



Baricitinib in early polymyalgia rheumatica (BACHELOR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel- group trial

Alain Saraux, Guillermo Carvajal Alegria, Emmanuelle Dernis, Christian Roux, Christophe Richez, Alice Tison, Baptiste Quere, Sandrine Jousse-Joulin, Dewi Guellec, Thierry Marhadour, Patrice Kervarrec, Divi Cornec, Catherine Le Henaff, Sandra Lesven, Emmanuel Nowak, Aghiles Souki, Valérie Devauchelle-Pensec

Saraux A et al. Lancet Rheumatol 2025:S2665-9913(24)00270-4

膠原病 Journal Club 2025年2月18日 梅本大地

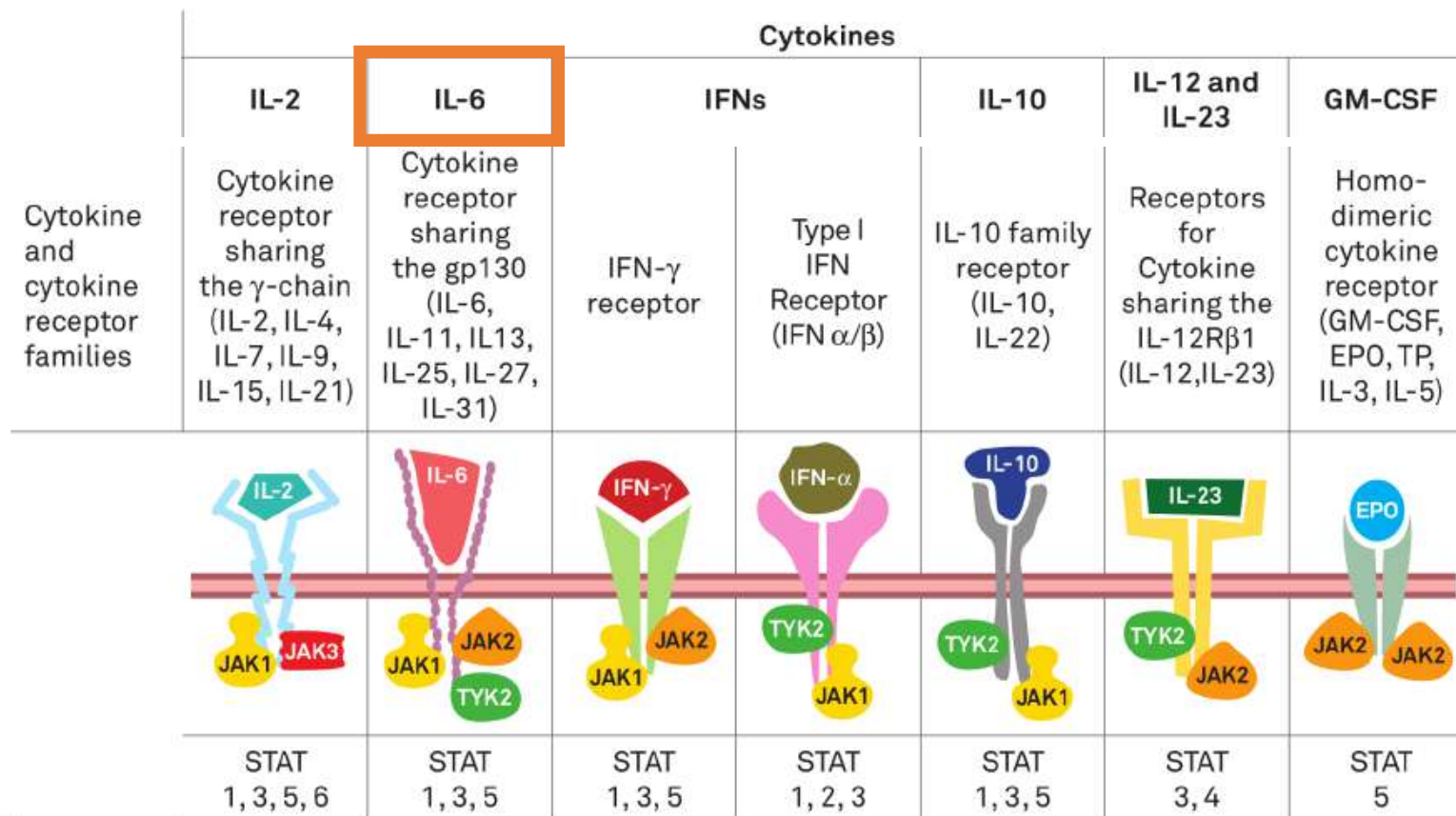
リウマチ性多発筋痛症(PMR)

- 50歳以上に好発し，肩や骨盤周囲の疼痛とこわばりを特徴.
- グルココルチコイド(PSL)は第一治療選択肢
- PSLの完全離脱は達成しがたい
- 治療5年時点で，40%の患者が依然としてPSL内服
- 長期使用によるグルココルチコイド毒性が問題になる

IL-6阻害薬の有効性

- 既報でIL-6阻害薬(トシリズマブ, サリルマブ)の有効性が報告
- PSL抵抗性症例におけるPSL sparingが報告
- バリシチニブはJAK1/2を阻害
 - IL-6を含むサイトカインの伝達経路を阻害
- PMRに対するバリシチニブの有効性を示唆する報告は散見
- 一方で, PSLを投与せずにバリシチニブの有効性を評価したRCTは存在しない.

JAK阻害薬によるIL-6阻害



Drug	Selectivity*							
Baricitinib	JAK1, 2	+	+	+	+	+	+	+
Filgotinib	JAK1	+	+	+	+	+	-	-
Peficitinib	JAK1, 2, 3	+	+	+	+	+	+	+
Tofacitinib	JAK1, 2, 3	+	+	+	+	+	+	+
Upadacitinib	JAK1, (2)	+	+	+	+	+	+	+

GCs依存性PMRにTCZは疾患活動性を抑え, GCs sparing effectあり

JAMA. 2022;328(11):1053-1062.

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 Demis, MD, MSc; Christophe Richez, MD, PhD; Marie-Elise Truchetet, MD, PhD; Daniel Wendling, MD, PhD; Eric Toussaint, MD, PhD; Aïthi Perdinger, MD, PhD; Jacques-Eric Gotteberg, MD, PhD; Renaud Felken, MD; Bruno Jean Fautrel, MD, PhD; Laurent Chiche, MD, PhD; Pascal Hillquin, MD, PhD; Catherine Le Henaff, MD; Benjamin Dervieux, MD; Guillaume Drez, MD; Isabelle Chary-Valciensone, MD, PhD; Divi Corneil, MD, PhD; Dewi Guillec, MD; Thierry Mahdoui, MD; Emmanuel Nowak, PhD; Alain Saraux, MD, PhD

*randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial

- 難治性PMR(n=101)にTCZの有効性, GCs sparing effectと安全性を検証.
- GCs 12~25mgの初期治療に反応したが, GCS<10mgでPMR-AS>10が対象. MTX,HCQの併用可.
- TCZ 8mg/kg q4wで24wまで投与. GCsはPMR-ASを見ながらtapering.
- 1st:複合Outcome, 24wでのPMR-AS<10と, GCs≤5mgもしくはベースから10mg以上の減量, 2nd:CRP/ESR PMR-AS at 24w

GCs median 10mg, TCZ群にMTX併用が多い(40.8% vs 21.6%)

- 複合Outcome: TCZ 67.3% vs PBO 31.4% (adjusted RR 2.3, p<.001)
- Secondary: CRP PMR-AS TCZ 7.5 vs PBO 14.9(p<0.001)
ESR PMR-AS TCZ 8.1 vs PBO 15.9(p<0.001)
- GCs dose at 24w: TCZ 3.8mg vs PBO 6.1mg(p<0.001)
- GCs off at 24w; TCZ 49% vs PBO 19.6%(aRR 2.5, p<0.001)

最も一般的なAEは感染症. TCZ群で23人(46.9%), PBO群で20人(39.2%).
頭痛はTCZ群で7人(14.3%), PBO群で1人(2.0%).

GCs依存性PMRにSarilumabは疾患活動性を抑え, GCs sparing effectあり

N Engl J Med 2023;389:1263-1272

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 OCTOBER 5, 2023 VOL. 389 NO. 14

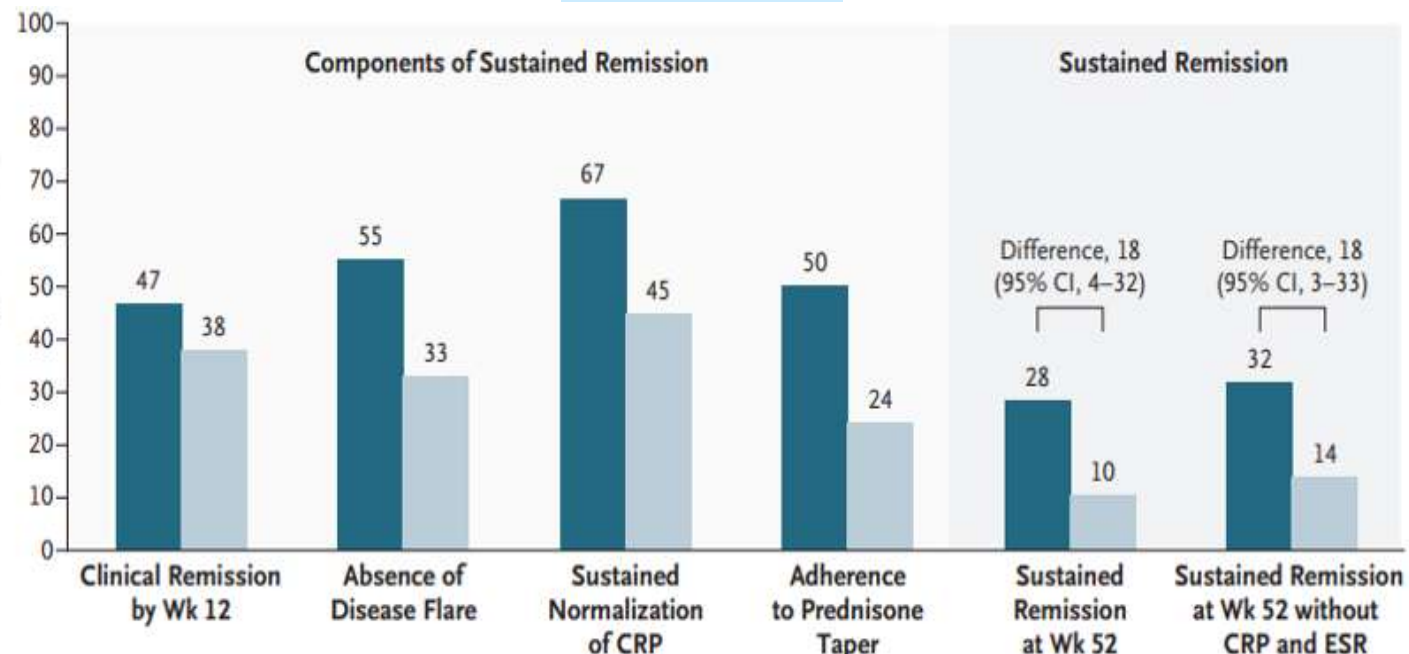
Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica
during Glucocorticoid Taper

a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial

- 再発性PMR118人を対象.
- PSL 15mgに増量し, PSLは各群以下の用量で漸減
- サリルマブ群: Sarilumab 200mg q2w 52週間+PSL 14w
- プラセボ群: プラセボと52週間のPSL
- 12w時の症状/CRP値の改善, 12-52wのflare, PSL漸減遵守できるか評価

Sarilumab

Placebo



- 52週時点での持続寛解率 (28% vs 10%)
- 寛解達成後の再発 (HR 0.56. 95%CI 0.35-0.90)
- 52週時点での累積GCs量 (777 vs 2044 mg)

本論文のPICO

P: 新規発症, PSL未治療のPMR患者

I: バリシチニブ内服(初期12週 4mg, 維持12週 2mg)

C: プラセボ投与(必要に応じてPSL投与)

O: 12週時点で低疾患活動性, PSL freeの患者の割合

Study design

- randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial
- 2020年12月～2023年8月までの期間
- 単国籍(フランス), 多施設(6施設)

Inclusion criteria

年齢

- 50歳以上

診断基準

- ACR-EULARの分類基準で診断

疾患期間

- 発症から6か月未満（新規発症）

GCs使用状況

- 試験開始直前（直近2週間以内）にGCs治療を受けていない

疾患活動性

- CRP PMR活動性スコア（PMR-AS）が17を超える

Exclusion criteria

GCAの徴候

- 頭痛, 顎跛行, 視力障害, 側頭動脈の異常 etc

重篤な併存疾患

- 不安定な心血管疾患（過去1年以内の主要な心血管イベント）
- 急性または慢性の重篤な疾患（腎不全, 肝機能障害etc）

感染症関連

- 活動性感染症(HBV, HCV, LTBI)など

既往歴および治療歴

- 5年以内の悪性腫瘍既往/治療
- 1年以内のbio, 免疫抑制薬を使用

その他

- 妊娠中または授乳中の女性

PMR activity score (CRP PMR-AS)

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

1.5 以下 : 寛解
1.5 ~ 7 : 低活動性
7 ~ 17 : 中等度
17 以上 : 高活動性

- CRP-PMR AS > 9.35
- Δ CRP-PMR AS > 6.6

PMR flareの臨床判断と
高い感度/特異度で相関

Intervention/Outcome

- **バリシチニブ群 (n=18)** : 4 mg/日を12週間投与 → 2 mg/日を12週間投与
- **プラセボ群 (n=16)** : 24週間投与
- **レスキュー治療として経口ステロイド (プレドニゾン) を使用可(主要評価項目からは除外).**
- **肩関節へのステロイド注射(bethametasone 7mg or cortivazol 3.75mg) は1w, 4w時点に限り可**

-
- **追跡期間 : 治療期間 24週間, その後12週間フォローアップ合計で36週間**
 - Week 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36に評価
 - 12w時点でCRP PMR-ASが10以下かつ経口GC使用ないことをprimary endpoint
 - その後の追跡期間中も, 疾患活動性や再燃の有無をモニタリング

Primary endpoint

- 12週時点でCRP PMR-AS ≤ 10 かつ経口ステロイド未使用の割合

Secondary endpoint

- 疾患活動性指標 (ESR PMR-AS, CRP)
- 疼痛 (VASスコア)
- 健康関連QOL (SF-36, HAQ-DI, EQ-5D)
- 超音波所見 (滑膜炎・腱鞘炎の評価)
- 有害事象・重篤な有害事象の発生率

Statistical analyses

• サンプルサイズの算定

- PSL治療でほぼ100%の寛解が得られると仮定,
プラセボ群で20%, バリシチニブ群で80%の成功率を想定.
- 両側有意水準 $\alpha=0.05$, 検出力90%を設定し, 各群に17例が必要と算出.

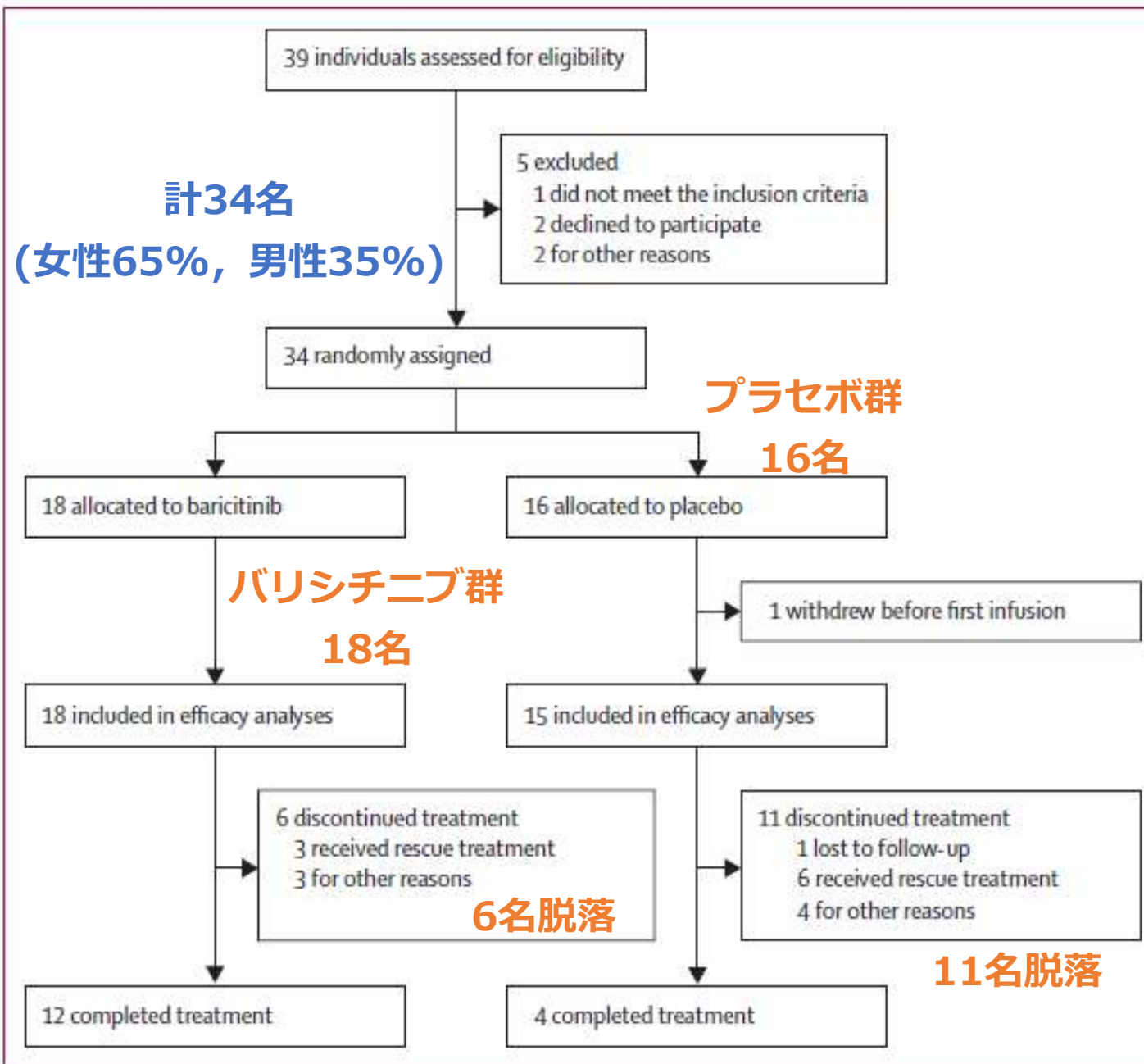
• 主要評価項目の解析

- Fisherの正確検定で群間の成功率の差を求めた.
- 一般化線形モデルを用い, 二項分布と対数リンク関数を適用.
- 各治験施設間の相関 (exchangeable correlation structure) を考慮して
調整p値および相対リスク (95%信頼区間) を算出.

• 副次解析

- 副次評価項目 (例: CRP, ESR, VASスコア, QOL指標など) は,
主に crude p valueで比較が行われた.

Results



Baseline characteristics

BARI

Placebo

	BARI	Placebo
Age, years		
Mean	70.6 (5.34)	67.4 (8.80)
Median	70.0 (65.0-73.0)	68.0 (61.5-71.5)
Gender		
Woman	13 (72%)	9 (56%)
Man	5 (28%)	7 (44%)
Disease duration, days*		
Mean	67.7 (51.4)	52.8 (41.5)
Median	51.0 (24.0-112.0)	42.5 (20.0-84.5)
BMI		
Mean	26.7 (7.46)	26.1 (4.6)
Median	25.0 (23.0-29.0)	24.5 (23.0-29.0)
CRP PMR-AS		
Mean	30.1 (9.9)	33.5 (11.1)
Median	28.8 (20.6-38.1)	31.9 (25.7-39.1)
Patient's disease activity on a VAS		
Mean	6.6 (1.4)	6.8 (1.5)
Median	6.9 (5.8-8.0)	7.0 (5.5-8.1)
Patient's fatigue on a VAS		
Mean	5.9 (1.6)	6.8 (2.1)
Median	6.0 (5.0-6.0)	7.0 (5.4-8.4)

BARI

Placebo

	BARI	Placebo
Physician's global assessment on a VAS		
Mean	6.8 (1.7)	7.5 (1.0)
Median	6.6 (5.4-8.0)	7.3 (6.9-8.2)
Elevation of the upper limbs <90°	5 (28%)	4 (25%)
Morning stiffness, min		
Mean	127.2 (86.2)	129.4 (75.5)
Median	105.0 (60.0-240.0)	120.0 (60.0-210.0)
SF-36 PCS		
Mean	31.7 (8.7)	32.7 (7.1)
Median	29.2 (26.6-37.8)	33.8 (29.3-37.7)
SF-36 MCS		
Mean	41.8 (11.8)	36.86 (8.7)
Median	38.2 (34.8-46.4)	38.9 (27.9-44.1)
HAQ-DI		
Mean	2.1 (0.5)	2.1 (0.7)
Median	2.0 (1.8-2.3)	2.1 (1.5-2.6)
EQ-5D		
Mean	0.2 (0.4)	0.3 (0.4)
Median	0.3 (-0.1-0.5)	0.3 (0.0-0.6)
CRP, mg/dL		
Mean	32.0 (33.1)	58.9 (77.8)
Median	22.2 (13.0-30.9)	22.5 (16.5-69.0)
Synovitis on ultrasound†	18 (100%)	15 (94%)

平均 69.1歳

発症期間 60.7日

CRP PMR-AS: 31.7 (±10.5)

超音波: 97%に滑膜炎/腱鞘

試験開始時点で経口ステロイドを使用している患者はいなかった

Primary endpoint

CRP PMR-AS ≤ 10 かつ 経口ステロイド未使用

	Treatment with 4 mg baricitinib or placebo							
	Week 2		Week 4		Week 8		Week 12 (primary endpoint)	
	Baricitinib (n=17)	Placebo (n=15)	Baricitinib (n=18)	Placebo (n=15)	Baricitinib (n=15)	Placebo (n=8)	Baricitinib (n=18)	Placebo (n=15)
CRP PMR-AS ≤ 10 and no glucocorticoid use	9 (53%)	4 (27%)	14 (78%)	4 (27%)	15 (100%)	4 (50%)	14 (78%)	2 (13%)
CRP PMR-AS ≤ 10 and glucocorticoid use	0	0	0	1 (7%)	0	3 (38%)	1 (6%)	8 (53%)
CRP PMR-AS > 10 and no glucocorticoid use	8 (47%)	10 (67%)	4 (22%)	9 (60%)	0	0	3 (17%)	4 (27%)
CRP PMR-AS > 10 and glucocorticoid use	0	1 (7%)	0	1 (7%)	0	1 (13%)	0	1 (7%)

バリシチニブ: 14/18(78%)

プラセボ: 2/15(13%)

リスク比: 5.8

(95% CI: 3.2–10.6)

Secondary endpoint

	Treatment with 2 mg baricitinib or placebo						No treatment			
	Week 16		Week 20		Week 24		Week 28		Week 36	
	Baricitinib (n=18)	Placebo (n=15)	Baricitinib (n=18)	Placebo (n=14)	Baricitinib (n=18)	Placebo (n=14)	Baricitinib (n=17)	Placebo (n=15)	Baricitinib (n=17)	Placebo (n=14)
CRP PMR-AS ≤10 and no glucocorticoid use	15 (83%)	2 (13%)	16 (89%)	2 (14%)	16 (89%)	2 (14%)	15 (88%)	2 (13%)	13 (77%)	2 (14%)
CRP PMR-AS ≤10 and glucocorticoid use	1 (6%)	10 (67%)	0	10 (71%)	2 (11%)	10 (71%)	1 (6%)	11 (77%)	1 (6%)	10 (71%)
CRP PMR-AS >10 and no glucocorticoid use	1 (6%)	1 (7%)	0	0	0	0	1 (6%)	0	3 (18%)	0
CRP PMR-AS >10 and glucocorticoid use	1 (6%)	2 (13%)	2 (11%)	2 (14%)	0	2 (14%)	0 (0-0)	2 (13%)	0	2 (14%)

バリシチニブ群
36週時点で77%が
PSL freeを達成

Secondary endpoint

	Week 12				Week 24				Week 36			
	Baricitinib (n=18)	Placebo (n=15)	Risk ratio or difference (95% CI)	Crude p value	Baricitinib (n=18)	Placebo (n=14)	Risk ratio or difference (95% CI)	Crude p value	Baricitinib (n=17)	Placebo (n=14)	Risk ratio or difference (95% CI)	Crude p value
CRP PMR-AS	5.7 (5.0)	6.3 (6.8)	-0.6 (-5.4 to 4.1)	0.80	2.0 (2.5)	4.5 (5.2)	-2.4 (-5.2 to 0.3)	0.087	4.3 (4.7)	5.1 (5.9)	-0.8 (-2.1 to 0.4)	0.18
CRP PMR-AS ≤10	15 (83%)	10 (67%)	1.2 (0.9 to 1.8)	0.21	18 (100%)	12 (86%)	1.2 (0.9 to 1.4)	0.22	14 (82%)	12 (86%)	1.0 (0.8 to 1.2)	0.68
ESR PMR-AS	8.1 (4.8)	5.5 (5.1)	2.6 (1.0 to 4.3)	0.0020	3.8 (3.1)	3.4 (2.5)	0.4 (0.1 to 0.7)	0.015	4.8 (3.9)	4.7 (3.3)	0.1 (-1.2 to 1.5)	0.87
ESR, mm/h	22.2 (15.9)	12.9 (10.2)	9.2 (1.4 to 17.1)	0.020	22.7 (13.7)	13.3 (8.7)	9.5 (4.3 to 14.7)	0.0003	21.7 (14.6)	14.1 (12.2)	7.6 (1.7 to 13.5)	0.011
CRP, mg/dL	0.4 (0.6)	1.2 (1.8)	-0.1 (-0.2 to 0.1)	0.37	0.3 (0.4)	0.8 (1.0)	-0.5 (-0.7 to -0.5)	<0.0001	0.4 (0.5)	0.9 (0.4)	-0.4 (-0.9 to 0.0)	0.067
Pain on VAS	3.3 (2.7)	1.6 (1.7)	1.6 (0.1 to 3.1)	0.033	1.1 (1.7)	1.2 (1.4)	-0.2 (-0.8 to 0.4)	0.59	1.7 (1.8)	1.7 (2.1)	-0.0 (-0.8 to 0.8)	0.96
Fatigue on VAS	2.1 (2.5)	2.1 (1.8)	-0.0 (-1.9 to 1.8)	0.98	1.5 (1.7)	2.7 (2.5)	-1.2 (-3.3 to 1.0)	0.28	2.3 (2.0)	2.2 (2.4)	0.1 (-0.6 to 0.7)	0.89
Disease activity on VAS	2.5 (2.6)	1.9 (2.1)	0.6 (-0.9 to 2.1)	0.47	1.2 (1.7)	1.6 (1.7)	-0.5 (-1.3 to 0.4)	0.27	1.5 (1.8)	1.7 (2.0)	-0.2 (-0.8 to 0.4)	0.54
Physician's assessment on VAS	0.9 (1.4)	1.9 (2.4)	-1.0 (-2.0 to 0.1)	0.077	0.5 (0.7)	1.3 (2.7)	-0.8 (-2.5 to 0.9)	0.34	1.1 (1.3)	1.3 (1.8)	-0.2 (-0.6 to 0.1)	0.22
Morning stiffness	10.6 (20.9)	14.0 (24.4)	-3.4 (-12.6 to 5.7)	0.46	1.5 (3.3)	10.0 (14.3)	-8.5 (-12.8 to -4.2)	<0.0001	9.5 (19.6)	10.0 (15.2)	-0.5 (-5.5 to 4.5)	0.84
Elevation of the upper limbs >90°	17 (94%)	12 (80%)	1.2 (0.9 to 1.6)	0.30	17 (94%)	13 (93%)	1.0 (1.0 to 1.1)	0.51	16 (94%)	12 (86%)	1.1 (0.9 to 1.4)	0.40
SF-36 PCS	44.8 (11.1)	42.5 (9.3)	2.4 (-2.2 to 7.0)	0.31	48.6 (10.3)	44.1 (9.8)	4.4 (1.4 to 7.4)	0.0040	47.7 (10.4)	44.5 (10.6)	3.2 (0.5 to 6.0)	0.021
SF-36 MCS	51.4 (8.8)	47.1 (7.7)	4.3 (1.3 to 7.2)	0.0050	48.6 (9.8)	44.1 (11.6)	4.5 (2.8 to 6.1)	<0.0001	50.3 (8.4)	42.1 (11.1)	8.1 (3.5 to 12.1)	0.0005
HAQ-DI	1.4 (0.5)	1.5 (0.5)	-0.1 (-0.3 to 0.1)	0.57	1.3 (0.3)	1.4 (0.3)	-0.1 (-0.4 to 0.1)	0.33	1.0 (0.6)	1.5 (0.5)	-0.2 (-0.2 to -0.1)	<0.0001
EQ-5D	0.6 (0.3)	0.5 (0.5)	0.2 (0.0 to 0.4)	0.043	0.7 (0.3)	0.6 (0.4)	0.2 (0.1 to 0.3)	0.0010	0.8 (0.5)	0.5 (0.4)	0.2 (-0.1 to 0.3)	0.066

■ CRP PMR-AS, CRP

BARI群で有意に低下

■ ESR PMR-AS, ESR, pain VAS

Placebo群の方が低下

■ QOL指標 (SF-36, EQ-5D)

BARI群で有意に改善

■ 関節エコーでの滑膜炎(12w)

BARI群 11/18, Placebo 12/16

※ Placebo群は 12w時点で
平均19-23 mg/日のPSL投与

24w以降に2mgへ減量後も 有効性を維持

Adverse Events

	Baricitinib (n=18)	Placebo (n=16)	Total (n=34)
Serious adverse events			
Immune system disorders	0	1 (6%)	1 (3%)
Infections and infestations	1 (6%)	0	1 (3%)
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (6%)	1 (3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (6%)	2 (13%)	3 (9%)
Neoplasms (benign, malignant, and unspecified [including cysts])	1 (6%)	1 (6%)	2 (6%)
Psychiatric disorders	1 (6%)	1 (6%)	2 (6%)
Total	4	6	10
Death	0	0	0

- **最も多かった副作用:** (BARI vs Placebo)
- 筋骨格系障害 (72% vs 25%)
- 感染症 (33% vs 33%)
- **重篤な有害事象:**
- バリシチニブ群: 4例 (6%)
- プラセボ群: 6例 (13%)
- 死亡例なし, 心血管イベントなし

バリシチニブ群の方が, 関節痛/背部痛といった筋骨格系障害を訴える割合が多かった

- 本試験は、経口PSLなしでPMRを管理できる可能性を示した。
- バリシチニブ4mgは、12週間で78%の患者が低疾患活動性を達成
2 mgへ減量後も有効性を維持。
- バリシチニブはIL-6を含む複数の炎症経路を阻害
広範な抗炎症作用が期待できる。
- 既存のIL-6阻害剤とは異なり、JAK-STAT経路を標的とする点が特徴的。
- 今後の課題：
 - より大規模な試験での安全性評価が必要
 - 2 mgバリシチニブ単独での有効性検証
 - 長期的なステロイド不要の治療戦略確立
- 本試験の結果は、PMR治療のパラダイムを変える可能性がある。

Limitation

1. 比較対象の選定

本試験は4 mgバリシチニブとプラセボを比較
今後は4 mgと2 mgの比較も検討されるべき

2. サンプルサイズが小さい

3. 診断確認のための画像検査が不足

巨細胞性動脈炎や他疾患の除外にPET-CTは未実施

4. 追跡期間が36週であり、試験終了後のフレアは評価できていない。

5. アウトカム評価指標であるPMR-ASがどれほど妥当か議論が残る

6. 盲検化が維持できていたか懸念