

## CLINICAL SCIENCE

# Tocilizumab in patients with new onset polymyalgia rheumatica (PMR-SPARE): a phase 2/3 randomised controlled trial

Michael Bonelli <sup>1</sup>, Helga Radner,<sup>1</sup> Andreas Kerschbaumer <sup>1</sup>, Daniel Mrak <sup>1</sup>,  
Martina Durechova,<sup>1</sup> Jutta Stieger,<sup>2</sup> Rusmir Husic,<sup>3</sup> Peter Mandl <sup>1</sup>, Josef S Smolen,<sup>1</sup>  
Christian Dejaco <sup>3,4</sup>, Daniel Aletaha <sup>1</sup>

膠原病 Journal Club 2022年6月7日 志水 隼人

# 目的

背景治療としてGCを使用している  
新規発症のPMR患者に対する  
TCZの有効性を評価すること

# 研究デザイン

- 24週間のプラセボ対照二重盲検化ランダム化比較試験 (第II/III相試験)

# 論文のPICO

P：新規発症のPMR患者

I： PSL+TCZ 162 mg sc. weekly

C： PSL+PBO

O：16週時点でのGC-free remission達成率

## 主な適格基準

- 2012年ACR/EULAR暫定分類基準を満たす
- スクリーニングの2週間前までにPMRと診断されている
- GC naïveあるいはスクリーニング時点で最大2週間までのGC治療期間である  
(初期量はPSL 12.5 – 25 mg/日)

## 主な除外基準

- GCA患者
- PMRに対して2週間を超えたGC治療を行っている
- PMR以外にGC治療を要する疾患に罹患している
- 例えばRAのような別の炎症性リウマチ性疾患に罹患している

## 盲検化について

- TCZによるIL-6受容体阻害はCRPとESRに対して強く影響し間接的に治療割り付けを非盲検化しうる。
- 従って本研究では急性期炎症蛋白を盲検化した。
- そのほか脂質や肝酵素のデータも盲検化された。

# 治療プロトコール

- TCZ 162 mg 皮下注 週1回とPBOに1:1で割り付け。
- 皮下注は16週で終了。
- 両群とも右記のGC急速減量プロトコールに沿って減量。

**Table 1.** GC tapering regimen

Study week	GC dose (mg) /day
0 (Baseline)	20
1	17.5
2	15
3	12.5
4	10
5	9
6	7
7	5
8	4
9	2
10	1
11*	0

\*week 11 onwards, until end of study or relapse



## Flare時の対応

- 1週間だけPSLを5 mg増量
- 再寛解に至ったら4週間以内にflare前のPSL量に減量
- 上記で寛解を達成できなければ治療者の裁量でさらにPSLを増量

アウトカム

# 主要評価項目

## 16週時点でのGC-free remission達成率

寛解：PMRによる肩や腰部のこわばりがない状態

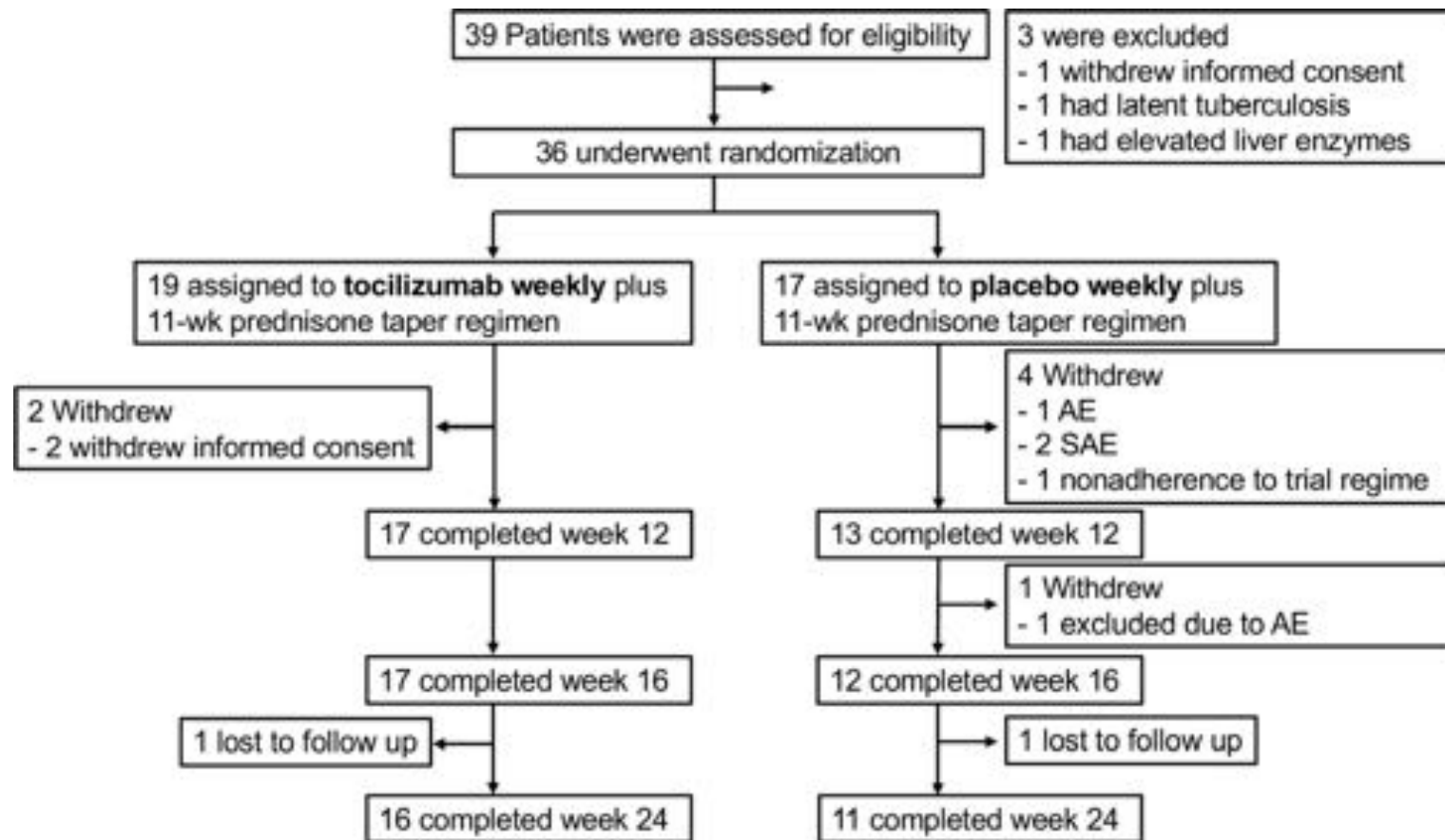
再燃：PMRによる肩や腰部のこわばりが再出現した状態

※寛解や再燃の定義にCRPやESRは含まれない

## キーとなる副次評価項目

- 12週と24週時点でのGC-free remission達成率
- 16週と24週時点でのPSL積算量

結果



- 2017年11月から2019年10月までの間で39名がスクリーニングされ36名が組み入れられた。
- そのうち19名がTCZ群に、17名がPBO群に割り付けられた。

**Table 1** Demographic and disease characteristics of patients at baseline\*

Characteristic	Tocilizumab N=19	Placebo N=17
Age (years)	68.8±9.0	71.1±9.0
Female sex	52.6%	52.9%
Caucasian ethnicity	100%	100%
Weight (kg)	81.7±28.5	72.0±13.9
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26.5±4.5	25.7±3.9
Disease duration (days) at screening	8±5	6±3
Patients on prednisone	100%	94%
Current prednisone dose (mg)	16.7±3.9	17.2±3.1
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hour)	24.3±16.4	24.1±18.7
C-reactive protein (mg/dL)	1.6±2.4	0.98±1.5
Pain by Visual Analogue Scale (mm)	30.8±26.0	22.8±16.7
Patient global assessment of disease activity by Visual Analogue Scale (mm)	30.1±25.9	26.0±24.4
Heath Assessment Questionnaire (0–3)	0.64±0.60	0.65±0.61
Short Form-36 physical component score (0–100)	47.7±7.5	45.9±5.2

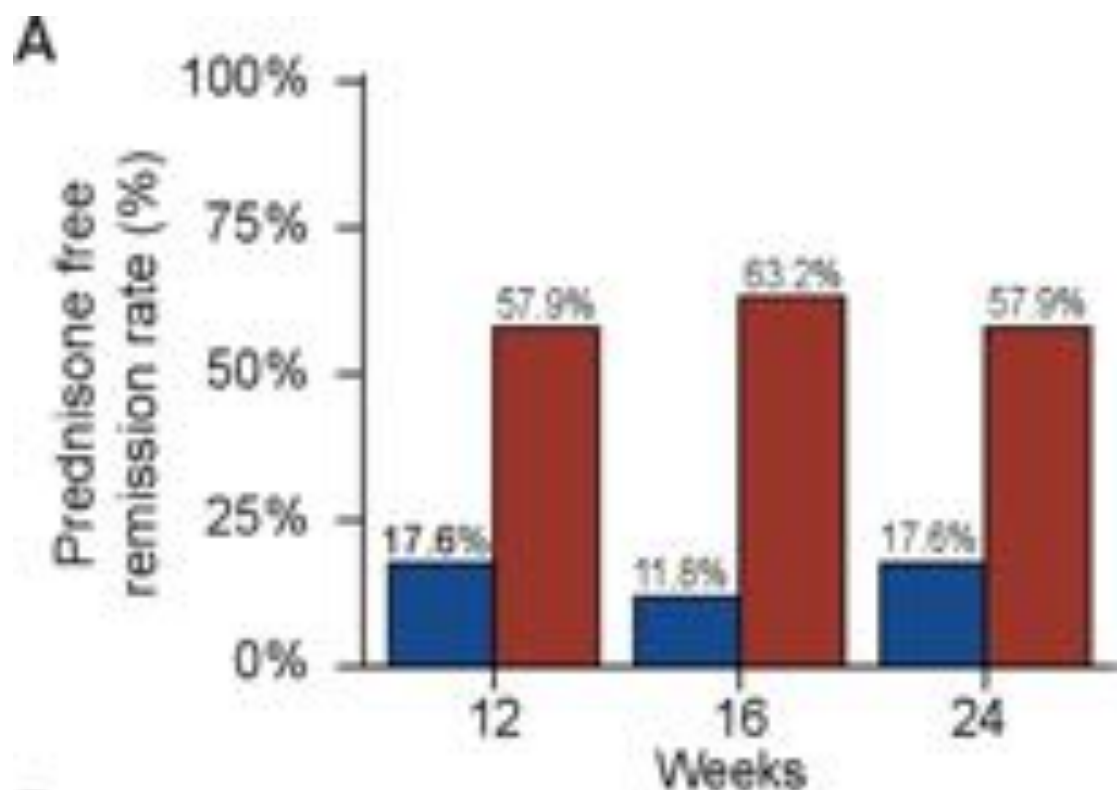
\*Data shown are means±SD, unless stated otherwise.

平均年齢 70歳前後  
女性が50%強

平均体重 およそ70-80kg  
平均BMI 25前後

患者背景に群間差なし

# 主要評価項目：16週時点でのGC-free remission達成率



TCZ群 12/19名 (63.2%)

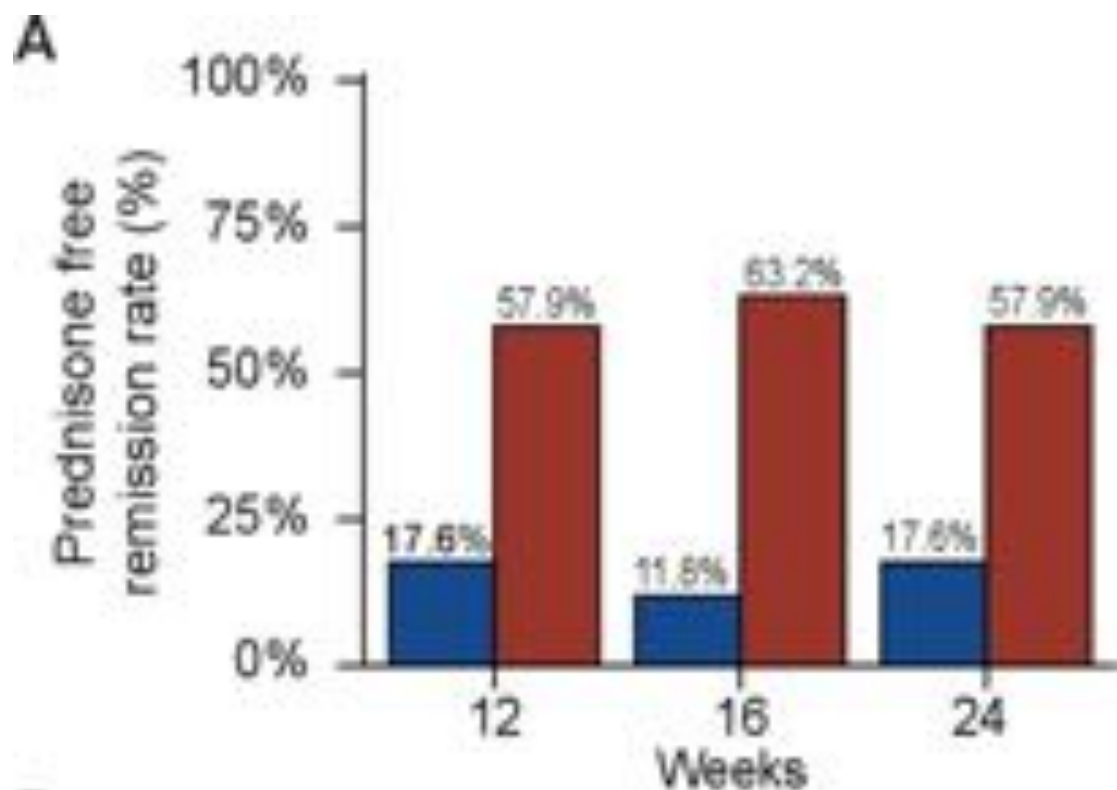
PBO群 2/17名 (11.8%)

(OR 12.9, 95%CI 2.2 to 73.6)

**B**

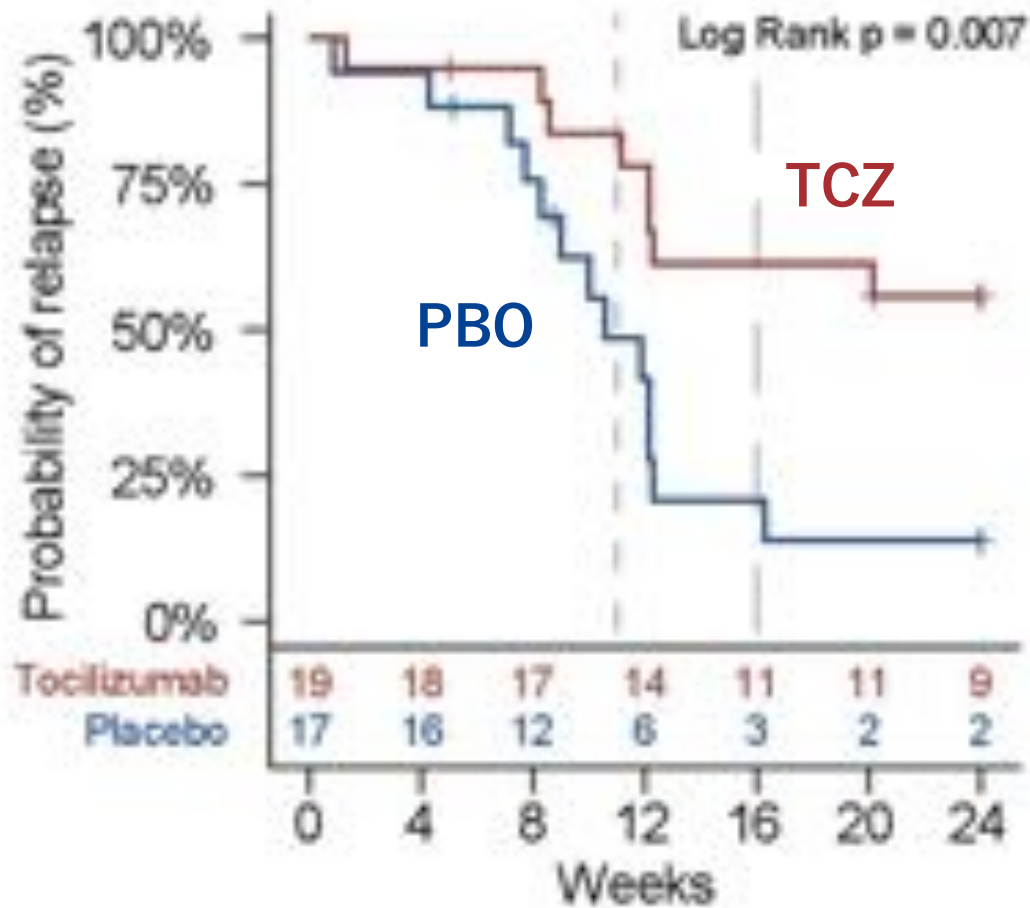


副次評価項目：  
12週と24週時点でのGC-free remission達成率



12週時点、24週ともに  
TCZ群が有意に優れていた。  
( $p=0.02$ )

# 再燃までの期間

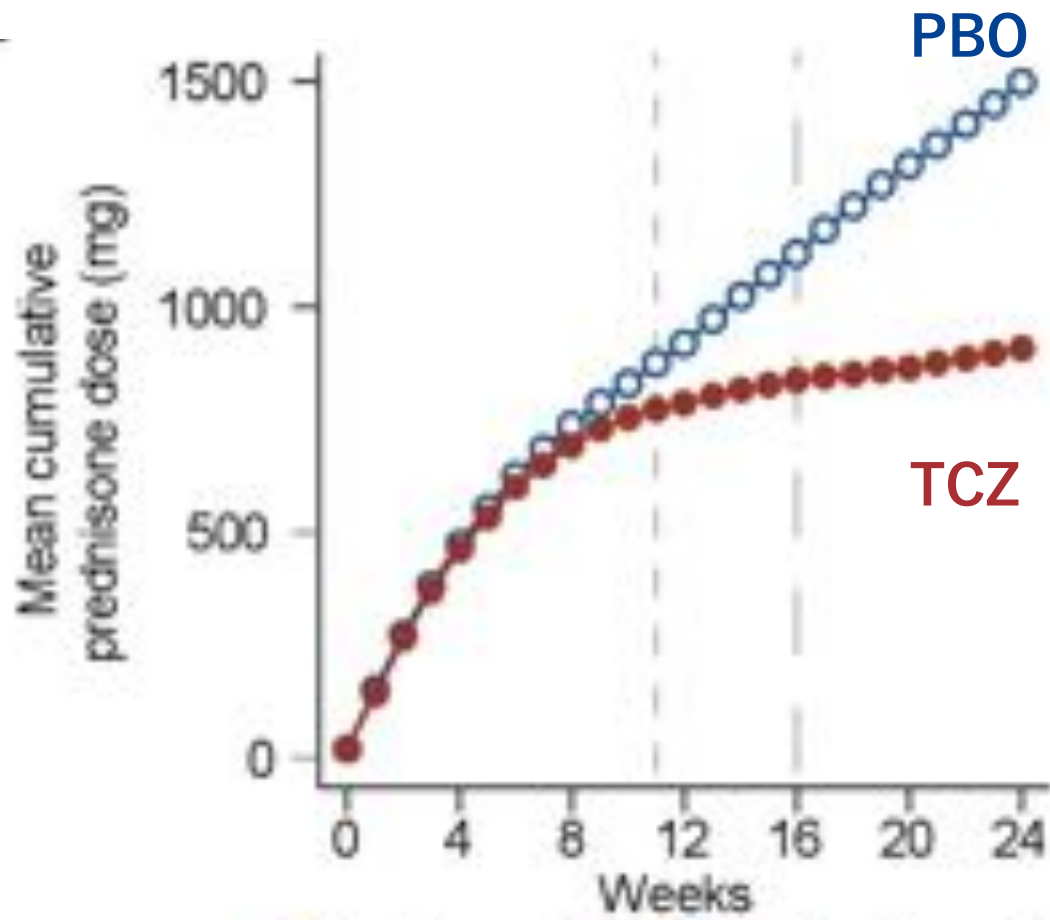


TCZ群 平均 $130 \pm 3$ 日

PBO群 平均 $82 \pm 11$ 日

( $p=0.007$ )

# PSL累積投与量



## 16週時点

TCZ群 727 mg (IQR 721-842)

PBO群 935 mg (IQR 861-1244)

( $p=0.003$ )

## 24週時点

TCZ群 781 mg (IQR 721-972)

PBO群 1290 mg (IQR 1106-1809)

( $p=0.001$ )

# 安全性

**Table 3** Safety over the 24-week trial period

Variable	Tocilizumab (n=19)	Placebo (n=17)
Duration in trial patient-years	8.2	6.3
Patients with $\geq 1$ adverse event (AE)—no. (%)	16 (84)	14 (82)
No. of events	40	35
Rate per 100 patient-years (95% CI)	490.6 (468.9 to 523.2)	555.0 (531.9 to 579.0)
Patient with AE according to system organ class—no. (%)		
Infection	12 (63)	6 (35)
Musculoskeletal or connective-tissue disorder	0	7 (41)*
Gastrointestinal disorder	3 (16)	4 (24)
Malignancy	0	0
Patients who withdrew from trial because of AE—no. (%)	0	3 (18)
Patients with serious AE—no. (%)	1† (5)	5† (29)
Serious infections	0	0

## 感染症

重症感染症はなかった。

## 重篤な有害事象

TCZ群 (1名) 網膜剥離

PBO群 (5名)

膵炎, 十二指腸潰瘍, 下痢  
熱中症, GCA疑い

## その他

消化管穿孔、悪性腫瘍、アナフィラキシー、死亡はなし

# Discussion

- 以前のオープンラベルの研究と比べ、治療群でも主要評価項目達成率が低かった。
- プラセボ効果の他に、GCの急速な減量やそれに伴う累積投与量減少が、以前の研究と比較して有効性低下に寄与した可能性がある。
- 本研究は不応性あるいはGC抵抗性疾患を対象としたものではない。
- TCZ最終投与後8週以降は評価できておらず、TCZに疾患修飾作用があるのか、単に症状を抑えているだけなのか結論づけられない。
- 急性期炎症物質も盲検化していたため肩の変性との区別が容易ではなく、再燃の定義の不確実性が増していた可能性はある。