





CLINICAL SCIENCE

Baricitinib for relapsing giant cell arteritis: a prospective open-label 52-week pilot study

Matthew J Koster  ¹, Cynthia S Crowson  ², Rachel E Giblon, ² Jane M Jaquith, ¹
Ali Duarte-García  ¹, Eric L Matteson  ¹, Cornelia M Weyand, ¹
Kenneth J Warrington ¹

膠原病 Journal Club 2022年7月19日 志水 隼人

目的

再発性GCAに対するBaricitinibの
安全性と有効性を評価する

研究デザイン

前向きオープンラベルの介入研究

論文のPICO

P：組み入れ6週間以内に再発と診断されたGCA患者

I： PSL+Bari 4mg/日

C： なし

O： 24週, 52週時点のPSL量, 炎症反応, BVAS, PGAなど

患者集団

- Mayo clinicのリウマチ科通院中の患者からリクルート
- TAB and/or 画像 (MRA, CTA, PET-CT, USのいずれか) で確定的な大型血管炎の所見を得てGCAと診断されている患者
- 組み入れ6週間以内に、GCAの再発と医師に診断されている

患者集団

- GCAに関連した活動性の視神経虚血, 大動脈解離, 重症四肢虚血, 心筋梗塞, 脳血管イベントがあった患者は除外
- ベースラインの8週間以内にステロイドパルス (mPSL>100mg/日) を使用していた場合や、Tofaや他のJAK-STAT阻害薬を使用していた場合は除外

患者集団

- 以下の治療薬を用いていた場合は、研究組み入れ前に、示された期間中止する必要がある
 - MTX (2wks)
 - LEF (12wks)
 - 抗IL-6抗体 (点滴なら4wks, 皮下注なら2wks)
 - RTX (12m)
 - TNFi (ETNなら4wks, それ以外は8wks)
 - ABT (8wks)

再発および活動性GCAの定義

ESR \geq 30 mm/h and/or CRP \geq 1.0 mg/dLかつ以下の項目を1つ以上満たす

- 明確なGCAの頭蓋内症状
- 明確なPMR症状
- GCAやPMRに合致すると医師により判断された他の症状
(例えばFUO, 説明できない体重減少, 倦怠感)

治療プロトコール

- ・スクリーニング期間中（最低2週、最大6週）、治験薬開始前にPSLは症状コントロールが達成できる量にまで増量され、その後にPSL減量を加速させた。
- ・PSL量に応じて3つに層別化された（PSL 10, 20, 30mg/日）
試験開始時のPSL量は、再発時のPSL量に見合ったものとされた。

PSL \geq 20mg/日で再燃したが < 30mg でコントロールできた場合、PSL 30-40mg/日まで増量が許可
PSL < 10mg/日で再燃した場合、PSL 10-20mg/日まで増量が許可

- ・組み入れ時のステロイド量で最低2週間は臨床的に安定していることを確認してから、治験薬とステロイド減量を開始された。

Supplementary table S1: Accelerated glucocorticoid taper by tiered entry

Time (Week)	Prednisone dose and tapering schedule		
Screening: -6 to -2*	30	20	10
0	30	20	10
1	25	17.5	9
2	22.5	15	8
3	20	12.5	7
4	17.5	10	6
5	15	9	5
6	12.5	8	5
7	10	7	4
8	9	6	4
9	8	5	3
10	7	5	3
11	6	4	2
12	5	4	2
13	5	3	1
14	4	3	1
15	4	2	0
16	3	2	
17	3	1	
18	2	1	
19	2	0	
20	1		
21	1		
22	0		

*subjects must be on stable dose of either 30 mg, 20 mg,

15週 (約4か月) で
ステロイド中止

22週 (約6か月) でステロイド中止

22週 (約6か月) でステロイド中止

主要評価項目

52週時点での有害事象 (AEs) と
重篤な有害事象 (SAEs) の頻度

副次評価項目

- 24週時点での再発
- 52週時点での再発
- 組み入れ前から24週および52週のESR/CRPの変化
- 組み入れ前から24週および52週のPSL量の変化、など

結果

Table 2 Characteristics of patients at GCA diagnosis and at relapse prior to study entry

Patient	Sex	GCA features at diagnosis	Method GCA diagnosis	Relapse (n)	CRP (mg/L) at PSR*	ESR (mm/hour) at PSR*	GCA features at PSR*	SSA at/prior to PSR*	Prednisone (mg/day) entry tier
1	M	CSx, HA, PMR, ST	TAB (+)/LVI (-)	3	19.8	7	CSx	-	10
2	M	HA, ST	TAB (+)/LVI (-)	1	21	49	HA, PMR	-	10
3	F	CSx, LVV, PMR	TAB (+)/LVI (+)	2	23.7	71	PMR	CYC, MTX†	20
4	F	CSx, LVV, PMR	TAB (-)/LVI (+)	1	34.4	27	CSx, PMR	-	20
5	F	CSx, HA, LVV, PMR, ST	TAB (-)/LVI (+)	2	13.6	62	PMR	SIR‡	10
6	F	CSx, LVV, PMR	TAB (-)/LVI (+)	1	22.9	22	CSx, progressive LVV§	-	20
7	F	CSx, HA, JC, LVV, ST,	TAB (+)/LVI (+)	1	26.1	42	CSx, progressive LVV§	-	10
8	M	CSx, LVV, PMR	TAB (ND)/LVI (+)	2	40.6	56	CSx, PMR, progressive LVV§	MTX¶	20
9	F	CSx, HA, JC, LVV, ST	TAB (+)/LVI (+)	2	12.9	33	HA, ST	-	10
10**	F	HA, JC, ST, VI	TAB (+)/LVI (-)	1	25.6	46	HA, ST	-	30
11	M	HA, ST, VI	TAB (+)/LVI (-)	2	26	24.4	HA, ST	-	30
12	F	CSx, HA, JC, LC, LVV, PMR, ST, VI	TAB (+)/LVI (+)	2	19.2	17	CSx, PMR, progressive LVV§	-	30
13	F	CSx, HA, JC, LVV	TAB (-)/LVI (+)	1	19.3	19	CSx, HA	-	30
14	F	HA, JC, ST, VI	TAB (+)/LVI (-)	1	26.8	14	JC, PMR	-	20
15	F	CSx, HA, JC, LVV, ST	TAB (+)/LVI (+)	1	12.1	51	CSx, HA, PMR	-	20

LVI, that is, CTA, MRA, PET and PET-CT.

*PSR refers to the relapse immediately prior to study entry.

†Patient 3: CYC (oral 2 mg/kg/day×7 months) followed by MTX (oral 15 mg/week×9 years) stopped 9 months prior to PSR.

‡Patient 5: SIR (50 mg subcutaneous every 4 weeks×8 months), stopped 8 months prior to PSR.

§Progressive LVV refers to radiographic worsening of existing arterial segment or involvement of new arterial segment by LVV.

¶Patient 8: MTX (oral 20 mg/week×9 months), on treatment at PSR, held 6 weeks before entry.

**Patient 10 is the sole patient to relapse during the study (weeks 24 and 52).

CRP, C reactive protein; CSx, constitutional symptoms; CTA, CT angiography; CYC, cyclophosphamide; ESR, erythrocyte sedimentation rate; F, female; GCA, giant cell arteritis; HA, headache; JC, jaw claudication; LC, limb claudication; LVI, large-vessel imaging; LVV, large-vessel vasculitis; M, male; MRA, magnetic resonance angiography; MTX, methotrexate; ND, not done; PET, positron emission tomography; PMR, polymyalgia rheumatica; PSR, prestudy relapse; SIR, sirukumab; SSA, steroid-sparing agent; ST, scalp tenderness; TAB, temporal artery biopsy; VI, visual ischaemia.

- 平均年齢 72.4 ± 7.2歳
- 女性 73%
- すべて白人
- 罹病期間中央値 9か月
- BMI 26.3 ± 3.4
- 80%の患者はGC単剤で治療。
- 抗IL-6抗体使用歴があるのは1名のみ。
- 13名がHZ生ワクチン済
1名が組み入れ後に
不活化ワクチンを接種

安全性（主要評価項目）

- 14/15名が52週のBari治療を完遂した
- 残りの1名はCKDの増悪があり8週時点で試験から脱落した
- 52週時点で、14/15名は少なくとも1つの有害事象を経験した

抗菌薬が不要な感染症 (n=8)

抗菌薬を要する感染症 (n=5)

悪心 (n=6)

倦怠感 (n=2)

足の腫脹 (n=2)

下痢 (n=1)

腹痛 (n=1)

- 1名がHZに罹患
- 2名がCOVID-19に罹患 (2名とも軽症で入院は不要だった)

安全性（主要評価項目）

- 試験期間中1名のみが重篤な有害事象を経験した（併用した抗ウイルス薬による一過性血小板減少）。
- 以下の有害事象は見られなかった：
消化管穿孔, 主要な心血管イベント（MACE）, VTE, 重症血管症状

安全性 – 検査所見

Table 3 Laboratory parameter changes comparing weeks 0, 24 and 52 for 14 patients

Laboratory parameter*	Week 0	Week 24	Week 52	Difference, weeks 24–0 (95% CI)	P value	Difference, weeks 52–0 (95% CI)	P value
Haemoglobin (g/L)	134±7.7	129±11.4	126±11.7	–5.1 (–9.6 to –0.6)	0.030	–8.5 (–13.1 to –3.9)	0.002
Leucocytes (×10 ⁹ /L)	9.9±2.7	6.6±1.9	6.0±1.4	–3.34 (–4.74 to –1.94)	<0.001	–3.94 (–5.03 to –2.85)	<0.001
Lymphocytes (×10 ⁹ /L)	2.4±0.67	1.7±0.34	1.6±0.41	–0.64 (–1.12 to –0.16)	0.012	–0.77 (–1.08 to –0.46)	<0.001
Neutrophils (×10 ⁹ /L)	6.5±2.8	4.0±1.4	3.6±1.1	–2.52 (–4.07 to –0.98)	0.004	–2.12 (–4.06 to –1.71)	<0.001
Platelets (×10 ⁹ /L)	290±76	324±129	312±88	34.1 (–20.0 to 88.3)	0.20	22.7 (–13.80 to 59.23)	0.20
ALT (U/L)	19.8±5.8	20.4±8.1	24.9±12.0	0.57 (–2.60 to 3.74)	0.70	5.07 (–1.78 to 11.92)	0.13
Creatinine (mg/dL)	0.9±0.13	0.9±0.13	0.9±0.20	0.02 (–0.05 to 0.08)	0.59	0.02 (–0.07 to 0.12)	0.60
eGFR (mL/mL/1.73 m ²)	67.8±11.7	67.1±10.8	67.7±14.8	–1.50 (–7.47 to 4.47)	0.60	–0.86 (–8.83 to 7.11)	0.82

*Mean ±SD.

ALT, alanine aminotransferase; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

- Hb, WBC, 好中球, リンパ球は24週, 52週時点で有意に低下していた

安全性 – 検査所見

Table 4 Lipid profile changes comparing baseline (week 0) to week 16 for 14 patients

Laboratory parameter*	Week 0	Week 16	Difference, week 16–0 (95% CI)	P value
Low-density lipoprotein (mg/dL)	85.8±21.3	97.6±23.1	11.9 (2.7 to 21.0)	0.015
High-density lipoprotein (mg/dL)	86.4±21.9	79.9±23.6	–6.5 (–10.6 to 2.4)	0.004
Total cholesterol (mg/dL)	193.2±33.8	197.6±29.1	4.4 (–4.0 to 12.7)	0.28
Triglycerides (mg/dL)	105.9±46.7	100.2±48.1	–5.6 (–20.2 to 8.9)	0.42

*Mean ± SD.

- 16週時点でLDL-Cは有意に増加し、HDL-Cは有意に減少

有効性 (副次評価項目)

Outcome*	Prebaricitinib relapse (n=15)	Week 0 (n=15)	Week 24 (n=14)	P value†	Week 52 (n=14)	P value‡
Prednisone dose (mg/day)	–	20 (10, 30)	0 (0, 0)	<0.001‡	0 (0, 0)	0.006§
ESR (mm/hour)	33 (19, 51)	7 (6, 17)	13 (7, 19)	0.002¶	10 (5, 17)	0.022**
CRP (mg/L)	22.9 (19.2, 26.1)	3.4 (<3.0, 6.9)	<3 (<3, <3)	0.002¶	<3 (<3.0, 3.1)	<0.001**
BVAS	2 (1, 3)	–	0 (0, 0)	0.002¶	0 (0, 0)	<0.001**
Patient global assessment	–	20 (0, 50)	0 (0, 10)	0.022‡	5 (0, 10)	0.039§
Discontinued glucocorticoids	–	–	14/14 (100%)	–	13/14 (93%)	–
Relapse on study drug	–	–	1/14 (7%)	–	1/14 (7%)	–

*Median (25th percentile, 75th percentile) or n (%).

†P values obtained using sign test.

‡Comparison of values of weeks 0–24.

§Comparison of values of weeks 0–52.

¶Comparison of values of prebaricitinib relapse to week 24.

**Comparison of values of prebaricitinib relapse to week 52.

BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; CRP, C reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

- 1名のみ再発 (同一患者が24週と52週で再発を経験)

有効性（副次評価項目）

Outcome*	Prebaricitinib relapse (n=15)	Week 0 (n=15)	Week 24 (n=14)	P value†	Week 52 (n=14)	P value‡
Prednisone dose (mg/day)	–	20 (10, 30)	0 (0, 0)	<0.001‡	0 (0, 0)	0.006§
ESR (mm/hour)	33 (19, 51)	7 (6, 17)	13 (7, 19)	0.002¶	10 (5, 17)	0.022**
CRP (mg/L)	22.9 (19.2, 26.1)	3.4 (<3.0, 6.9)	<3 (<3, <3)	0.002¶	<3 (<3.0, 3.1)	<0.001**
BVAS	2 (1, 3)	–	0 (0, 0)	0.002¶	0 (0, 0)	<0.001**
Patient global assessment	–	20 (0, 50)	0 (0, 10)	0.022‡	5 (0, 10)	0.039§
Discontinued glucocorticoids	–	–	14/14 (100%)	–	13/14 (93%)	–
Relapse on study drug	–	–	1/14 (7%)	–	1/14 (7%)	–

*Median (25th percentile, 75th percentile) or n (%).

†P values obtained using sign test.

‡Comparison of values of weeks 0–24.

§Comparison of values of weeks 0–52.

¶Comparison of values of prebaricitinib relapse to week 24.

**Comparison of values of prebaricitinib relapse to week 52.

BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; CRP, C reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

- 残りの13名はプロトコール通りにPSLを漸減中止し、52週の試験期間中は寛解を維持した。
- ESR/CRPは組み入れ前と比べ、PGAはベースラインと比べ有意に改善した。
- 研究を完遂した14名のうち、**4/14名 (29%) はBari中止後の12週のフォロー期間中に再燃した。**

Limitation

1. 単施設の研究であり、外的妥当性の検証が必要である。
2. この研究は盲検化されておらず、非対照もいない、オープンラベル試験である。
3. この研究で評価された患者は全員再発性のGCA患者であり、新規発症のGCA患者に対する有効性についてはさらなる評価を要する。
4. 再発時点で重症血管症状がある患者は除外されているため、その症状がある患者に対する有効性は不明である。
5. この試験の患者で、組み入れ前にTCZ failureの患者はいなかった。従ってTCZ不応性の患者における有効性は不明である。

私見

- ORAL Surveillanceの結果からも、高齢者中心であるGCA患者に対してJAK阻害薬を選択する必然性に乏しい
- TCZ failureの患者に対する有効性が明らかになるなら、JAK阻害薬はGCA治療の選択肢の1つにはなるかもしれない