

# A IL-6 Receptor Blocker for Rheumatoid Arthritis—Sarilumab

Chunjiao Pan, Li Li, Yu Liu\*

School of Pharmacy, Liaoning University, Shenyang Liaoning  
Email: 1632740708@qq.com, <sup>1</sup>liuyu0710@163.com

Received: Dec. 9<sup>th</sup>, 2018; accepted: Dec. 20<sup>th</sup>, 2018; published: Dec. 27<sup>th</sup>, 2018

---

## Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory disease predominantly affecting the peripheral diarthrodial joints. Sarilumab is a fully human IgG1 monoclonal antibody that binds specifically to both soluble and membrane-bound interleukin (IL)-6 receptors and thereby inhibits IL-6-mediated signalling through these receptors. In Phase II and III clinical trials, Sarilumab in the background of methotrexate showed superior clinical efficacy over placebo in RA patients with inadequate response to methotrexate or inadequate response or intolerance to TNF inhibitors. Sarilumab monotherapy also showed superior efficacy compared with adalimumab monotherapy in RA patients with inadequate response or intolerance to methotrexate. Sarilumab is an alternative to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) or targeted synthetic DMARDs in patients with moderate to severely active RA who have not responded adequately to prior conventional synthetic DMARDs or tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors. In this review, mechanism of action, clinical efficacy and safety of Sarilumab in the treatment of RA will be summarized.

## Keywords

Rheumatoid Arthritis, IL-6 Receptor Antagonist, Sarilumab, Efficacy, Safety

---

# 治疗类风湿性关节炎的IL-6受体阻滞剂 ——Sarilumab

潘春娇, 李 丽, 刘 宇\*

辽宁大学药学院, 辽宁 沈阳  
Email: 1632740708@qq.com, <sup>1</sup>liuyu0710@163.com

收稿日期: 2018年12月9日; 录用日期: 2018年12月20日; 发布日期: 2018年12月27日

\*通讯作者。

## 摘要

类风湿性关节炎是一种慢性全身性炎症性疾病，主要影响外周关节。Sarilumab是一种全人源化单克隆抗体，能与可溶性和膜结合白细胞介素6受体(IL-6R)特异性结合，从而抑制白细胞介素6介导的信号转导。在II期和III期临床试验中，Sarilumab在对甲氨蝶呤反应不足或对肿瘤坏死因子抑制剂反应不足或不耐受的类风湿性关节炎患者中表现出优于安慰剂的临床效果。与阿达木单抗单药治疗相比，Sarilumab单药治疗对甲氨蝶呤疗效不佳或不耐受的类风湿性关节炎患者也表现出优异的效果。Sarilumab是对常规合成的生物疾病缓解型抗风湿药物或肿瘤坏死因子 $\alpha$ 抑制剂反应不足的中度至重度活动性类风湿性关节炎患者的生物疾病缓解型抗风湿药物或靶向合成疾病缓解型抗风湿药物的替代药物。本综述总结了Sarilumab在类风湿性关节炎治疗中的作用机制、临床疗效及安全性。

## 关键词

类风湿性关节炎, IL-6拮抗剂, Sarilumab, 疗效, 安全性

Copyright © 2019 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

类风湿性关节炎(RA)是一种以进行性关节残疾、全身炎症和高发病率为特征的慢性自身免疫性疾病[1]。近年来，一些研究表明RA发病机制是由多种炎症细胞和细胞因子的复杂网络共同作用[2] [3] [4]，导致关节破坏和功能丧失，并产生疲劳，贫血，骨质疏松症和心血管疾病等全身现象，RA的病理生理学涉及许多不同的细胞类型，包括巨噬细胞，B细胞，T细胞等，这些细胞都可引起局部关节损伤。遗传和环境因素在激活免疫系统和最终产生异常和持续的炎症反应中发挥重要作用[5]。目前使用生物技术药物，针对某些促炎症参与自身免疫过程的分子，彻底革新了RA的治疗方法。根据基于治疗靶点方法的最新研究[6]，甲氨蝶呤(MTX)与生物疾病缓解型抗风湿药物(DMARDs)的联合应用是治疗难治性RA的有效方法。此外，阻断肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )是为该类疾病提出的第一种生物技术作用机制，迄今为止，TNF抑制剂(TNFis)是用于治疗RA的最广泛的生物DMARDs。然而，在常规治疗中，约30%~40%的TNFi治疗的患者未能达到临床目标，或产生不良事件，导致治疗方法被撤回[7] [8]。因此，越来越多的关于RA治疗途径的探索集中在涉及发病机理的其他潜在目标上，产生了许多不同作用机制的生物DMARDs，如B细胞消除，T细胞共刺激抑制和IL-6阻断。在体外研究中，IL-6通过促进T细胞和B细胞活化，诱导免疫球蛋白分泌，刺激定向造血干细胞前体细胞的增殖和分化等多种生理过程而在RA自身免疫途径中发挥关键作用[9]。因此，IL-6具有与关节炎和之前提到的该病的大多数关节外表现有关，如贫血、心血管疾病风险增加和骨质疏松[10]。根据这些研究结果，最终促成了第一个人源化抗IL-6受体(IL-6R)单克隆抗体托珠单抗(tocilizumab)的研发[11]，tocilizumab可与DMARDs联合使用[12] [13] [14] [15]，也可以作为单药治疗[16]。随机对照试验和临床观察取得了良好的结果[17]，特别是在需要生物DMARDs单药治疗时效果显著，国际指南推荐IL-6拮抗剂作为MTX治疗无效的一线生物DMARDs [18] [19]。

Tocilizumab 治疗 RA 的显著成功激励了以 IL-6 或 IL-6R 为靶向的更高亲和力的新生物制剂的开发[20], 如 Sarilumab、sirukumab [21]、olokizumab [22]和 clazakizumab [23]。Sarilumab 是全人源 IgG1 单克隆抗体, 由赛诺菲与再生元制药公司合作开发。2017 年 2 月, 获加拿大卫生部批准用于治疗对一种或多种生物或非生物疾病改善抗风湿药物反应不足的中度至重度活动性类风湿性关节炎的成人患者[24]。2017 年 5 月 22 日, 获得美国食品药品监督管理局批准治疗对改善 DMARDs 不耐受或应答不良的中、重度活动性 RA [25]。

## 2. Sarilumab 的基本信息

Sarilumab 是继 tocilizumab 后第二个上市的 IL-6R 拮抗剂。Sarilumab 在设计产生人抗体的小鼠中对人 IL-6R 的亲和力比 tocilizumab 大 20 倍[26]。Sarilumab 的基本信息如下表 1。

**Table 1.** The basic information of Sarilumab

**表 1.** Sarilumab 的基本信息

通用名	Sarilumab
商品名	Kevzara
公司	赛诺菲/再生元制药公司
类别	抗风湿, 单克隆抗体
作用机制	IL-6R 拮抗剂
给药方式	皮下注射
不良事件	常见: 中性粒细胞减少症, 丙氨酸转氨酶水平升高, 注射部位红斑和上呼吸道感染 偶见: 严重感染, 如肺炎和蜂窝组织炎; (通常在 Sarilumab 与免疫抑制剂共同施用时有发生) 罕见: 机会性感染, 如肺结核, 念珠菌病, 肺囊虫病; (通常在 Sarilumab 与免疫抑制剂共同施用时有发生)
世界卫生组织 ATC 代码	L04A-C14 (Sarilumab); M01 (抗炎和抗风湿产品); S01B-C (非甾体抗炎药)
EphMRA ATC 码	L4 (免疫抑制剂); M1 (抗炎和抗风湿产品); S1R (眼科非甾体抗炎药)

## 3. 作用机制

IL-6 与 IL-6 受体结合并通过顺式和反式信号传导机制发挥作用。IL-6R 由与 IL-6 结合的膜相关 IL-6 受体- $\alpha$  (mIL6R)和信号转导蛋白 gp130 分子组成[27]。在顺式信号级联反应中, IL-6 与 mIL6R 结合[28], 并激活 gp130 分子。激活的 gp130 分子导致 JAK1, JAK2 和 Tyk2 的磷酸化, 然后活化 STAT1 和 STAT3。这个信号最终指导炎症分子的转录。在反式途径中, IL-6 与可溶性 IL-6R 结合形成复合物并激活具有 gp130 分子的细胞。在正常生理条件下, 可溶性的 gp130 分子充当缓冲液以阻断 IL-6 反式信号传导, 而不阻断顺式信号转导[29]。

Sarilumab 是一种重组人 IgG1 单克隆抗体, 由 2 条人重链组成, 每条重链通过二硫键与 1 条人  $\kappa$  轻链连接。Sarilumab 与 tocilizumab 一样, 特异性地以高亲和力与 IL-6R 上的特定表位结合, 并且可以有效阻断 IL-6 信号转导的顺式和反式激活[30]。

## 4. 药效学

Sarilumab 推荐剂量为每两周皮下注射 200 mg 或 150 mg。Sarilumab 可单独给药, 也可与 MTX 或其他常规 DMARDs 联合使用。Sarilumab 可使 C 反应蛋白(CRP)水平降低, 单次给药两周内可将其降至正常水平。Sarilumab 还能够降低纤维蛋白原和血清淀粉样蛋白 A 浓度, 并提高血红蛋白和血清白蛋白浓度。Sarilumab 的主要副作用之一是绝对嗜中性粒细胞数减少[31]。

## 5. 药代动力学

在 1770 例 RA 患者中, 通过群体药代动力学(PPK)分析表征 Sarilumab 的药代动力学, 患者每 2 周皮下注射 Sarilumab 150 mg 或 200 mg, 给药时间长达 52 周[32]。Sarilumab 在 2~4 天达到最大浓度, 在 14~16 周达到稳定状态。多剂量给药后 Sarilumab 的累积量是单剂量给药的 2~3 倍。稳态下的表观分布容积为 7.3 L。

尚未表征 Sarilumab 的代谢途径。作为单克隆抗体 Sarilumab 预期通过分解代谢途径以与内源性 IgG 相同的方式降解成小肽和氨基酸。与其他单克隆抗体相似, Sarilumab 不通过肾脏或肝脏通路消除, 而是通过平行线性和非线性途径消除。这些平行消除途径的初始消除半衰期为 8~10 天, 终浓度依赖性半衰期为 2~4 天。PPK 数据显示在抗 Sarilumab 抗体存在的情况下, Sarilumab 有较高的表观清除率升高的趋势; 不建议剂量调整。

成年 RA 患者的 PPK 分析显示年龄, 性别, 种族和体重对 Sarilumab 的药代动力学没有临床意义。目前还没有正式研究肝或肾损害对 Sarilumab 药代动力学的影响。PPK 数据表明轻度或中度肾损伤不影响 Sarilumab 的药代动力学; 尚未对严重肾功能不全的患者进行研究。

当与甲氨蝶呤联合给药时, Sarilumab 表达不受影响。Sarilumab 尚未与 JAK 抑制剂或 TNF 抑制剂联用进行研究。各种体外和有限的体内人体研究表明, 细胞因子和细胞因子调节剂可以影响特定 CYP 酶的表达和活性, 从而有可能改变作为这些酶底物的药物的药代动力学。与没有 RA 的患者相比, 升高的 IL-6 浓度可能降低 RA 患者的 CYP 活性, 从而提高药物水平。IL-6R 拮抗剂可抑制 IL-6 信号传导逆转 IL-6 的抑制作用并恢复 CYP 活性, 导致药物浓度改变。当 Sarilumab 与 CYP3A4 底物共同给药时, 建议谨慎, 因为可能会降低暴露量, 从而降低 CYP3A4 底物的活性[33]。

## 6. 临床研究

关于 Sarilumab 在 RA 治疗中的疗效和安全性的研究主要有四项。其中第一项是 MOBILITY A 部分 II 期研究[34], 是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、剂量变化的研究, 在 12 周的研究中比较了 5 个剂量的 Sarilumab 及安慰剂在 306 例中度至重度 RA 患者中的应用情况。患者在服用 MTX 的同时, 随机皮下注射安慰剂或 Sarilumab, Sarilumab 剂量分别为每 2 周 100 mg、每 2 周 150 mg、每 2 周 200 mg、每周 100 mg 和每周 150 mg。ACR20 应答率分别为 49%, 67%, 65%, 62%和 72%, 而安慰剂组为 46%。该研究显示 Sarilumab 可有效治疗活动性 RA。四个最高 Sarilumab 剂量组具有相似的功效, 并且每 2 周给药方案可以在整个给药间隔内有效抑制 CRP 水平。这项研究的时间很短, 但为 RA 治疗中的生物 DMARDs 的剂量寻找提供初步依据。这项研究每组 50 至 52 名患者, 其数量比其他研究少, 但是样本量足以检测接受 Sarilumab + MTX 的患者与服用安慰剂 + MTX 的患者之间的统计学显著性差异。整体研究设计良好, 并为选择每 2 周 150 mg 或每 2 周 200 mg 皮下注射 Sarilumab 联合 MTX 作为治疗 RA 的批准剂量提供依据。

第二项研究是 MOBILITY B 部分 III 期试验[35]。这项多中心, 随机, 双盲, 安慰剂对照研究在持续服用 MTX 的中度至重度 RA 患者中进行。共有 1197 名患者在接受 MTX 的同时, 随机每 2 周 1 次接受 Sarilumab 150 mg (n = 400)、200 mg (n = 399)或安慰剂(n = 398)。其共同主要终点包括在 24 周时达到 ACR20 应答的患者比例、在第 16 周时 HAQ-DI 从基线的变化以及在第 52 周时改良 Sharp/van der Heijde 评分从基线的变化。在共同主要终点中, 两个 Sarilumab 剂量组均显示统计学显著改善。与安慰剂组相比, Sarilumab 组的 ACR20 应答率显著提高。在 150 mg 和 200 mg Sarilumab 组中, HAQ-DI 从基线变化显著高于安慰剂组。以改良 Sharp/van der Heijde 评分从基线变化进行评价, 与安慰剂组相比, 服用 Sarilumab

显着延缓了第 52 周时结构损伤的放射性进展。

第三项 TARGET III 期研究是一项多中心, 多国, 随机, 双盲研究, 用于中度至严重活动性 RA 患者以及对 TNF 治疗反应不足或不耐受的患者[36]。在这项研究中, 546 名患者被随机分配, 在接受常规合成 DMARDs 的同时, 每 2 周接受 Sarilumab 150 mg (n = 181), 每 2 周接受 Sarilumab 200 mg (n = 184) 或接受安慰剂(n = 181)。共同主要终点是在 24 周时达到 ACR20 应答的患者比例以及在 12 周时 HAQ-DI 从基线变化的患者比例。在 24 周时, Sarilumab 组 ACR20 应答率明显更高(150 mg Sarilumab 组为 55.8%, 200 mg Sarilumab 组为 60.9%, 安慰剂组为 33.7%,  $p < 0.0001$ ), DAS28-CRP 和 HAQ-DI 的变化结果也优于安慰剂组。

第四项 MONARCH III 期试验是一项多中心, 多国, 随机, 双盲研究, 在 24 周中对中度至严重活动性 RA 患者 Sarilumab 单药治疗与阿达木单抗单药治疗进行双盲双模拟比较[37], 这些患者均对 MTX 不耐受或反映不足。随机选择 184 名患者每 2 周接受 Sarilumab 200 mg, 185 名患者每 2 周接受阿达木单抗 40 mg。在第 24 周时, Sarilumab 组主要终点 DAS28-ESR 从基线变化显着高于阿达木单抗组。Sarilumab 组 ACR20/50/70 应答率和 HAR-DI 从基线变化也显着高于阿达木单抗组。在第 24 周时临床疾病活动指数(CDAI)的缓解方面, Sarilumab 组也优于阿达木单抗组。这项研究具有临床意义, 许多患者因对常规 DMARDs 不耐受等原因需要接受单药治疗, 这项研究为此类患者的治疗提供新方法。这项研究的设计与 ADACTA 研究相似, 通过 CDAI 的测量证实了 Sarilumab 的临床疗效与 tocilizumab 类似[38]。

## 7. 安全性

在 Sarilumab 的临床试验中发现的常见不良药物反应与其他生物免疫抑制剂常见药物不良反应一致, 包括感染(例如鼻咽炎, 上呼吸道感染和尿道感染), 嗜中性粒细胞减少症, 注射部位红斑, 低密度脂蛋白(LDL)胆固醇增加和肝酶增加[39]。治疗药物不良事件(TEAE)在临床试验中有所不同。例如, 在 MOBILITY II 期试验中, Sarilumab 组中 TEAE 的发生率为 43.1%至 72.0%, 安慰剂组为 47.1%。导致终止 Sarilumab 的 TEAE 在 150 mg 剂量中为 3.8%, 在 200 mg 剂量中为 7.8%。中断 Sarilumab 的主要原因是感染和中性粒细胞减少症。然而, 在 MOBILITY III 期试验中, 导致中断的不良事件百分比在 150 mg 剂量中为 12.5%, 在 200 mg 剂量时为 13.9%。在 MONARCH 研究中, Sarilumab 和阿达木单抗单药治疗的整体安全性和耐受性类似。两个治疗组之间的不良事件(AE)发生率(Sarilumab 64.1%和阿达木单抗 63.6%), 严重不良事件(SAE) (Sarilumab 4.9%和 adalimumab 6.5%)和感染比例(Sarilumab 28.8%和 adalimumab 27.7%)基本相当。在 MOBILITY 和 TARGET 试验的汇总探索性分析中, SAE 主要发生在 65 岁以上的老年人群中[40]。

EMA 和 FDA 都对 LDL 胆固醇增加后继发的主要不良心血管事件(MACEs)的临床影响进行了评估[41][42]。在临床试验中, 与安慰剂组和活性对照组的受试者相比, 接受他汀治疗的 Sarilumab 组中的 LDL 胆固醇增加患者百分比较高; 然而, 在 MACE 和 Sarilumab 相关的 LDL 胆固醇增加之间进行确定性相关的试验中, MACE 的数量很少。Sarilumab 的处方信息包含黑箱警告感染风险, 并建议患者在接受治疗前接受结核病检测[43]。此外, 服用 Sarilumab 的患者必须避免接种活疫苗, 因为存在感染风险。

## 8. 结论

临床研究的数据表明, Sarilumab (每 2 周 150 mg 或 200 mg)与 MTX 联合服用比安慰剂加 MTX 更有效, 并且每 2 周 Sarilumab 200 mg 单药治疗比阿达木单抗单药治疗更有效。Sarilumab、阿达木单抗(单药治疗)和安慰剂组之间的不良反应风险相似, 但安慰剂组因不良反应引起的撤药次数较少。与历史数据相比, Sarilumab 的总体疗效, 安全性与 tocilizumab 和其他生物 DMARDs 类似。因此, Sarilumab 是一种有效的生物 DMARDs, 可用于替代 tocilizumab, 其他生物 DMARDs 或托法替尼治疗对常规合成 DMARDs 或 TNFis 反应不足的中度至重度 RA 患者。

## 参考文献

- [1] Smolen, J.S., Aletaha, D. and McInnes, I.B. (2016) Rheumatoid Arthritis. *Lancet*, **388**, 2023-2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
- [2] 周静, 张弦, 钱海兵. 类风湿性关节炎发病机制的研究进展[J]. 贵阳中医学院学报, 2014, 36(5): 44-47.
- [3] 王绍文, 余林健, 万晓春, 等. 类风湿性关节炎免疫发病机制的研究进展[J]. 集成技术, 2015, 4(4): 64-73.
- [4] 伍斌, 鲁延富, 姜凤良. 类风湿性关节炎发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(23): 4249-4251.
- [5] Zampeli, E., Vlachoyiannopoulos, P.G. and Tzioufas, A.G. (2015) Treatment of Rheumatoid Arthritis: Unraveling the Conundrum. *Journal of Autoimmunity*, **65**, 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.10.003>
- [6] Smolen, J.S., Breedveld, F.C., Burmester, G.R., et al. (2016) Treating Rheumatoid Arthritis to Target: 2014 Update of the Recommendations of an International Task Force. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **75**, 3-15. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207524>
- [7] Favalli, E.G., Raimondo, M.G., Becciolini, A., et al. (2017) The Management of First-Line Biologic Therapy Failures in Rheumatoid Arthritis: Current Practice and Future Perspectives. *Autoimmunity Reviews*, **16**, 1185-1195. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.002>
- [8] Favalli, E.G., Pregolato, F., Biggioggero, M., et al. (2016) Twelve-Year Retention Rate of First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: Real-Life Data from a Local Registry. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*, **68**, 432-439. <https://doi.org/10.1002/acr.22788>
- [9] 陈玥. 白细胞介素-6 抑制药治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 医药导报, 2017, 36(6): 646-649.
- [10] Abdel Meguid, M.H., Hamad, Y.H., Swilam, R.S., et al. (2013) Relation of Interleukin-6 in Rheumatoid Arthritis Patients to Systemic Bone Loss and Structural Bone Damage. *Rheumatology International*, **33**, 697-703. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2375-7>
- [11] 于雪, 季强. 单克隆抗体治疗免疫疾病的研究进展[J]. 天津药学, 2015, 27(2): 70-72.
- [12] 戴莉萍, 何伟珍, 孔卫红, 等. 托珠单抗治疗难治性类风湿关节炎患者的效[J]. 中国医药导报, 2014, 11(22): 60.
- [13] Dougados, M., Kissel, K., Sheeran, T., et al. (2013) 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **72**, 43. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201282>
- [14] 史群, 赵岩, 鲍春德, 等. 托珠单抗联合改善病情抗风湿药治疗类风湿关节炎的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(4): 323-329.
- [15] Kremer, J.M., Blanco, R., Brzosko, M., et al. (2011) 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 & Rheumatology*, **63**, 609-621. <https://doi.org/10.1002/art.30158>
- [16] Nishimoto, N., Ito, K. and Takagi, N. (2010) Safety and Efficacy Profiles of Tocilizumab Monotherapy in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: Meta-Analysis of Six Initial Trials and Five Long-Term Extensions. *Modern Rheumatology*, **20**, 222-232. <https://doi.org/10.3109/s10165-010-0279-5>
- [17] Gabay, C., Riek, M., Hetland, M.L., et al. (2016) Effectiveness of Tocilizumab with and without Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis: Results from a European Collaborative Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **75**, 1336-1342. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207760>
- [18] Singh, J.A., Saag, K.G., Bridges Jr., S.L., et al. (2016) 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **68**, 1-26. <https://doi.org/10.1002/art.39480>
- [19] Smolen, J.S., Landewé, R., Breedveld, F.C., et al. (2017) EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2016 Update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**, 960-977. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>
- [20] Raimondo, M.G., Biggioggero, M. and Crotti, C. (2017) Profile of Sarilumab and Its Potential in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Drug Design, Development and Therapy*, **11**, 1593-1603. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S100302>
- [21] Takeuchi, T., Thorne, C., Karpouzas, G., et al. (2017) Sarilumab for Rheumatoid Arthritis: The Phase III SIRROUND-D Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**, 2001-2008. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211328>
- [22] Shaw, S., Bourne, T., Meier, C., et al. (2014) Discovery and Characterization of Olokizumab: A Humanized Antibody

- Targeting Interleukin-6 and Neutralizing gp130-Signaling. *mAbs*, **6**, 774-781. <https://doi.org/10.4161/mabs.28612>
- [23] Mease, P.J., Gottlieb, A.B., Berman, A., *et al.* (2016) The Efficacy and Safety of Clazakizumab, an Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibody, in a Phase IIb Study of Adults with Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **68**, 2163-2173. <https://doi.org/10.1002/art.39700>
- [24] Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2017) Sanofi and Regeneron Announce First Approval of Kevzara™ (Sarilumab) for the Treatment of Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis in Adult Patients by Health Canada. <http://www.sanofi-aventis.com>
- [25] Sanofi US. (2017) Sanofi and Regeneron Announce FDA Approval of Kevzara® (Sarilumab) for the Treatment of Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis in Adult Patients. <http://www.news.sanofi.us/2017-05-22-Sanofi-and-Regeneron-Announce-FDA-Approval-of-Kevzara-R-Sarilumab-for-the-Treatment-of-Moderately-to-Severely-Active-RheumatoidArthritis-in-Adult-Patients>
- [26] Rafque, A., Martin, J., Blome, M., Huang, T., Ouyang, A. and Papadopoulos, N. (2013) Evaluation of the Binding Kinetics and Functional Bioassay Activity of Sarilumab and Tocilizumab to the Human IL-6 Receptor (IL-6R) Alpha. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **72**, A797. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.2360>
- [27] Hunter, C.A. and Jones, S.A. (2015) IL-6 as a Keystone Cytokine in Health and Disease. *Nature Immunology*, **16**, 448-457. <https://doi.org/10.1038/ni.3153>
- [28] Calabrese, L.H. and Rose-John, S. (2014) IL-6 Biology: Implications for Clinical Targeting in Rheumatic Disease. *Nature Reviews Rheumatology*, **10**, 720-727. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.127>
- [29] Lee, E.B. (2018) A Review of Sarilumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Immunotherapy*, **10**, 57-65. <https://doi.org/10.2217/imt-2017-0075>
- [30] Boyce, E.G., Rogan, E.L., Vyas, D., Prasad, N. and Mai, Y. (2018) Sarilumab: Review of a Second IL-6 Receptor Antagonist Indicated for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Annals of Pharmacotherapy*, **52**, 780-791. <https://doi.org/10.1177/1060028018761599>
- [31] Aly, A.M. and Furst, D.E. (2017) Update of Sarilumab to Treat Rheumatoid Arthritis Based on Randomized Clinical Trials: A Systematic Review. *Expert Review of Clinical Immunology*, **3**, 741-752. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1351297>
- [32] Sanofi-aventis Canada Inc. (2017) Kevzara™ (Sarilumab): Product Monograph (Canada). [http://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00037766.PDF](http://pdf.hres.ca/dpd_pm/00037766.PDF)
- [33] Scott, L.J. (2017) Sarilumab: First Global Approval. *Drugs*, **77**, 705-712. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0724-2>
- [34] Huizinga, T.W., Fleischmann, R.M., Jasson, M., *et al.* (2014) Sarilumab, a Fully Human Monoclonal Antibody against IL-6R $\alpha$  in Patients with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Efficacy and Safety Results from the Randomized SARIL-RA-MOBILITY Part A Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **73**, 1626-1634. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204405>
- [35] Genovese, M.C., Fleischmann, R., Kivitz, A.J., *et al.* (2015) Sarilumab plus Methotrexate in Patients with Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis & Rheumatology*, **67**, 1424-1437. <https://doi.org/10.1002/art.39093>
- [36] Fleischmann, R., Van Adelsberg, J., Lin, Y., *et al.* (2017) Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients with Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis & Rheumatology*, **69**, 277-290. <https://doi.org/10.1002/art.39944>
- [37] Burmester, G.R., Lin, Y., Patel, R., *et al.* (2017) 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**, 840-847. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210310>
- [38] Gabay, C., Emery, P., Van Vollenhoven, R., *et al.* (2013) Tocilizumab Monotherapy versus Adalimumab Monotherapy for Treatment of Rheumatoid Arthritis (ADACTA): A Randomised, Double-Blind, Controlled Phase IV Trial. *The Lancet*, **381**, 1541-1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60250-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60250-0)
- [39] Mccarty, D. and Robinson, A. (2018) Efficacy and Safety of Sarilumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, **10**, 61-67. <https://doi.org/10.1177/1759720X17752037>
- [40] Fleischmann, R., Genovese, M.C., Van Adelsberg, J., *et al.* (2016) Pooled Safety and Efficacy of Sarilumab in Rheumatoid Arthritis Patients 65 Years of Age and Older. *Arthritis & Rheumatology*, **68**.
- [41] European Medicines Agency (2017) Kevzara INN-Sarilumab. Assessment Report from the Committee for Medicinal Products for Human Use. Procedure No. EMEA/H/C/004254/0000.
- [42] US Food and Drug Administration (2017) Sarilumab Resubmission: Response to FDA Complete Response Letter.

---

Center for Drug Evaluation & Research. Reference ID: 4099025.

- [43] Regeneron Pharmaceuticals Inc./Sanofi-aventis US LLC. Kevzara (Package Insert). New York/New Jersey: Regeneron Pharmaceuticals Inc./Sanofi-aventis US LLC (2017). <http://products.sanofi.us/kevzara/kevzara.pdf>

---

**Hans** 汉斯

**知网检索的两种方式：**

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2160-441X，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[pi@hanspub.org](mailto:pi@hanspub.org)