



# 「PMR初発患者にTocilizumabは有効か」

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

2022年8月1日

作成者 天理よろづ相談所病院 総合内科 村上 廣一郎

監修者 天理よろづ相談所病院 総合内科 明保 洋之

大阪大学感染症総合教育研究拠点 佐田 龍一

# 症例：82歳男性 主訴：両股関節・頸部・肩痛

【現病歴】X-1年5月10日から両股関節・頸部・肩痛を自覚し、6月に当科を受診。

炎症反応高値、血液培養・リウマチ因子(Rheumatoid factor: RF)・抗cyclic citrullinated peptide(CCP)抗体陰性、エコー所見からリウマチ性多発筋痛症(polymyalgia rheumatica : PMR)と診断。

巨細胞性動脈炎(giant cell arteritis: GCA)や悪性腫瘍を疑う病歴や所見はなし。

プレドニゾロン(prednisolone: PSL)20mg内服で治療開始し、著明に疼痛が改善。

【経過】徐々にPSLを減量し、X年2月には6 mg → 5 mgに減量。3月受診時に初発時と同様の疼痛があり炎症反応も上昇。再燃と判断してPSLを10mgに増量したところ、速やかに改善した。

# 症例：82歳男性 主訴：両股関節・頸部・肩痛

【経過】PMR再発としてメトトレキサート(methotrexate: MTX)併用を考慮したが、eGFR 32mL/分/1.73m<sup>2</sup>と腎機能障害があり、MTX導入は難しいと判断した。

症状に注意しながら慎重にPSLを減量している。高齢であり副作用への懸念からPSL減量を進めたいが、再発のリスクがあり管理が難しい状況である。

## <Clinical Question>

PMRの再発に対する治療として  
ステロイドに代わる免疫抑制剤はMTXの他にはないか？

# EBMの実践 5 steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1 - 4の見直し

# Step 1 疑問の定式化 (PICO)

P : PMRの再発患者

I : ステロイド + MTX以外の免疫抑制剤

C : ステロイド単剤

O : ステロイドフリーで寛解達成する割合

# EBMの実践 5 steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1 - 4の見直し

# Step 2 論文の検索

まずはガイドライン/二次文献を検索

2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative

## ①2015 EULAR/ACRのRecommendations

7. The panel conditionally recommends considering early introduction of methotrexate (MTX) in addition to GCs, particularly in patients at a high risk for relapse and/or prolonged therapy as well as in cases with risk factors, comorbidities and/or concomitant medications where GC-related adverse events are more likely to occur. MTX may also be considered during follow-up of patients with a relapse, without significant response to GC or experiencing GC-related adverse events. MTX has been used at oral doses of 7.5–10 mg/week in clinical trials.<sup>24–27</sup>
8. The panel strongly recommends against the use of TNF $\alpha$  blocking agents for treatment of PMR.

Glucocorticoid(GC)-sparing agentsについての記載は

- ・ **MTX** : GCの副作用懸念などの場合の早期併用、再発時の併用考慮
- ・ その他**DMARDs**についてはエビデンスがなく言及困難
- ・ **TNF $\alpha$  阻害薬** : 使用しないことを強く推奨
- ・ **Tocilizumab(TCZ)** (**Interleukin(IL)-6 阻害薬**) 及びその他の生物学的製剤についてはongoingの試験を含めてエビデンスの蓄積が期待されるとコメント

# Step 2 論文の検索

まずはガイドライン/二次文献を検索

DynaMed®

## ②DynaMed

### Polymyalgia Rheumatica (PMR)

Management › Medications › Steroid-sparing medications › Tumor necrosis factor inhibitors

#### Steroid-sparing medications

Methotrexate

#### Tumor necrosis factor inhibitors

Tocilizumab (anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody)

Osteoporosis prevention

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

#### Tumor necrosis factor inhibitors

- EULAR/ACR does not recommend use of tumor necrosis factor blocking agents for treatment of PMR <sup>4</sup>

#### STUDY SUMMARY

addition of infliximab to prednisone does not appear beneficial in patients with PMR

DynaMed Level 2

RANDOMIZED TRIAL: *Ann Intern Med* 2007 May 1;146(9):631 ↗

Details ↘

基本的には2015 EULAR/ACRのRecommendationsに準拠

GC-sparing agentsはMTX, TNF $\alpha$ , TCZについて記載あり文献が紹介

# Step 2 論文の検索

UpToDate®

まずはガイドライン/二次文献を検索

## ③UpToDate

基本的にはGC単剤治療で十分なことが多い。追加の薬剤は重篤な副作用が出現した場合や、再発が頻回な場合などには検討してもよい。

**MTXが候補**となり、**IL-6阻害薬**については今後のさらなる研究が待たれる。TNF  $\alpha$  阻害薬とリツキシマブ(RTX)を使用するには根拠が不十分である。

GC-sparing agentsの候補は、MTX以外では  
TCZが最も有力な候補となりそう

# 改めて 疑問の定式化 (PICO)

P : PMRの再発患者

I : ステロイド + **Tocilizumab**

C : ステロイド単剤

O : ステロイドフリーで寛解達成する割合

# Step 2 論文の検索

一次文献を検索

## ④PubMed

“polymyalgia rheumatica, tocilizumab, refractory”で検索

The screenshot shows the PubMed search interface. The search bar contains the query: ((polymyalgia rheumatica) AND (tocilizumab)) AND (refractory). Below the search bar are buttons for Advanced, Create alert, Create RSS, and User Guide. Underneath are buttons for Save, Email, and Send to. The results are sorted by Most recent. A bar chart titled 'RESULTS BY YEAR' shows publication counts from 2012 to 2022. The first result is a review article titled 'Treatment of polymyalgia rheumatica' by Castañeda et al., published in Biochem Pharmacol. 2019 Jul;165:221-229. PMID: 30904473.

MY NCBI FILTERS

RESULTS BY YEAR

10 results

Sorted by: Most recent

Save Email Send to

User Guide

Display options

1 of 1

Treatment of polymyalgia rheumatica.

1 Castañeda S, García-Castañeda N, Prieto-Peña D, Martínez-Quintanilla D, Vicente EF, Blanco R, González-Gay MA.

Biochem Pharmacol. 2019 Jul;165:221-229. doi: 10.1016/j.bcp.2019.03.027. Epub 2019 Mar 20.

PMID: 30904473 Review.

Polymyalgia rheumatica (PMR) is an inflammatory disease characterized by bilateral pain involving predominantly the shoulders and proximal aspects of the arms and less commonly the neck and the pelvic girdle. ...Biologic therapies against the main cytokines involved ...

10件ヒット

GCA合併例についての内容か、レビューや症例報告のみ

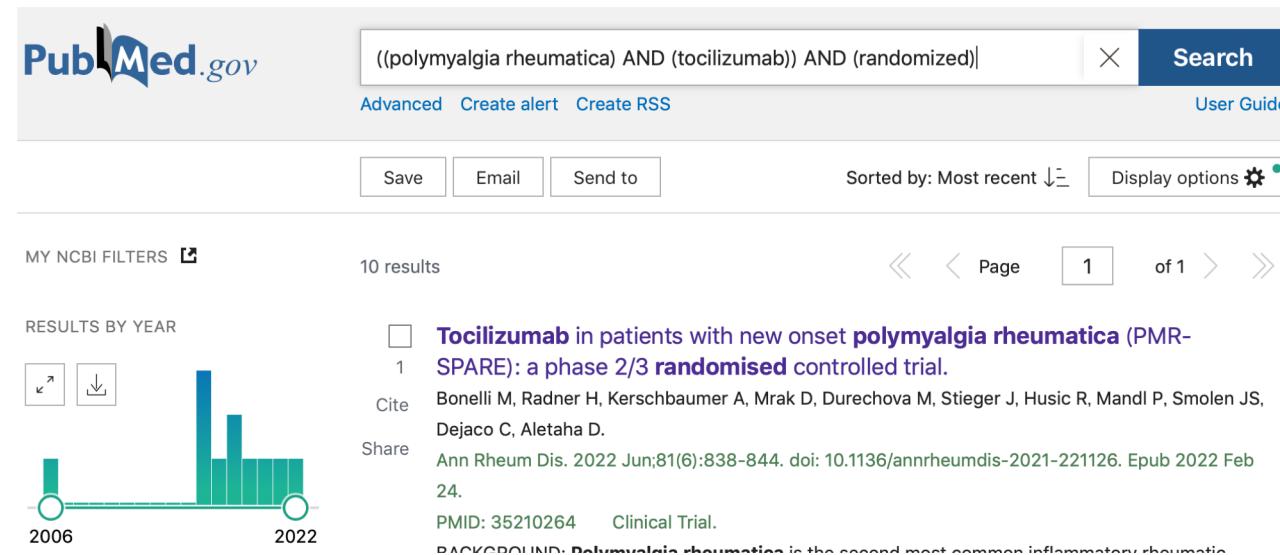
PMR再発に対してTCZのrandomized controlled trial(RCT)はなさそう  
→ 再発にこだわらず再検索

# Step 2 論文の検索

一次文献を検索

## ④PubMed

“polymyalgia rheumatica, tocilizumab, randomized”で再検索



10件ヒット

GCAを伴わないPMRの初発に対するTCZのRCTが2件ヒット<sup>1,2)</sup>

1) *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug;75(8):1506-10. 2) *Ann Rheum Dis.* 2022 Jun;81(6):838-844.

# Step 2 論文の検索

一次文献を検索

2件のうち、より最近に出版されている下記論文を読んでみることに

Polymyalgia rheumatic

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>

*Ann Rheum Dis.* 2022 Jun;81(6):838-844.

# EBMの実践 5 steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

**Step 3 論文の批判的吟味**

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1 - 4の見直し

# Step 3 論文の批判的吟味

1. 論文のPICOは何か
2. ランダム割付されているか
3. Baselineは同等か
4. 全ての患者の転帰がoutcomeに反映されているか
5. マスキング（盲検化）されているか
6. 症例数は十分か
7. 結果の評価

# 1. 論文のPICOは何か

P : PMRの初発（診断後2週以内）

I : Tocilizumab 162 mg 毎週皮下注 + PSL内服

C : プラセボ 每週皮下注 + PSL内服

O : 16週後のステロイドフリーでの寛解達成率

# 1. 論文のPICOは何か Patient

- ・オーストリアの3つの施設による共同研究
- ・2012ACR-EULAR分類基準でPMRの診断がされた患者

2012ACR-EULAR分類基準	エコー なし	エコー あり
45分以上の朝のこわばり	2	2
股関節痛 or 動きの制限	1	1
RF陰性かつ抗CCP抗体陰性	2	2
肩関節と股関節以外の関節症状がない	1	1
エコーで、少なくとも1つの肩関節に三角筋下 滑液包炎 or 上腕二頭筋腱鞘滑膜炎 or 肩甲上腕 関節滑膜炎、かつ、少なくとも1つの股関節に 股関節滑膜炎 or 大転子部滑液包炎	NA	1
エコーで、両側肩関節に三角筋下滑液包炎 or 上腕二頭筋腱鞘滑膜炎 or 肩甲上腕関節滑膜炎	NA	1

エコーなし  
→ 4点以上で分類

エコーあり  
→ 5点以上で分類

必須条件

- ・50歳以上
- ・両肩の痛みあり
- ・CRPか血沈が異常値

# 1. 論文のPICOは何か Patient

## Inclusion Criteria

- 18歳以上の男女
- 2012ACR-EULAR分類基準でPMRの診断をinvestigatorに確定されている
- 診断されてから2週間以内
- 過去1ヶ月にPMRもしくは他の理由で全身ステロイドを投与されていない  
PMRに対して治療をPSL 12.5 ~ 25 mg/日で開始されてから2週間以内である
- PSL 20 mg/日から投与して漸減するレジメンに遵守可能と思われる
- ステロイド関連骨粗鬆症の予防治療を受けることができる
- 活動性結核がなく、潜在性結核であれば予防治療を受けることができる
- 研究の手順を理解し遵守することができる
- 有効な避妊を行うことに同意している（生殖能力のない患者以外）
- 書面での同意がある

# 1. 論文のPICOは何か Patient

## Exclusion Criteria(1)

- GCAの証拠が明らか（ただしルーチン画像検査は行わない）、他の炎症性リウマチ性疾患の診断
- 8週以内の大手術歴、6ヶ月以内の大手術予定    • 4週（もしくは5x半減期）以内の治験薬の使用
- 何らかの細胞枯渇療法（抗CD20抗体、その他）の投与歴
- 6ヶ月以内のIVIg、血漿交換、プロソルバの治療歴    • 4週以内の生ワクチンの接種歴
- Tocilizumabの投与歴（ただし単回投与のみなら届け出れば組み込み可）
- アルキル化剤の投与歴、TLI（全リンパ球照射）の治療歴
- ヒト抗体、ヒト化抗体、マウス抗体へのアレルギーやアナフィラキシーの既往
- コントロールのついていない重篤な併存疾患の存在；循環器、神経、呼吸器（COPDを含む）、腎、肝、内分泌（DMを含む）、消化管（複雑憩室炎、潰瘍性大腸炎、クローン病を含む）
- 肝疾患の存在もしくはAST>1.5xULNもしくはALT>1.5xULNもしくはT-Bil>ULN
- Cr>1.6（女性）、Cr>1.9（男性）    ※ただしeGFR>30であれば左記は除外基準としない

# 1. 論文のPICOは何か Patient

## Exclusion Criteria(2)

- ・直近の重篤な細菌/ウイルス/真菌感染 or 日和見感染の病歴、HBV、HCV、HIVの既往or現在の感染
- ・QuantiFERON陽性、結核既往、活動性結核で、少なくとも4週間の適切な治療を受けていない
- ・活動性EBV感染症（全血EBVコピー数 $>10,000/\mu\text{L}$ ）
- ・血球数の異常（白血球数 $<3,000/\mu\text{L}$  or  $>14,000/\mu\text{L}$ 、リンパ球数 $<500/\mu\text{L}$ 、  
血小板数 $<100,000/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン $<8.0\text{g/dL}$ 、好中球数 $<2,000/\mu\text{L}$ ）
- ・原発性/二次性の免疫不全
- ・4週以内の入院や静注抗生剤を要する感染症、2週以内に経口抗生剤を要する感染症
- ・治験の安全な完了を妨げると判断される医学的/心理学的状態
- ・5年以内の悪性腫瘍歴（治療後の子宮頸部非浸潤癌、非黒色腫皮膚癌、Stage I 子宮癌を除く）
- ・妊娠中または授乳中
- ・1年以内のアルコール/薬物などの濫用の既往
- ・末梢静脈路確保困難
- ・神経症、または痛みの評価に支障をきたす可能性のあるその他の疾患

# 1. 論文のPICOは何か Patient

## Exclusion Criteria(1)

- ・ GCAの証拠が明らか（ただしルーチン画像検査は行わない）、他の炎症性リウマチ性疾患の診断
  - ・ 8週以内の大手術歴、6ヶ月以内の大手術予定
  - ・ 何らかの経過観察期間
  - ・ 6ヶ月以内にGCAの除外は全例ではされていない
  - ・ Tocilizumab群で良好な結果となりそう
  - ・ アルキル化剤
  - ・ ヒト抗体、
  - ・ コントロールのついていない里馬な併存疾患の存在、腎嚢炎、腎症、呼吸器（COPD を含む）、腎、肝、内分泌（DMを含む）、消化管（複雑憩室炎、潰瘍性大腸炎、クローン病を含む）
  - ・ 肝疾患の存在もしくはAST>1.5xULNもしくはALT>1.5xULNもしくはT-Bil>ULN
  - ・ Cr>1.6（女性）、Cr>1.9（男性）
- ※ただし eGFR>30であれば左記は除外基準としない

# 1. 論文のPICOは何か Intervention/Control

- I Tocilizumab 162 mg 毎週皮下注 + PSL内服
- C プラセボ 毎週皮下注 + PSL内服
- Tocilizumabについて

Tocilizumab/プラセボは0週から16週まで投与しそれ以降は中止

再発や寛解の達成にかかわらず上記期間は投与を継続

# 1. 論文のPICOは何か Intervention/Control

- PSLについて

両群ともにTable 1のレジメンの通りテーパリング

0週で20 mg/日 内服 → 11週間で投与終了 → 以後再燃までoff

減量ペースは従来の推奨(12ヶ月以上かけて  
テーパリング)より極端に早い印象がある  
→ 現在我々が行っている治療とは少し異なる

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

# 1. 論文のPICOは何か Intervention/Control

- 再燃時の治療で、PSL 5mg增量で寛解が得られない場合は主治医の裁量が大きく、Endpoint評価のタイミングに合わせた減量などができるしまう可能性もある
- 再燃時  
PSLを5 mg增量 → 寛解が得られたら4週間で再燃前の量まで減らし、以降レジメン通りのペースで減量。  
寛解が得られない場合は医師の裁量で増量し寛解をはかり、再燃前の量まで減ったら、以降レジメン通りのペースで減量。
- その他 NSAIDsなどの併用は許可

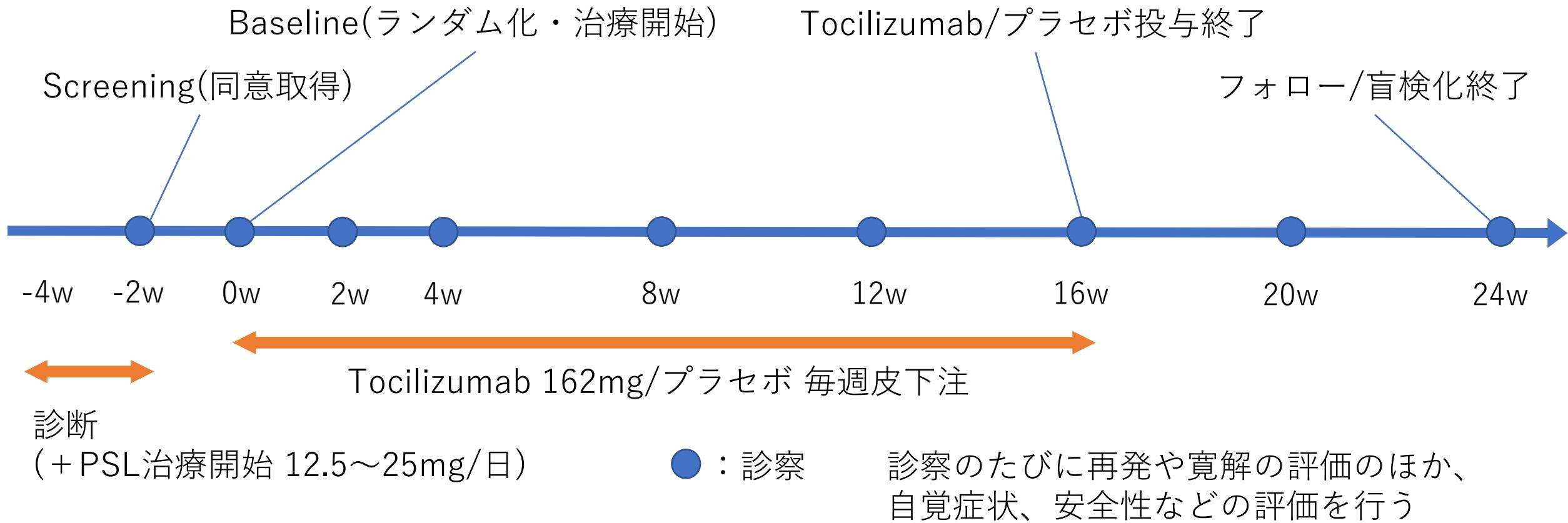
Table 1. GC tapering regimen

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

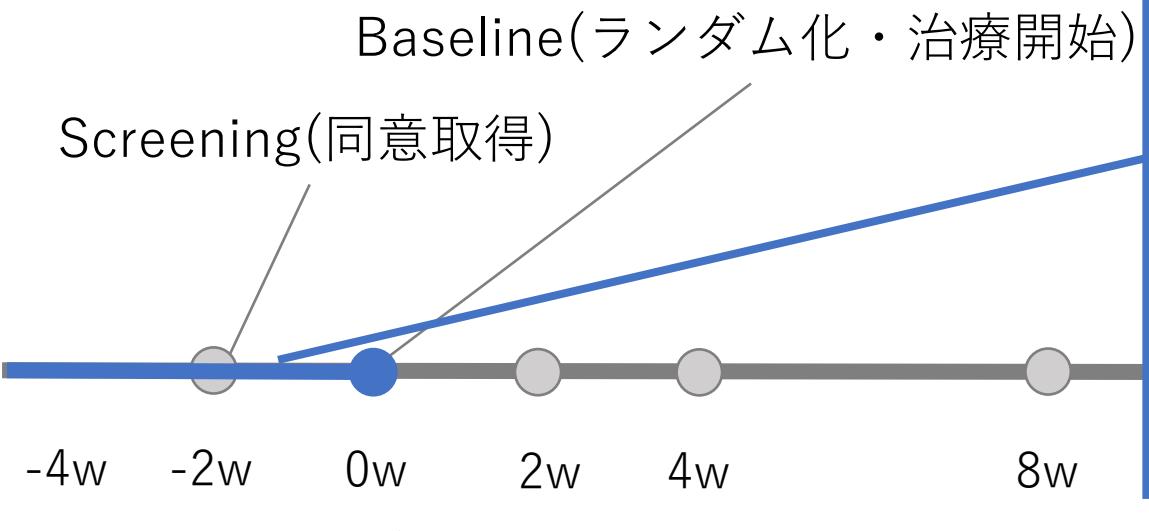
# 1. 論文のPICOは何か Intervention/Control

<研究の流れ>



# 1. 論文のPICOは何か Intervention/Control

<研究の流れ>



Baseline(0w)の時点で  
最長4週間PSLを内服している

診断  
(+PSL治療開始 12.5~25mg/日)

● : 診察

診察のたびに再発や寛解の評価のほか、  
自覚症状、安全性などの評価を行う

Tocilizumab 162mg/プラセボ 毎週皮下注

# 1. 論文のPICOは何か Outcome

**Primary Outcome** : 16週後のステロイドフリーでの寛解達成率

Secondary Outcome :

12週後および24週後のステロイドフリーでの寛解達成率

初回再発までの期間

16週後および24週後の累積PSL投与量

患者全般スコア(Visual Analogue Scales: VAS)、評価医全般スコア(VAS)

患者疼痛スコア(VAS)、朝のこわばり(VAS)、上肢拳上スコア<sup>1)</sup>

HAQ (the Health Assessment Questionnaire Disability Index)

SF-36 (Short Form-36)

安全性

1) *Arthritis Rheum.* 2007 Apr 15;57(3):481-6.

# 1. 論文のPICOは何か Outcome

Secondary Outcome：一部はあらかじめ決められた階層手順で検定  
有意差が出れば次の項目の検定を行うことを続ける

- |                         |                                       |
|-------------------------|---------------------------------------|
| 1. 12週後のステロイドフリーでの寛解達成率 | 2. 24週後のステロイドフリーでの寛解達成率               |
| 3. 初回再発までの期間            | 4. 16週後の累積PSL投与量                      |
| 5. 24週後の累積PSL投与量        | 6. 24週後のESR>20mm/hもしくはCRP>0.5mg/dLの割合 |
| 7. 16週後の患者疼痛スコア(VAS)    | 8. 16週後の患者全般スコア(VAS)                  |
| 9. 16週後の評価医全般スコア(VAS)   | 10. 16週後のSF-36                        |
| 11. 16週後のHAQ            |                                       |

# 1. 論文のPICOは何か Outcome

寛解の定義：

活動性のPMRに起因する肩や腰のこわばりがないこと

盲検化された試験担当医師が判断

再発の定義：

活動性のPMRの徴候の再発、すなわち肩、腰または両方の痛みとこわばりの再発

盲検化された試験担当医師が判断

※CRPとESRは盲検化され試験担当医師が知らないため、寛解再発の定義に含めず

# 1. 論文のPICOは何か Outcome

寛解の定義：

活動性の

盲検化さ

再発の定義

活動性の

盲検化さ

アウトカムはソフトである

寛解/再発ともに客観的所見を使用できず

医師の裁量によるところが大きい

ばりの再発

※CRPとESRは盲検化され試験担当医師が知らないため、寛解再発の定義に含めず

## 2. ランダム割付されているか

randomと記載

- ランダム割付されているか？ ■ランダム  非ランダム
- 割付け方法： ■中央割付け  封筒法  その他
- ランダム割付けが隠蔽化concealmentされているか？  
■隠蔽化  隠蔽化なし  不明

### Randomisation and masking

Patients were randomly assigned to one of two groups in a 1:1 ratio. One specific aspect in PMR-SPARE was the blinding towards acute phase reactants, since inhibition of the IL-6 receptor by tocilizumab would strongly impact CRP and ESR levels and therefore could indirectly unblind treatment allocation. This could also increase the risk of incorrect rejection of

## Supplementary Appendix p46

### 30. Randomization Procedure

After checking the inclusion and exclusion criteria and after the patients' consent the study investigator contacts the administrative office (Mrs. Marion Skobek; Phone: +43/1/40400/43070; Email: [Marion.Skobek@akhwien.at](mailto:Marion.Skobek@akhwien.at)) for randomization.

The web-based computerized randomization algorithm "Randomizer for Clinical Trials" by the Medical University of Vienna will be used for all centers. Patients will be randomized in a 1:1 ratio between the tocilizumab and the placebo regimen.

Stratification will be done by center to avoid misdistribution in single centres. An independent study pharmacist at each centre, who is not involved in patient management, will obtain and apply the respective subcutaneous medication (study drug or placebo). Patients and their physicians will be blinded to treatment. In addition,

web-based computerized randomization algorithmを使用  
→ 中央割付け、隠蔽化されている

施設が偏らないように 割付時に層別化 Stratificationを行っている

# 3. Baselineは同等か

Baselineは同等か？

□差がない ▲差がある→どこに？

ほとんど差はないが、CRPや患者疼痛スコア、  
患者全般スコアなどはTocilizumab群で少し悪め？

結果に影響を与える可能性のある因子は  
全て検討されているか？

○検討されている ▲不足しているものがある

- 既往歴(OA, CPPD, 悪性疾患, 膠原病), RA家族歴など  
mimickerとなりうる要素の検討はない
- 2012ACR-EULAR分類基準でどの項目が陽性か

患者層：70歳前後80kg位の白人で CRP = 0-3 mg/dL

**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 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	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
Health 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.

### 3. Baselineは同等か

Baselineは同等か？

□差がない

ほとん  
患者全般

結果に影響を  
及ぼす

全て検討され  
た

○検討され  
ない

・既往歴(

mm

・2012

患者層：70歳前後80kg位の白人で CRP = 0-3 mg/dL

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

	Tocilizumab N=17	Placebo N=17
Age (years)	71.1±9.0	72.0±13.9
Female (%)	52.9%	100%
Race (%)	25.7±3.9	6±3
Mean disease duration (months)	94%	17.2±3.1
Mean PSL dose (mg/day)	24.1±18.7	22.8±16.7
Mean CRP (mg/L)	0.98±1.5	26.0±24.4
Mean ESR (mm/h)	17.2±3.1	24.1±18.7
Mean HAQ score (0-3)	0.64±0.60	0.65±0.61
Mean SF-36 physical component score (0-100)	47.7±7.5	45.9±5.2

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

最も高いときのCRPとESRは不明

CRPが高くとも2~3程度、ESR 25くらいと低め  
ただし、試験開始Baseline(0w)の検査時には  
ほとんどの症例で最長4週間のPSL先行投与がある

# 4. 全ての患者の転帰がoutcomeに反映されているか

ITT解析か？

ITT

ITTでない

→結果をくつがえしうるか？

くつがえしうる

くつがえさない

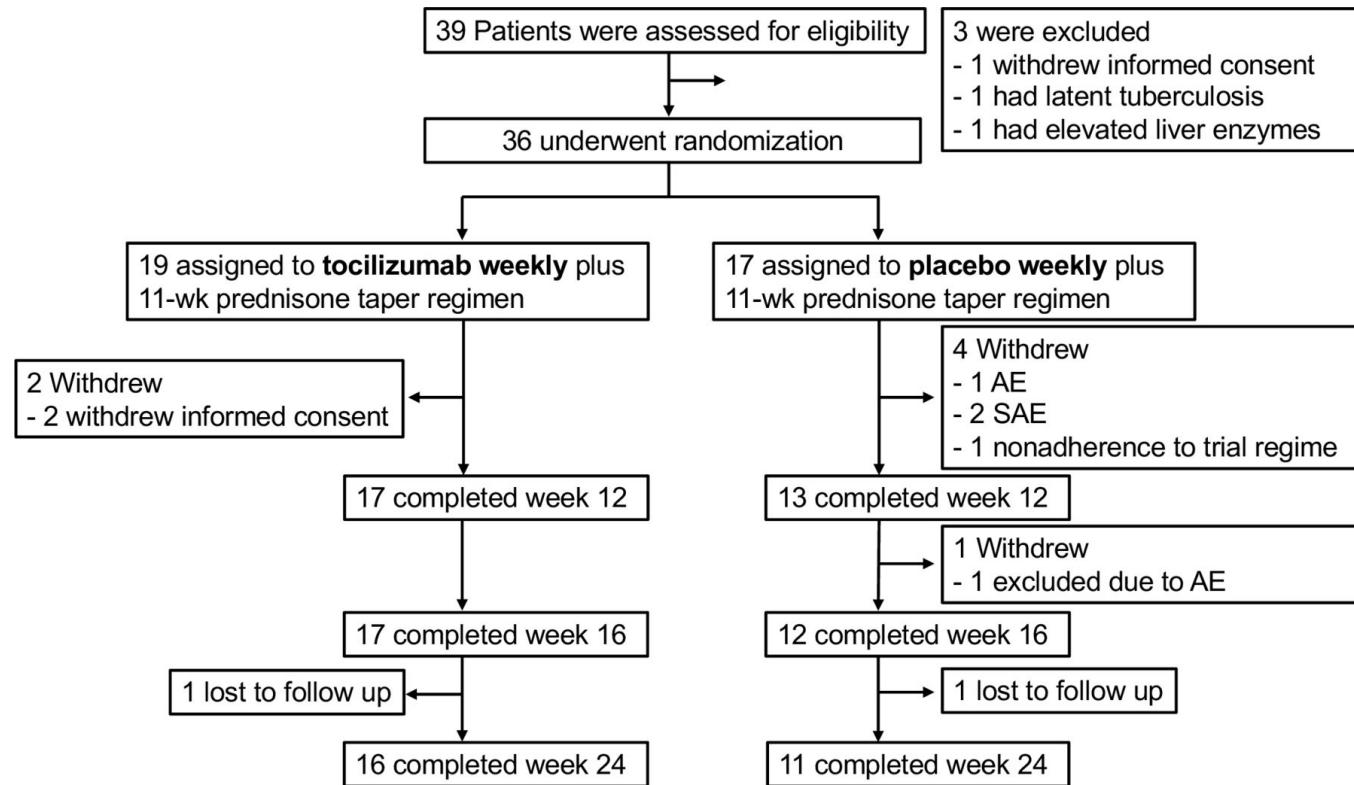
結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか？

ない  ある

追跡率 =  $29/36 \div 0.806$

(16週時点の追跡率を計算)

不明



Primary Outcome (16週での寛解達成率) の  
解析ではそれぞれ分母の症例数に  
割付時の19, 17を使用しており、ITTといえる

# 4. 全ての患者の転帰がoutcomeに反映されているか

ITT解析か

■ITT

□ITT

→

□

□

結果に見

■な

追跡

□不明

39 Patients were assessed for eligibility

3 were excluded

informed consent  
tuberculosis  
ed liver enzymes

plus

ence to trial regime

due to AE

up

率) の  
に

Figure1の一番上が39人で、

そのほとんど(36人)が

Criteriaを満たして割付けされている

39のさらに上層(PMRと診断はされたものの

本研究の候補には上がらなかった症例)の

数について記載があれば、

外的妥当性の検討に有用かもしれない

割付時の19, 17を使用しており、ITTといえる

# 5. マスキング（盲検化）されているか？

マスキング（盲検化）されているのは誰か？

- 患者、参加者   ●介入（治療）実施
- Outcome評価者   ●データ解析者
- 四重   □三重   □二重   □一重
- 盲検なし   □盲検化不可能   □不明

## METHODS

### Study design and patients

This is a 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled, Vienna). A web-based randomisation algorithm provided by the Medical University of Vienna was used as described in the study protocol. Blinding and treatment allocation was performed by an unblinded study team of the Medical University of Vienna, data base maintenance and monitoring was performed by the Coordination Centre for Clinical Studies (KKS) of the Medical University of Vienna. These investigators were not involved in any other part of the study.

患者・介入実施者は盲検化

### Randomisation and masking

Patients were randomly assigned to one of two groups in a 1:1 ratio. One specific aspect in PMR-SPARE was the blinding towards acute phase reactants, since inhibition of the IL-6 receptor by tocilizumab would strongly impact CRP and ESR levels and therefore could indirectly unblind treatment allocation. This could also increase the risk of incorrect rejection of the null hypothesis on the primary outcome of glucocorticoid-free remission if acute phase reactants were part of this assessment. The investigators and clinical assessors in the trial were therefore not only blinded to the treatment allocation, but also to the results of CRP and ESR, as well as to other laboratory markers that may have unblinded the group allocation, such as fasting lipids and liver enzymes. A dedicated laboratory assessor in each study centre, who was also blinded to the treatment allocation but not involved in any other parts of the study, reviewed

outcome評価者・データ解析者も盲検化

- ・4者はCRP/ESRその他データについても盲検化  
※Tocilizumab使用をblindするため
- ・製剤の提供もprefilledとして盲検化した

# 6. 症例数は十分か

症例数は十分か？

■結果に有意差がある →症例数は十分

→サンプルサイズは？ ●計算されている ○計算されていない

□結果に有意差がない →症例数は十分かどうか不明

→サンプルサイズは？

○計算されている

研究に参加した人数は計算されたサンプルサイズを？

○超えている →症例数は十分

○超えていない →症例数は不十分

○計算されていない

症例数（各群：12 合計：24）

イベント発生率：20%/80%  $\alpha$  : 0.05 power : 80%

□不明

Primary Endpoint 達成率を  
プラセボ群20%  
Tocilizumab群80% と推定

有意水準  $p < 0.05$   
検出力80%として  
両群12人(合計24人)必要と計算

脱落者／追跡不能者を  
30%に見積もり  
最終的に32名登録を目標とした

# 7. 結果の評価

## Primary Outcome

16週目に

Tocilizumab群63.2% (12/19例)

プラセボ群11.8% (2/17例)

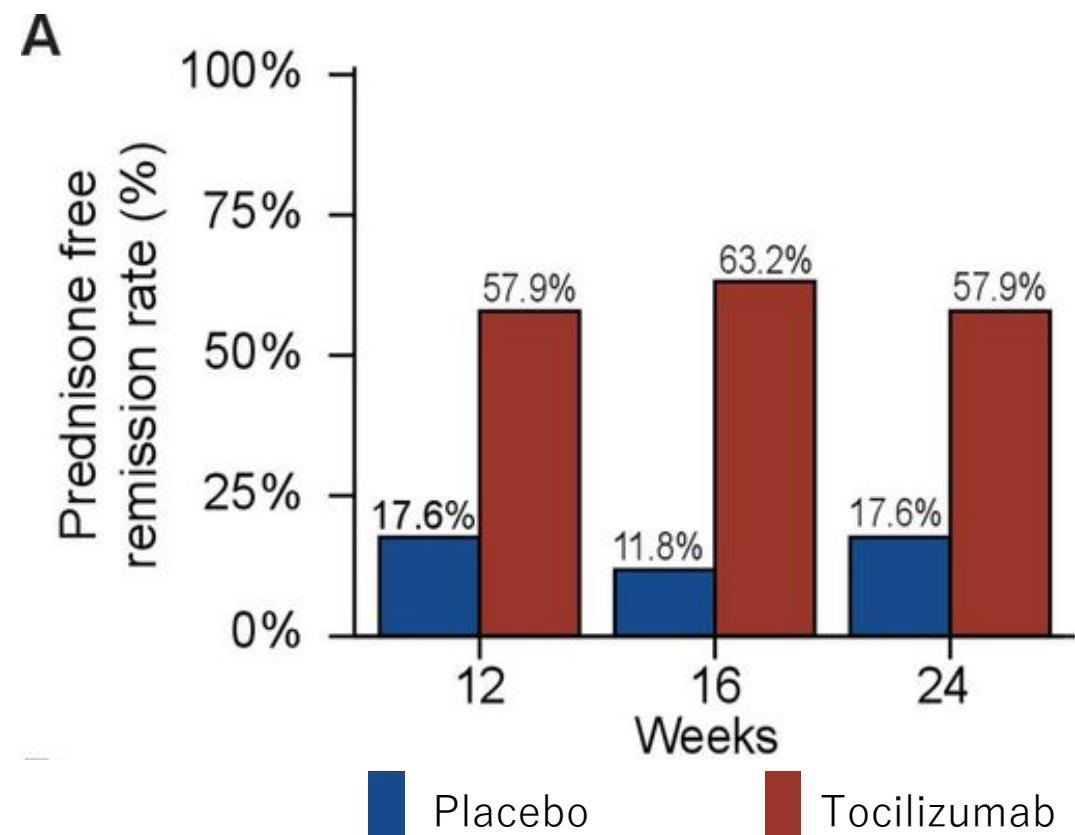
がステロイドフリー寛解を達成 ( $p=0.002$ )

16週目にTocilizumab中止後も24週時点でも91.7% (11/12例)で寛解が維持された

Primary Outcomeについて

Tocilizumabのオッズ比は12.9(95%CI : 2.2~73.6)

$$\text{オッズ比} = a \times d / b \times c = 12 \times 15 / 7 \times 2 = 12.86$$



	Outcome(+)	Outcome(-)
Intervention群	a 12	b 7
Control群	c 2	d 15

# 7. 結果の評価

## Primary Outcome

「16週後にステロイドフリー寛解を達成できない」という転帰が起こるリスクについて計算

■時間軸に垂直な指標

追跡期間 = (16週で評価 その後24週まで追跡)

介入群の発生率 =  $a/(a+b) = (0.368) = EER$

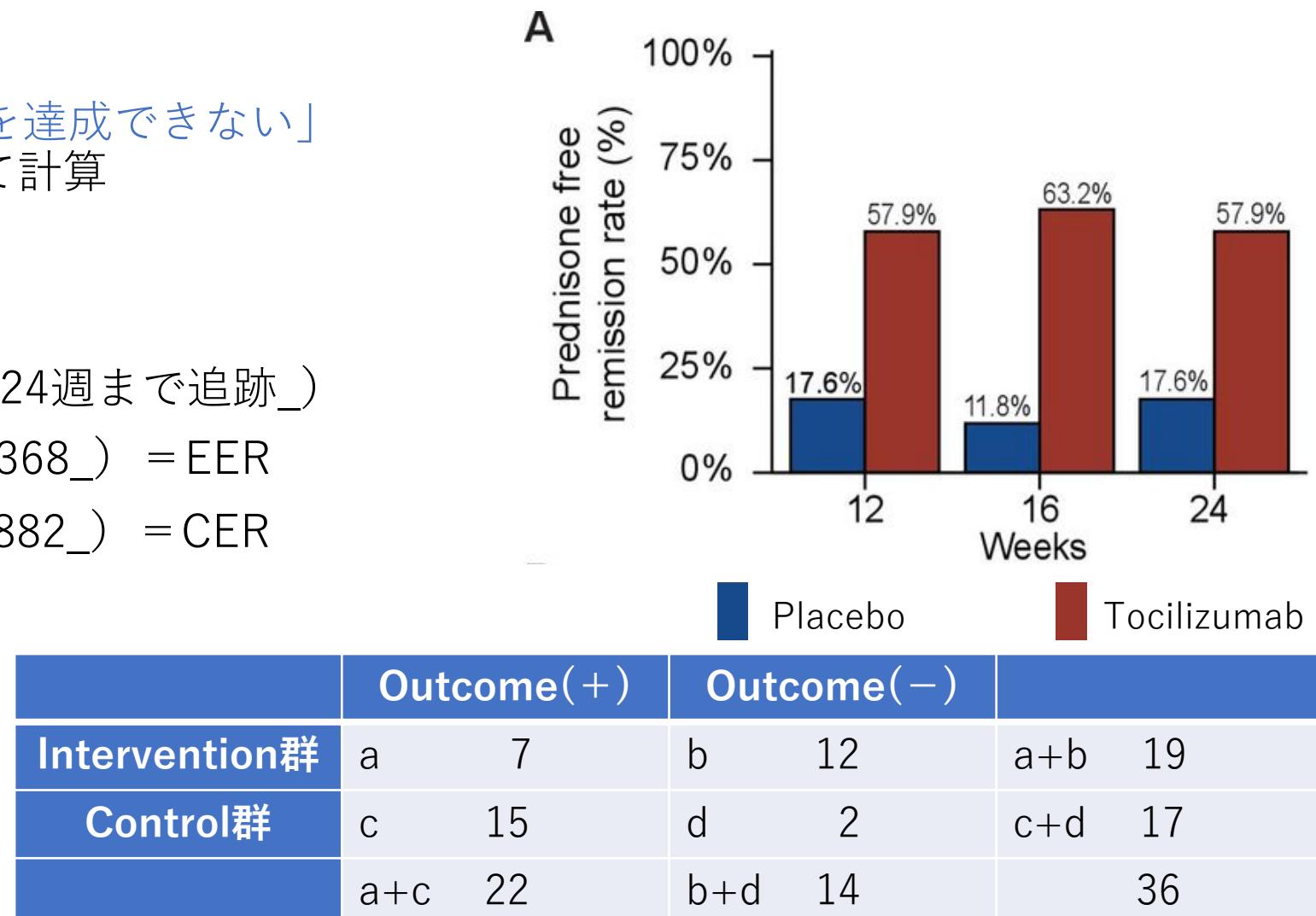
対照群の発生率 =  $c/(c+d) = (0.882) = CER$

RR = EER/CER = (0.417)

RRR =  $1 - RR = (0.583)$

ARR = CER - EER = (0.514)

NN =  $1/ARR = (1.95)$

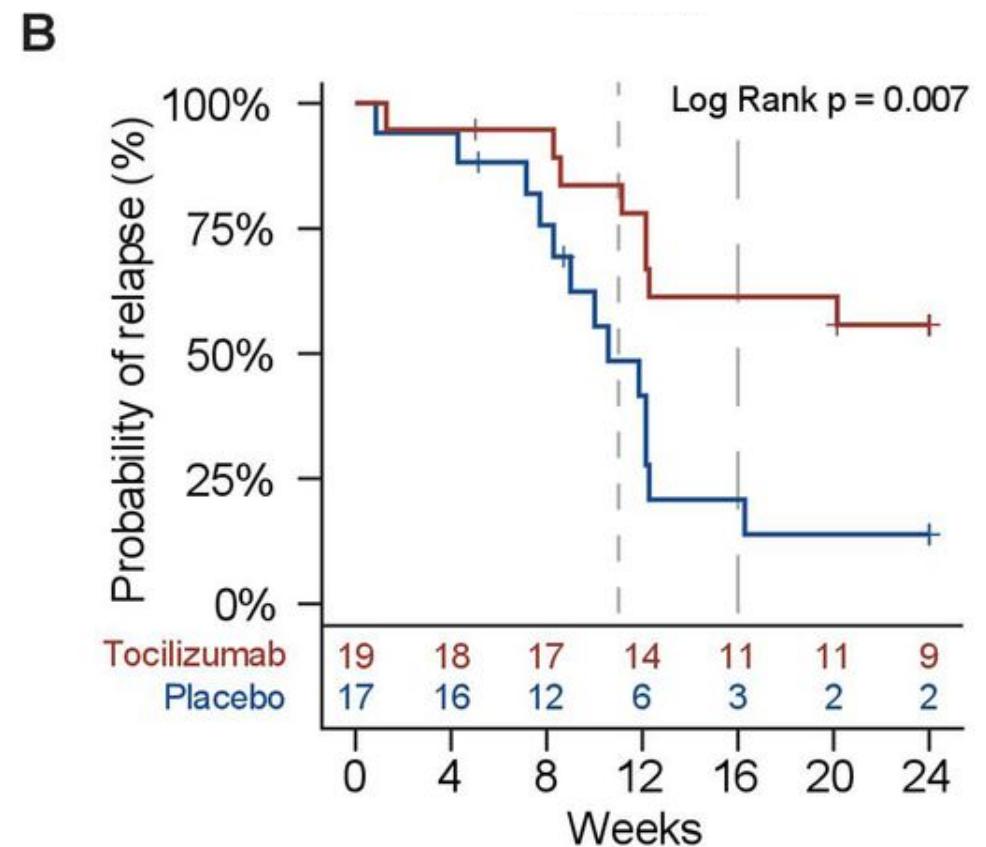


# 7. 結果の評価

## Secondary Outcome

Time-to-event 解析 (Kaplan-Meier推定法)で、初回再発までの時間についても Tocilizumab群で優位 (Log Rank p=0.007)

初回再発までの推定平均日数は  
Tocilizumab群130日 ( $\pm 13$ )  
プラセボ群82日 ( $\pm 11$ )  
であった



# 7. 結果の評価

## Secondary Outcome

16週間の累積PSL投与量の中央値

Tocilizumab群で727mg (IQR 721-842)

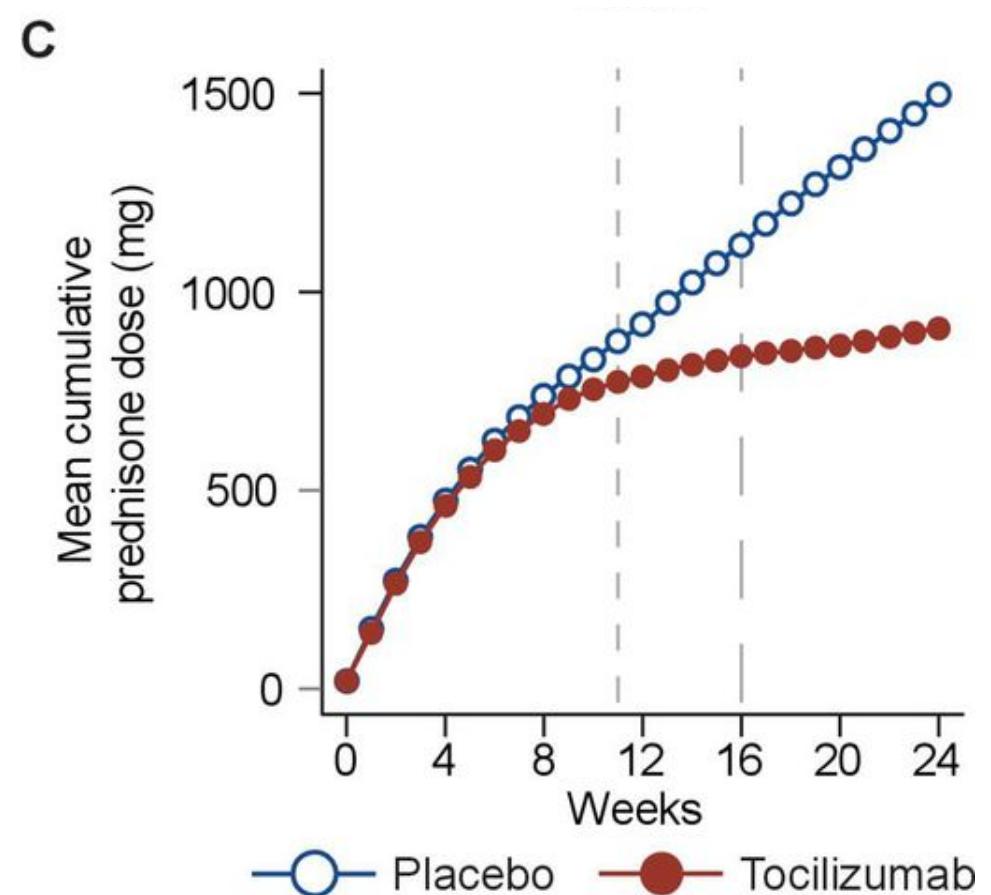
プラセボ群で935mg (IQR 861-1244) ( $p=0.003$ )

24週間の累積PSL投与量の中央値

Tocilizumab群で781mg (IQR 721-972)

プラセボ群で1290mg (IQR 1106-1809) ( $p=0.001$ )

右図Cは各群の累積PSL投与量の平均値を示す



# 7. 結果の評価

**Table 2** Secondary endpoints in the intention-to-treat population

Testing hierarchy	Secondary endpoints*	Tocilizumab	Placebo	P value
1	Proportion of patients in glucocorticoid-free remission at week 12	57.9%	17.6%	0.02
2	Proportion of patients in glucocorticoid-free remission at week 24	57.9%	17.6%	0.02
3	Time to first relapse (days; mean±SE)	130 (±13)	82 (±11)	0.007
4	Cumulative prednisone dose at week 16 (mg)	727 (721–842)	935 (861–1244)	0.003
5	Cumulative prednisone dose at week 24 (mg)	781 (721–972)	1290 (1106–1809)	0.001
6	Proportion of subjects with increased ESR (>20 mm/hour) at week 24 or Proportion of subjects with increased CRP (>5 mg/L) at week 24	21.1% 42.1%	47.1% 52.9%	n.r. n.r.
7	Pain by Visual Analogue Scale (mm) at week 16	12.0 (4.0–29.0)	15.0 (1.5–45.5)	n.d.
8	Patient global assessment of disease activity by Visual Analogue Scale (mm) at week 16	8.0 (3.0–25.0)	16.0 (3.0–50.0)	n.d.
9	Evaluator global assessment by Visual Analogue Scale (mm) at week 16	2.0 (0–6.0)	5.0 (1.0–30.0)	n.d.
10	Short Form-36 (Physical Component Score) at week 16	56.3 (48.8–61.0)	46.9 (42.2–49.8)	n.d.
11	Health Assessment Questionnaire (0–3) at week 16	0.0 (0.0–0.5)	0.88 (0.13–1.13)	n.d.

n.d., not done; n.r., not reported.

\*Data shown are medians and IQRs, unless stated otherwise.

CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

# 7. 結果の評価

Table 2 Secondary end points		P value
Testing hierarchy	Secondary outcome	
1	Proportion of patients steroid-free at week 12	0.02
2	Proportion of patients steroid-free at week 24	0.02
3	Time to first relapse	0.007
4	Cumulative PSL dose at week 16	0.003
5	Cumulative PSL dose at week 24	0.001
6	Proportion of patients steroid-free or steroid dose reduced by ≥50% at week 24	n.r.
	Proportion of patients steroid-free or steroid dose reduced by ≥50% at week 24	n.r.
7	Pain by patient report	n.d.
8	Patient global assessment	n.d.
9	Evaluation by physician	n.d.
10	Short Form 36 Health Survey	n.d.
11	Health-related quality of life	n.d.
n.d., not done; n.r., not reported		

Secondary Outcomeについての階層的検定

1. 12週後のステロイドフリーでの寛解達成率
2. 24週後のステロイドフリーでの寛解達成率
3. 初回再発までの期間
4. 16週後の累積PSL投与量
5. 24週後の累積PSL投与量  
→ Tocilizumab群で成績がよかったです
6. CRP/ESRの値  
→ 有意差なく、以降の正確な検定は行われていない

\*Data shown are medians and IQRs, unless stated otherwise.  
CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

# 7. 結果の評価

## Safety

- 有害事象総数（100人年あたり）  
Tocilizumab群で490.6 / プラセボ群で555.0
- 頻度の高い有害事象は感染症だが、重篤なものはなし  
Tocilizumab群の63% / プラセボ群の35%
- 重篤な有害事象  
Tocilizumab群1例（網膜剥離）  
プラセボ群5例（膵炎，十二指腸潰瘍の2例は休薬，  
他 非感染性下痢, 心臓発作, GCA発症）
- プラセボのうち2例は投与中止(歯槽膿漏、RA発症)
- 消化管穿孔/アナフィラキシー/心筋梗塞/悪性腫瘍なし  
死亡例なし

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

\*Musculoskeletal reports not related to polymyalgia rheumatica disease activity by discretion of investigator.

†One patient in the tocilizumab group had a serious AE (retinal detachment) and five patients in the placebo group developed serious AEs leading to hospital admission (one pancreatitis, one duodenal ulcer, one diarrhoea (not related to an infection), one heat stroke, one suspected giant cell arteritis).

# 7. 結果の評価

## Safety

- 有害事象総数（100人年あたり）  
Tocilizumab群で490.6 / プラセボ群で555.0

観察期間では憩室炎や消化管穿孔などの報告はなく有害事象に有意差もなかったが

Tocilizumab群で感染症が多い傾向はある

他 非感染性下痢, 心臓発作, GCA発症)

- プラセボのうち2例は投与中止(歯槽膿漏、RA発症)
- 消化管穿孔/アナフィラキシー/心筋梗塞/悪性腫瘍なし  
死亡例なし

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	16 (84)	14 (82)
	35	
	55.0 (531.9 to 79.0)	
	6 (35)	
	7 (41)*	
	4 (24)	
	0	
	3 (18)	
because of AE—no. (%)		
Patients with serious AE—no. (%)	1† (5)	5† (29)
Serious infections	0	0
*Musculoskeletal reports not related to polymyalgia rheumatica disease activity by discretion of investigator.		
†One patient in the tocilizumab group had a serious AE (retinal detachment) and five patients in the placebo group developed serious AEs leading to hospital admission (one pancreatitis, one duodenal ulcer, one diarrhoea (not related to an infection), one heat stroke, one suspected giant cell arteritis).		

# 本論文の利点とlimitationの考察

## 利点

- ・多施設共同ランダム化比較試験である
- ・プラセボ試薬の使用、データの盲検化を含め、盲検化が徹底されている
- ・GC-sparing agentsが少ない中で、TCZのPMRへの有効性を示したRCTである  
PSL単剤と比較し併用で16週後GCフリー寛解達成率を上昇(NNT 2, OR 12.9)
- ・24週後の寛解維持率は高く、TCZの疾患修飾作用を示唆する結果といえる  
(16週間投与すれば治癒し、その後薬剤フリーで寛解維持できる可能性がある)
- ・TCZの使用によりGC累積投与量を減らせることがわかった
- ・観察期間の重篤な有害事象は少ない

# 本論文の利点とlimitationの考察

## limitation

- ・ 寛解や再発の定義、再発後のPSLの容量調整の方法に医師の裁量が大きく、ソフトアウトカム
- ・ mimicker (GCA, RA, 悪性腫瘍関連, 感染症など)の除外が不十分な可能性もある
- ・ PSLの減量プロトコルが最適ではなかった可能性がある  
(TCZ群での今回の寛解達成率63%は、先行研究でのTCZへの反応性100%に比べると低い)
- ・ Control群のPSL減量速度が従来よりも早く、単純に従来のpracticeとの比較はできない
- ・ MTXと比較した、もしくは再発例や難治例に対してのTCZの効果は示せていない
- ・ 今回の結果が代替マーカーにしかなっていない (TCZ投与によるステロイドフリー寛解率の増加、ステロイド累積投与量の減少は示せてもそれが患者や社会の利益となるかどうかは示せていない)
- ・ TCZ終了後8週間以降の情報は不明で、今後の再発や重大な有害事象が起こる可能性はある
- ・ 有害事象を言及するにはサイズが少ない
- ・ 比較的効果な薬剤についての検討であるが、費用対効果についての言及や調査はない

# 本論文の利点とlimitationの考察

limit

・寛解

・min

・PSL

(T

・Con

・MT

・今回

ステ

・TCZ

・有害事象を言及するにはライスか少ない

・比較的効果な薬剤についての検討であるが、費用対効果についての言及や調査はない

【外的妥当性の検討における私見】

現在(2022.08)本邦で保険外診療  
費用面でのデメリット

有害事象(腸管穿孔/感染)やCRP陰性化による不利益の懸念

PMRは生命 or 機能予後に直接影響する疾患ではなく  
今回示しているTCZの有効性が真の意味で利益となるのかは不明

→ 初発のPMRに使用するハードルは高いだろう

再発・難治例について安全性を含めた今後の検討が期待される

ム

増加、  
ない)

# EBMの実践 5 steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1 - 4の見直し

# Step 4 症例への適用

本症例は・・・

2012 ACR/EULARでのPMR診断基準を満たすPMRである

初発ではなく、既に治療開始から数ヶ月が経過している点で、  
本研究のInclusion Criteriaからは逸脱

本症例においてもTocilizumabの使用がステロイドフリー寛解の達成に寄与する可能性やPSL累積投与量を減らす可能性はあるが、Criteria逸脱のため外挿が困難で、ステロイドの有害事象が現在のところ出ておらず、骨粗鬆症や糖尿病の併存もなく、安全性や費用の面での懸念が残る治療法で、また保険外診療もある

→ **主治医の裁量で 適用はしないこととした**

# EBMの実践 5 steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1 - 4の見直し

# Step 5 Step 1 - 4の見直し

## Step 1 疑問の定式化 (PICO)

PICOを用いて臨床的な疑問点を定式化した

## Step 2 論文の検索

ガイドラインと2次文献の情報から効率よく1次文献を検索できた

## Step 3 論文の批判的吟味

フォーマットにのっとって、RCTを体系的に批判的吟味した

## Step 4 症例への適用

論文の外的妥当性を慎重に吟味することで

本症例には適用しない方針を自身を持って決めることができた

# まとめ

- ・初発のPMRに対して、PSLに加えて、IL-6阻害薬であるTocilizumabの併用は、プラセボと比較して有意に16週後のステロイドフリーでの寛解達成率を増加させ、投与終了後もそのほとんどで8週間の寛解を維持した。また、ステロイド蓄積量をプラセボと比較して減少させた。
- ・論文の批判的吟味を通して、実際の患者さんに適応するには有益性/安全性などの観点から慎重な検討が必要であることがわかった。
- ・再発や難治例のPMRに対するIL-6阻害薬の有効性や安全性を示す今後の研究が期待される。