



Research

JAMA | **Preliminary Communication**

# Effect of Tocilizumab on Disease Activity in Patients With Active Polymyalgia Rheumatica Receiving Glucocorticoid Therapy A Randomized Clinical Trial

Valérie Devauchelle-Pensec, MD, PhD; Guillermo Carvajal-Alegria, MD; Emmanuelle Dernis, MD, MSc; Christophe Richez, MD, PhD; Marie-Elise Truchetet, MD, PhD; Daniel Wendling, MD, PhD; Eric Toussiro, MD, PhD; Aleth Perdriger, MD, PhD; Jacques-Eric Gottenberg, MD, PhD; Renaud Felten, MD; Bruno Jean Fautrel, MD, PhD; Laurent Chiche, MD, PhD; Pascal Hilliquin, MD, PhD; Catherine Le Henaff, MD; Benjamin Dervieux, MD; Guillaume Direz, MD; Isabelle Chary-Valckenaere, MD, PhD; Divi Cornec, MD, PhD; Dewi Guellec, MD; Thierry Marhadour, MD; Emmanuel Nowak, PhD; Alain Saraux, MD, PhD

**SEMAPHORE study**

*JAMA* 2022;328:1053-1062.

膠原病 Journal Club 2022年10月11日 志水 隼人

# 研究デザイン

- フランスの17施設で実施された第III相  
プラセボ対照二重盲検化ランダム化比較試験

# 論文のPICO

P：GC依存性のPMR患者

I：PSL+TCZ 8mg/kg div q4w

C：PSL+PBO

O：24週時点での低疾患活動性+PSL $\leq$ 5mg/日もしくはベースからPSL $\geq$ 10mgの減量、の複合エンドポイント

# 主な適格基準

- ChuangのPMR基準を満たした患者

**Chuangの基準（以下の全てを満たす）** *Ann Intern Med* 1982;97:672-680.

1. 50歳以上
2. 1か月以上持続する両側性の中等度から重度の疼痛とこわばり（頸部か体幹, 肩か上腕, 股関節か大腿部近位のうち2か所以上を含む）
3. ESR>40mm/h
4. 他疾患を除外

- 発症時CRP  $\geq$  1.0mg/dL or ESR  $\geq$  20mm/hが、PSL 12-25mg/日投与後にCRP<1.0mg/dL or ESR<20mm/hに低下

# 主な適格基準

- GC依存性の患者
  - 2015 EULAR/ACRのPMR治療推奨に沿って治療
  - PSL<10mg/日にした時に、  
PMR activity score (CRP PMR-AS) >10

$$\text{PMR-AS} = \text{CRP (mg/dL)} + \text{患者VAS (0-10)} + \text{医師VAS (0-10)} \\ + (\text{朝のこわばり [分]} \times 0.1) + \text{上肢拳上範囲 (0-3)}$$

*Ann Rheum Dis* 2004;63:1279-1283.

*Ann Rheum Dis* 2015;74:1799-1807.

# 主な除外基準

- GCAの臨床症状がある
- コントロールできていない脂質異常症, 高血圧, 心血管疾患
- 5年以内の癌の既往
- 重症あるいは不安定な急性/慢性疾患
- 重症な肩/股関節OA
- 他の炎症性リウマチ性疾患/CTD/結晶性関節炎の症状あり
- PSL>25mg/日やMTX以外の免疫抑制薬の使用

※少なくとも過去3か月は安定した用量で使用され、用量変更を予定していないMTX, HCQの使用は許容された。

# 盲検化について

- 非盲検化を防ぐため、医師と患者はCRP値は知らされなかった。
- ただし医師は、それぞれのvisitの終わりにCRP PMR-AS値は知らされた。

# 介入

- TCZ群 : TCZ 8 mg/kg div q4w
- PBO群 : PBO  
(Weeks 0, 4, 8, 12, 16, 20に投与された)



# GCの減量

- 8週目から32週目まで2週ごとに減量
- CRP PMR-ASが、
  - $<10$  → 減量
  - $10\sim17$  → 現状維持
  - $>17$  → 以前の用量あるいは重度のflareと判断すればそれよりも多い用量へ増量

# GCの減量

- GCを減量する場合
  - PSL > 20mg/日 → PSL 20mg/日へ
  - PSL > 15mg/日 → PSL 15mg/日へ
  - PSL > 10mg/日 → PSL 10mg/日へ
  - PSL ≤ 10mg/日 → PSL 2mg減量

**ANNEXE 6: Table of glucocorticoids decrease process from W8 to W24 (PMR-AS<10)**

GC dosage	Weeks									Primary end Point		Weeks			
	W8	W10	W12	W14	W16	W18	W20	W22	W24	≥10 mg	GC≤5mg Or decrease 10mg	26	28	30	32
	25	20	15	10	8	6	4	2	0	≥10 mg					
	24	20	15	10	8	6	4	2	0	≥10 mg					
	23	20	15	10	8	6	4	2	0	≥10 mg					
	22	20	15	10	8	6	4	2	0	≥10 mg					
	21	20	15	10	8	6	4	2	0	≥10 mg					
	20	15	10	8	6	4	2	0	0	≥10 mg	ou≤5mg				
	19	15	10	8	6	4	2	0	0	≥10 mg	ou≤5mg				
	18	15	10	8	6	4	2	0	0	≥10 mg	ou≤5mg				
	17	15	10	8	6	4	2	0	0	≥10 mg	ou≤5mg				
	16	15	10	8	6	4	2	0	0	≥10 mg	ou≤5mg				
	15	10	8	6	4	2	0	0	0	≥10 mg	ou≤5mg				
	14	10	8	6	4	2	0	0	0	≥10 mg	ou≤5mg				
	13	10	8	6	4	2	0	0	0	≥10 mg	ou≤5mg				
	12	10	8	6	4	2	0	0	0	≥10 mg	ou≤5mg				
	11	10	8	6	4	2	0	0	0	≥10 mg	ou≤5mg				
	10	8	6	4	2	0	0	0	0		≤5mg				
	9	7	5	3	1	0	0	0	0			0			
	8	6	4	2	0	0	0	0	0			0			
	7	5	3	1	0	0	0	0	0			0			

アウトカム

# 主要評価項目

## 複合エンドポイント

24週時点でのCRP PMR-AS < 10

+

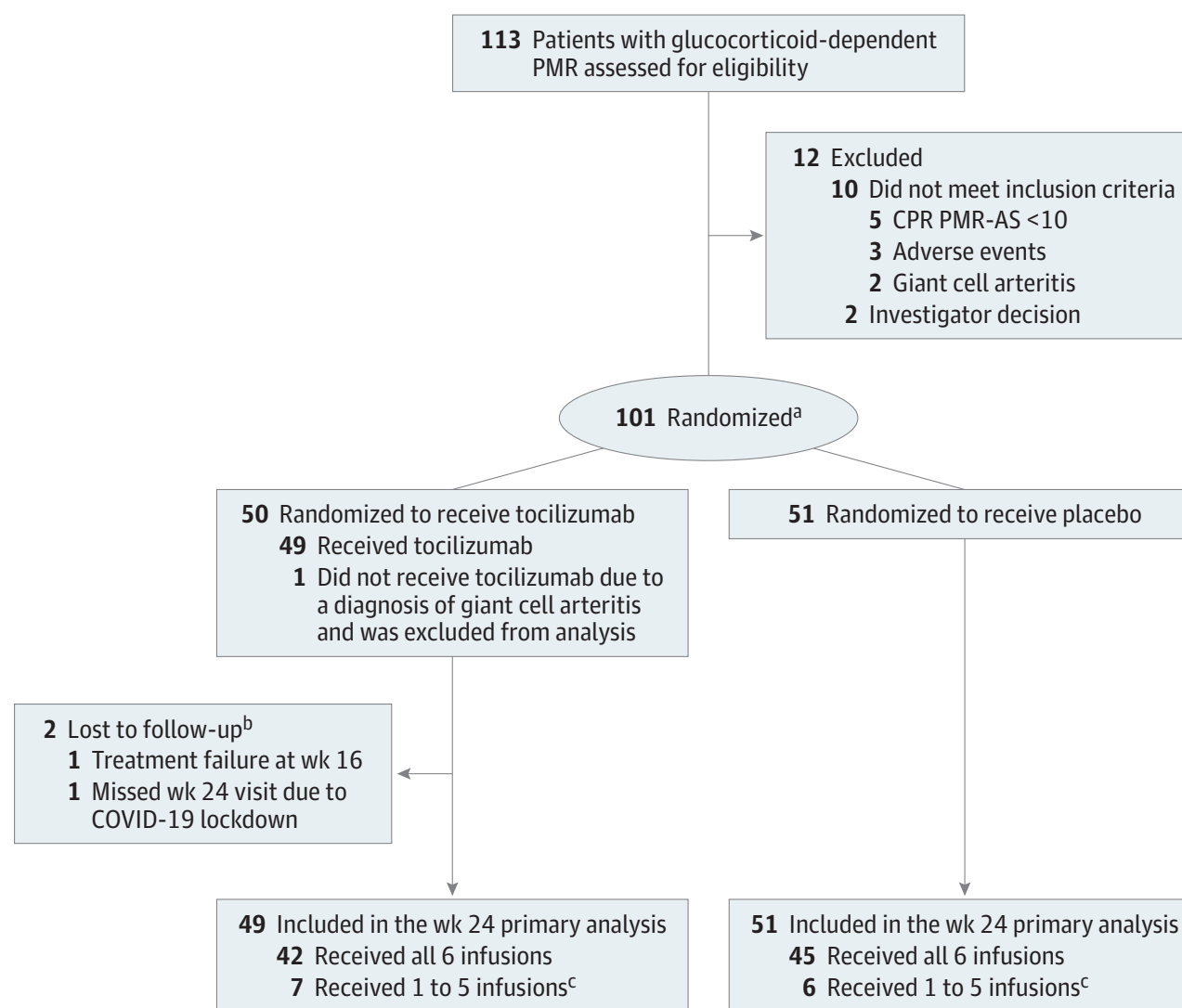
PSL  $\leq$  5mg/日 もしくは

ベースからPSL  $\geq$  10mgの減量

## 副次評価項目（計11項目）

- 24週時点の平均CRP PMR-AS
- 24週時点の平均ESR PMR-AS
- 24週時点のCRP PMR-AS<1.5（寛解）の割合
- GC投与量
- GC使用していない患者の割合、など

結果



- 2017年2月から2019年10月までの間で113名がスクリーニングされ100名が解析対象になった。
- そのうち49名がTCZ群に、51名がPBO群に割り付けられた。



# 患者背景

平均年齢 70歳弱  
女性が65%前後

罹病期間中央値 20か月前後

CRP PMR-AS中央値 20前後

PSL内服量中央値 10mg/日

MTX使用中の患者  
TCZ群 40.8%  
PBO群 21.6%

CRP中央値 0.9mg/dL

Characteristic	No. (%)	
	Tocilizumab (n = 49)	Placebo (n = 51)
Age, median (IQR), y	68.0 (63.0-75.0)	67.0 (61.0-72.0)
Women	34 (69.4)	33 (64.7)
Men	15 (30.6)	18 (35.3)
Disease duration, median (IQR), mo <sup>a</sup>	21.0 (10.0-48.0)	16.0 (8.0-35.0)
CRP PMR-AS, median (IQR) <sup>b</sup>	20.3 (15.6-29.0)	19.7 (15.4-28.6)
Patient VAS score, median (IQR) <sup>c</sup>	5.4 (4.0-7.0)	6.0 (4.3-7.0)
Global physician VAS score, median (IQR) <sup>c</sup>	5.5 (4.4-6.1)	5.3 (4.8-6.4)
Elevation of the upper limbs, °		
0	1 (2.0)	2 (3.9)
<90	6 (12.2)	5 (9.8)
90	13 (26.5)	15 (29.4)
>90	29 (59.2)	29 (56.9)
Morning stiffness, median (IQR), min <sup>d</sup>	96.6 (89.7)	99.8 (97.9)
ACR/EULAR provisional classification criteria <sup>e</sup>		
Clinical	46 (93.9)	49 (96.1)
Ultrasonography	45 (97.8)	49 (98.0)
SF-36 score, median (IQR) <sup>f</sup>		
PCS	35.4 (30.1-39.8)	35.4 (30.6-40.6)
SF-36	35.9 (30.9-47.0)	34.8 (29.5-43.3)
Prednisone dosage, median (IQR), mg/d	10.0 (10.0-15.0)	10.0 (10.0-15.0)
Patient fatigue VAS score, median (IQR)	5.6 (3.9-8.0)	5.9 (4.0-7.0)
Methotrexate		
Current	20 (40.8)	11 (21.6)
Never	18 (36.7)	30 (58.8)
Prior	11 (22.4)	10 (19.6)
Hydroxychloroquine		
Current	0	1 (2.0)
Never	49 (100)	49 (96.1)
Prior	0	1 (2.0)
CRP, median (IQR), mg/dL <sup>g</sup>	0.9 (0.4-1.7)	0.9 (0.4-1.8)
Aspartate transaminase >3 times the upper limit of normal	0	0
Alanine transaminase >3 times the upper limit of normal	0	0
ESR, median (IQR), mm/h <sup>h</sup>	28.3 (33.0)	24.3 (23.0)
Patients with positive rheumatoid factors <sup>i</sup>	3 (6.8)	2 (4.3)

# 主要評価項目

24週時点でのCRP PMR-AS<10  
+PSL ≤ 5mg/日もしくはベースからPSL ≥ 10mgの減量

End point	Mean (95% CI)		Adjusted <sup>a</sup> Difference (95% CI)	Relative risk (95% CI)	P value
	Tocilizumab (n = 49)	Placebo (n = 51)			
<b>Primary end point</b>					
Composite primary end point, No. (%) <sup>a,b,c</sup>	33 (67.3)	16 (31.4)	36.0% (19.4% to 52.6%)	2.3 (1.5 to 3.6)	<.001

**TCZ群で有意に主要評価項目達成率が高かった**

# 副次評価項目 ①

End point	Mean (95% CI)		Adjusted <sup>a</sup>		
	Tocilizumab (n = 49)	Placebo (n = 51)	Difference (95% CI)	Relative risk (95% CI)	P value
Secondary end points <sup>a,d</sup>					
Scale-based secondary outcomes					
CRP PMR-AS	7.5 (5.4 to 9.6)	14.9 (11.4 to 18.4)	-7.5 (-11.2 to -3.8)		<.001
ESR PMR-AS	8.1 (5.9 to 10.3)	15.9 (12.3 to 19.4)	-7.8 (-12.1 to -3.4)		<.001
PMR-AS <1.5, No. (%)	7 (14.3)	4 (7.8)	6.9% (-0.0%2 to 0.16%)	1.8 (0.8 to 3.9)	.14
CRP PMR-AS <10, No. (%) <sup>a,c</sup>	36 (73.5)	22 (43.1)	31.1% (12.2% to 50.0%)	1.8 (1.2 to 2.7)	.002
CRP PMR-AS ≤17, No. (%)	42 (89.4)	33 (64.7)	26.1 (13.3 to 39.0)	1.4 (1.2 to 1.7)	<.001

寛解

TCZ群でCRP/ESR PMR-ASは有意に低かったが、寛解率に差はなし

## 副次評価項目 ② (Medication-based)

End point	Mean (95% CI)		Adjusted <sup>a</sup>		P value
	Tocilizumab (n = 49)	Placebo (n = 51)	Difference (95% CI)	Relative risk (95% CI)	
Medication-based secondary outcomes					
Prednisone dosage, mg/d	3.8 (2.1 to 5.6)	6.1 (4.8 to 7.4)	-2.3 (-3.6 to -1.0)		<.001
Patient stopped receiving prednisone, No. (%)	24 (49.0)	10 (19.6)	29.3% (18.9% to 39.7%)	2.5 (1.8 to 3.5)	<.001
Prednisone dosage ≤5 mg/d or decrease ≥10 mg vs baseline, No. (%)	37 (75.5)	26 (51.1)	25.7% (12.1% to 39.3%)	1.6 (1.2 to 2.1)	.002

**TCZ群で有意にPSLの減量が進んだ**

# 副次評価項目 ③ (QOL-based)

End point	Mean (95% CI)		Adjusted <sup>a</sup>		P value
	Tocilizumab (n = 49)	Placebo (n = 51)	Difference (95% CI)	Relative risk (95% CI)	
Quality of life assessment-based secondary outcomes					
SF-36 MCS <sup>e</sup>	42.2 (38.9 to 45.6)	41.0 (37.7 to 44.3)	1.2 (-3.1 to 5.5)		.59
SF-36 PCS <sup>e</sup>	37.9 (35.2 to 40.6)	36.4 (33.9 to 38.9)	1.6 (-2.4 to 5.7)		.43
Health Assessment Questionnaire Disability Index <sup>f</sup>	1.6 (1.4 to 1.8)	1.7 (1.5 to 1.9)	-0.1 (-0.3 to 0.1)		.32

**QOL評価では差は見られなかった**

# 有害事象

Adverse event	No. (%)	
	Tocilizumab (n = 49)	Placebo (n = 51)
Any adverse event	42 (86)	42 (82)
Death	0	0
Adverse event leading to treatment discontinuation	4 (8)	6 (12)
Adverse events of interest		
Infection <sup>a</sup>	23 (47)	20 (39)
Herpes zoster	1 (2)	1 (2)
Tuberculosis	0	0
Influenza	0	1 (2.0)
Headache	7 (14)	1 (2)
Hyperlipemia	6 (12)	2 (4)
Cytopenia	4 (8)	2 (4)
Hypotension	1 (2)	1 (2)
Colitis and perforation <sup>b</sup>	0	1 (2)
Cancer	0	1 (2)
Major adverse cardiovascular event	0	0

感染症：

TCZ群 23名 (46.9%)

PBO群 20名 (39.2%)

重篤な感染症：

TCZ群 3名 (6.1%)

PBO群 4名 (7.8%)

HZはそれぞれ1名ずつ

死亡者はいなかった

# ディスカッション

- ・これまでの研究は、最近に発症したPMR患者を対象としたものだった。対して本研究は、GC依存性の患者のみを対象としている。
- ・身体的評価はTCZで有意に改善していたが、patient-reported outcomeは有意差がなかった。TCZから得られる恩恵はそれほど大きくないのかもしれない。
- ・有害事象は群間で差はなかった。しかし有害事象において有意差が出せるほどの統計学的パワーはこの研究では得られなかった。

Limitation



1. 除外基準に多くの状態や検査異常が含まれていた。
2. GC依存性PMRのみが対象であった。
3. PSLの毒性を検証されたツールで測定しなかった。
4. CRP PMR-AS>10は組み入れ基準として適切ではなかったかもしれない。
5. EULAR/ACR 2012暫定分類基準を用いていない。
6. 複合主要評価項目のCRP PR-ASの項目にCRPが含まれている。  
ただし、全体のスコアのうちCRPが寄与するものは小さい。
7. TCZ群の方が罹病期間が長く、MTX治療がより多かった。
8. 主要評価項目のフォローアップ期間が短い。
9. 主要評価項目が十分に検証されたものではない。