTX 効果不十分の RA 患者に MTX 併用下で placebo もしくは sarilumab の皮下投与 (100mg 隔週、150mg 隔週、100mg1 週間隔、200mg 隔週、150mg1 週間隔) が行われた²¹⁾。主要評価項目は 12 週での ACR20 達成率で、placebo 群の 46% に対しそれぞれ 49、67、62、65、72% であった。副次評価項目の ACR50、ACR70、DAS28-CRP 達成率も同様の傾向であった (図 11)。有効性は年齢、性別、体重、疾患活

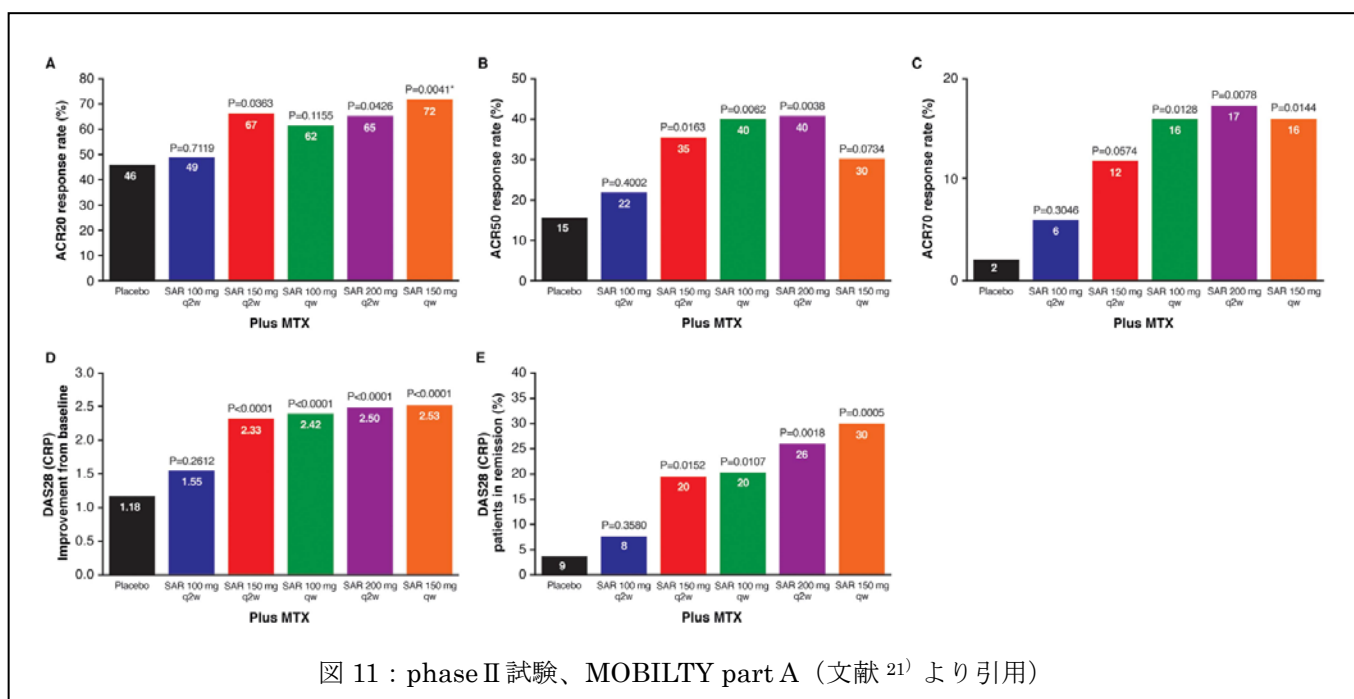


図 11 : phase II 試験、MOBILTY part A (文献²¹⁾より引用)

動性、抗 CCP 抗体、TNF 阻害薬使用歴などの影響を受けなかった。

安全性においては、感染症 (11.8~26.0%) が最も多い有害事象であったが、その他 ALT 上昇 (0~5.8%)、好中球減少 (0~19.6%) および総コレステロール上昇 (9.4~21.1%) などがみられた。sarilumab の有効性、安全性は tocilizumab と同等であり、150mg または 200mg 隔週投与が至適投与量と結論付けられた。

第Ⅲ相試験である MOBILITY part B では、MTX で効果不十分な RA 患者 1197 人を対象とし、MTX 併用下で 150mg 隔週、200mg 隔週、placebo 隔週投与の 3 群に無作為に割り付けされ、52 週間観察された²²⁾。

主要評価項目は 24 週時の ACR20 達成率、16 週時の HAQ-DI の改善、52 週時の mTSS の変化であった。24 週時の ACR20 達成率は 150mg 群で 58.0%、200mg 群で 66.4%、placebo 群で 33.4% (図 12)、HAQ-DI の改善は、150mg 群で -0.53、200mg 群で -0.55、placebo 群で -0.29、mTSS の変化率は 150mg 群で 0.90、200mg 群で 0.25、placebo 群で 2.78 といずれの評価項目においても sarilumab 群において有意な改善を認めた。有害事象では、投与中止に至った有害事象の発生

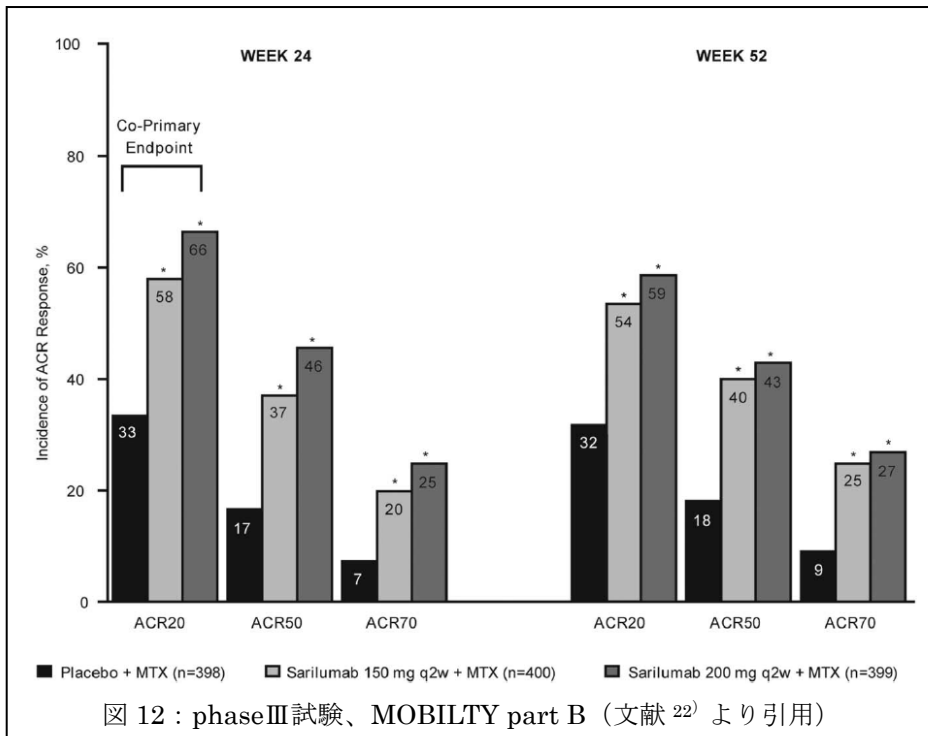


図 12 : phaseⅢ試験、MOBILITY part B (文献²²⁾ より引用)

率が placebo 群より sarilumab 群の方が高かった (150mg 群 12.5%、200mg 群 13.9%、placebo 群 4.7%)。有害事象の内訳としては感染症が最も頻度が高く、placebo 群に比べ sarilumab 群で有意に高かったが (150mg 群 40.1%、200mg 群 39.6%、placebo 群 31.1%)、重篤な感染症の発生率は 150mg 群 2.6%、200mg 群 4.0%、placebo 群 2.3%であった。また、sarilumab 群において好中球の用量依存的な低下が認められたが、重篤な感染症と好中球減少症の間には関連が認められなかった。検査値異常として LDL コレステロール値と肝酵素の上昇が認められた。

1 剤以上の抗 TNF 製剤に対し効果不十分か不対応の RA 患者 546 人を対象とした TARGET 試験は、sarilumab 150mg 隔週、200mg 隔週、placebo 隔週の 3 群に分け、24 週間観察された²³⁾。主要評価項目は 24 週時の ACR20 達成率、12 週時の HAQ-DI 変化率であった。24 週時の ACR20 達成率は 150mg 群で 55.8%、200mg 群で 60.9%、placebo 群で 33.7% (図 13)、12 週時の HAQ-DI の改善は、150mg 群で -0.46、200mg 群で -0.47、placebo 群で -0.26 といずれの評価項目においても sarilumab 群において有意な改善を認めた。有害事象の内訳としては感染症が最も頻度が高く、重篤な感染症の

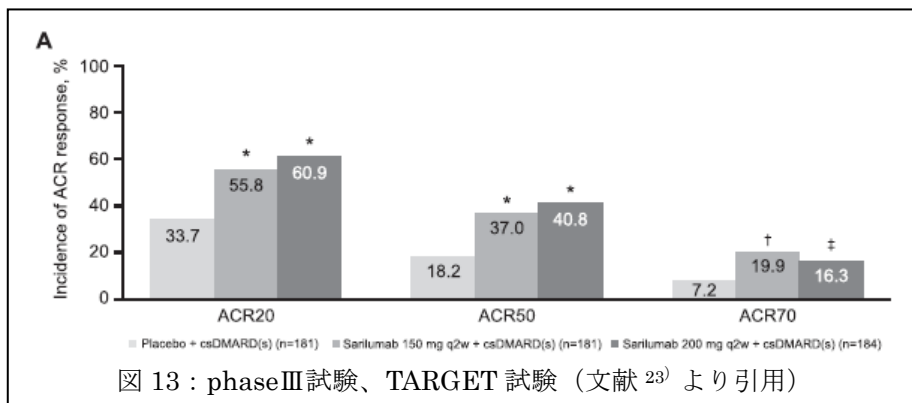


図 13 : phaseⅢ試験、TARGET 試験 (文献²³⁾ より引用)

発生率は 150mg 群 0.6%、200mg 群 1.1%、placebo 群 1.1%であった。また、sarilumab 群において好中球の低下と肝機能障害が認められたが、重篤な感染症と好中球減少症の間には関連が認められなかった。

sarilumab 単剤投与と adalimumab 単剤投与の比較試験である MONARCH 試験では、MTX で効果不十分または不対応な活動性 RA 患者 369 人を対象とし、MTX 非併用下で sarilumab 200mg 隔週単剤投与と adalimumab 40mg 隔週単剤投与の 2 群に無作為に割り付けされ、24 週間観察された²⁴⁾。主要評価項目は 24

週時の DAS28-ESR 改善率であり、adalimumab 群-2.20 に対し、sarilumab 群で-3.28 と有意な改善を認めた(図 14)。その他の副次評価項目 (DAS28 寛解率、ACR20/50/70 達成率、HAQ-DI 改善率、SF36、FACIT-F) もいずれにおいても

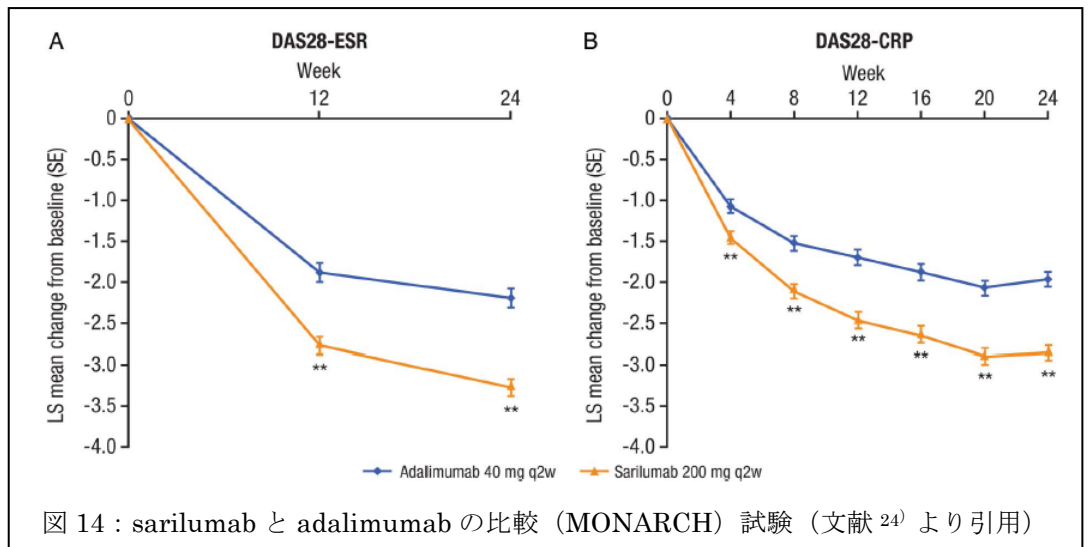


図 14 : sarilumab と adalimumab の比較 (MONARCH) 試験 (文献²⁴⁾ より引用)

sarilumab 群で有意な改善を認めた。有害事象は sarilumab 群 63.6%に対し、adalimumab 群 64.1%であり、sarilumab 群では好中球減少、投与部位反応が多く、adalimumab 群では頭痛、RA 悪化が多かった。感染症発症率は、sarilumab 群 28.8%に対し、adalimumab 群 27.7%であり、重篤感染症発症率はいずれの群でも 1.1%と有意差を認めなかった。

5. おわりに

今回 2017 年度新規に承認された RA 治療薬について概説した。RA の治療薬は TNF α や IL-6 といった炎症性サイトカインを標的とした生物学的製剤が開発され、著しい進歩をとげた。抗体製剤はキメラ型からヒト化抗体、完全ヒト抗体へと進化し、標的分子も GM-CSF やケモカインなど新たな分子が注目されている。また、細胞内シグナル伝達分子を標的とした分子標的薬が注目され、なかでも JAK 阻害薬はきわめて優れた臨床効果があることがわかってきており、将来大いに期待される。さらに、各種の治療薬を使用しているにもかかわらず、高い疾患活動性をコントロールできず関節破壊が進行する症例があるが、このような症例に対し抗 RANKL 抗体の有効性が期待される。RA 治療に携わる臨床医は、既存の薬剤に加え、新規薬剤の特性を熟知し治療に向かう必要があると考えられる。

文献

- 1) Semerano L, Decker P, Clavel G, et al. Developments with investigational Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016 ;25(12):1355-1359.
- 2) Fridman JS, Scherle PA, Collins R, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. *J Immunol*. 2010 ;184(9) :5298-307.
- 3) Shi JG, Chen X, Lee F, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2014 ;54(12) :1354-61.
- 4) Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2015 ;74(2) :333-40.
- 5) Tanaka Y, Emoto K, Cai Z, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib in Japanese Patients with Active Rheumatoid Arthritis Receiving Background Methotrexate Therapy: A 12-week, Double-blind, Randomized Placebo-controlled Study. *J Rheumatol*. 2016 ;43(3) :504-11.
- 6) Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2016 ;374(13) :1243-52.
- 7) Smolen JS, Kremer JM, Gaich CL, et al. Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON). *Ann Rheum Dis*. 2017 ;76(4) :694-700.
- 8) Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis*. 2017 ;76(1) :88-95.
- 9) Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2017 ;69(3) :506-517.
- 10) Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 ;376(7) :652-662.
- 11) Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study. *Ann Rheum Dis*. 2017 ;76(11):1853-1861.
- 12) Gravallese EM, Harada Y, Wang JT, et al. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Pathol*. 1998 ;152(4):943-51.
- 13) Takayanagi H, Iizuka H, Juji T, et al. Involvement of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 ;43(2):259-69.
- 14) Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003 ;423(6937):337-42.
- 15) Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. 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(5):1299-309.
- 16) Takeuchi T, Tanaka Y, Ishiguro N, et al. Effect of denosumab on Japanese patients with rheumatoid arthritis: a dose-response study of AMG 162 (Denosumab) in patients with Rheumatoid arthritis on methotrexate to Validate inhibitory effect on bone Erosion (DRIVE)-a 12-month, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(6):983-90.
- 17) Hasegawa T, Kaneko Y, Izumi K, et al. Efficacy of denosumab combined with bDMARDs on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2017 ;84(3):379-380.

- 18) Nishina N, Kaneko Y, Kameda H, et al. Reduction of plasma IL-6 but not TNF- α by methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: a potential biomarker for radiographic progression. *Clin Rheumatol*. 2013 ;32(11):1661-6.
- 19) Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, et al. Inhibition of plasma IL-6 in addition to maintenance of an efficacious trough level of infliximab associated with clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the RISING Study. *Ann Rheum Dis*. 2012 ;71(9):1583-5.
- 20) Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2014 ;73(5):803-9.
- 21) Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R α in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 ;73(9):1626-34.
- 22) Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015 ;67(6):1424-37.
- 23) Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2017 ;69(2):277-290.
- 24) Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 ;76(5):840-847.