

Sarilumab in relapsing polymyalgia rheumatica: patient-reported outcomes from a phase 3, double-blind, randomised controlled trial

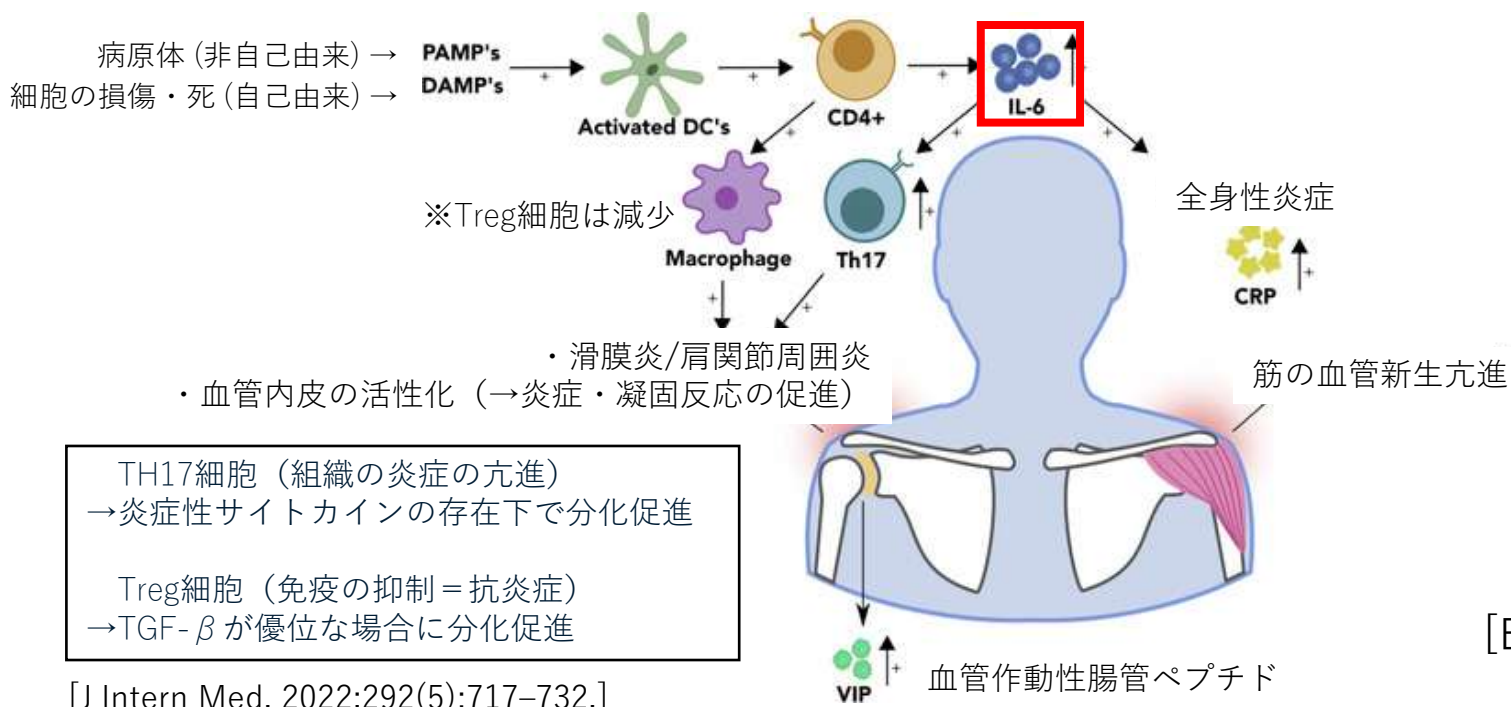
Vibeke Strand, Jerome Msihid, Jennifer Sloane, Michael C Nivens, Jingdong Chao, Angeliki Giannelou, Stefano Fiore, Lita Araujo, Bhaskar Dasgupta

[Lancet Rheumatol. 2025:S2665-9913(25)00041-4.]

2025年7月22日 新田美歩

PMRとIL-6の関与

- 未治療のPMR/GCA患者15名の血清IL-6濃度が有意に上昇. [Br J Rheumatol. 1990;29(6):456-8.]
- PMR患者129名の前向き研究で, 3週間GC投与後の反応 (近位部痛の50%以上の改善, 朝のこわばり<30分, CRP/赤沈上昇なし), SF-36を評価した.
 - 近位部痛および朝のこわばりの延長は, SF-36のPCS (身体的QOL) の低下と有意に関連.
 - 赤沈はSF-36のMCS (精神的QOL) の低下と最も強く関連. [Arthritis Rheum. 2007;57(5):803-9.]

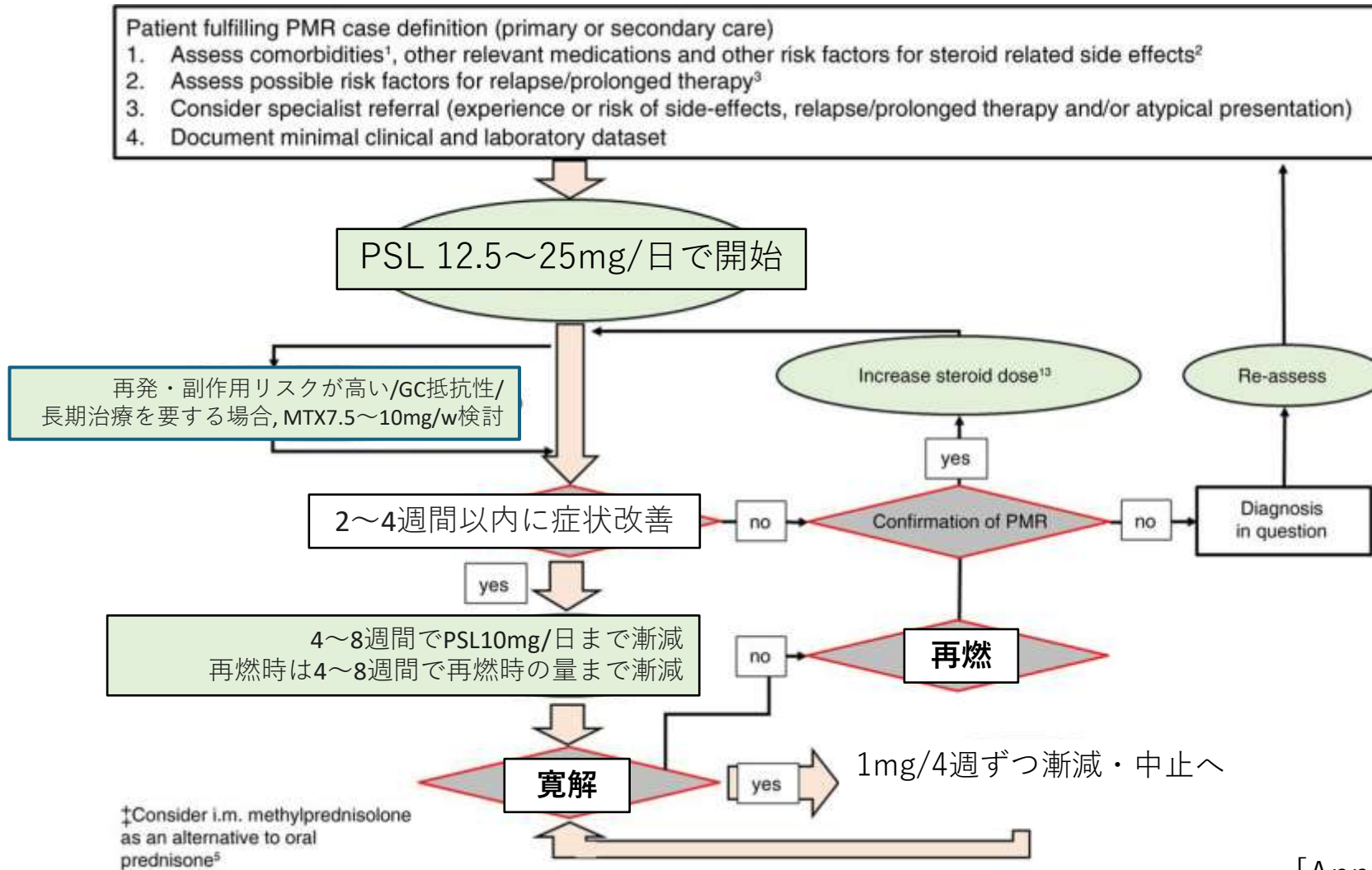


- IL-6は, 炎症性疾患の発症と神経組織の生理的恒常性維持に重要な役割を果たしており, 脳内のIL-6の調節不全は, 認知機能障害・うつ・睡眠障害などにつながる可能性がある.

[Cytokine. 2021;144:155582.]

[Biochim Biophys Acta. 2016;1863(6 Pt A):1218-27.]

PMR management EULAR推奨 (2015)



- GC長期使用率が高い
 - 1年後：77%
 - 2年後：51%
 - 5年後：25%がGC継続
- 多くの患者で, 疾患活動性を示す臨床検査値や臨床マーカーが十分に反応しない

PMR活動性スコア(PMR-AS)

1. CRP (mg/dL)
2. 患者VAS (0-10)
3. 医師VAS (0-10)
4. 朝のこわばりの持続時間 (分×0.1)
5. 上肢挙上範囲
(0:肩甲帯より上, 1: 肩甲帯まで, 2: 肩甲帯より下, 3:なし)

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

- ・重症度：軽症（7未満），中等症（7～17），重症（17以上）

PMRに対するTCZ治療 (SEMAPHORE試験)

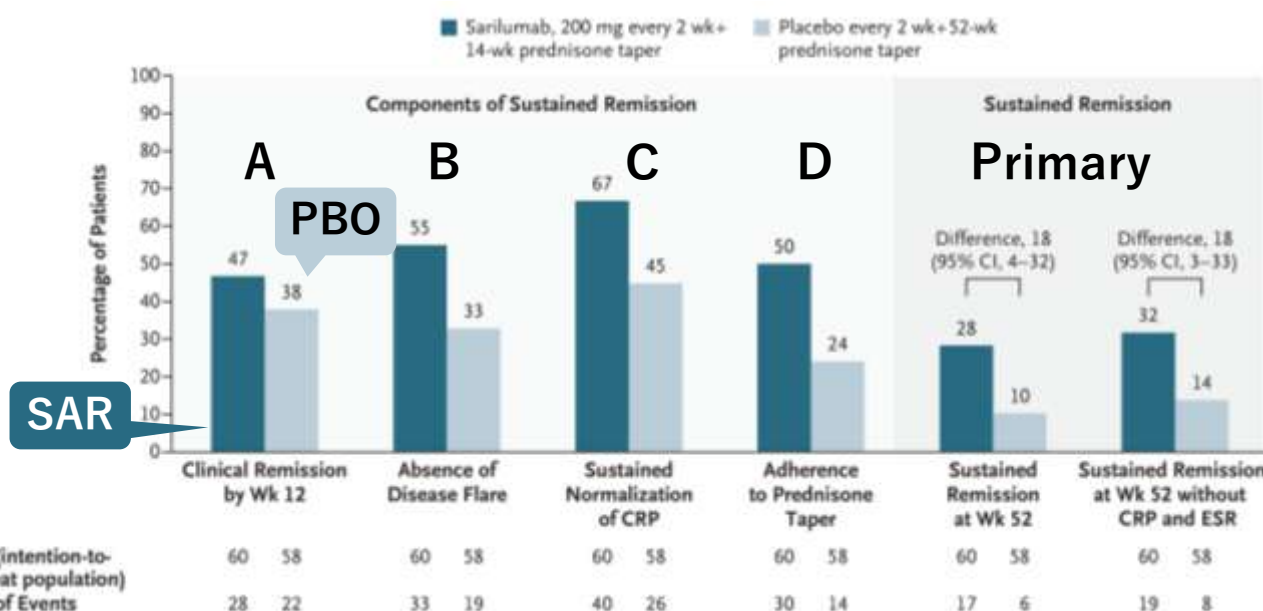
- P** GC依存性PMR 101人 (PSL<10mgでCRP PMR-AS>10)
- I** TCZ群 (n=49): TCZ 8mg/kg/4w div, CRP PMR-AS目安にGC減量
- C** プラセボ群 (n=51): Placebo/4w div, CRP PMR-AS目安にGC減量
- O** 24wでCRP PMR-AS<10, かつ PSL ≤ 5mg or 10mg以上の減量

	TCZ群 (n=49)	プラセボ群 (n=51)	
24wでCRP PMR-AS<10かつ PSL ≤ 5mg または10mg以上の減量を達成した割合 (Primary endpoint)	67.3% (平均PSL 3.8mg) (PSL中止率 49%)	31.4% (平均PSL 6.1mg) (PSL中止率 19.6%)	P<0.001
24週目のCRP PMR-AS (Secondary)	7.5	14.9	P<0.001
24週目のESR PMR-AS (Secondary)	8.1	15.9	P<0.001

- TCZは有意にGC減量を進め, PMRの活動性を抑える. [JAMA 2022;328;(11):1053-1062.]

PMRに対するSarilumab治療 (SAPHYR試験)

- P** EULAR-ACR 2012 PMR分類基準で分類された治療抵抗性118人
- I** SAR群 (n=60): SAR 200mg/2w scし14週間かけてGC漸減する群
- C** プラセボ群 (n=58): Placebo/2w scし52週間かけてGC漸減する群
- O** 52週目に持続的寛解状態にある患者の割合



A: 12週目以前の臨床的寛解 (PMRの徴候・症状消失およびCRP<10 mg/L)
B: 12週目以降52週目までの再燃 (PSL増量を要する症状の再発または赤沈亢進) なし
C: 持続的なCRP<10 mg/L, D: PSL漸減の遵守

- 52週時点の持続寛解率：28% vs 10%
- 52週時点のGC累積投与量：777 vs 2044mg
- GC累積投与量と予測累積投与量の差 (中央値)：0mg vs 199mg
- SAR群の方が持続寛解率は高くGC量が少なかった

[N Engl J Med 2023;389:1263-1272.]

今回：SAPHYR試験のPROに関するsub解析

- **P** EULAR-ACR 2012 PMR分類基準で分類された治療抵抗性118人
- **I** SAR群 (n=60): SAR 200mg/2w scし14週間かけてGC漸減する群
- **C** プラセボ群 (n=58): Placebo/2w scし52週間かけてGC漸減する群
- **O** 52週目に持続的寛解状態にある患者の割合
 - ・サブグループ解析：患者報告アウトカムの変化（12週, 24週, 52週）

スコアが大きく 下がるとQOL良好	スコアが大きく 上がるとQOL良好
	SF-36 v2 (acute ver)
HAQ-DI	EuroQoL 5-Dimensions 3-Levels EQ-VAS
疼痛VAS	EQ-5D
患者全般評価VAS	FACIT-F

- ・事後解析

- ① MCID (Minimal Clinically Important Difference, 臨床的意義のある最小変化量) 以上を達成した割合
※PMRのMCIDは設定されていないため, RA・OA・SLE・PsA・痛風・GCAなどのMCIDを使用
- ② 米国の標準値以上を達成した患者割合

SF-36 v2 : 1週間の健康状態を評価

- 8つの下位尺度 (36の質問)

- 身体的健康度

- ①身体機能
- ②日常役割機能 (身体)
- ③体の痛み
- ④全体的健康感

- 精神的健康度

- ⑤活力
- ⑥社会生活機能
- ⑦日常役割機能 (精神)
- ⑧心の健康

算出

- QOLサマリースコア

身体的側面 (Physical component summary: PCS)
精神的側面 (Mental component summary: MCS)

- 0~100点の配点
- 国・性別・年代別の国民基準値と比較・解釈

問1 あなたの健康状態は？ (一番よくあてはまるものに印をつけて下さい)

非常に良い	とても良い	良い	あまり良くない	良くない
☐	☐	☐	☐	☐

問2 1週間前と比べて、現在の健康状態はいかがですか。(一番よくあてはまるものに印をつけて下さい)

1週間前より、はるかに良い	1週間前より、やや良い	1週間前と、ほぼ同じ	1週間前ほど、良くない	1週間前より、はるかに悪い
☐	☐	☐	☐	☐

問5 過去1週間に、仕事やふだんの活動 (家事など) をするにあたって、心身的な理由で (例えば、気分が落ちこんだり不安を感じたりしたために)、次のような問題がありましたか。(ア〜エまでのそれぞれの質問について、一番よくあてはまるものに印をつけて下さい)

	いつも	ほとんどいつも	ときどき	まれに	ぜんぜんない
ア) 仕事やふだんの活動をする時間をへちま	☐	☐	☐	☐	☐
イ) 仕事やふだんの活動が足ったほど、できなかった	☐	☐	☐	☐	☐
ウ) 仕事やふだんの活動がいつもほど、集中してできなかった	☐	☐	☐	☐	☐

問9 次にあげるのは、過去1週間に、あなたがどのように感じたかについての質問です。(ア〜エまでのそれぞれの質問について、一番よくあてはまるものに印をつけて下さい)

	いつも	ほとんどいつも	ときどき	まれに	ぜんぜんない
ア) 元気がいいでしたが	☐	☐	☐	☐	☐
イ) かなり神経質でしたが	☐	☐	☐	☐	☐
ウ) どうにもならないくらい、気分が落ちこんでいましたか	☐	☐	☐	☐	☐
エ) おちついていて、おだやかな気分でしたか	☐	☐	☐	☐	☐
カ) 活力 (エネルギー) にあふれていましたか	☐	☐	☐	☐	☐
キ) おちこんで、ゆううつな気分でしたか	☐	☐	☐	☐	☐
ク) 疲れはてていましたか	☐	☐	☐	☐	☐
ケ) 楽しい気分でしたか	☐	☐	☐	☐	☐
コ) 疲れを感じましたか	☐	☐	☐	☐	☐

問10 過去1週間に、友人や親戚を訪ねるなど、人とのつきあいが、身体的あるいは心身的な理由で、時間的にどのくらい妨げられましたか。(一番よくあてはまるものに印をつけて下さい)

	いつも	ほとんどいつも	ときどき	まれに	ぜんぜんない
☐	☐	☐	☐	☐	☐

スコアが上がるとQOL良好

EuroQoL 5-Dimensions 3-Levels：1日の健康状態を評価

移動の程度

- 歩き回るのに問題はない
- 歩き回るのにいくらか問題がある
- ベッド（床）に寝たきりである

身の回りの管理

- 身の回りの管理に問題はない
- 洗面や着替えを自分でするのにいくらか問題がある
- 洗面や着替えを自分でできない

ふだんの活動（例：仕事、勉強、家事、家族・余暇活動）

- ふだんの活動を行うのに問題はない
- ふだんの活動を行うのにいくらか問題がある
- ふだんの活動を行うことができない

痛み・不快感

- 痛みや不快感はない
- 中程度の痛みや不快感がある
- ひどい痛みや不快感がある

不安・ふさぎ込み

- 不安でもふさぎ込んでもいない
- 中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる

① EQ-5D

- 5項目の健康状態
- 3段階で回答

レベル1：問題ない

レベル2：いくらか問題がある

レベル3：ひどく問題がある

- 3⁵通りの値を1次元のQOL値に換算する

② EQ-VAS

- あなたの今日の健康状態がどのくらい良いか悪いかを教えてください。
- このものさしには0から100までの目盛がふつてあります。
- 100はあなたの想像できる最も良い健康状態を、0はあなたの想像できる最も悪い健康状態を表しています。
- 今日の健康状態がどのくらい良いか悪いかを、このものさし上にX印をつけて表してください。
- ものさし上にX印をつけたところの目盛を下の四角に記入してください。

あなたの今日の健康状態 =

想像できる最も
良い健康状態

100

95

90

85

80

75

70

65

60

55

50

45

40

35

30

25

20

15

10

5

0

想像できる最も
悪い健康状態

スコアが上がるとQOL良好

FACIT-Fatigue Scale (FACIT-F)：1週間の倦怠感を評価

1. 倦怠感がある
2. 体全体が弱っていると感じる
3. 何事にも関心がわからない（疲れ切って）
4. 疲れを感じる
5. 疲れのせいで何事も始めるのが困難である
6. 疲れのせいで何事も完了させるのが困難である
7. 活力がある
8. 普段していることはできる
9. 日中も横になって休まなければならない
10. 疲れがひどく食事もできない
11. 普段していることにも助けがいる
12. 疲れのため、したいことができずイライラする
13. 疲れのため、社会的活動ができないことがある

- がん患者における貧血に伴う疲労をより正確に評価するために作られた.
- 13項目を5段階で評価
 - 0点：全くない
 - 1点：わずかにある
 - 2点：時々ある
 - 3点：かなりある
 - 4点：非常にある

スコアが上がるとQOL良好

HAQ：1週間の身体機能障害を評価

この1週間の日常生活で、それぞれの質問に当てはまるところに1つだけ、○をつけてください。

カテゴリー（8）	質問（20）
①衣類の着脱と身繕い	靴ひもを結び、ボタンかけも含め自分で身支度ができますか？
②起立	自分で洗髪ができますか？ 椅子（ひじかけがなく背もたれが垂直）から立ち上がれますか？ ベッドまたはふとんからの就寝、起床の動作ができますか？
③食事	箸を使ってごはんを口に運べますか？ いっぱい水の入ったコップを口まで運べますか？ 新しい牛乳パックの口を開けることができますか？
④歩行	戸外の平坦な道を歩けますか？ 階段を5段上がれますか？ 体を洗い、タオルで拭くことができますか？
⑤衛生	浴槽につかることができますか？ 洋式トイレに座ったり立ったりできますか？
⑥動作	頭上の棚に2リットル入りのペットボトルがあった場合、 下におろせますか？ 腰を曲げて床にある衣類を拾い上げられますか？
⑦握力	自動車のドアを開けられますか？ 広口ビンのふたを開けられますか？ （すでに一度開けてあるもの） 回転式の蛇口を開閉できますか？
⑧その他	用事や買い物に出かけることができますか？ 自動車の乗り降りができますか？ 掃除機をかけたり、庭仕事などの家事ができますか？

- 8つのカテゴリー, 20の質問

- 4段階で回答

なんの困難もなくできる（0点）

少し困難だができる．（1点）

かなり困難だができる．（2点）

まったくできない．（3点）

- 各カテゴリーの最高値の平均値をHAQ-DIとする

スコアが下がるとQOL良好

ベースライン特徴

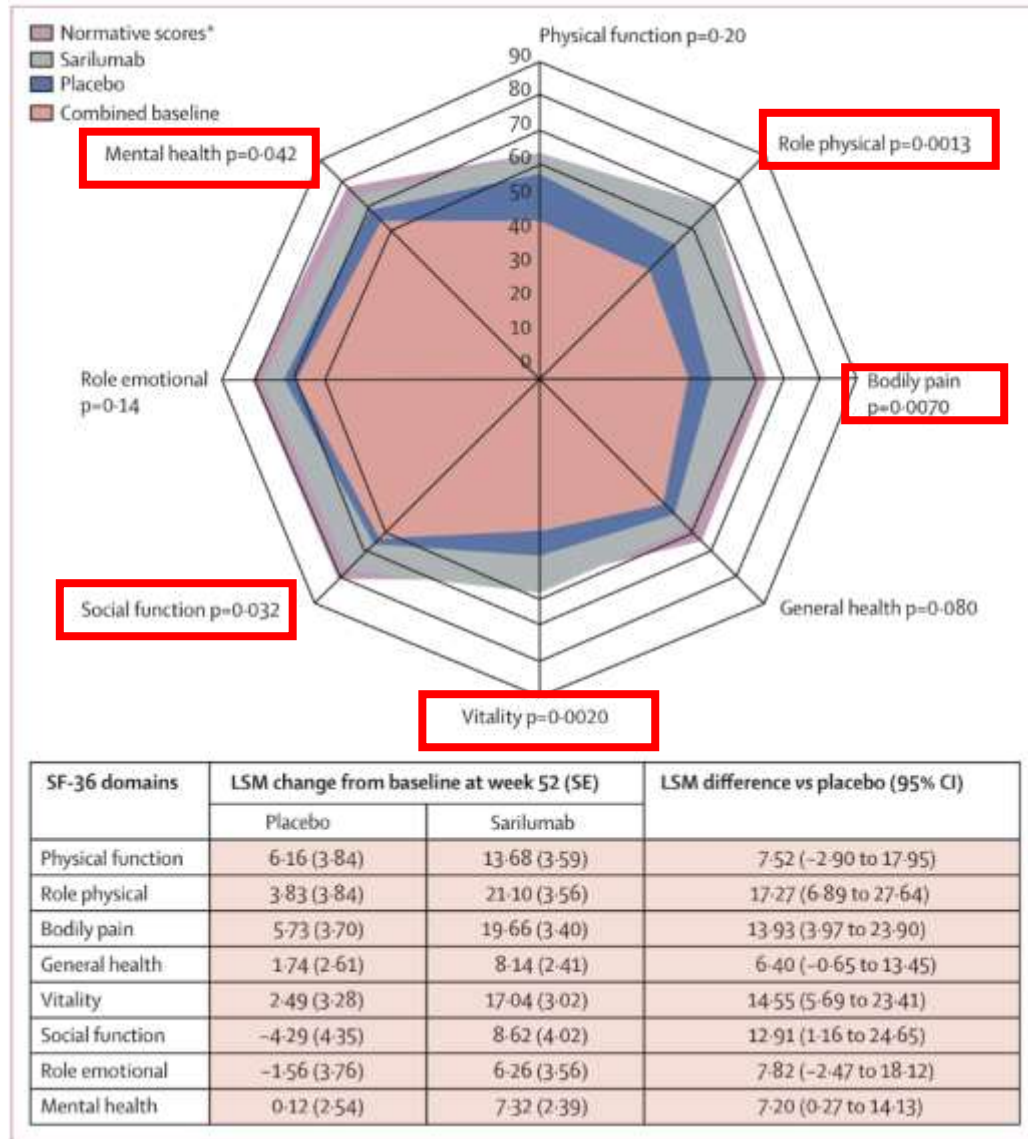
	Sarilumab (N=60)	Placebo (N=58)	All (N=118)
EQ-5D utility index			
N	58	58	116
Mean (SD)	0.58 (0.28)	0.57 (0.29)	0.57 (0.28)
EQ-VAS			
N	58	58	116
Mean (SD)	58.5 (21.6)	54.2 (22.1)	56.4 (21.9)
FACIT-F			
N	59	58	117
Mean (SD)	31.4 (10.9)	29.2 (11.9)	30.3 (11.4)
Low (≥ 40)	16 (27%)	15 (26%)	31 (26%)
Moderate (20-40)	34 (58%)	29 (50%)	63 (54%)
Severe (0-20)	9 (15%)	14 (24%)	23 (20%)
HAQ-DI			
N	58	58	116
Mean (SD)	1.1 (0.7)	1.1 (0.8)	1.1 (0.7)
Mild (≤ 1)	29 (50%)	25 (43%)	54 (47%)
Moderate (1-2)	20 (34%)	24 (41%)	44 (38%)
Severe (≥ 2)	9 (16%)	9 (16%)	18 (16%)

	Sarilumab (N=60)	Placebo (N=58)	All (N=118)
SF-36			
N	58	58	116
PCS	35.2 (9.7)	33.6 (9.6)	34.4 (9.7)
MCS	46.8 (11.6)	45.0 (13.0)	45.9 (12.3)
Physical function	48.2 (26.7)	42.9 (29.0)	45.6 (27.9)
Role physical	46.9 (27.6)	41.8 (26.8)	44.3 (27.2)
Bodily pain	44.4 (25.1)	39.1 (20.1)	41.8 (22.8)
General health	50.7 (15.8)	48.7 (17.0)	49.7 (16.4)
Vitality	41.9 (19.3)	42.6 (23.3)	42.2 (21.3)
Social function	67.2 (27.2)	60.6 (27.1)	63.9 (27.2)
Role emotional	72.0 (27.1)	67.1 (30.0)	69.5 (28.6)
Mental health	65.9 (18.3)	61.7 (21.8)	63.8 (20.2)
Patient Global Assessment VAS			
N	58	58	116
Mean (SD)	44.6 (25.7)	50.6 (25.2)	47.6 (25.6)
Pain VAS			
N	58	58	116
Mean (SD)	45.1 (28.3)	54.8 (23.2)	49.9 (26.2)

- 平均68.9歳
- 82人(69%)が女性
- 98人(83%)が白人
- 患者報告アウトカム
(EQ-5D, EQ-VAS, FACIT-F, HAQ-DI, SF-36, PGA VAS, Pain VAS) :
サリルマブ群, プラセボ群で同等.

- 性別ごとの分析で, 男性は女性に比べてQOLが高かった.

SF-36 v2



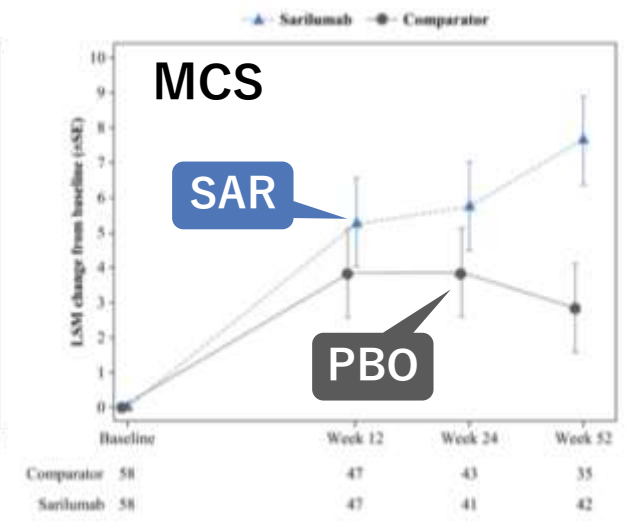
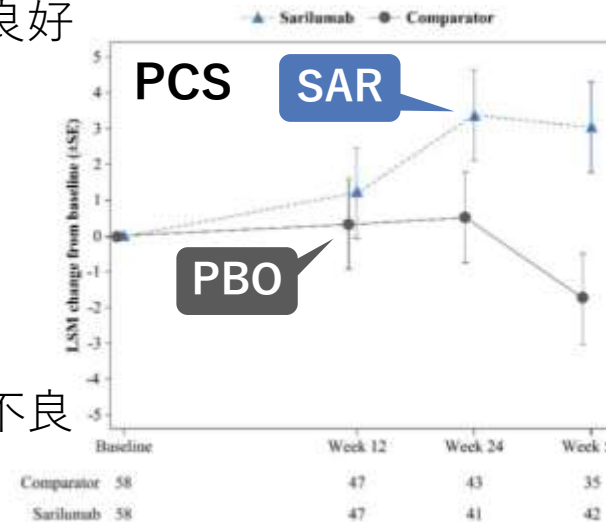
- 下位尺度：8つの領域のうち5つで大きく改善
- QOLサマリースコア：PCS, MCSが大きく改善

QOL良好

↑

↓

QOL不良



PCS : LSM変化 7.65 対 2.87 (p = 0.020)

MCS : LSM変化 3.04 対 -1.71 (p = 0.030)

*LSM: least-squares mean

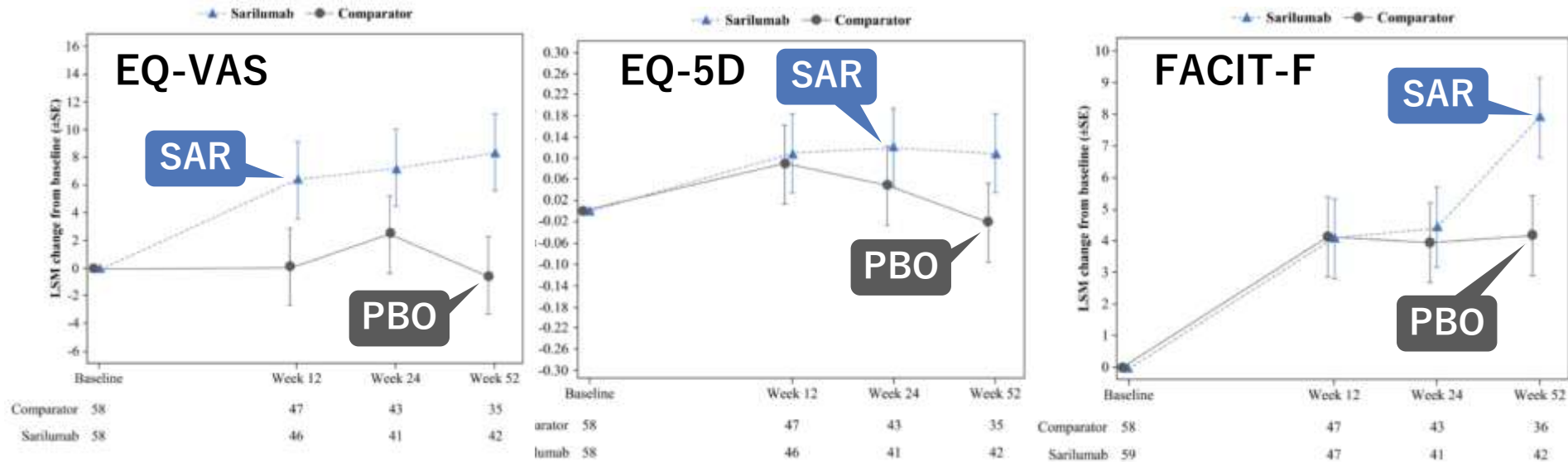
- SARの方がSF-36 v2のスコアを大きく改善

EQ-VAS, EQ-5D, FACIT-F

QOL良好



QOL不良



EQ-VAS : LSM変化8.37 vs. -0.46, $p=0.084$

サリルマブ群は12週から増加, プラセボ群は52週目に減少

EQ-5D : LSM変化0.11 vs. -0.02, $p=0.034$

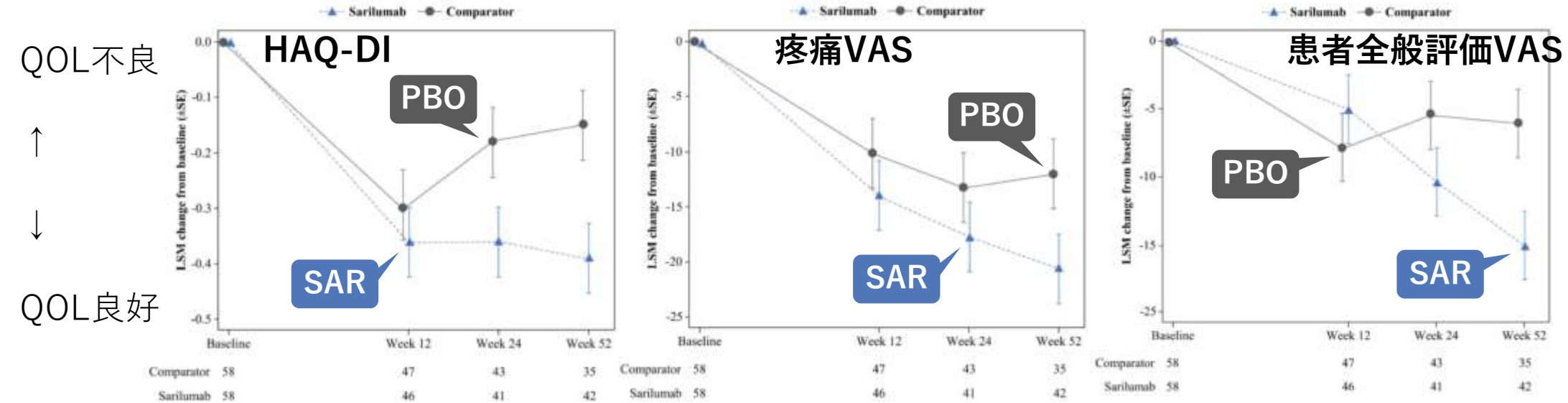
サリルマブ群は12週目から増加, プラセボ群は52週目に減少

FACIT-F : LSM変化7.91 vs. 4.17, $p=0.060$ サリルマブ群は24週目から増加

EuroQoL
5 - Dimensions
3 - Levels

サリルマブはプラセボに対し, より大きな改善をもたらした

HAQ-DI, 疼痛VAS, 患者全般VAS



HAQ-DI : LSM変化-0.39 vs. -0.15, $p=0.054$

疼痛VAS : LSM変化-20.57 vs. -12.04, $p=0.20$

患者全般評価VAS : LSM変化-15.01 vs. -6.08, $p=0.13$

サリルマブ群は24週目から低下

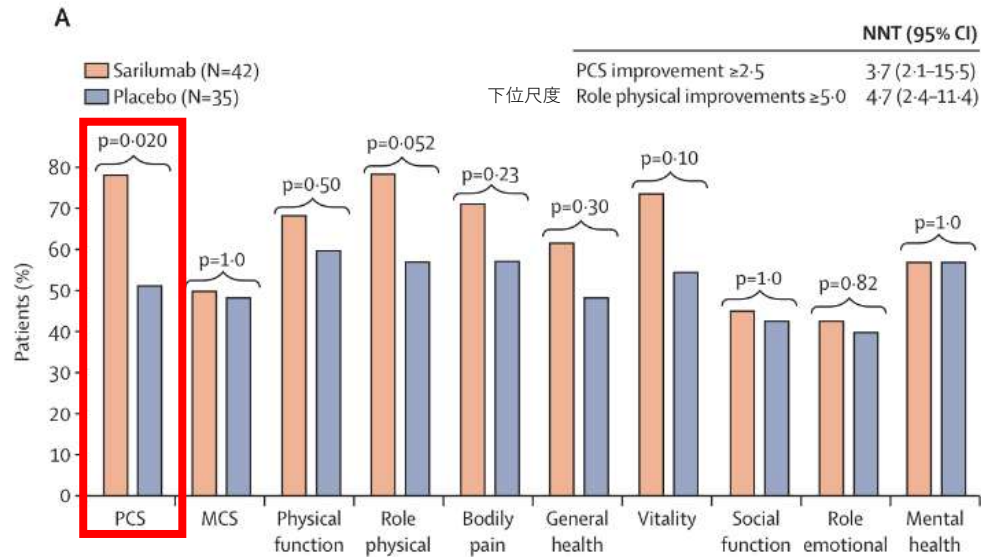
サリルマブ群は12週目から低下

サリルマブ群は24週目から低下

サリルマブはプラセボに対し、より大きな改善をもたらした

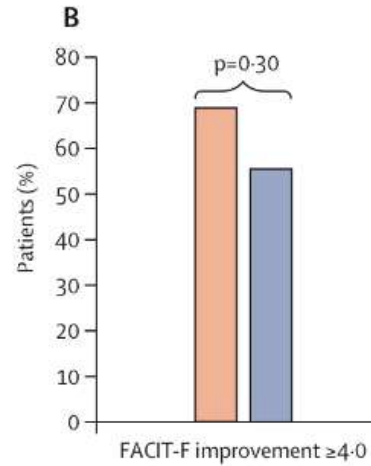
52週でMCID以上を達成した患者割合

SF-36v2



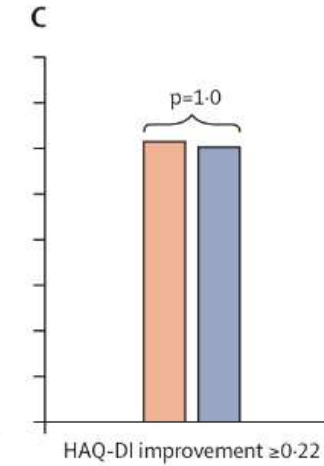
PCS : 79%vs51% ; OR3.46 [95%CI 1.16-10.62], $p=0.020$
NNT3.7

FACIT-F



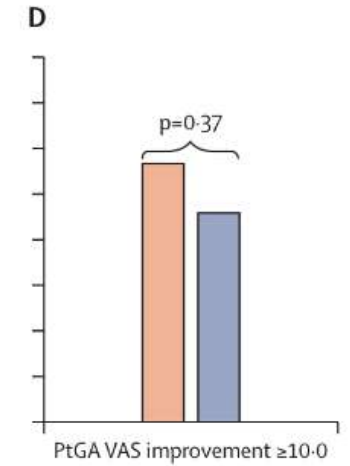
• FACIT-F : 69%vs 56% ; OR 1.78 [95%CI 0.64~5.00] , $p = 0.30$

HAQ-DI



• HAQ-DI : 62%vs 60% ; OR 1.08 [95%CI 0.39~2.99] $p = 1.0$

PtGA VAS

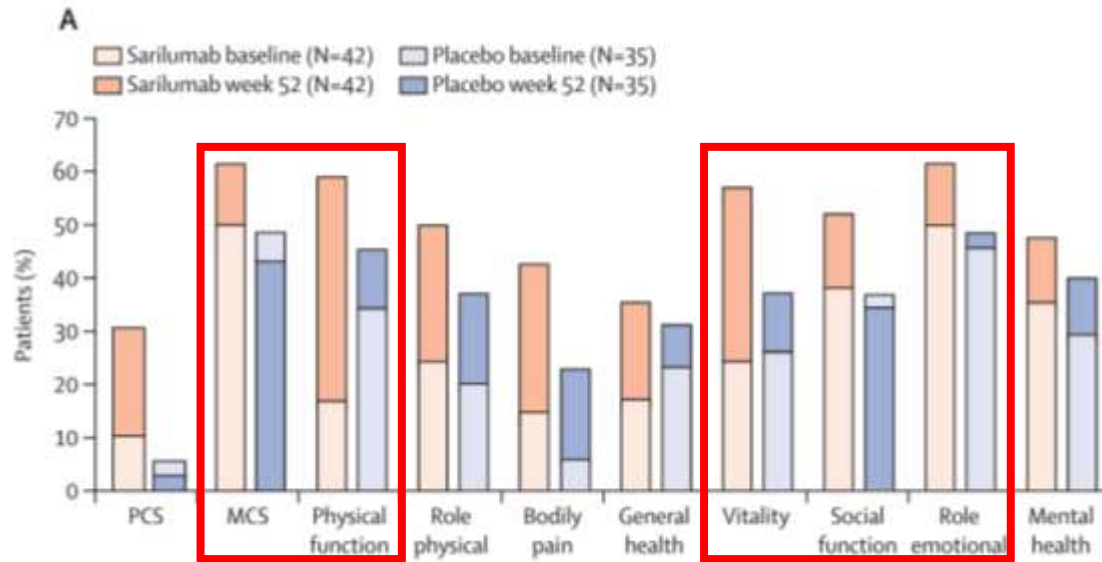


• 患者全般評価VAS : 57%vs 46% ; OR 1.58 [95%CI 0.58~4.31] , $p = 0.37$

- MCID=minimum clinically important differences
- SF-36 PCS, FACIT-F, 患者全般VASにおいて, サリルマブ群の方がプラセボ群よりも大きかった
- HAQ-DIにおける割合は同等だった

52週で米国標準値以上のスコア達成率

SF-36v2

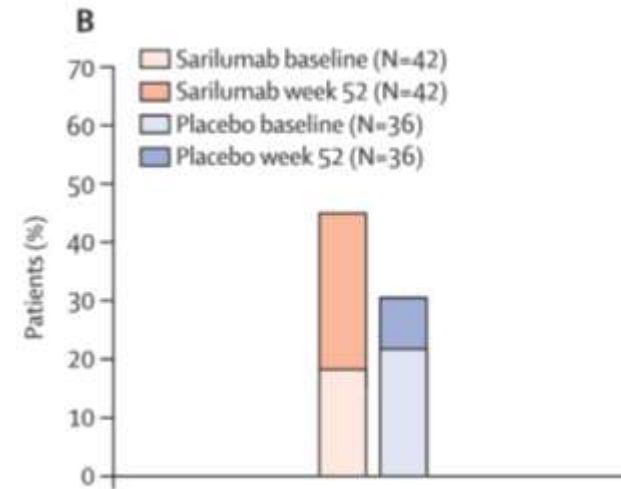


サリルマブ群 62% 60%

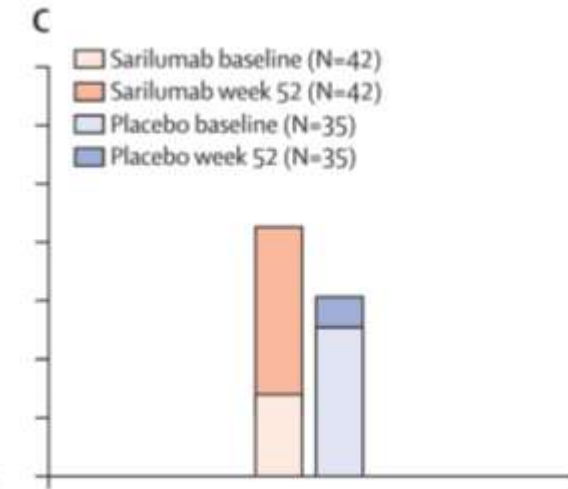
57% 52% 62%

- サリルマブ群で50%以上が達成
- プラセボ群はどの領域でも達成できず、サリルマブ群を上回ることにはなかった

FACIT-F



HAQ-DI



- FACIT-F (B) , HAQ-DI (C)
- 両群ともに増加したが、サリルマブ群の方が増加した

Baseline時のPMR-ASで層別化したPRO変化

	Low or medium PMR-AS at baseline 軽症（7未満） 中等症（7～17）			High PMR-AS at baseline 重症（17以上）			Subgroup-by-treatment interaction p value at week 52
	Sarilumab (N=20)	Placebo (N=21)	LSM difference vs placebo (95% CI); p value	Sarilumab (N=29)	Placebo (N=31)	LSM difference vs placebo (95% CI); p value	
FACIT-F	6.08 (1.50)*	4.25 (1.40)†	1.83 (-2.38 to 6.04); p=0.40	10.66 (2.26)‡	3.56 (2.34)†	7.10 (0.50 to 13.70); p=0.040	p=0.16
EQ-VAS	4.09 (4.73)*	5.24 (4.41)†	-1.15 (-14.53 to 12.23); p=0.90	11.62 (5.45)‡	-6.51 (5.93)§	18.14 (1.94 to 34.34); p=0.030	p=0.084
EQ-5D utility index	0.06 (0.07)*	-0.04 (0.06)†	0.10 (-0.08 to 0.29); p=0.30	0.20 (0.07)‡	-0.11 (0.07)§	0.31 (0.11 to 0.50); p=0.0030	p=0.095
HAQ-DI	-0.08 (0.12)*	-0.09 (0.11)†	0.01 (-0.34 to 0.35); p=1.00	-0.62 (0.13)‡	-0.17 (0.14)§	-0.45 (-0.84 to -0.07); p=0.023	p=0.080
Pain VAS	-8.33 (6.76)*	0.23 (6.45)†	-8.56 (-27.98 to 10.86); p=0.40	-33.22 (5.86)‡	-23.99 (6.37)§	-9.23 (-26.71 to 8.25); p=0.30	p=0.72
Patient Global Assessment VAS	-7.39 (5.83)*	0.70 (5.47)†	-8.09 (-24.36 to 8.17); p=0.32	-27.20 (5.80)‡	-13.45 (6.36)§	-13.74 (-31.03 to 3.54); p=0.12	p=0.70

Data are LSM change from baseline to week 52 (SE) unless otherwise specified. In each subgroup, a mixed-model repeated-measures was carried out on the change from baseline in patient-reported outcomes, with treatment, visit, and treatment-by-visit interaction as fixed effects and the corresponding baseline patient-reported outcome scores as continuous covariates. The subgroup-by-treatment interaction p value at week 52 was computed using the same mixed-model repeated-measures as previously, with the following additional fixed effects: subgroup, subgroup-by-treatment, and subgroup-by-treatment-by-visit interactions. p values were nominal. EQ-5D=EuroQoL 5-Dimensions. EQ-5D-3L=EuroQoL 5-Dimensions 3-Levels. EQ-VAS=EuroQoL Visual Analog Scale. FACIT-F=Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue. HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire Disability Index. LSM=least-squares mean. PMR-AS=polymyalgia rheumatica activity score. VAS=Visual Analog Scale. *15 patients assessed. †17 patients assessed. ‡20 patients assessed. §16 patients assessed.

Table 2: Change in patient-reported outcome endpoints by PMR-AS at week 52

- ベースライン時にHigh PMR-ASの患者の方がQOLは不良だった。
- ベースライン時にHigh PMR-ASの患者は、52週目のFACIT-F（p=0.040）、EQ-VAS（p=0.030）、EQ-5D（p=0.0030）、HAQ-DI（p=0.023）において、サリルマブ群の方が大きく改善した。

Discussion

- ベースラインのPROよりから, PMR患者の健康状態と身体機能が著しく障害されていることが示された.
- 再燃したPMRに対する治療としてGC単独投与よりも, サリルマブを併用しつつGCを迅速に漸減する方が, より大きなPRO改善を得られた.
- IL-6阻害効果とGC減量により, PRO改善が得られたと考えられる.
- 中枢神経系にも影響を及ぼすIL-6を阻害することで, うつ, 疼痛, 疲労, 睡眠障害などを改善できる可能性が示唆された.
- PMRには臨床評価基準がほぼなく, 疼痛・硬直, 炎症マーカーの上昇がないなどの否定的な評価に依存している.
- 一方, PROは, QOL改善度や治療効果を判定えきる多面的・肯定的な評価で, 新しい治療の研究における重要な評価項目となるべきである.

本論文の強みと弱み

優れた点

- 幅広いPROを用いた包括的評価と, アドホック解析および事後解析を含む, PMRに関する最大規模の研究であること

Limitation

- 研究が予定より早期に中止された (COVID-19 pandemicの影響で280名に達せず)
- PROの詳細な心理測定学的検証が欠如していること
- どの段階でも経験者が参加していないこと
- これらの解析で使用したMCID閾値について明確な結論を導き出すには, さらなるデータが必要であること