

膠原病の分子標的治療の現況と未来

Molecular targeted therapies for connective tissue diseases : present and future

久保かなえ

Kanae KUBO

はじめに

分子標的治療は、基礎研究による疾患発症機序の解明と、それを治療に結びつけるトランスレーショナルリサーチの発展や、バイオテクノロジーによる創薬技術の進歩の成果であり、自己免疫疾患や自己炎症性疾患、悪性腫瘍などの領域において治療のパラダイムシフトをもたらしている。膠原病治療において、ステロイド薬を含む従来の治療薬は開発の際に作用する治療標的が必ずしも明確でなかったものが多いが、治療標的とすべき細胞やサイトカインなどの分子の解明が進んだ現在では、これらを直接抑制または調節するような製剤が次々と開発され、分子標的治療をリードする領域となっている。

関節リウマチ

膠原病における分子標的治療は関節リウマチを中心に発展してきた。炎症性サイトカインである tumor necrosis factor (TNF)- α を標的とした製剤から始まり、抗 interleukin (IL)-6 受容体抗体や、cytotoxic T lymphocyte-associated antigen (CTLA)-4 融合蛋白まで、生物学的製剤の作用機序は広がっており、近年ではサイトカイン受容体の細胞内シグナル伝達を抑制する Janus kinase (JAK) 阻害薬も加わった。関節痛や関節腫脹への高い有効性によって臨床的寛解が明確な治療目標に変わり、それに加えて関節破壊進行抑制による構造的寛解、身体機能の改善・維持による機能的寛解を見据えた治療計画が現実のものとなっている。

現在わが国で承認されている7種の生物学的製剤からは、構造の歴史が垣間見える(図1)。最初の製剤であるイ

ンフリキシマブ(infliximab: IFX)は、ヒト IgG1Fc 領域と TNF- α 特異的なマウス可変領域を有するキメラ型モノクローナル抗体であるため、抗キメラ抗体が高頻度にみられ¹⁾、以後、抗原結合部位である相補性決定領域のみマウス由来のヒト化モノクローナル抗体や、すべてヒト由来である完全ヒトモノクローナル抗体の開発によってキメラ型抗体の問題解消を期待されたが、ヒト抗 TNF- α モノクローナル抗体であるアダリムマブ(adalimumab: ADA)は、相補性決定領域に特異的な抗イディオタイプ抗体が出現することが報告されている²⁾。これら抗薬物抗体は、中和抗体として効果減弱や有害事象と関連し、抗リウマチ薬のメトトレキサート(methotrexate: MTX)によって抑えられるため、原則として MTX 併用が必要となる。一方、より新しい抗 TNF- α 抗体製剤であるゴリムマブやセルトリズマブ ペゴル(certolizumab pegol: CZP)の免疫原性は低く、MTX 併用、非併用ともに有効性が示されている^{3~6)}。抗体製剤では、Fc 領域を介した antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) 活性、complement-dependent cytotoxicity (CDC) 活性による細胞障害作用を有することから、薬理作用以外の細胞障害作用による有害事象の拡大が懸念された。CTLA-分子の細胞外ドメインとヒト IgG1 の Fc 領域から成る融合蛋白であるアバタセプト(abatacept: ABT)は、IgG1 部分の mutation による Fc 受容体結合能減弱によって ADCC 活性や CDC 活性を有さない⁷⁾。また、Fab' 領域にポリエチレングリコールを結合したヒト化抗 TNF- α 抗体である CZP も、Fc 領域がないためこれらの細胞障害作用がみられない。

既存治療に抵抗性の活動性関節リウマチに対し、生物学的製剤の第一選択薬としてはどの製剤も有効性を示しており、標的分子による優位性は明らかではない。MTX 併用下で ABT と ADA を直接比較した AMPLE 試験では非劣性が

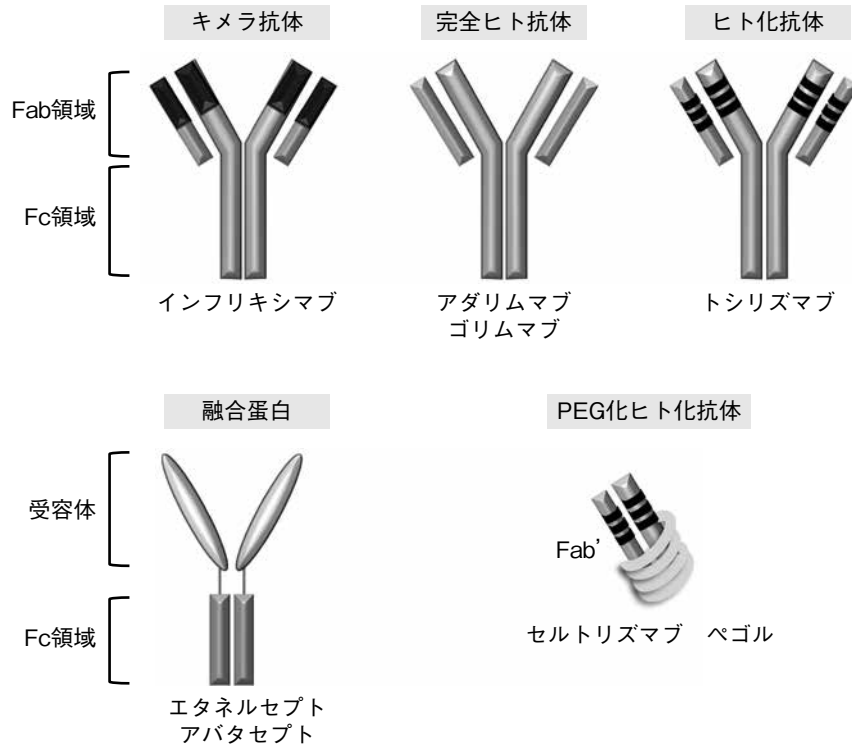


図1 関節リウマチに対する生物学的製剤

PEG：ポリエチレングリコール（文献55より引用，改変）

示されている⁸⁾。一方、ヒト化抗IL-6受容体モノクローナル抗体であるトシリズマブ(tocilizumab：TCZ)とADAをMTX非併用の単剤投与で直接比較したADACTA試験ではTCZの優位性が示されたが、TCZよりもADAの効果がMTX依存性であることが原因である可能性があり、MTX併用の可否が生物学的製剤の選択要素となることがわかる⁹⁾。ABTは生物学的製剤のなかでは比較的軽篤な感染症の合併が少ないとされ、感染リスクの高い患者に選択される傾向がある^{10,11)}。日本リウマチ学会、米国リウマチ学会(ACR)、欧州リウマチ学会(EULAR)の関節リウマチ診療ガイドラインでは、分子標的治療薬の位置づけが示されている^{12,13)}。

生物学的製剤の登場から12年が経ち、さまざまな知見が蓄積されている。関節リウマチにおいて、抗環状シトルリン化ペプチド(cyclic citrullinated peptide：CCP)抗体などの自己抗体陽性と陰性では、遺伝的背景や発症機序が異なることが推測される¹⁴⁾。ABTは、T細胞のCD28と競合して抗原提示細胞上のCD80/86に結合することでT細胞-抗原提示細胞間共刺激シグナルを阻害してT細胞活性化を抑制し、さらにT細胞-B細胞間相互作用によって自己抗体産生を抑制する¹⁵⁾。AMPLE試験の解析結果では、ADA、ABTと

もに抗CCP抗体陽性のほうが高い有効性を示し、さらにABTにおいて抗CCP抗体の力価と有効性に関連があった。抗CCP抗体が、発症機序の違いから有効な治療標的を選択するためのマーカーとなる可能性が推測される¹⁶⁾。また、増量可能な薬剤であるIFXは、標的サイトカインであるTNF- α の血中濃度が高ければより高用量のIFXを必要とすることが示され、標的分子濃度から有効な薬剤投与量の推測が可能であることが示されている¹⁷⁾。従来、生物学的製剤はMTXを含む既存の抗リウマチ薬に抵抗性の症例を対象としてきたが、MTX使用歴のない早期関節リウマチに対し、MTXと同時にADAまたはCZPを開始することで、早期から起こる関節破壊の進行抑制効果がみられ、関節破壊リスクの高い症例ではより早期に生物学的製剤を導入する選択が考えられる^{18,19)}。一方、抗TNF- α 阻害薬投与後に寛解を達成した症例では、投与を中止しても寛解が維持される症例があることが示されている^{20,21)}。B細胞表面抗原のCD20に対するキメラ型モノクローナル抗体であるリツキシマブ(rituximab：RTX)は、わが国では未承認であるが海外では承認されている²²⁾。既存の分子標的治療薬が無効な場合や、MTX関連リンパ増殖性疾患の症例には望ましい可能性がある。

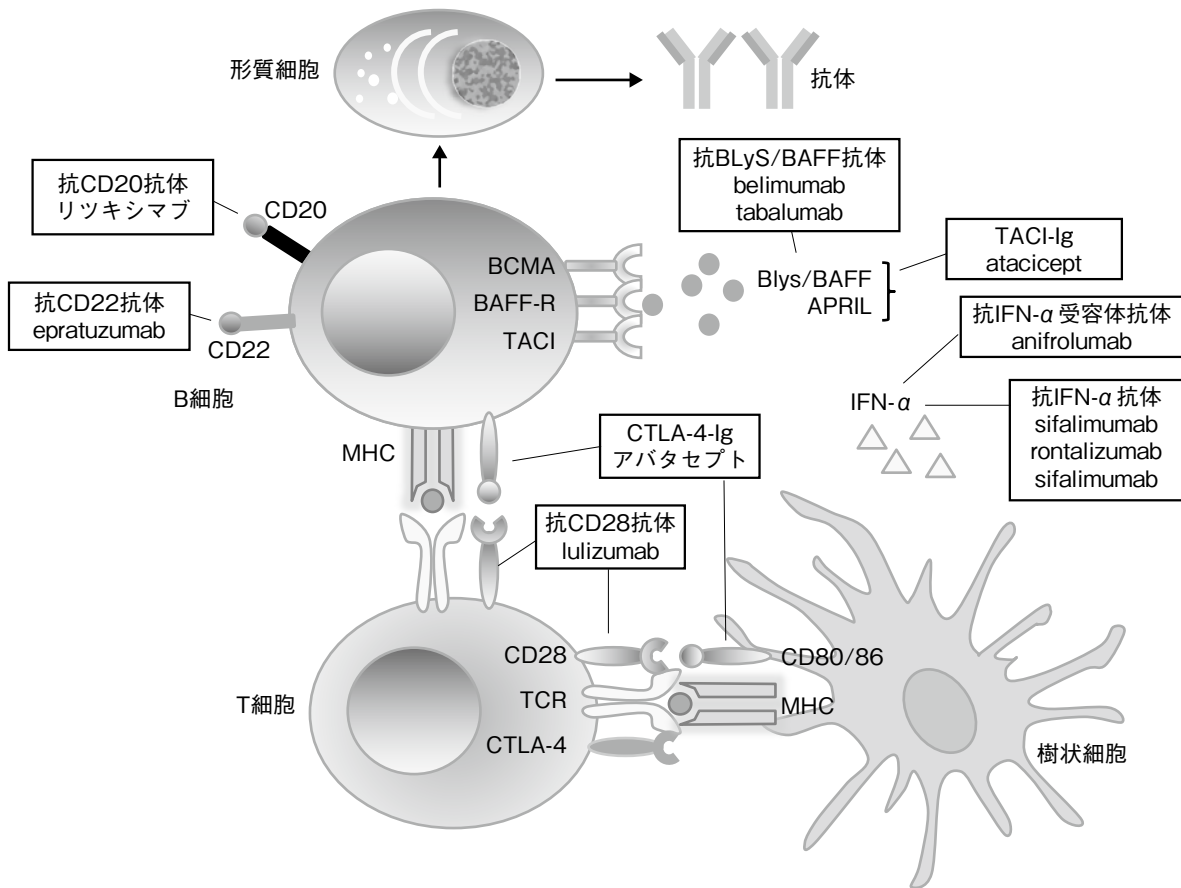


図2 SLE治療の候補となる標的分子と生物学的製剤
(文献56, 57を参考に改変)

生物学的製剤はグロブリンをベースにした分子量の大きい製剤であるため、投与経路が点滴静注または皮下注射となるが、JAK阻害薬トファシチニブ(tofacitinib: TOF)は低分子化合物で、内服可能な分子標的薬である。JAK1, JAK2, JAK3, TYK2を阻害するが、特にJAK1, JAK3への強い阻害作用を持つ。IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21などをリガンドとするサイトカイン受容体にはこれらのJAKの組み合わせによる二量体が会合しており、TOFにより細胞内シグナル伝達が遮断することで、リンパ球活性化やサイトカイン産生を抑制する²³⁾。TOFは関節リウマチの活動性抑制効果を認め²⁴⁾、主に生物学的製剤抵抗例への選択肢として使用され始めている。TOFに続くJAK阻害薬の開発、治験も行われている。

近年、骨粗鬆症薬であるreceptor activator of NF- κ B ligand (RANKL)阻害薬デノスマブが新たな治療薬と考えられている。RANKLは破骨細胞前駆細胞から破骨細胞への分化や破骨細胞の活性化を制御し、関節リウマチの骨破壊に関与していることが示唆されている²⁵⁾。海外での第II相試験

では、関節リウマチの活動性への影響なく骨破壊の進行を抑制し²⁶⁾、国内での第II相試験でも同様に骨破壊抑制効果を認めた²⁷⁾。

全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)

SLEを引き起こす免疫異常に多彩な免疫担当細胞が関与しているなかで、病原性自己抗体産生を行うB細胞を標的とした生物学的製剤が脚光を浴びている²⁸⁾(図2)。B細胞除去療法としてのRTXの有効性が検討され、既存の治療に抵抗性で、ループス腎炎を含む活動性SLEに対するRTXの有効性を示した観察研究が報告された^{29~31)}。しかしながら、2つの無作為化プラセボ対照試験で対照群と比較して有意差のある有効性を示すことができず、SLEへの承認が閉ざされている^{32,33)}。EXPLORER試験は中枢神経や腎機能低下など重度の臓器障害を除外した活動性のあるSLEを対象に、また、LUNAR試験は活動性のあるIII型または

IV型のループス腎炎を対象にして、高用量ステロイド薬にMMFなどの免疫抑制薬を併用したうえでRTX群、プラセボ群を比較したが、EXPLORER試験におけるBritish Isles Lupus Assessment Group (BILAG)による評価方法や、試験の検出力も含め、試験デザインの問題が考慮された。これ以降、患者数に制限がありheterogeneousな疾患であるSLEに対し、試験の検出力を高めるような患者選択、試験プロトコル、評価方法設定の重要性が認識されることとなった。2012年に相次いで発表されたACR, EULAR, 国際腎臓病予後改善委員会(KDIGO)によるループス腎炎診療ガイドラインでは、エビデンスレベルは高くないものの、標準治療であるシクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチルに抵抗性の増殖型ループス腎炎の治療選択肢としてRTXをあげている^{34~36)}。

新たなB細胞標的治療として、可溶性B lymphocyte stimulator (BLyS)/B cell-activation factor belonging to the TNF family (BAFF)に対するヒトIgG1モノクローナル抗体であるbelimumab (BLM)が後に続いた。BLySは単球、T細胞、樹状細胞などで産生され、B細胞表面の受容体(BCMA, BAFF-R, TACI)を介してB細胞の増殖、分化、生存を制御する³⁷⁾。SLEでは血清BLyS濃度が高いことが報告されている³⁸⁾。BLMの第III相試験(BLISS試験)では、評価方法にthe Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment version of the SLE Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI), BILAG, 医師の全般評価を組み合わせたSystemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI)を用い、ステロイド薬やシクロホスファミドを除く既存の免疫抑制薬に抵抗性の活動性SLE(重症のループス腎炎や中枢神経ループスを除外)を対象に行われた。主要評価項目である52週後のSRI反応率でBLM投与群はプラセボ群を有意に上回り、SLEへの有効性を示すことができた。BLM群ではステロイド薬減量効果や、低補体血症や抗dsDNA抗体価の高い改善率を認め、重篤な再燃率も低く、有害事象に有意差はなかった^{39~40)}。この結果をもって、米食品医薬品局は2011年に標準治療に抵抗性で疾患活動性を有する自己抗体陽性のSLEに対する治療薬として承認し、欧州連合でも承認された。BLISS試験における再燃リスク因子として、BILAGの腎、神経病変、血管炎カテゴリーを有する患者、抗dsDNA抗体高力価、低補体に加えBLyS濃度高値があげられている⁴¹⁾。尿所見異常を有する267例のPost-hoc解析では、有意差は出なかったが、プラセボ群よりBLM群で蛋白尿減少傾向があった⁴²⁾。BLMは血清学的な活動性を含めたSLEの活動性を低下させるが、現時点で

はループス腎炎や中枢神経ループスを有する患者への有効性は十分に検証されておらず、どのような臓器病変を有する症例に適しているのか、また、SLEの治療戦略において寛解導入期または寛解維持期にどのように使用していくのかなど不明な点が多い。わが国でもSLEに対し、BLMの点滴静注製剤、皮下注製剤ともに第III相試験が行われている。

SLEに対し、さまざまな分子を標的とした生物学的製剤の治験が行われているが、必ずしも有効性を示すものばかりではない。抗BLyS抗体であるtabalumabは、第III相試験において主要評価項目SRI-5で有意差を示せず⁴³⁾、B細胞上のCD22に対するモノクローナル抗体であるepratuzumabは、第II相試験で有効性が示唆されたが⁴⁴⁾、第III相試験では示すことができなかった。米国での重症でないSLEに対するABTの第II相試験では、主要・副次評価項目ともに有意な有効性を示せなかった⁴⁵⁾。III型・IV型ループス腎炎に対し、PSL+MMFに併用してABT 30mg/kg群、10mg/kg群、プラセボ群を比較した第II/III相試験では、寛解率や寛解達成までの時間に有意差はなかったが、ABT群でネフローゼ症例での蛋白尿減少効果や抗DNA抗体、補体価の改善効果が高かった⁴⁶⁾。わが国も参加したループス腎炎に対するABTの第III相試験が行われている。また、抗CD28抗体lulizumab pegolの第II相試験、BLyS/APRILを阻害するTACI-Ig融合蛋白ataceptの第II相試験も行われている。一方、SLEではI型IFN誘導遺伝子の発現が亢進しており、病態の中心的役割を果たしている可能性が考えられる⁴⁷⁾。ヒト抗IFN- α 抗体sifalimumabは海外での第II相試験で有効性が示唆され、わが国でも第II相試験中であるが、ヒト化抗IFN- α 抗体rontalizumabは第II相試験で有効性を示せなかった^{48,49)}。ヒト抗I型IFN受容体抗体anifrolumabは第III相試験が行われている。

その他の膠原病

関節リウマチ、SLE以外の膠原病に対しても、生物学的製剤治療の試みがなされている。全身性強皮症に対しては、TCZにより皮膚硬化の改善や関節可動域の改善を認めたという症例報告や、強皮症に伴う関節炎の活動性抑制効果を認めたという観察研究がある^{50~52)}。2015年EULARでは、TCZの第II相試験で皮膚硬化に対し持続的な改善傾向がみられたことが発表され、現在、国際共同で第III相試験が行われている。

既存治療に抵抗性の難治性多発筋炎/皮膚筋炎に対して

は RTX の効果が検証されており、RTX を治療初期に投与した群と 8 週後に投与した群の改善までの期間を比較した RIM 試験では、両群間で改善時間に差はなかったが、全体の 83% の症例で有効性を認め、既存治療抵抗例への治療選択の可能性を残した⁵³⁾。この試験では、抗 aminoacyl-transfer RNA synthetases 抗体や抗 Mi-2 抗体陽性、疾患ダメージに対する医師全般評価の低値、若年性皮膚筋炎が RTX 反応性の予測因子であった⁵⁴⁾。

おわりに

膠原病は慢性経過をとる全身性疾患であり、臓器予後や生命予後に影響を与える難治性疾患であるが、遺伝的要因に環境因子が関与して複雑な免疫システム異常をきたすために治療の進歩が困難であった。病態解明の進歩に伴い、分子標的治療による新たなステージに移行したが、臨床応用までの過程において、疾患治療に有効な治療標的分子の探索の重要性だけでなく、創薬における最適な分子設計の必要性や、治療効果の検出に適した試験デザインの設定の重要性が認識される。そのうえで、現在も新規治療薬の開発、治験が行われており、関節リウマチに続いて膠原病治療のパラダイムシフトがもたらされることが期待される。

利益相反自己申告：アステラス製薬(奨学寄付金)

文 献

- Bendtsen K, Geborek P, Svenson M, Larsson L, Kapetanovic MC, Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheumatol* 2006 ; 54 : 3782-3789.
- van Schouwenburg PA, van de Stadt LA, de Jong RN, van Buren EE, Kruithof S, de Groot E, Hart M, van Ham SM, Rispens T, Aarden L, Wolbink GJ, Wouters D. Adalimumab elicits a restricted anti-idiotypic antibody response in autoimmune patients resulting in functional neutralisation. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 104-109.
- Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D ; 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.
- Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D ; GO-MONO study group. Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying antirheumatic drugs : results of the phase 2/3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 1488-1495.
- Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Sakamaki Y, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate : the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol* 2014 ; 24 : 715-724.
- Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Iwai K, Sakamaki Y, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis : the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol* 2014 ; 24 : 552-560.
- Davis PM, Abraham R, Xu L, Nadler SG, Suchard SJ. Abatacept binds to the Fc receptor CD64 but does not mediate complement-dependent cytotoxicity or antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Rheumatol* 2007 ; 34 : 2204-2210.
- Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, Maldonado M, Fleischmann R. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis : findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheumatol* 2013 ; 65 : 28-38.
- Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, Klearman M, Musselman D, Agarwal S, Green J, Kavanaugh A ; ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA) : a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013 ; 381 : 1541-1550.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics : a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; 2 : CD008794.
- Yun H, Xie F1, Delzell E, Levitan E1, Chen L, Lewis JD, Saag KG, Beukelman T, Winthrop KL, Baddley JW, Curtis JR. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in medicare. *Arthritis Rheumatol* 2016 ; 68 : 56-66.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of

- rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016 ; 68 : 1–26.
13. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgerit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs : 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014 ; 73 : 492–509.
 14. Kochi Y, Suzuki A, Yamamoto K. Genetic basis of rheumatoid arthritis : a current review. *Biochem Biophys Res Commun* 2014 ; 452 : 254–262.
 15. Scarsi M, Paolini L, Ricotta D, Pedrini A, Piantoni S, Caimi L, Tincani A, Airò P. Abatacept reduces levels of switched memory B cells, autoantibodies, and immunoglobulins in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2014 ; 41 : 666–672.
 16. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt ME, Connolly SE, Johnsen A, Zhu J, Maldonado MA, Patel S, Robinson WH. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab : 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2016 ; 75 : 709–714.
 17. 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.
 18. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida S, Akama H, Kupper H, Arora V, Tanaka Y. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis : the HOPEFUL 1 study. *Ann Rheum Dis* 2014 ; 73 : 536–543.
 19. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamani-shi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2016 ; 75 : 75–83.
 20. 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.
 21. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, Nakano K, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamura F, Saito K. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis : 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* 2015 ; 74 : 389–395.
 22. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hesse 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 Rheumatol* 2006 ; 54 : 2793–2806.
 23. Tanaka Y, Yamaoka K. JAK inhibitor tofacitinib for treating rheumatoid arthritis : from basic to clinical. *Mod Rheumatol* 2013 ; 23 : 415–424.
 24. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, Cardiel MH, Cohen S, Nash P, Song YW, Tegzová D, Wyman BT, Gruben D, Benda B, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Bradley JD, Connell CA ; ORAL Scan Investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate : twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheumatol* 2013 ; 65 : 559–570.
 25. Schett G, Gravallese E. Bone erosion in rheumatoid arthritis : mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2012 ; 8 : 656–664.
 26. 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 Rheumatol* 2008 ; 58 : 1299–309.
 27. Takeuchi T, Tanaka Y, Ishiguro N, Yamanaka H, Yoneda T, Ohira T, Okubo N, Genant HK, van der Heijde D. 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* 2015. pii : annrheumdis-2015-208052 [Epub ahead of print].
 28. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 929–939.
 29. Jonsdottir T, Gunnarsson I, Mourao AF, Lu TY, van Vollenhoven RF, Isenberg D. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B cell depletion : pooled data from two cohorts. *Rheumatology (Oxford)* 2010 ; 49 : 1502–1504.
 30. Ramos-Casals M, Diaz-Lagares C, Soto-Cardenas MJ, Brito-Zeron P, Cuadrado MJ, Sanna G, Bertolaccini L, Khamashta MA. Rituximab therapy in lupus nephritis : current clinical evidence. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011 ; 40 : 159–169.
 31. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe

- B, Bonnet C, Cacoub P, Cantagrel A, de Bandt M, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus : results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheumatol* 2010 ; 62 : 2458-2466.
32. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, Utset TO, Gordon C, Isenberg DA, Hsieh HJ, Zhang D, Brunetta PG. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus : the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheumatol* 2010 ; 62 : 222-233.
33. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuga R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G ; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis : the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheumatol* 2012 ; 64 : 1215-1226.
34. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, Karpouzas GA, Merrill JT, Wallace DJ, Yazdany J, Ramsey-Goldman R, Singh K, Khalighi M, Choi SI, Gogia M, Kafaja S, Kamgar M, Lau C, Martin WJ, Parikh S, Peng J, Rastogi A, Chen W, Grossman JM ; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012 ; 64 : 797-808.
35. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, Boletis J, Cervera R, Dörner T, Doria A, Ferrario F, Floege J, Houssiau FA, Ioannidis JP, Isenberg DA, Kallenberg CG, Lightstone L, Marks SD, Martini A, Moroni G, Neumann I, Praga M, Schneider M, Starra A, Tesar V, Vasconcelos C, van Vollenhoven RF, Zakharova H, Haubitz M, Gordon C, Jayne D, Boumpas DT ; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 1771-1782.
36. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Chapter 12 : Lupus nephritis. *Kidney Int* 2012 ; 2(Suppl) : 221-232.
37. Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1066-1073.
38. Morel J, Roubille C, Planelles L, Rocha C, Fernandez L, Lukas C, Hahne M, Combe B. Serum levels of tumour necrosis factor family members a proliferation-inducing ligand (APRIL) and B lymphocyte stimulator (BLyS) are inversely correlated in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 997-1002.
39. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, León MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, Petri MA ; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus : a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011 ; 377 : 721-731.
40. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, Sanchez-Guerrero J, Schwarting A, Merrill JT, Chatham WW, Stohl W, Ginzler EM, Hough DR, Zhong ZJ, Freimuth W, van Vollenhoven RF ; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2011 ; 63 : 3918-3930.
41. Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, Levy RA, Navarra SV, Cervera R, Zhong ZJ, Freimuth WW ; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares : data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials. *Arthritis Rheumatol* 2013 ; 65 : 2143-53.
42. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, D'Cruz DP, Askanase A, Roth DA, Zhong ZJ, Cooper S, Freimuth WW, Ginzler EM ; BLISS-52 and -76 Study Groups. Effect of belimumab treatment on renal outcomes : results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus* 2013 ; 22 : 63-72.
43. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, Tanaka Y, Urowitz MB, Hoffman RW, Morgan-Cox M, Iikuni N, Silk M, Wallace DJ. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus : results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2016 ; 75 : 323-331.
44. Wallace DJ, Kalunian K, Petri MA, Strand V, Houssiau FA, Pike M, Kilgallen B, Bongardt S, Barry A, Kelley L, Gordon C. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus : results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2014 ; 73 : 183-190.
45. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, Chalmers A, D'Cruz D, Wallace DJ, Bae SC, Sigal L, Becker JC, Kelly S, Raghupathi K, Li T, Peng Y, Kinaszczuk M, Nash P. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus : results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 3077-3087.
46. Furie R, Nicholls K, Cheng TT, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen SL, Hillson JL, Meadows-Shropshire S, Kinaszczuk M, Merrill JT. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis : a twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol* 2014 ; 66 : 379-389.
47. Crow MK. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J Immunol* 2014 ; 192 : 5459-5468.
48. Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Furie R, Kalunian K, Illei GG, Drappa J, Wang L, Greth W ; CD1067 study investigators. Sifalimumab, an anti-interferon- α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus : a randomised,

- double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2016. pii : annrheumdis-2015-208562. [Epub ahead of print]
49. Kalunian KC, Merrill JT, Maciuga R, McBride JM, Townsend MJ, Wei X, Davis JC Jr, Kennedy WP. A Phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMAB interferon- α) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE). *Ann Rheum Dis* 2016 ; 75 : 196–202.
 50. Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, Kitaba S, Kawai M, Hirano T, Arimitsu J, Narazaki M, Hagihara K, Ogata A, Katayama I, Kawase I, Kishimoto T, Tanaka T. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2010 ; 49 : 2408–2412
 51. Shima Y, Hosen N, Hirano T, Arimitsu J, Nishida S, Hagihara K, Narazaki M, Ogata A, Tanaka T, Kishimoto T, Kumanogoh. A Expansion of range of joint motion following treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2015 ; 25 : 134–137.
 52. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, Maurer B, Riemekasten G, Leturcq T, Pellerito R, Von Mühlen CA, Vacca A, Airo P, Bartoli F, Fiori G, Bokarewa M, Riccieri V, Becker M, Avouac J, Müller-Ladner U, Distler O, Allanore Y ; EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research group). Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept : a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 1217–1220.
 53. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, Barohn RJ, Feldman BM, Harris-Love MO, Koontz DC, Fertig N, Kelley SS, Pryber SL, Miller FW, Rockette HE ; RIM Study Group. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis : a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheumatol* 2013 ; 65 : 314–324.
 54. Aggarwal R, Bandos A, Reed AM, Ascherman DP, Barohn RJ, Feldman BM, Miller FW, Rider LG, Harris-Love MO, Levesque MC ; RIM Study Group, Oddis CV. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheumatol* 2014 ; 66 : 740–749.
 55. Ronald F. van Vollenhoven. Unresolved issues in biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011 ; 7 : 205–215.
 56. Chan TM. Treatment of severe lupus nephritis : the new horizon. *Nat Rev Nephrol* 2015 ; 11 : 46–61.
 57. Xiong W, Lahita RG. Pragmatic approaches to therapy for systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2014 ; 10 : 97–107.