

· 综 述 ·

## IL-6: TNF- $\alpha$ 之后的类风湿关节炎治疗关键靶点

李岩异, 张卫婷

华北制药金坦生物技术股份有限公司, 河北 石家庄 050010

李岩异, 张卫婷. IL-6:TNF- $\alpha$  之后的类风湿关节炎治疗关键靶点. 生物工程学报, 2017, 33(1): 36-43.

Li YY, Zhang WT. IL-6: the next key target for rheumatoid arthritis after TNF- $\alpha$ . Chin J Biotech, 2017, 33(1): 36-43.

**摘 要:** IL-6 是一种重要的细胞因子, 在类风湿关节炎发病过程中发挥重要作用。本文对已上市的 IL-6 受体单克隆抗体 tocilizumab 对类风湿关节炎的临床疗效和安全性进行了总结, 并和 TNF- $\alpha$  阻断药物进行了对比, 证明 tocilizumab 在药物疗效和副作用方面与 TNF- $\alpha$  阻断药物相比各有优劣。另外也对在研的 IL-6 通路阻断单抗的临床试验结果进行了总结。结合本中心近年的研究和总结, IL-6 是继 TNF- $\alpha$  之后的另一个重要的类风湿关节炎治疗关键靶点, 该类药物的上市为以后类风湿关节炎的个性化治疗提供了更多的选择。

**关键词:** IL-6, 单克隆抗体, 类风湿关节炎

## IL-6: the next key target for rheumatoid arthritis after TNF- $\alpha$

Yanyi Li, and Weiting Zhang

North China Pharmaceutical Group Corporation Genetech Biotechnology Co. Ltd., Shijiazhuang 050010, Hebei, China

**Abstract:** IL-6 is an important cytokine that plays an important role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. We summarized the clinical efficacy and safety of tocilizumab, the IL-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis, and compared tocilizumab with TNF- $\alpha$  blocking mAbs. The efficiency of tocilizumab is equivalent to that of TNF- $\alpha$  blockers, and each of the drugs has its advantages and disadvantages. We also summarized the clinical trials of the mAbs blocking IL-6 pathway in development. According to the results of recent studies by several research teams including our research group, IL-6 is another key target for the treatment of rheumatoid arthritis after TNF- $\alpha$ . The listing of the IL-6 blockers provides more choices for personalized treatment of rheumatoid arthritis in the future.

**Keywords:** IL-6, monoclonal antibodies, rheumatoid arthritis

**Received:** June 20, 2016; **Accepted:** October 31, 2016

**Corresponding author:** Weiting Zhang. Tel/Fax: +86-311-85380642; E-mail: weitingzh@163.com

本世纪之前, 类风湿关节炎治疗药物主要是小分子非甾类抗炎药 (Non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs) 和合成类风湿缓解药物 (Disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)。随着生物制药的迅猛发展, 21 世纪初大分子类风湿缓解药物 (bDMARDs) 的上市才改变了这一状况。TNF- $\alpha$  是目前已上市的 bDMARDs 主要靶点。TNF- $\alpha$  阻断药物与 MTX (Methotrexate, 甲氨碟呤) 联用对于 MTX 响应不足的类风湿关节炎病人有很好的疗效, 大约有 20%–50% 的类风湿关节炎病人在联用 6 个月内达到了临床缓解的效果<sup>[1–2]</sup>。然而还有一大部分人对于 TNF- $\alpha$  阻断药物响应不足或长期使用后效果下降, 副作用增强。这就需要一些针对其他靶点的药物进行替代治疗<sup>[3]</sup>。

IL-6 是一种重要的多效性细胞因子, 由体内多种细胞分泌。它是一种糖蛋白, 分子量约为 21–28 kDa, 包含 4 个螺旋-环结构。IL-6 可与 IL-6R 特异结合。IL-6 受体有 2 种形式: 膜结合受体 (mIL-6R) 和可溶性受体 (sIL-6R)<sup>[4]</sup>。IL-6 与 IL-6R (包括 mIL-6R 和 sIL-6R) 结合后, 形成 IL-6/IL-6R 复合体, 与 gp130 结合, 启动下游包括 JAK/STAT、ERK 和 PI3K 在内的 IL-6 信号通路。IL-6 有 3 个不同的受体结合位点, 分别被命名为 “site 1”、“site 2” 和 “site 3”。其中 “site 1” 主要负责与 IL-6R 结合; “site 2” 结合在 gp130 的 2 号结构域和 3 号结构域交界的区域; “site 3” 结合在 gp130 的 1 号结构域或 Ig-like 结构域上<sup>[5]</sup>。

IL-6 也是类风湿性关节炎的关键细胞因子, 它对类风湿关节炎的主要致病作用包括促进炎症相关的 B 细胞和 Th17 细胞的分化以及急性期蛋白的合成; 诱导破骨细胞分化, 造成关节损

伤; 与 IL-1 共同诱导基质金属蛋白酶 (MMPs) 的产生, 破坏关节软骨等<sup>[6–8]</sup>。类风湿性关节炎病人的血清中的 IL-6 水平高于正常水平, 而利用 DMARDs 治疗后, 血清 IL-6 水平明显降低, 这证明血清 IL-6 水平与疾病活跃程度是相关的<sup>[9]</sup>。当类风湿关节炎病人接受 IL-6 受体 (IL-6R) 的单克隆抗体药物 tocilizumab (ACTEMRA, Roche) 治疗后, 病情得到明显缓解, 更进一步证明了 IL-6 在类风湿关节炎中的重要作用<sup>[10]</sup>。

## 1 IL-6 通路抑制药物的临床应用

tocilizumab 是第 1 个针对 IL-6R 靶点的抗类风湿关节炎单抗药物, 也是目前唯一一个单独使用疗效优于甲氨碟呤的抗类风湿关节炎生物药物。tocilizumab 于 2009 年上市, 主要应用于对传统 DMARD 和 TNF- $\alpha$  阻断药物响应不足或由于长期使用产生抗药性的病人。

tocilizumab 在上市前共进行了 7 项针对类风湿性关节炎的 III 期临床试验, 分别验证了单独使用 tocilizumab 以及与其他 DMARD 联用时对类风湿性关节炎的治疗效果。结果显示单独使用 tocilizumab 治疗 24 周后可显著改善 TNF- $\alpha$  抑制药物和 MTX 不敏感患者的病情, 8 mg/kg tocilizumab 组 ACR20 (ACR20、ACR50、ACR70 均为美国风湿病学会 (ACR) 疗效评价指标), 详见参考文献<sup>[11]</sup> 响应率达到 70%–80%, 而 MTX 对照组的响应率只有 25%–53%<sup>[12–13]</sup>。8 mg/kg tocilizumab 与 MTX 联用 24 周后, TNF- $\alpha$  阻断药物和 MTX 不敏感患者的 ACR20 响应率分别为 50% 和 59%, MTX 对照组的 ACR20 响应率仅为 10% 和 26%<sup>[14–15]</sup>。8 mg/kg tocilizumab 与 MTX 联用 52 周后, MTX 响应不足患者的

ACR20 响应率为 56% ,而 MTX 对照组的 ACR20 响应率仅为 25%<sup>[16]</sup>。

在完成 III 期试验之后,罗氏公司又进行了一系列的针对类风湿关节炎的 IIIb 和 IV 期临床试验。一项涉及 MTX 不敏感患者的名为 ACT-RAY 的临床试验表明,用药 24 周后,单用 tocilizumab 组以及 tocilizumab+MTX 组的 ACR20、ACR50 和 ACR70 的响应率分别为 70% vs 72%、40% vs 46%和 25% vs 25%,表明单用 tocilizumab 和 tocilizumab+MTX 联用的疗效相当<sup>[17]</sup>。另外一项临床试验表明,分别单用 tocilizumab 和 adalimumab 的 ACR20、ACR50 和 ACR70 的响应率分别为 65% vs 49%、33% vs 18%和 47% vs 28%,证明单用 tocilizumab 的疗效明显好于单用 adalimumab<sup>[18]</sup>。

目前在日本, tocilizumab 已被作为一线生物药物,广泛应用于对 MTX 和 sDMARD 响应不足的类风湿关节炎病人<sup>[19]</sup>。欧洲风湿病防治联盟 (EULAR) 在 2013 年新出版的“有关使用合成及生物改善病情抗风湿药(DMARD)治疗类风湿关节炎 (RA) 的最新推荐意见”中进一步将 tocilizumab 推荐作为必需接受生物 DMARD 单药治疗患者的优先选择药物,将 tocilizumab 提升到了和 TNF- $\alpha$  阻断药物相同的地位<sup>[20]</sup>。tocilizumab 在类风湿治疗领域取得的巨大成功,更加推动了 IL-6 拮抗药物的研发进程。

## 2 在研 IL-6 抑制药物

目前在研的 IL-6 或 IL-6R 单抗主要有 sarilumab、sirukumab、bolokizumab 和 clazakizumab。

sarilumab 是由 Sanofi 和 Regeneron 共同开发的第 1 个以 IL-6R 为靶点的全人源单克隆抗

体 (tocilizumab 为人源化单克隆抗体),通过皮下注射给药,结合体内的 IL-6R,阻断其与 IL-6 分子的结合,从而抑制 IL-6 信号通路,达到缓解疾病的目的。Sanofi 和 Regeneron 于 2014 年 6 月 12 日联合发布的名为 SARIL-RA-MOBILITY 的关于 sarilumab 的最新 III 期临床数据显示, sarilumab 联用 MTX 对于那些对 MTX 响应不足的类风湿关节炎病人有显著疗效。1 197 位患者被随机分成 3 组 (150 mg sarilumab+MTX, 200 mg sarilumab+MTX, placebo+MTX, q2w), 试验达到了所有 3 项主要终点 ( $P<0.000 1$ )。150 mg、200 mg sarilumab 试验组 vs 对照组的各项指标分别为: 24 周的 ACR20 分别为 58%, 66% vs 33%; 16 周的 HAQ-DI (患者健康程度调查问卷,分数越高代表病情越严重) 分别为 -0.53, -0.55 vs -0.29; 52 周时 mTSS 为 0.90, 0.25, vs 2.78。感染是最常见副作用,且 sarilumab 治疗组的副作用明显高于对照组。严重感染发生比率分别为 150 mg 组, 2.6%; 200 mg 组, 4.0%; 对照组, 2.3%。今年 3 月份的最新数据结果显示,对于甲氨蝶呤不耐受或不适用的活动性类风湿性关节炎患者,皮下注射 sarilumab 可明显改善患者 DAS28-ESR (DAS28 为类风湿疾病活动程度评分, ESR 为红细胞沉降率,可作为判断炎症活动度的可靠指标)评分 ( $P<0.000 1$ ),且顺利达到 ACR20、ACR50 和 ACR70 等临床次级终点,有效改善身体机能 (HAQ-DI 变化值,  $P<0.01$ ),效果明显优于 adalimumab,且不良反应事件发生率与 adalimumab 相似。目前 FDA 已受理 sarilumab 的上市申请。

sirukumab 是由强生和葛兰素史克公司联合开发的针对 IL-6 的全人源单克隆抗体。目前正在进行 III 期临床试验,并计划在向 FDA 及

欧盟提交上市申请。Smolen 今年 4 月份发表了一项关于 sirukumab 治疗具有 MTX 治疗史的活动期类风湿关节炎患者的二期临床试验结果<sup>[21]</sup>。结果显示 100 mg sirukumab 组患者在治疗 12 周后 ACR50 为 26.7% ,而对照组仅为 3.3% ( $P=0.026$ ) ,达到了临床试验的主要终点。另外,治疗 12 周后两部分治疗组的 DAS28-CRP (CRP 为 C-反应蛋白,类风湿在活动期,血清 CRP 升高明显,是观察病情活动性的指标之一) 指标较对照组都有很大提高,对照组和实验组的不良反应率接近,无明显差异。强生公司于今年 6 月份刚刚发布的一项关于 sirukumab 治疗 DMARDs 效果不好的活动期类风湿关节炎患者的二期临床试验结果。结果显示给药 52 周后,50 mg 组 (4 周 1 次) 和 100 mg 组 (2 周 1 次) 的 SHS (Sharp-van der Heijde 评分,一项基于影像学的风湿关节炎评分标准) 得分分别为 0.50 和 0.46,与此同时,对照组的得分为 3.69。另外,50 mg 组和 100 mg 组的 ACR20 分别为 54.8%和 53.5% ,而对照组仅为 26.4% ( $P<0.001$ )。

olokizumab 是由 UCB 公司开发的针对 IL-6 的人源化单克隆抗体,其识别 IL-6 的“site 3”位点,从而阻止 IL-6 与 gp130 的结合,达到抑制 IL-6 通路的目的<sup>[22]</sup>。Genovese 等发表了一项旨在研究 olokizumab 对于 TNF 抑制剂治疗失败的类风湿关节炎病人的安全性和有效性研究的 II b 临床研究结果<sup>[23]</sup>。试验组为每 4 周分别皮下注射 60、120 或 240 mg olokizumab。试验中治疗组与对照组都联用 MTX。结果显示 olokizumab 达到了其主要临床终点,治疗 12 周后 olokizumab 治疗组 DAS28-CRP 指标较对照组有非常显著的降低,其中 60 mg olokizumab 组  $P=0.0001$ ; 120 mg 和 240 mg olokizumab 组

均  $P<0.0001$ 。各个剂量的 olokizumab 治疗效果与 tocilizumab 均相似。该项临床的次要指标 ACR20 和 ACR50 也均达到 (ACR20: olokizumab 治疗组=32.5%–60.7%, 对照组=17.1%–29.9%; ACR50: olokizumab 治疗组=11.5%–33.2%, 对照组=1.3%–4.9%)。试验中未出现严重不良事件,不良事件发生率与其他同类药物类似,无明显差别。事实上也正因 olokizumab 的临床效果与不良反应均与 tocilizumab 相似,而后者也同样为 IL-6R 人源化单克隆抗体,UCB 认为其开发前景有限,因此将 olokizumab 对外授权给了俄罗斯的 R-Phram 公司。2015 年底 R-Phram 公司宣布将于今年进行 olokizumab 的 III 期临床试验。

clazakizumab 是百美时施贵宝公司在研的抗类风湿新药,治疗靶点为 IL-6,为人源化单克隆抗体。施贵宝公司 2013 年美国风湿病协会年会上公布了 clazakizumab 的 II b 临床数据,结果令人鼓舞。试验比较了每月皮下注射 25–200 mg clazakizumab,单独使用或联合 MTX 与单独使用 MTX 对中重度类风湿患者的治疗效果,并同时以 adalimumab 作为对比。结果表明治疗 12 周后,所有剂量的 clazakizumab,无论单独还是联合 MTX,治疗效果都较单用 MTX 有明显提高,达到主要终点 (ACR20),虽然其并不存在量效关系。这项结果同时证明了其疗效与 adalimumab 相当 (clazakizumab+MTX: 55.0%–78.0%; adalimumab+MTX, 76.3%)。其关键次要重点,24 周时 ACR70 较 adalimumab 略有提高 (clazakizumab+MTX: 27.1%–38.3%; adalimumab+MTX, 18.6%)。所有试验组的不良反应率没有差别,最常见不良反应为注射反应。严重不良反应主要为恶性感染,发生率与 adalimumab 相当。

### 3 IL-6 通路抑制药物与 TNF 抑制药物的比较

对现有临床结果进行综合比较发现, IL-6 通路抑制剂, 包括已上市的 tocilizumab 和在研品种, 无论其靶点是 IL-6, 还是 IL-6R, 其临床效果相当, 且不良反应率也没有明显差异。正如上文提到的, 有许多病人对 TNF 抑制药物响应不足或长期使用后效果下降。tocilizumab 的多项 III 期临床试验表明 TNF 抑制药物响应不足或治疗效果下降的病人使用 tocilizumab 可得到良好的治疗效果<sup>[15,24-25]</sup>, 事实上, FDA 最初批准的 tocilizumab 的应用也正基于此。同时, olokizumab 临床试验也表明其可显著提高 TNF- $\alpha$  阻断药物响应不足患者的生活质量<sup>[23]</sup>。以上结果都证明, IL-6 抑制药物可以在一定程度上弥补 TNF- $\alpha$  阻断药物的不足。综合两类药物临床结果表明, TNF- $\alpha$  阻断药物和 IL-6 抑制药物在与 MTX 联用时疗效相当。然而 MTX 作为类风湿关节炎的一线用药, 虽具有疗效明确、安全性良好等优点、然而仍有部分类风湿关节炎病人对 MTX 表现出不耐受, 如禁忌症、以及合并用药禁忌等, 同时还有部分病人响应不足。最近关于 tocilizumab 的一项临床研究表明, 对于 MTX 响应不足的病人来说, 单独使用 tocilizumab 的效果明显优于 adalimumab, 这也直接将 tocilizumab 的地位提升到了和 TNF- $\alpha$  阻断药物相同的地位, 作为 MTX 响应不足的类风湿关节炎病人的一线药物使用<sup>[20]</sup>。除了上述优点之外, 与 TNF- $\alpha$  阻断药物相比, tocilizumab 对全身型幼年特发性关节炎疗效更为显著<sup>[26-27]</sup>; 另外, 也有临床试验表明 tocilizumab 可以清除 RA 引起的淀粉样病变<sup>[28-29]</sup>。

在药物安全性方面, 与 TNF 抑制药物相比,

由于 IL-6 抑制药物上市时间还很短, 因此其长期安全性数据积累还不多。Koike 等统计了全日本在 2008 年 4 月到 2010 年 8 月间所有接受 tocilizumab 治疗的类风湿性关节炎患者用药 28 周后的药物安全数据, 该项统计共涉及 7 901 名患者。其中整体不良事件发生率为 43.89%, 严重不良事件发生率为 9.64%<sup>[30]</sup>。感染是 tocilizumab 最常见的不良事件, 发生概率为 11.06%, 严重不良事件概率为 3.77%。其他严重不良事件还包括肺结核 (0.05%), 皮肤感染 (0.89%), 恶性肿瘤 (0.48%) 和消化道穿孔 (0.16%) 等。与 TNF 抑制药物相比, tocilizumab 组的输液和注射反应、淋巴瘤、严重感染和肺结核发生概率与 TNF- $\alpha$  阻断药物相当。但二者之间也存在一定差异, 如 tocilizumab 治疗后会出现一定概率的消化道穿孔 (1.9-2.8/1 000 PYs), 而这在 TNF- $\alpha$  阻断药物治疗中的发生概率明显较低 (1.3/1 000 PYs)<sup>[31]</sup>, 因此有憩室炎病史的患者最好不要使用 tocilizumab。虽然 TNF- $\alpha$  阻断药物可以用来治疗银屑病、红斑狼疮等免疫疾病, 然而在使用 TNF- $\alpha$  阻断药物治疗类风湿关节炎过程中, 会出现一些银屑病、红斑狼疮等不良反应病例, 具体原因还不清楚<sup>[32]</sup>。而这种情况在 tocilizumab 治疗中并未见报道。另外, 其他一些不良反应, 如心血管病变等不良反应发生率也有一定差异。

关于 tocilizumab 的药物留存率的报道并不多, 日本大阪大学的研究表明 tocilizumab、infliximab、etanercept 和 adalimumab 的 1 年药物继续使用率分别为 89%、73%、86%和 78%; 2.5 年药物继续使用率分别为 79%、47%、78%和 55%, 其中 tocilizumab 和 etanercept 的药物留存率明显高于 infliximab 和 adalimumab<sup>[33]</sup>。tocilizumab 的停药原因主要是药物副作用, 而

infliximab 和 adalimumab 的停药原因主要是临床疗效的原因。而龟田学院的 Cohort of Arthritis Biologic Users 的研究表明 tocilizumab 和 infliximab、etanercept 和 adalimumab 的药物安全性及留存率均无明显差异<sup>[34]</sup>。

然而, 随着以后的 IL-6 抑制药物的陆续上市, 也为我们带来了一系列新的问题。例如, IL-6 和 IL-6R 抑制药物在疗效上究竟有没有差别? 当患者使用一种 IL-6 抑制药物失效后, 换用其他同类药物是否有效? 还是需要换用其他药物, 如 TNF- $\alpha$  阻断药物等。这些都需要后期进一步研究。

#### 4 展望

总之, TNF- $\alpha$  阻断药物作为目前类风湿性关节炎治疗市场的主力军, 其药物研发已进入尴尬境地。高额的利润加上专利到期的临近, 越来越多的仿制药相继出现, 仅 adalimumab 一个药物, 2012 年在国内申请临床的医药公司有 2 家, 2013 年有 7 家。而就在 2016 年 9 月 27 日, FDA 刚刚批准了 Amgen 的 adalimumab 生物类似物——Amjevita。而 IL-6 通路抑制药物作为一类类风湿领域新兴药物, 其疗效并不逊色于 TNF- $\alpha$  阻断药物, 而且在某些方面甚至还有超越, 另外药物不良反应方面与 TNF- $\alpha$  阻断药物相比也是各有优劣。因此, 我们可以预见 IL-6 通路抑制药物将在未来的类风湿关节炎治疗领域发挥关键作用, 为将来类风湿关节炎的个性化医疗提供更多选择。

#### REFERENCES

- [1] Tanaka Y. Intensive treatment and treatment holiday of TNF-inhibitors in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2012, 24(3): 319–326.
- [2] Tanaka Y. Next stage of RA treatment: is TNF inhibitor-free remission a possible treatment goal? *Ann Rheum Dis*, 2013, 72 Suppl 2: ii124–ii127.
- [3] Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*, 2015, 16(5): 448–457.
- [4] Rose-John S, Scheller J, Elson G, et al. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol*, 2006, 80(2): 227–236.
- [5] Jones SA, Scheller J, Rose-John S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest*, 2011, 121(9): 3375–3383.
- [6] Yoshida Y, Tanaka T. Interleukin 6 and rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 698313.
- [7] Hashizume M, Mihara M. The roles of interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis*, 2011, 2011: 765624.
- [8] Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8 Suppl 2: S3.
- [9] Madhok R, Crilly A, Watson J, et al. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis*, 1993, 52(3): 232–234.
- [10] Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, et al. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*, 2014, 24(1): 17–25.
- [11] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. The American college of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum*, 1993, 36(6): 729–740.
- [12] Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(1): 88–96.
- [13] Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al.

- 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(1): 12–19.
- [14] Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*, 2008, 371(9617): 987–997.
- [15] Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(11): 1516–1523.
- [16] Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(3): 609–621.
- [17] Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(1): 43–50.
- [18] Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*, 2013, 381(9877): 1541–1550.
- [19] Kaneko A. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: efficacy, safety and its place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*, 2013, 4(1): 15–21.
- [20] Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(3): 492–509.
- [21] Smolen JS, Weinblatt ME, Sheng SH, et al. Sirukumab, a human anti-interleukin-6 monoclonal antibody: a randomised, 2-part (proof-of-concept and dose-finding), phase II study in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(9): 1616–1625.
- [22] Shaw S, Bourne T, Meier C, et al. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs*, 2014, 6(3): 774–782.
- [23] Genovese MC, Fleischmann R, Furst D, et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: outcomes of a randomised phase IIb study. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(9): 1607–1615.
- [24] Strand V, Burmester GR, Ogale S, et al. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. *Rheumatology*, 2012, 51(10): 1860–1869.
- [25] Tanaka Y, Takeuchi T, Amano K, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibitor, tocilizumab, in preventing joint destruction in patients with rheumatoid arthritis showing inadequate response to TNF inhibitors. *Mod Rheumatol*, 2014, 24(3): 399–404.
- [26] Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*, 2008, 371(9617): 998–1006.
- [27] Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis

- with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(4): 627–628.
- [28] Miyagawa I, Nakayamada S, Saito K, et al. Study on the safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, in patients with rheumatoid arthritis complicated with AA amyloidosis. *Mod Rheumatol*, 2014, 24(3): 405–409.
- [29] Nishida S, Hagihara K, Shima Y, et al. Rapid improvement of AA amyloidosis with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody treatment. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(7): 1235–1236.
- [30] Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(12): 2148–2151.
- [31] Gout T, Östör AJK, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*, 2011, 30(11): 1471–1474.
- [32] Hadam J, Aoun E, Clarke K, et al. Managing risks of TNF inhibitors: an update for the internist. *Cleve Clin J Med*, 2014, 81(2): 115–127.
- [33] Hishitani Y, Ogata A, Shima Y, et al. Retention of tocilizumab and anti-tumour necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 2013, 42(4): 253–259.
- [34] Yoshida K, Tokuda Y, Oshikawa H, et al. An observational study of tocilizumab and TNF- $\alpha$ inhibitor use in a Japanese community hospital: different remission rates, similar drug survival and safety. *Rheumatology*, 2011, 50(11): 2093–2099.

(本文责编 陈宏宇)