

生物学的製剤多剤抵抗例の RA 患者の治療

国立病院機構九州医療センター 膠原病内科

末松 栄一

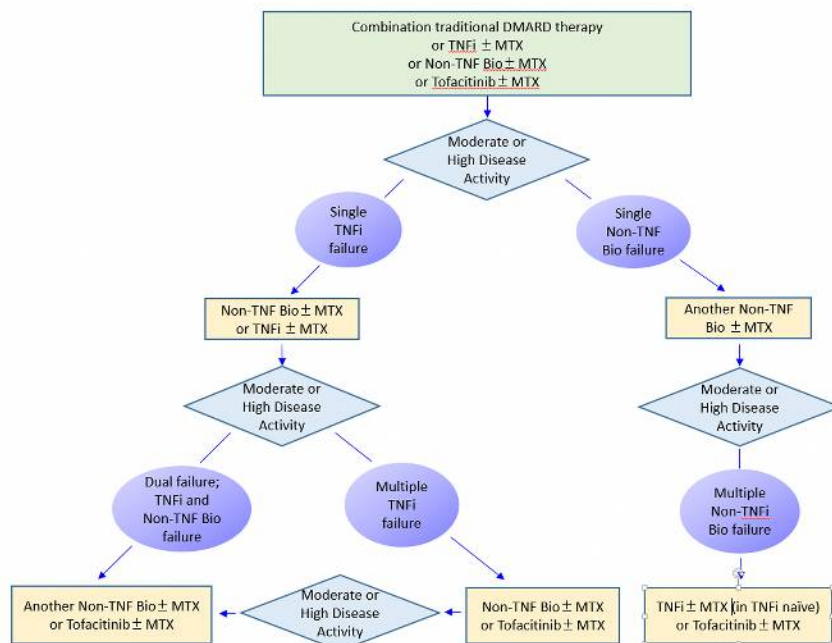
(2016 年 第 17 回博多リウマチセミナー)

1. はじめに

関節リウマチ(RA)に対する生物学的製剤は画期的成果を上げたが、治療抵抗性の患者がある一定の割合で存在し、結果的に 2 剤目、3 剤目の生物学的製剤を使用せざるをえない状況が少なくない。治療の指針として EULAR recommendation 2013, ACR recommendation 2012, 日本リウマチ学会の診療ガイドライン 2014 を参考にしながら、薬剤選択は主治医の判断となる。生物学的製剤の切り替えに関してはこれまで多くのコホート研究の結果が発表されている。しかし head to head の大規模な RCT 臨床試験はほとんどないのが現状である。従来はまず TNF 阻害剤から出発し、2 剤目として他の TNF 阻害剤か TCZ または ABT が使用され、3 剤目はすべての生物学的製剤が候補となっていたが、今回の ACR2015 治療 recommendation ではどの薬剤からスタートしても良い内容となっている。いずれにしても 3 剤目の生物学的製剤が無効である場合は、次の治療法の選択は難渋する。最近では新たに発売された低分子化合物を試みることも多いのが実情である。ここでは生物学的製剤多剤抵抗に至る過程の観点から生物学的製剤の切り替えに関する報告、ポスト生物学的製剤である低分子化合物の動向について解説したい。

2. 関節リウマチに対する 2015 ACR Guideline¹⁾

図 1. Established RA に対する治療 recommendation



3. 生物学的製剤の治療抵抗性に関するメカニズム

TNF 製剤が無効となる機序は、まず RA の病態において TNF が主要な役割を果たしていない場合がある。血清や滑液中の TNF α の発現が低い症例では TNF 阻害剤の有効性が低いとの報告がある。次に TNF 阻害剤に対する中和抗体が産生される場合があり、TNF 阻害剤に対する中和抗体陽性群の方が中和抗体陰性群に比べ切り替え後の治療効果が良いことが知られている。

一方、TNF 阻害剤無効患者の 2 剤目以降の TNF 阻害剤の治療抵抗性に関する因子として高年齢、高疾患活動性 (HAQ, DAS28)、喫煙、女性、無効であった TNF 阻害剤数、リウマトイド因子、抗 CCP 抗体 (ACPA) があげられている。生物学的製剤の治療抵抗性の予測因子として開始後の CRP の低下が注目されており、IFX においては開始 6 週間後に CRP が低下しなかった無効患者 (平均 63 歳) では奏効患者 (平均 52 歳) に比べ、高齢であったことや、TCZ では治療 12 週での CRP の正常化が DAS28ESR 寛解と相関することが報告されている²⁾。

4. 生物学的製剤の切り替えに関する検討

1) DANBIO (デンマーク2007年) を用いた検討³⁾ (TNF阻害薬→他のTNF阻害薬)

生物学的製剤変更後の有効性や継続率に関する研究であり、2000年からDANBIO (Danish Database for Biological Treatment) に登録され、2004年までにTNF阻害薬 (ETN, IFX, ADA) を切り替えた235名を検討した。平均年齢は55 (45-63) 歳、女性75%、平均罹病期間8 (4-17) 年、平均DAS28は5.8 (5.0-6.5) 、MTX併用率75%であった。1剤目の薬剤はIFX178名 (2剤目ADA56%、ETN44%) 、ADA39名 (2剤目ETN82%、IFX18%) 、ETN18名 (2剤目ADA67%、IFX33%) 。1剤目の中止理由は無効109名、有害事象72名、その他54名であり、1剤目を有害事象で中止した患者の15%は2剤目も有害事象で中止し、1剤目を無効で中止した患者の32%は2剤目も無効で中止していた。無効中止群の中でEULARのgood/moderate responseを示した患者の割合は1剤目の54%に対して、2剤目では63%と有意に高かった ($p=0.02$) 。以上より無効で中止した群では2剤目の生物学的製剤の有効性が高いと結論付けている。

2) BSRBR (英国2007年) を用いた検討⁴⁾ (TNF阻害薬→他のTNF阻害薬)

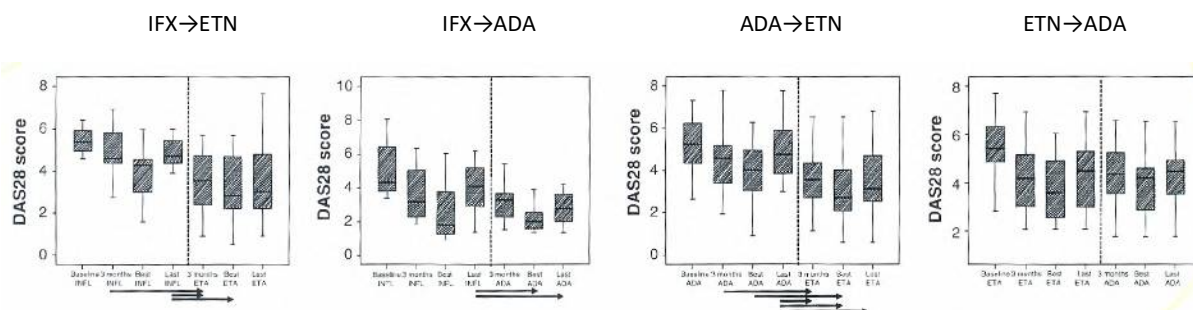
BSRBR (British Society for Rheumatology Biologics Registry) を用いてTNF阻害薬 (ADA, IFX, ETN) を開始した生物学的製剤未使用RA患者6739名 (ADA876名、ETN2826名、IFX3037名) を対象に、最大61ヵ月間 (平均観察期間15ヵ月) の継続率ならびに中止理由を解析した。対象患者の年齢は55 $\pm$ 12歳、77%が女性、RA罹病期間14 $\pm$ 9年、DAS28は6.6 $\pm$ 1.0、MTX併用率は56%であった。2005年4月末時点で、TNF阻害薬を継続していた患者数は4379名 (65%) であり、無効で1剤目を中止した841名中503名 (60%) が2剤目に切り替え、有害事象で1剤目を中止した1023名中353名 (35%) が2剤目に切り

替えていた。2剤目に切り替えた計856名中624名（73%）が2005年4月末まで2剤目のTNF阻害薬を継続していた。2剤目を無効で中止した割合は、1剤目を無効で中止した患者群では16%、有害事象で中止した患者群では9%であり、2剤目を有害事象で中止した割合は1剤目を有害事象で中止した患者群では20%、無効で中止した患者群では10%であった。結論として2剤目の生物学的製剤中止理由は、1剤目の中止理由と同じ傾向がみられた。

3) ROB-FIN (Finnish Register of Biological Treatment ; フィンランド2011年) を用いた検討⁵⁾ (TNF阻害薬→他のTNF阻害薬)

1999年5月から2009年4月までにTNF阻害薬を投与され、他のTNF阻害薬に切り替えた479名を解析した。対象患者の平均年齢は52（18～83）歳、女性71%、平均罹病期間9（0～48）年、平均DAS28は5.3（2.1-8.5）、MTX併用率56%であった。479名中242名が無効で1剤目を中止となっていた。切り替え3ヵ月後のACR50、腫脹関節痛、CRP、DAS28で評価すると、2剤目TNF阻害剤は1剤目が2次無効（ACR50で判定）の場合は成績が良好で、有害事象で切り替えた場合は1剤目と同様の治療反応性がみられた。薬剤別にみたDAS28改善率は、IFX→ETN40%（10/25）、IFX→ADA36%（8/22）、ADA→ETN44%（15/34）、ETN→ADA15%（4/26）であり、ETN→ADAの治療反応性が低い結果であった。また一次無効の有効率15%（11/75）に対して2次無効の有効率49%（19/39）の高さが注目される。

図2. 薬剤変更後のDAS28の推移



4) CORRONA (Consortium of Rheumatology Researchers of North America) registry (米国2012年) を用いた検討⁶⁾ (TNF阻害薬→他のTNF阻害薬)

生物学的製剤未使用患者と切り替え患者におけるTNF阻害薬の有効性を比較した解析であり、2002年2月から2008年11月までCORRONA registryに登録された16696名の患者の中で、2242名のTNF阻害薬投与患者を対象とした。1475名が生物学的製剤未使用患者で616名が1回目切り替え患者、151名が2回目以上の切り替え患者であった。ADA、ETN、IFXの有効性を6ヵ月、12ヵ月、24ヵ月におけるmACR20/50/70およびDAS28寛解、CDAIにて評価した。生物学的製剤未使用患者の継続率は切り替え患者に比べて優れており、薬剤ではIFXの継続率が高かった。3剤の有効性の差はなかった。

5) TNF阻害剤不応性RA患者に対する生物学的製剤の比較 (2012年)⁷⁾

(TNF阻害薬→ABT, GLM, RTX, TCZの比較)

TNF阻害剤不応性RA患者に対する生物学的製剤の有効性と安全性に関して文献 (Medline (1268件), Cochrane(5件)) より検討を行い, 最終的にABT (ATTAIN試験), GLM (GO-AFTER試験), RTX (REFLEX試験), TCZ (RADIATE試験) の有効性をネットワークメタ解析を行い間接的に比較した. GLMはABT, RTX, TCZに比べACR20反応性が低い結果となったが, GLMの評価のポイントが他の製剤は開始6ヵ月であるの対して14週であることや30%がMTX併用でなかったことが結果に影響していると考えられた. さらにACR50, ACR70反応性は4剤において差がなく, 結論として4剤間に有効性の差がないとしている.

6) SCQM-RA (Swiss Clinical Quality Management Registry ; スイス2012年)

を用いた検討⁸⁾ (TNF阻害薬→他のTNF阻害薬とnon-TNF阻害との比較)

TNF阻害薬を無効で中止した患者を他のTNF阻害薬に切り替えた場合と, non-TNF阻害薬に切り替えた場合における継続率を比較した. 少なくとも1剤のTNF阻害薬に無効であった1485名を対象とし, 別のTNF阻害薬に切り替えた853名 (IFX171名, ETN247名, ADA435名) とnon-TNF阻害薬に切り替えた632名 (RTX 348名, TCZ139名, ABT145名) の約5年間の継続率を比較した. Non-TNF阻害薬群の投与期間 (中央値) は32ヵ月であり, TNF阻害薬群の21ヵ月に比較し有意に長く, 投与中止リスクは低かった (HR : 0.50 [0.41-0.62]). またTNF阻害薬群と比較したnon-TNF阻害薬群の一次無効中止リスクは, 0.33 [0.24-0.47]であった. 生物学的製剤の治療不応性は切り替えの回数に比例し, 3剤目HR1.32 [1.07-1.62], 4剤目HR1.6 [1.06-2.42], 5剤目HR2.8 [1.22-6.62]と上昇していた. 以上より1剤目のTNF阻害薬の有効性が十分でなかった場合, 特に一次無効の場合には2剤目をnon-TNF阻害薬に切り替えた方が高い継続率であることが示された.

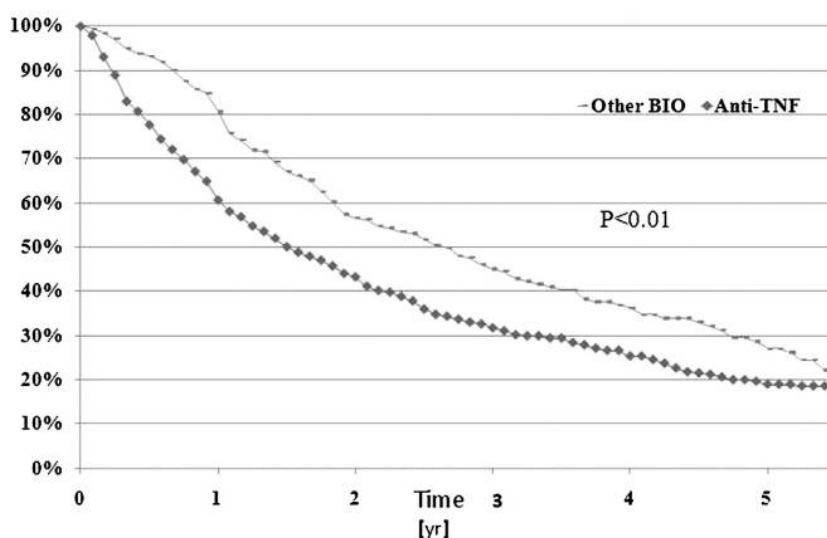
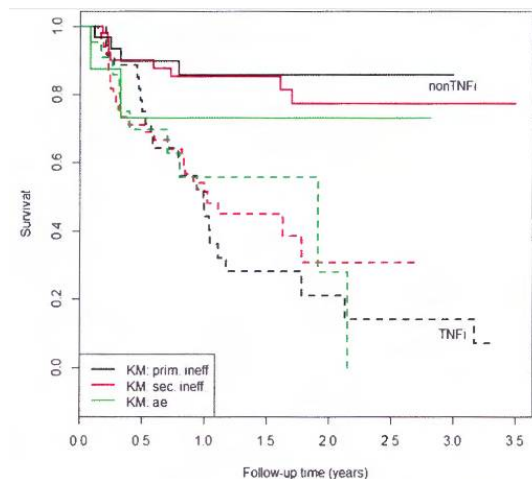


図3.

生物学的製剤の継続率

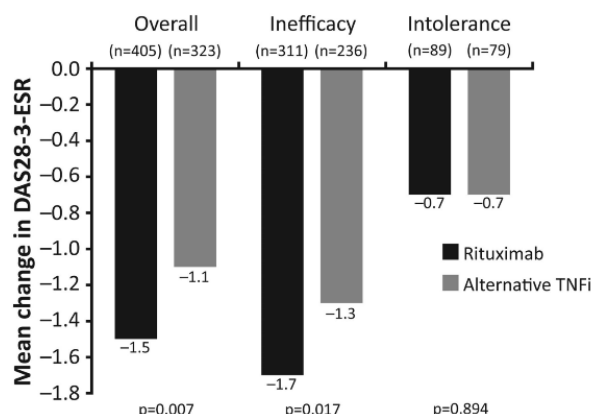


7) BioRx.si (Slovenian National Biologics Registry ; スロベニア2015年) を用いた検討⁹⁾ (TNF阻害薬→他のTNF阻害薬またはnon-TNF阻害との比較)

TNF阻害薬中止患者を他のTNF阻害薬に切り替えた場合と、non-TNF阻害薬に切り替えた場合における継続率を2012年12月までの登録患者で解析した。688名中238名の患者が2剤目の生物学的製剤へ切り替えてい

た。130名が他のTNF阻害薬、108名がnon-TNF阻害薬 (RTX31.5%, TCZ 68.5%) に切り替えていた。2剤目の継続率はnon-TNF阻害薬がTNF阻害薬に比べ有意に高い結果であった (HR4.39 [2.62-8.01])。

図4. 生物学的製剤の切り替えの原因別の継続率



8) SWITCH-RAを用いた検討¹⁰⁾

(TNF阻害薬→RTXとTNF阻害薬との比較 ; 2014年)

TNF阻害薬を中止した患者をRTXに切り替えた場合と、他のTNF阻害薬に切り替えた場合における有効性を比較した。多施設参加の前向き観察研究で、11カ国

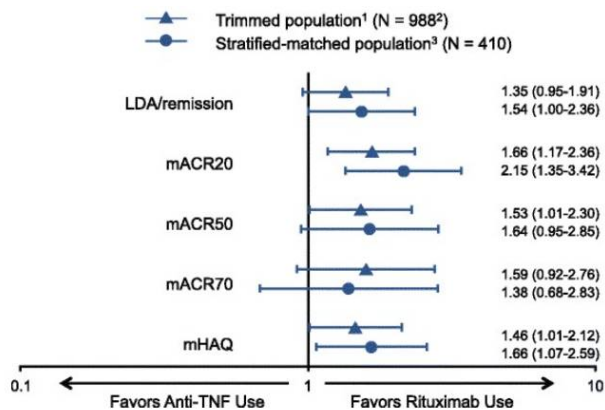
の1239名の患者が登録された。解析対象となった1111名中、604名 (54.4%) がRTX, 507名 (45.6%) が他のTNF阻害剤を2剤目として選択された。1剤目中止の理由は無効827名、有害事象263名、その他21名であった。728名 (RTX

405名, TNF阻害剤323名) の患者がプライマリーエンドポイント (6ヵ月後のDAS28-3ESR) に達し解析対象とされ, RTX群がTNF阻害剤に比べ有意に優れていた。特に1剤目のTNF阻害剤の中止理由が無効であった群に有意であり, 有害事象群では差がなかった。またRF因子陽性患者群におけるDAS28-3ESRの改善がTNF阻害剤に比べRTX群が有意であった。以上より1剤目のTNF阻害薬を無効で中止した場合, 特にRF因子陽性であれば2剤目としてRTXを選択する方が他のTNF阻害薬よりも有効性が高いことが示された。

9) CORRONA (Consortium of Rheumatology Researchers of North America)

registry (米国2015年) の検討¹¹⁾ (TNF阻害薬→RTXと他のTNF阻害薬との比較)

TNF阻害薬を中止した患者をRTXに切り替えた場合と、他のTNF阻害薬に切り替えた場合における有効性と安全性を比較した。2006年2月から2012年10月までCORRONA



registryに登録された患者で、TNF阻害薬を中止後、RTXへ切り替えた265名

と、他のTNF阻害薬に切り替えた739名を、12カ月後の低疾患活動性/寛解

(CDAI ≤ 1), mACR 20/50/70,

mHAQにて評価した。他のTNF阻害薬に

対するRTXの低疾患活動性/寛解達成の

ORはpropensity scoreにて調整した

trimmed population群では 1.35

[CI0.95-1.91], TNF阻害薬1剤と2剤以上

で層別化した後にpropensity scoreにて調整したstratified matched population群では1.54 [CI1.01-2.35]であった。RTXはTNF阻害薬の比べtrimmed population群でmACR20/50およびmHAQ, stratified matched population群でmACR20およびmHAQ の改善が有意に高かった。

図6. RTXと他のTNF阻害薬の臨床的有效性の比較

10) CORRONA (Consortium of Rheumatology Researchers of North America)

registry (米国2015年) の検討¹²⁾ (TNF阻害薬→ABTと他のTNF阻害薬との比較)

TNF阻害薬を中止した患者をABTまたは他のTNF阻害薬に切り替えた場合における有効性を比較した。2000年2月から2011年8月までCORRONA registryに登録された患者で、TNF阻害薬中止後ABTに切り替えた群と、他のTNF阻害薬に切り替えた群を、6ヵ月および12ヵ月時点のCDAI, mACR20/50/70, mHAQ, CDAI remissionで評価した。

Propensity scoreを一致させた解析対象患者は 6ヵ月時点でABT431名、他のTNF阻害薬群746名、12ヵ月時点でABT311名、他のTNF阻害薬群493名であった。CDAI, mACR20/50/70, mHAQ, CDAI remissionに関してABT群と他のTNF阻害薬群では差がみられなかったと結論している。

11) TCZと他のTNF阻害薬との比較検討¹³⁾ (2015年)

DMARDsまたはTNF阻害薬に治療抵抗性RA患者に対してTCZと他のTNF阻害薬との有効性を2010年1月から2011年12月までの間にドイツの70の施設で登録した1603名の患者を後ろ向きに検討した。TCZ 投与群のDAS28ESR<2.6寛解は他のTNF阻害薬投与群に比べ高い結果

であった (monotherapy; TCZ 37.2 % vs. TNFi 30.2 %, TNF-IR; TCZ 41.3 % vs. TNFi 19.2 %; 共に $p < 0.001$). EULAR moderate/good response率もTCZ 投与群はTNF阻害薬投与群に比べ

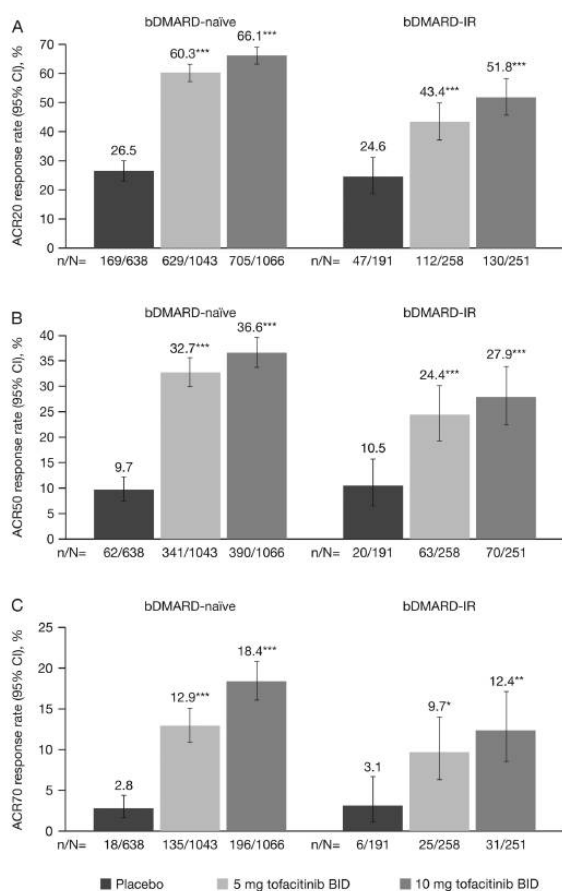


図7. トファシチニブのBio naïve例と
治療抵抗例における臨床効果

高く (79~85% vs 65~81%), DMARDsまたはTNF阻害薬に治療抵抗性のRA患者に対してTCZはDMARDs併用または単独でTNF阻害薬に比べて高い有効性を示した。

5. 生物学的製剤不応例に対するトファシチニブの成績

トファシチニブの生物学的製剤不応例に対する臨床効果を第Ⅱ相 (4試験), 第Ⅲ相 (5試験; ORAL Step, Scan, Solo, Sync, Standard) の成績から解析した結果が発表された¹⁴⁾. 生物学的製剤未使用例に対するトファシチニブ5mg1日2回投与群1043例を生物学的製剤使用群258例と比較して検討したところ, 3カ月のACR20, ACR50, ACR70は未使用群が60.3%, 32.7%, 12.9%であるのに対して, 使用群は43.4%, 24.4%, 9.7%であった. トファシチニブの3ヵ月後および6ヵ月後の有効性は生物学的製剤未使用群では, 3ヵ月後のSDAI $\leq$ 3.3と6ヵ月後

のDAS28(4) $\leq$ 3.2を除いて使用群に比べ有意に高かった. ただし生物学的製剤使用群は未使用群よりRA罹病期間が長く, 疾患活動性も高い傾向であった. これはTNF阻害剤治療抵抗性の患者にトファシチニブを使用したORAL Step study (n=399) の成績とほぼ同様であり, TNF阻害剤治療抵抗性の患者にnon-TNF製剤 (ABT, TCZ, RTX) を使用した成績とも

ほぼ同様であった.

6. 生物学的製剤の切り替えに関するまとめ

- 1剤目のTNF阻害剤の中止理由が一次無効であった症例に比べ, 二次無効や有害事象中止例の方が2剤目TNF阻害剤の効果が良い.
- TNF阻害剤の使用数が多くなるほど, 次のTNF阻害剤の薬剤継続率が低くなる.
- 2剤目の継続率はnon-TNF阻害薬がTNF阻害薬よりも有意に高く, 特に一次無効の場合には2剤目をnon-TNF阻害薬に変更した方が良い.
- TNF阻害薬を中止した患者に対する2剤目薬剤としてTNF阻害薬よりもnon-TNF阻害

薬の有効性を示す報告が多い¹⁵⁾。特にRTX, TCZの有効性に関する報告が多い。

- 長期安全性と実績ではnon-TNF阻害薬がトファシチニブに比べ優れており、臨床的有効性に関しては両者に明らかな差はない。

7. 開発中の RA に対する低分子化合物

1) トファシチニブ以外の JAK 阻害剤

RA に対してはトファシチニブ以外にも多くの JAK 阻害剤が開発されている。その中でもバリシチニブ¹⁶⁾, peficitinib (ASP-015K)¹⁷⁾, decernotinib (VX-509)¹⁸⁾, filgotinib (GLPG-0634) などは臨床試験が進み、効果が期待されている。いずれの JAK 阻害剤もトファシチニブとほぼ同程度の優れた治療成績がみられている。有害事象は腹痛、好中球減少、血小板減少、LDL コレステロール上昇などが報告されているが、重篤なものはない。

表 1. 期待される RA に対する低分子化合物

薬剤名		標的	開発状況/メーカー
JAK 阻害剤	トファシチニブ	JAK1, JAK3	既発売 (pfizer)
	バリシチニブ (INCB028050)	JAK1, JAK2	第Ⅲ相臨床試験 (Lilly/Incyte)
	peficitinib (ASP-015K)	JAK1, JAK3	第Ⅱ相臨床試験 (Janssen/Astellas)
	decernotinib (VX-509)	JAK3	第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (Vertex)
	filgotinib (GLPG-0634)	JAK1	第Ⅱ相臨床試験 (AbbVie /Galapagos)
	ABT494	JAK1	第Ⅱ相臨床試験 (AbbVie)
Syk 阻害剤	MK-8457	Syk	第Ⅱ相臨床試験 (Merck Sharp & Dohme)
ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk) 阻害剤	HM71224	Btk	第Ⅰ相臨床試験 (Lilly, Hanmi)
	spebrutinib (CC-292)	Btk	第Ⅱ相臨床試験 (Celgene)
ホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 阻害剤	apremilast (CC-10004) (brand name Otezla)	PDE4	第Ⅱ相臨床試験 (Celgene)
選択的 A3 アデノシン受容体	CF101	A3AR	第Ⅱ相臨床試験

(A3AR) アゴニスト			(Can-Fite Biopharma)
ホスフォイノシタイド 3 キナーゼ (PI3K) 阻害剤	duvelisib (IPI-145)	PI3K	第 II 相臨床試験 (Infinity)

2) その他の低分子化合物

免疫グロブリンスーパーファミリー受容体からのシグナル伝達を媒介するブルトン型チロシンキナーゼ (Btk) は Tec ファミリーに属する非受容体型チロシンキナーゼであり, B 細胞, 単球, マクロファージの活性化に重要な分子である. 阻害薬である CC-292, HM71224 は RA に対して臨床試験が開始された. その他ホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 阻害剤¹⁹⁾, 選択的 A3 アデノシン受容体 (A3AR) アゴニスト, ホスフォイノシタイド 3 キナーゼ阻害薬等多くの低分子化合物の RA への治療効果が期待されている (表 1).

8. おわりに

生物学的製剤多剤抵抗例の RA 治療は一概にこれが良いと言う治療法はない. 生物学的製剤の薬剤数が増える度に治療抵抗性が増すため, 薬剤を選択する際に十分に検討することが重要である. 低分子化合物トファシチニブも必ずしも万能でないが, 新たな低分子化合物も数多く開発中であり, 将来の臨床応用が期待される.

文献

1. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 Nov 6. doi: 10.1002/acr.22783
2. Kojima T, Yabe Y, Kaneko A et al. Monitoring C-reactive protein levels to predict favourable clinical outcomes from tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2013;23:977-985.
3. Hjardeem E, Østergaard M, Pødenphant J, et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? Ann Rheum Dis. 2007; 66:1184–1189.
4. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD et al. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. Arthritis Rheum. 2007;56:13-20.
5. Virkki LM, Valleala H, Takakubo Y et al. Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis-a study based on observational data from the Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). Clin Rheumatol. 2011;30:1447-1454.
6. Greenberg JD, Reed G, Decktor D et al. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US

CORRONA registry. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1134-1142.

7. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS et al. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1303-1308.
8. Du Pan SM, Scherer A, Gabay C et al. Differential drug retention between anti-TNF agents and alternative biological agents after inadequate response to an anti-TNF agent in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:997-999.
9. Rotar Z, Hočevár A, Rebolj Kodre A. Retention of the second-line biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis failing one tumor necrosis factor alpha inhibitor: data from the BioRx.si registry. *Clin Rheumatol.* 2015;34:1787-1793.
10. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:979-984.
11. Harrold LR, Reed GW, Magner R. et al. Comparative effectiveness and safety of rituximab versus subsequent anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis with prior exposure to anti-tumor necrosis factor therapies in the United States Corrona registry. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:256-265.
12. Harrold LR, Reed GW, Kremer JM et al. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:430-436.
13. Backhaus M, Kaufmann J, Richter C et al. Comparison of tocilizumab and tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of 1603 patients managed in routine clinical practice. *Clin Rheumatol.* 2015;34:673-681.
14. Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2015;doi:10.1136/annrheumdis-2014-207178.
15. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:276-289.
16. 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;74:333-340.
17. Takeuchi T, Tanaka Y, Iwasaki M. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor peficitinib (ASP015K) monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Japan: a 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Dec 15. pii: annrheumdis-2015-208279.
18. Fleischmann RM, Damjanov NS, Kivitz AJ et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled,

twelve-week, dose-ranging study of decernotinib, an oral selective JAK-3 inhibitor, as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:334-343.

19. Genovese MC, Jarosova K, Cieślak D et al. Apremilast in patients with active rheumatoid arthritis: A phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 2015;67:1703-1710.