

JAMA | **Original Investigation**

Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis

A Randomized Clinical Trial

Shunsuke Furuta, MD, PhD; Daiki Nakagomi, MD, PhD; Yoshihisa Kobayashi, MD, PhD; Masaki Hiraguri, MD; Takao Sugiyama, MD, PhD; Koichi Amano, MD, PhD; Takeshi Umibe, MD, PhD; Hajime Kono, MD, PhD; Kazuhiro Kurasawa, MD, PhD; Yasuhiko Kita, MD, PhD; Ryutaro Matsumura, MD, PhD; Yuko Kaneko, MD, PhD; Keita Ninagawa, MD; Keiju Hiromura, MD, PhD; Shin-ichiro Kagami, MD, PhD; Yosuke Inaba, PhD; Hideki Hanaoka, MD, PhD; Kei Ikeda, MD, PhD; Hiroshi Nakajima, MD, PhD; for the LoVAS Collaborators

2021/6/23

膠原病・リウマチ内科 Journal club

岡秀樹

本日の論文

Low-Dose Glucocorticoid Vasculitis Induction Study

JAMA | **Original Investigation**

Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis A Randomized Clinical Trial

Shunsuke Furuta, MD, PhD; Daiki Nakagomi, MD, PhD; Yoshihisa Kobayashi, MD, PhD; Masaki Hiraguri, MD; Takao Sugiyama, MD, PhD; Koichi Amano, MD, PhD; Takeshi Umibe, MD, PhD; Hajime Kono, MD, PhD; Kazuhiro Kurasawa, MD, PhD; Yasuhiko Kita, MD, PhD; Ryutaro Matsumura, MD, PhD; Yuko Kaneko, MD, PhD; Keita Ninagawa, MD; Keiju Hiromura, MD, PhD; Shin-ichiro Kagami, MD, PhD; Yosuke Inaba, PhD; Hideki Hanaoka, MD, PhD; Kei Ikeda, MD, PhD; Hiroshi Nakajima, MD, PhD; for the LoVAS Collaborators

背景

- AAVの寛解導入には高用量PSL + IVCY or RTXの投与が標準治療である。
- これらの治療で寛解率は80-90%、5年後の死亡率は10-20%である。
- 約20%がESRDに進行する。
- RAVE試験, RITUXVUS試験からhigh-dose PSLが有害事象の主な原因であった。
- 従来の免疫抑制剤とPSLでは減量すると再発率が高かったが、RTXを併用するとPSL減量しても再発率は低かった。
- AAVの寛解導入で、low-dose PSL + RTX vs high-dose PSL + RTXの比較を行い有効性と安全性を検証した。

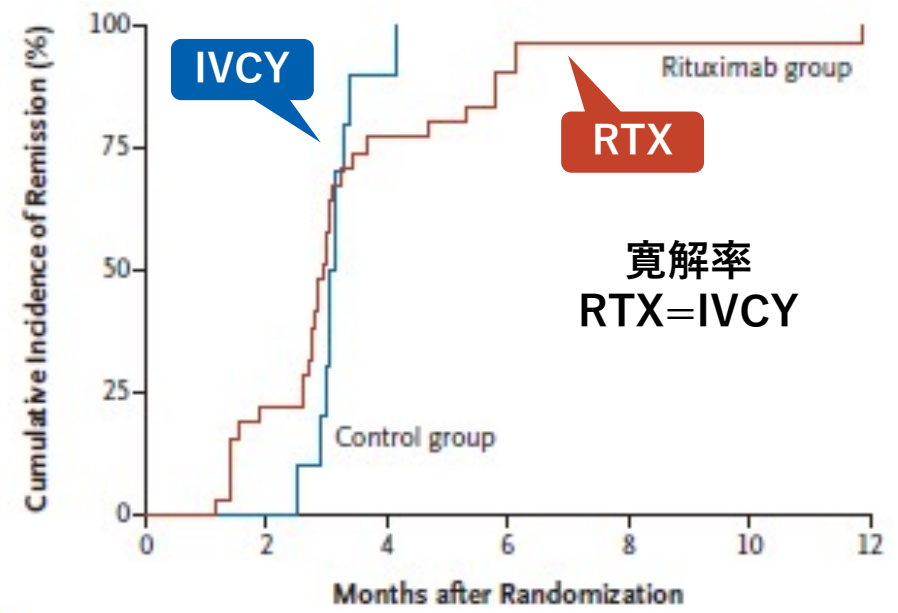
Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis

寛解導入
RTX vs IVCY

RITUXIVAS(2010)

[N Engl J Med 2010;363:211-20.]

Rachel B. Jones, M.R.C.P., M.D., Jan Willem Cohen Tervaert, M.D., Ph.D., Thomas Hauser, M.D., Raashid Luqmani, D.M., F.R.C.P., F.R.C.P.(E.), Matthew D. Morgan, M.R.C.P., Ph.D., Chen Au Peh, F.R.A.C.P., Ph.D., Caroline O. Savage, Ph.D., F.R.C.P., F.Med.Sci., Mårten Segelmark, M.D., Ph.D., Vladimir Tesar, M.D., Ph.D., Pieter van Paassen, M.D., Ph.D., Dorothy Walsh, B.S.C.N., Michael Walsh, M.D., F.R.C.P.(C.), Kerstin Westman, M.D., Ph.D., and David R.W. Jayne, M.D., F.R.C.P., for the European Vasculitis Study Group



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12
Control	11	10	1	0	0	0	0
Rituximab	33	24	7	3	1	1	0

time from entry (weeks)	prednisolone dose (mg/kg/day)
0	1 (max 60mg)
1	0.75
2	0.5
3	0.4
6	0.33
8	0.25
	prednisolone dosage (mg/day)
reduce at end of month 3 (16 weeks)	12.5
reduce at end of month 4 (20 weeks)	10
reduce at end of month 5 (24 weeks)	7.5
reduce at end of month 6 (28 weeks)	5
18- 24 months	Reduce from 5 to 0

Pulsed CYC dose reductions for renal function and age		
age (years)	creatinine (umol/l)	
	<300	>300
<60	15 mg/kg/pulse	12.5 mg/kg/pulse
>60 and <70	12.5 " " "	10 " " "
>70	10 " " "	7.5 " " "

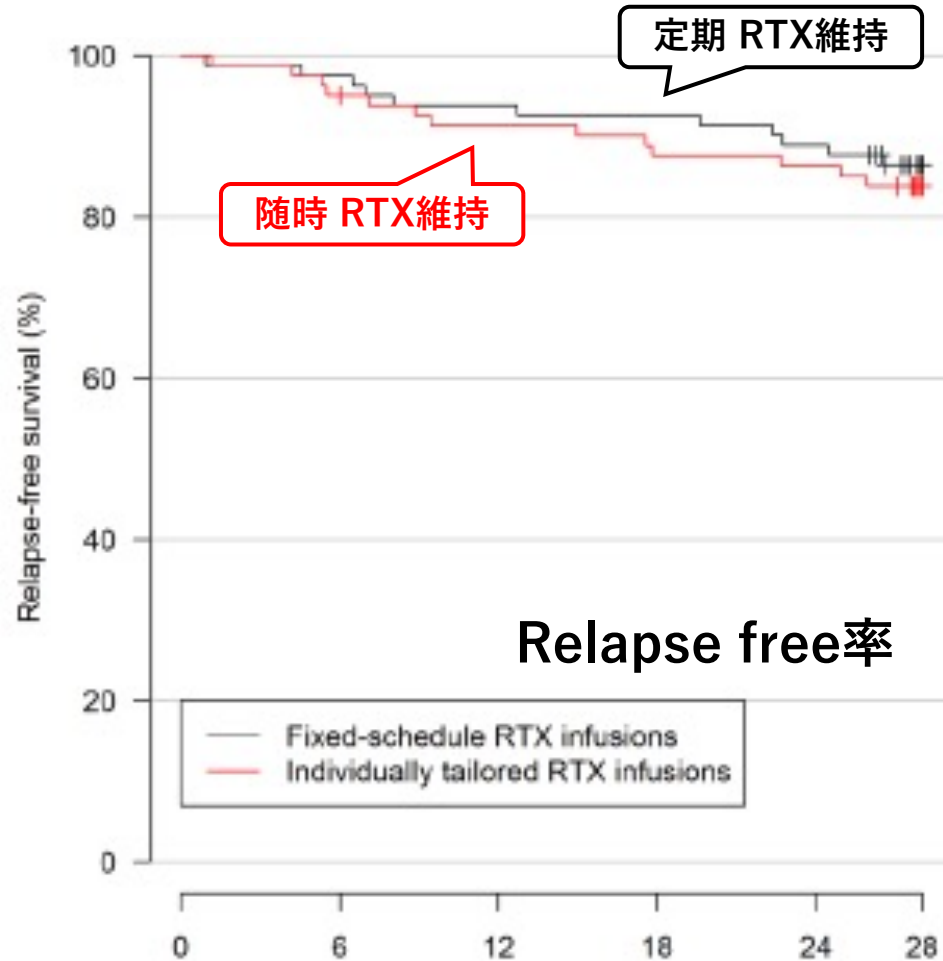
- Open-label, multicenter, RCT(12M観察)
- ANCA+, 新規発症, 腎炎合併AAVの寛解導入.
- RTX群: 375mg/m²/w x 4回, 1/3回 IVCY, 維持(-)
- IVCY群: 15mg/kg/2-3w x 10回 → AZP 2mg/kg/d
- mPSL 1g pulse → 1mg/kg → 1w減量 → 6M 5mg
- Primary endpoint: 12Mで寛解6M ≧ (BVAS 0)
- RTX群(33人) : 寛解維持 76% [6M ≧], 寛解までの期間 90d, 再燃15%
- IVCY群(11人) : 寛解維持 82% [6M ≧], 寛解までの期間 94d, 再燃11%
- 有害事象 : 発生時期・頻度とも RTX=IVCY.
- GC量・BVASも両者同じ
- 結論 : 新規腎炎AAVに対する, RTXとIVCYの寛解導入に有意差なし (同等)

※住友Dr勉強会スライド引用

MAINRITSAN2(2018)

[Ann Rheum Dis 2018;77:1144–1150.]

Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2)

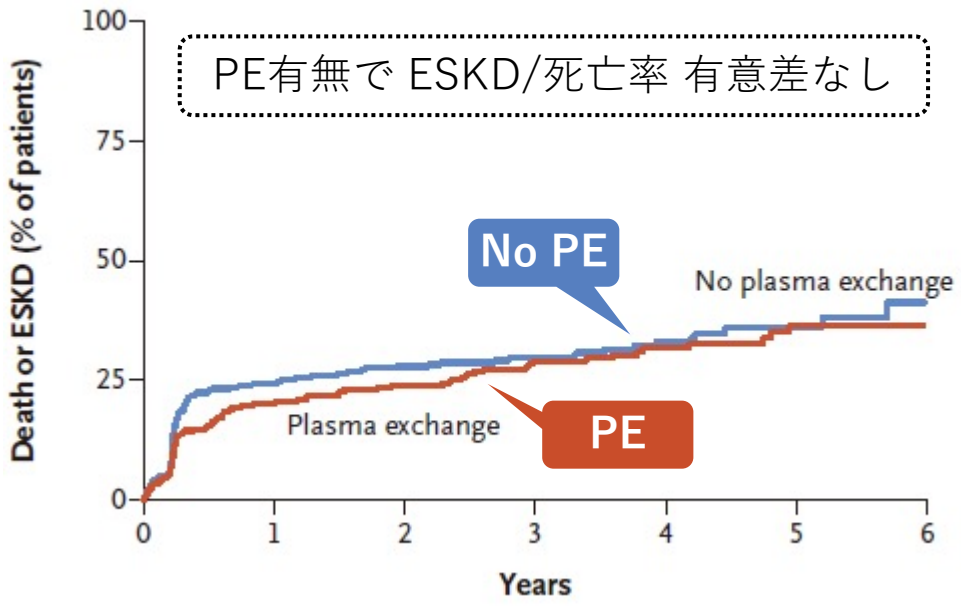


- Open-label, multicenter, RCT(28Mで評価)
- 寛解した初発/再燃AAV(GPA117/MPA45)(寛解TxはCY100/ RTX61/ MTX 1)→ 定期RTX or CD19+/ANCAに応じた随時Tailored RTX維持比較
- 定期RTX群(81): RTX 500mgをday0, d14と6M, 12M, 18M
- 随時Tailored RTX群(81): CD19+Bが出現 or ANCA上昇時にRTX 500mg投与
- Primary endpoint: 28ヶ月までの再燃数/BVAS>0
- 再燃：定期 9.9%, Tailored 17.3% (p=0.22) **同等**
- 投与回数: 定期 381回, Tailored 248回とTailoredの方が回数が少ない。
- 結論: RTX維持は定期投与とTailoredで**再燃率に差がなかった**。Tailoredの方が投与回数は少なかった。

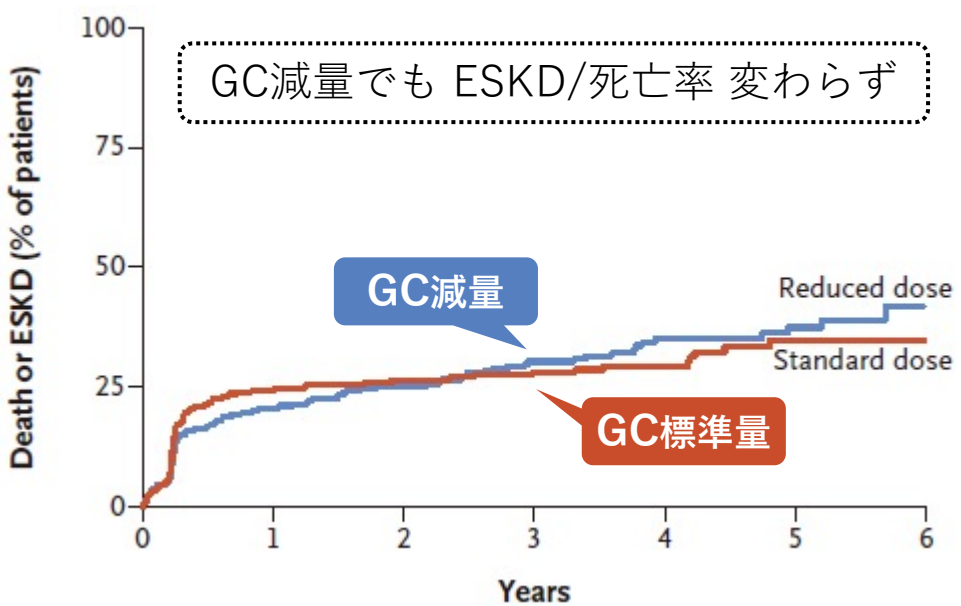
Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis

PEXIVAS(2020)

[N Engl J Med. 2020;382(7):622-631.]



- Open-label, multicenter, 2X2要因デザイン [PE有無 x GC標準・減量群], Randomized trial(7年観察)
- 対象: 新規or再発の重症AAV704人(GPA/MPA, MPO+かPR3+, eGFR<50 or 肺胞出血), PE+352人/PE-352人. GC標準325人/GC減330人.
- 介入: PE有無 [14日間に7回PE]とGC標準/減量群の4群. CY(15mg/kg, 2-3w, X10)かRTX(375mg/m²/w X4)の加療は施設に委託. 全員mPSL pulse(1-3g)
- GC標準群 = 3wから減量/23wで5mg.
GC減量群 = 標準の50%で開始/15-19wで5mg, 積算 60%.



Week	Standard			Reduced-dose		
	<50 kg	50-75 kg	>75 kg	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
	pulse	pulse	pulse	pulse	pulse	pulse
1	50	60	75	50	60	75
2	50	60	75	25	30	40
3-4	40	50	60	20	25	30
5-6	30	40	50	15	20	25
7-8	25	30	40	12.5	15	20
9-10	20	25	30	10	12.5	15
11-12	15	20	25	7.5	10	12.5
13-14	12.5	15	20	6	7.5	10
15-16	10	10	15	5	5	7.5
17-18	10	10	15	5	5	7.5
19-20	7.5	7.5	10	5	5	5
21-22	7.5	7.5	7.5	5	5	5
23-52	5	5	5	5	5	5
>52	Investigators' Local Practice			Investigators' Local Practice		

- 結論1: PEの有無でESKD or 死亡率に有意差がない (PE+ 28.4%, PE- 31.0%). PE追加の意義乏しい
- 結論2: GC減量群でESKD or 死亡率は非劣性(標準 25.5%, 減量 27.9%). GC減量群で重篤な感染症減少(incidence rate ratio 0.69)

※住友Dr勉強会スライド引用

PEXIVAS ステロイド減量Protocolの拡大

Table 1 Dosing for oral Glucocorticoids in the standard and reduced dose limbs from trial start

Week	Standard			Reduced Dose		
	<50 kg	50-75 kg	>75 kg	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
	pulse	pulse	pulse	pulse	pulse	pulse
1-2	50	60	75	25	30	40
3-4	40	50	60	20	25	30
5-6	30	40	50	15	20	25
7-8	25	30	40	12	15	20
9-10	20	25	30	10	12	15
11-12	15	20	25	7	10	12
13-14	12	15	20	6	7	10
15-16	10	10	15	5	5	7
17-18	10	10	15	5	5	7
19-20	7	7	10	5	5	5
21-22	7	7	7	5	5	5
23-52	5	5	5	5	5	5
>52	Investigators' Local Practice			Investigators' Local Practice		

- 全員mPSL pulse(1-3g).
- GC標準群 = 3wから減量/23wで5mg.
- GC減量群 = 標準群の50%減量から開始/15-19wで5mg, 積算で標準群の 60%.



Serious infections in ANCA-associated vasculitides in the biologic era: real-life data from a multicenter cohort of 162 patients

Konstantinos Thomas¹, Evangelia Argyriou^{2†}, Noemin Kapsala^{3†}, Alexandros Panagiotopoulos¹, Aglaia Chalkia⁴, Emilia Hadziyannis¹, Kyriaki Boki², Pelagia Katsimbri³, Dimitrios T. Boumpas³, Panagiota Giannou⁴, Dimitrios Petras⁵ and Dimitrios Vassilopoulos^{1*}

AAVのreal worldでの治療別/病期別にSI発生率や危険因子を解析した研究

1990年から2010年、ギリシャの3病院のAAV(EGPAを除く)患者160名を後ろ向きにレビューした

SI;日和見感染,入院/静注での抗菌薬治療を要する

- Risk factor(多変量解析);PE/HD(OR 3.16),BVAS高値(OR 1.12) (PEXVUS trialとは異なる結果であった)
- SI発生率は32%,診断1年目以内が多く,死亡率9.2%
- 診断1年目以内にSIは多く、focusは呼吸器,HZ,消化管,菌血症,UTIの順
- PSL平均使用量:19mg
- BVASが1上昇するごとにSI発症率が10%増加する

Table 3 Overall and according to the year after diagnosis serious infection incidence rates

	Overall	1st year	2nd year	3rd year	> 4th year
<i>n</i> of events*	67	28	8	6	24
%	100%	42%	12%	9%	36%
Patient-years	891.2	150.77	128.38	105.65	506.08
Incidence rate (per 100 patient-years)	7.5	18.57	6.23	5.67	4.74
Incidence rate ratio (95% CI)	NA	3.91 (2.26–6.81)	1.31 (0.55–2.85)	1.20 (0.44–2.82)	ref

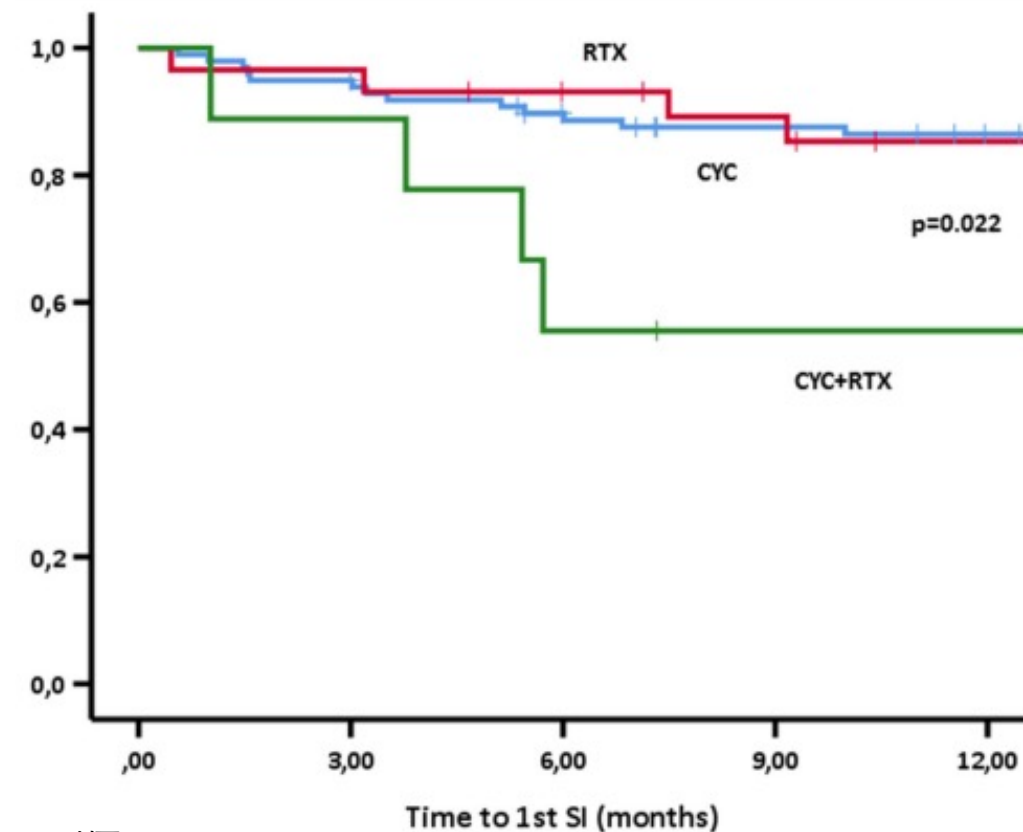


Table 4 Serious infections incidence rates according to different treatment phases

	CYC induction	RTX induction	RTX maintenance	Other maintenance agents or off-therapy
<i>n</i> of events	21	7	9	25
Patient-years	108.6	61.75	162.93	551.07
Incidence (per 100 patient-years)	19.34	11.34	5.52	4.53
Incidence rate ratio (95% CI)	4.24 (2.35–7.61)	2.49 (0.99–5.57)	1.22 (0.54–2.55)	Ref

本論文のPICO

P: 20歳以上の新規AAV(MPO or PR3 陽性) ※EGPAは除外

I: low-dose PSL(0.5mg/kg) + RTX

C: high-dose PSL(1mg/kg) + RTX

O: 6か月後の寛解率(BVAS 0点 + PSL < 10mg)

Study design

- 単国籍(日本)、多施設(21施設:千葉大学、山梨大学など)
- open-label non-inferiority RCT
- 第4相試験
- 期間 2014/10-2021/9
- 書面によるインフォームドコンセントが行われ、本人から同意を得られない時は法的に認められている代理人から同意を得ることが出来る。
- 資金提供：千葉大学

Inclusion Criteria

- 20歳以上
- 2012年 Chapel Hillの定義を満たす新規発症AAV
(MPA or GPA or renal-limited vasculitis)
- MPO-ANCA or PR3-ANCAが陽性

Exclusion Criteria

- 以前にAAVの治療を行われたことがある。
- eGFR < 15ml/min or O₂ 2L以上を有する肺胞出血
- 他の自己免疫性疾患を合併(SSc,SjS,RA)
- 5年以内に悪性腫瘍の既往がある
- 過去1年以内に結核の既往がある
- ステロイド,免疫抑制剤、生物学的製剤、血漿交換、IVIgを行う基礎疾患がある
- 6か月以内にRTX,BeliなどのB細胞を標的とする治療を受けた方

Intervention

- RTX 375mg/m²/wk × 4回

RTXの初回投与時には、アセトアミノフェンとジフェンヒドラミンの経口投与による前投薬と、メチルプレドニゾン125mgの静脈内投与を行う。

その後は6か月毎(6,12,18/mo)に1gの追加投与を行っていく。

- Low-dose PSL 0.5mg/kgから開始。5か月後には中止。

BVASが0にならない、CRP/ANCAが正常化しないなら減量を延長することは可能

- High-dose PSL 1mg/kgから開始。5か月後には10mg以下。
- PSLの点滴投与(pulseなど)は認められなかった。

- Visit 0,1,2,4,6/moで評価

PSL減量プロトコール

Weeks	Reduced-dose regimen	High-dose regimen
1-2	0.5mg/kg/day	1.0mg/kg/day
3-4	0.25mg/kg/day	0.8mg/kg/day
5-6	7.5mg/body/day	0.7mg/kg/day
7-8	5mg/body/day	0.5mg/kg/day
9-10	4mg/body/day	0.4mg/kg/day
11-12	3mg/body/day	0.35mg/kg/day
13-16	2mg/body/day	15mg/body/day
17-20	1mg/body/day	12.5mg/body/day
21-24	0mg/body/day	10mg/body/day

Randomization

- 登録と割付はDATATRAKONE version 14.1.0を用いた。
- low-dose群とhigh-dose群を1:1で割り付けた。
- 過去の報告から調整因子として年齢($65 <$, $65 \geq$)、eGFR($50 \text{ ml/min} <$, $50 \geq \text{ ml/min}$)、再発の危険因子であるANCA(MPO vs PR3)を選択した。

Statistics Analysis

- 過去の報告から6か月目の両群の寛解率を80%と仮定して、low-dose群の非劣性マージンはRAVE trialを参考に20%、片側検定 $\alpha=0.025$ とした。
- 脱落率を10%と仮定すると、80%の検出力を得るにはサンプルサイズを140人とした。
- 主要解析(full analysis set)で両群間のリスク差を片側検定97.5%CIの下限-0.2を超えれば非劣性ありとした。Per Protocol解析も行った。
- 全ての解析はSAS version 9.4で行われ、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

Primary end point

□ 6か月後の寛解率

寛解の定義：BVAS 0点 + PSL < 10mg

Secondary end point

- 寛解に至るまでの期間
- 生存期間、再燃までの時間、ESRDまでの期間、最初の重篤な有害事象までの期間
- 死亡率、再燃率、ESRD率、重篤な有害事象の割合
 - 再燃の定義：重篤な状態のBVASの項目が新たに出現、または再燃してPSL20mg/日以上、免疫抑制剤の増量・追加が必要となる
- PSL累積投与量、BVASの変化、SF-36による評価、VASによる患者の評価

Secondary end point

【Safety】

- 有害事象と重篤な有害事象の発生数と発生した患者の割合

重篤な有害事象の定義：死亡、機能障害、入院、入院期間の延長

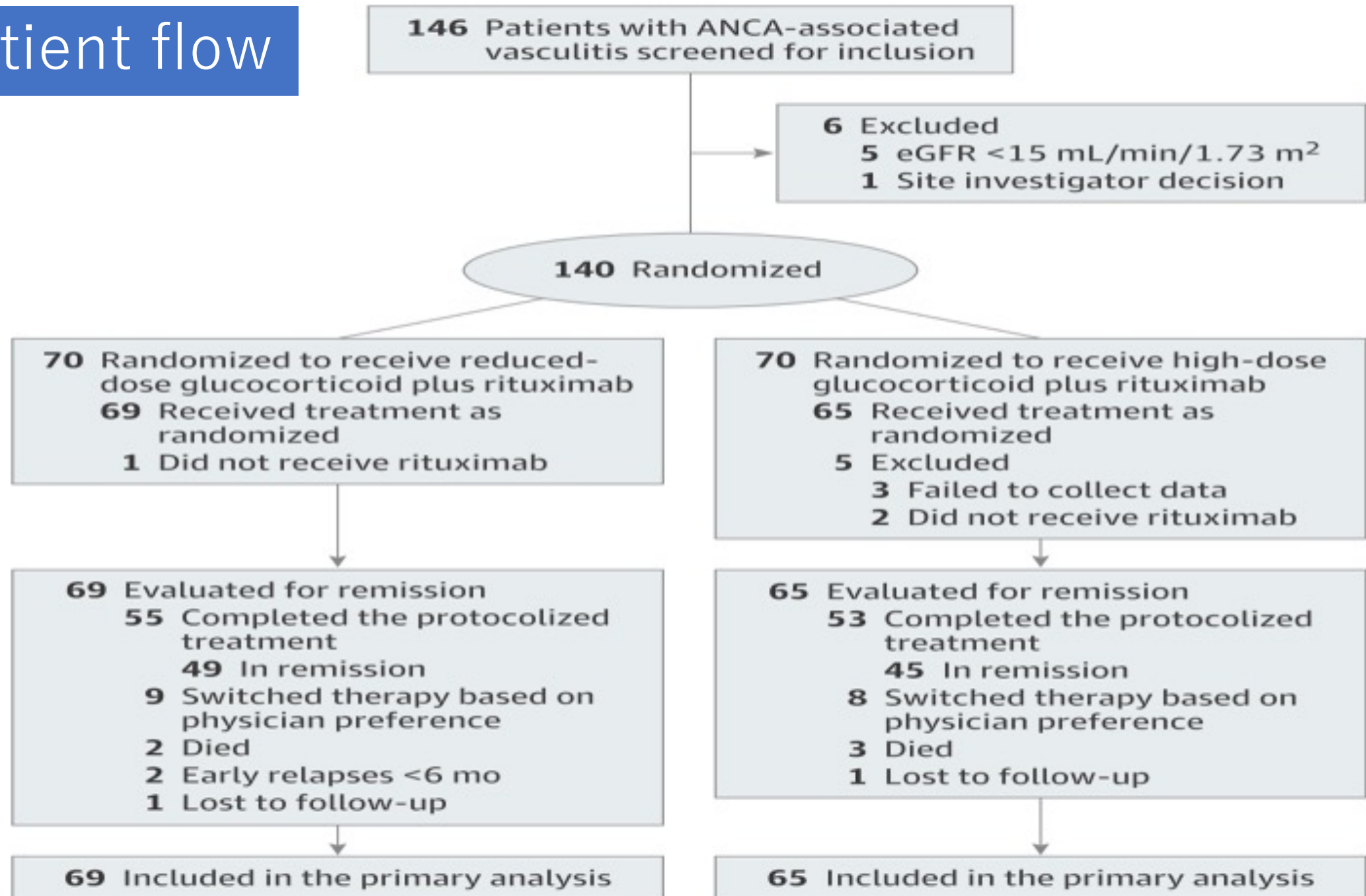
- 新規発症の糖尿病、高血圧、脂質異常症
- 治療を必要とする睡眠障害
- 病的骨折と腰椎の骨密度
- 抗菌薬治療を必要とする感染症の発生すると患者の割合

Secondary end point

【 Exploratory endpoints 】

- ガンマグロブリン
- B細胞数
- ANCA titerの変化

Patient flow



characteristics

年齢：74歳

性別：6割が女性

MPA 77%,GPA 21%

MPO 85%,PR3 14%

eGFR 53ml/min

BVAS 14

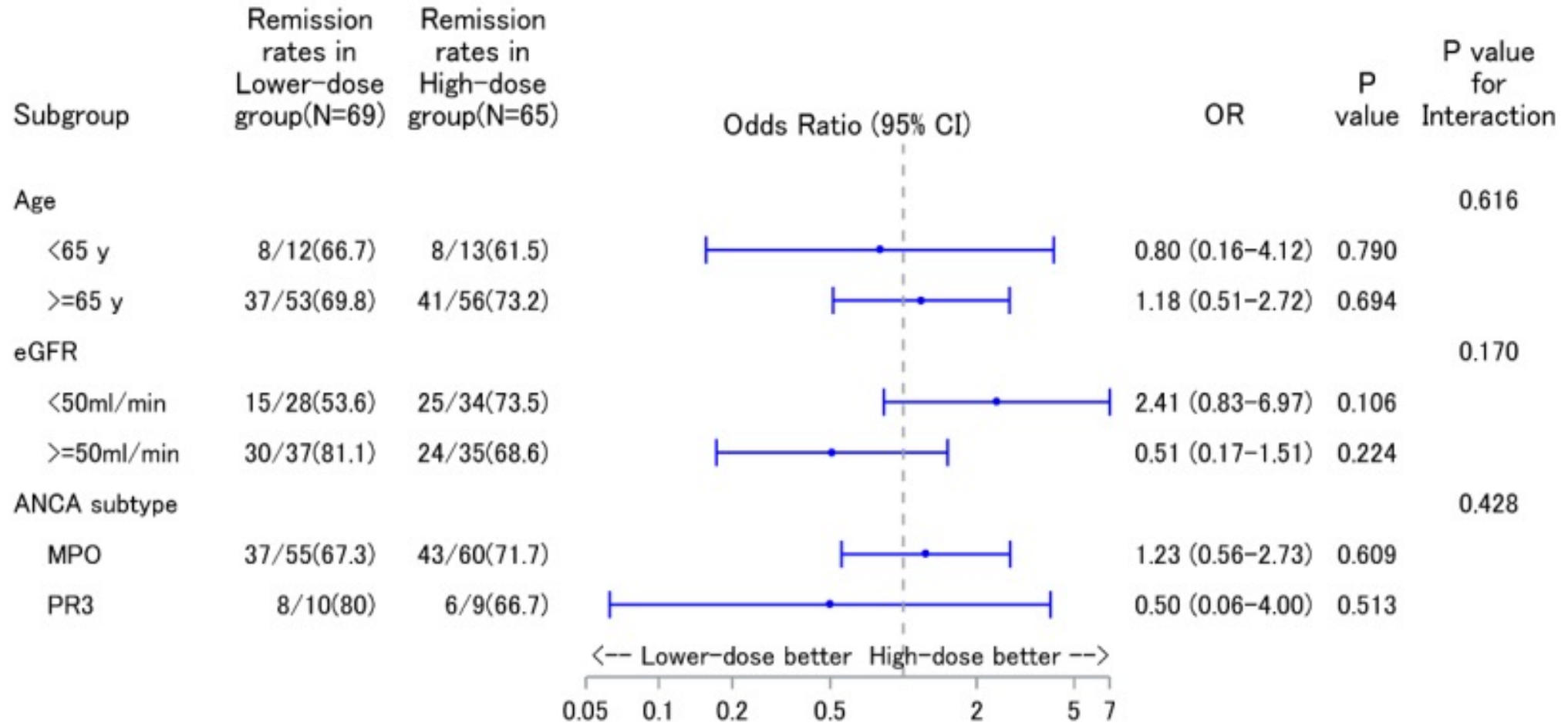
	Reduced-dose glucocorticoid plus rituximab (n = 69)	High-dose glucocorticoid plus rituximab (n = 65)
Age, median (IQR), y	73 (66-78)	74 (68-78)
Sex, No. (%)		
Female	43 (62.3)	37 (56.9)
Male	26 (37.7)	28 (43.1)
Diagnosis, No. (%)		
Microscopic polyangiitis	53 (76.8)	51 (78.5)
Granulomatosis with polyangiitis	16 (23.2)	13 (20.0)
Renal-limited vasculitis	0 (0.0)	1 (1.5)
ANCA positivity, No. (%)		
MPO-ANCA ^a	60 (86.9)	55 (84.6)
PR3-ANCA ^b	9 (13.0)	10 (15.4)
Estimated glomerular filtration rate, median (IQR), mL/min/1.73 m ² (normal limits ≥ 90 mL/min/1.73 m ²) ^c	52.0 (31.4-74.6)	55.3 (41.2-72.3)
C-reactive protein level, median (IQR), mg/dL (normal limits ≤ 0.3 mg/dL) ^d	7.7 (2.2-12.8)	7.9 (1.4-12.2)
Birmingham Vasculitis Activity Score, median (IQR) ^e	15 (10-19)	13 (8.5-17.5)
System involvement, No. (%)		
Constitutional	59 (86.8)	57 (89.1)
Kidney	47 (69.1)	34 (53.1)
Respiratory	40 (58.8)	38 (59.4)
Ear, nose, throat	28 (41.2)	21 (32.8)
Nervous	20 (29.4)	18 (28.1)
Cutaneous	15 (22.1)	8 (12.5)
Eye, mucosa	8 (11.8)	9 (14.1)
Cardiovascular	2 (2.9)	0 (0.0)
Gastrointestinal	1 (1.5)	2 (3.1)

Primary end point

Outcomes	Reduced-dose glucocorticoid plus rituximab (n = 69)		High-dose glucocorticoid plus rituximab (n = 65)		Absolute difference (95% CI)	P value ^a
	No. (%) with data	Median (IQR)	No. (%) with data	Median (IQR)		
Primary outcomes						
Remission ^b	49 (71.0)		45 (69.2)		1.8 (-13.7 to ∞) ^c	.003 ^d

Low-dose PSL群は、high-dose PSL群と比較して
6か月後の寛解率は非劣性 (95%CI 1.8 > -0.2, P=0.003)

Subgroup analysis



年齢、 eGFR, ANCA subtype別でも有意差なし

Secondary end point

Outcomes	Reduced-dose glucocorticoid plus rituximab (n = 69)		High-dose glucocorticoid plus rituximab (n = 65)		Absolute difference (95% CI)	P value ^a
	No. (%) with data	Median (IQR)	No. (%) with data	Median (IQR)		
Secondary outcomes						
Remission ^{b,e}	49 (71.0)		45 (69.2)		0.6 (-15.3 to ∞) ^{c,f}	.005 ^d
Relapse ^b	3 (4.3)		0		4.4 (-0.5 to 9.2)	.24
Deaths ^b	2 (2.9)		3 (4.6)		-1.7 (-4.7 to 8.2)	.67
End-stage kidney disease ^b	0		1 (1.5)		-1.5 (-4.5 to 1.5)	.48
Prednisolone, mg						
Cumulative dose	65 (94.2)	1318 (989 to 1770)	62 (95.4)	4151.25 (3795.25 to 4376)	-2599.3 (-2856 to -2342) ^g	<.001
Dose at 6 mo	65 (94.2)	2.0 (0 to 7.5)	62 (95.4)	10.0 (9.0 to 10.0)	-5.5 (-7.0 to -4.0) ^g	<.001
SF-36 component summary						
Physical ^h	54 (78.2)	38.3 (21.1 to 47.4)	49 (75.3)	31.7 (22.0 to 49.4)	6.3 (-2.6 to 15.2)	.43
Mental ⁱ	54 (78.2)	49.8 (45.1 to 56.6)	49 (75.3)	50.4 (46.3 to 57.2)	-0.4 (-4.7 to 4.0)	.65
Birmingham Vasculitis Activity Score ^j	65 (94.2)	0 (0 to 1)	58 (89.2)	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)	.65
Patient visual analog scale						
Disease activity, mm ^k	55 (79.7)	12 (0 to 50)	49 (75.3)	24 (7 to 55)	-12.0 (-29.4 to 5.4)	.17
Treatment toxicity, mm ^l	54 (78.2)	2.5 (0 to 24)	49 (75.3)	26 (5 to 53)	-23.0 (-39.1 to -6.8)	.003

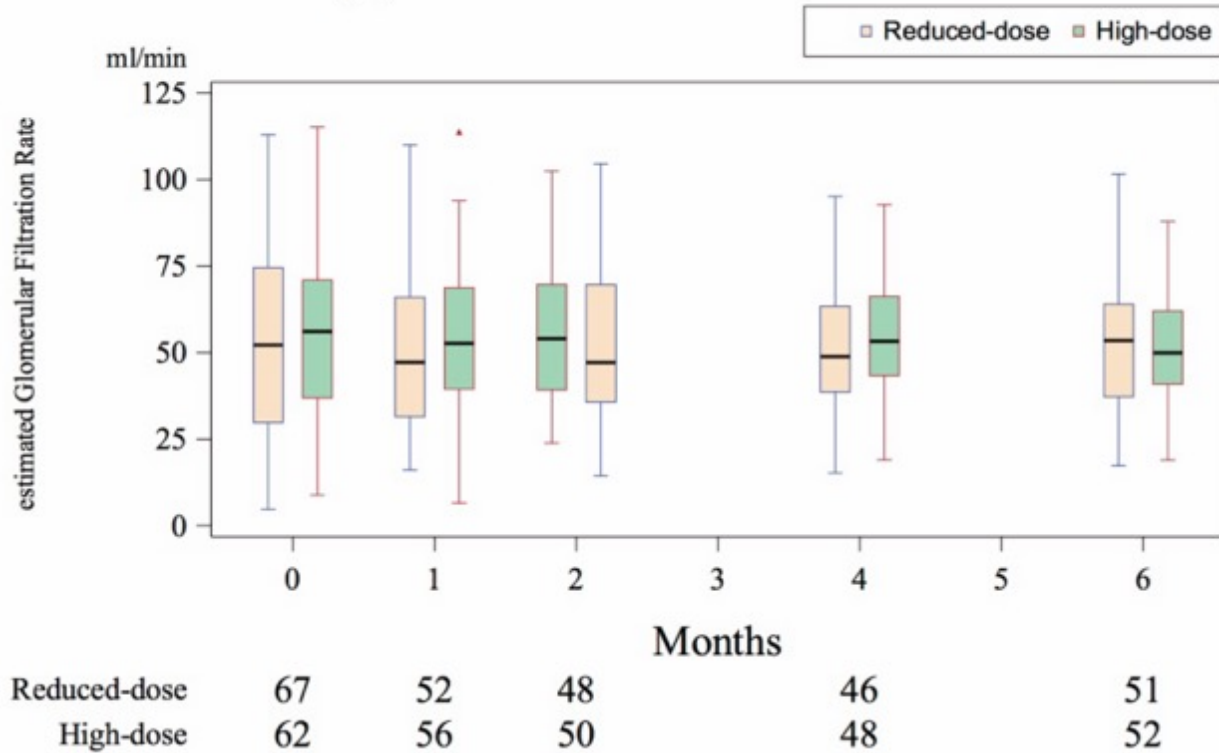
Secondary end point

Outcomes	Reduced-dose glucocorticoid plus rituximab (n = 69)		High-dose glucocorticoid plus rituximab (n = 65)		Absolute difference (95% CI)	P value ^a
	No. (%) with data	Median (IQR)	No. (%) with data	Median (IQR)		
Secondary outcomes						
Remission ^{b,e}	49 (71.0)		45 (69.2)		0.6 (-15.3 to ∞) ^{c,f}	.005 ^d
Relapse ^b	3 (4.3)		0		4.4 (-0.5 to 9.2)	.24
Deaths ^b	2 (2.9)		3 (4.6)		-1.7 (-4.7 to 8.2)	.67
End-stage kidney disease ^b	0		1 (1.5)		-1.5 (-4.5 to 1.5)	.48
Prednisolone, mg						
Cumulative dose	65 (94.2)	1318 (989 to 1770)	62 (95.4)	4151.25 (3795.25 to 4376)	-2599.3 (-2856 to -2342) ^g	<.001
Dose at 6 mo	65 (94.2)	2.0 (0 to 7.5)	62 (95.4)	10.0 (9.0 to 10.0)	-5.5 (-7.0 to -4.0) ^g	<.001
SF-36 component summary						
Physical ^h	54 (78.2)		54 (83.1)			
Mental ⁱ	54 (78.2)		54 (83.1)			
Birmingham Vasculitis Activity Score ^j	65 (94.2)		65 (100.0)			
Patient visual analog scale						
Disease activity, mm ^k	55 (79.7)		55 (84.6)			
Treatment toxicity, mm ^l	54 (78.2)	2.5 (0 to 24)	49 (75.3)	26 (5 to 53)	-23.0 (-39.1 to -6.8)	.003

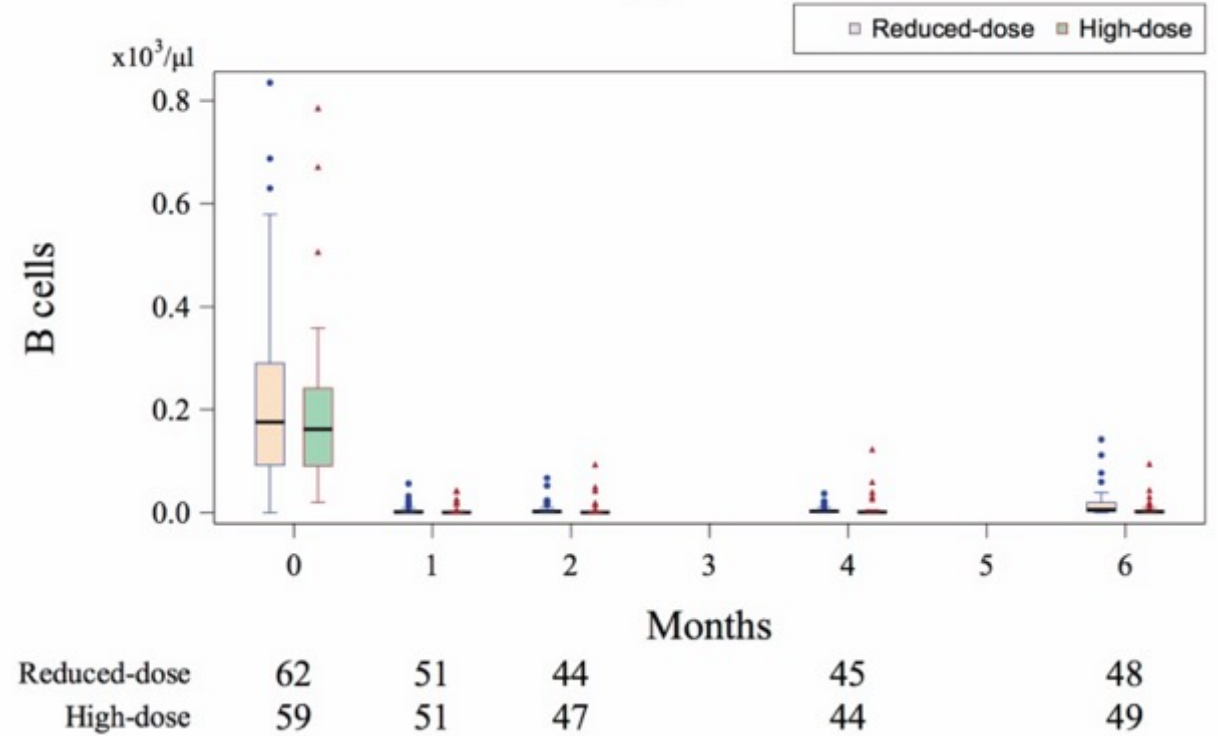
- プロトコール通りの治療でlow-dose群 6人,high-dose群 8人が寛解せず
- 再発例や死亡例は有意差なし
- 死亡原因；突然死、SAH,sepsis,GI bleedingなど
- Low-dose群の39.1%が6か月目までに完全にPSLを中止できた
- Low-dose群の22名はPSL減量を延期した

Secondary end point

(A) estimated Glomerular Filtration Rate



(B) B cells

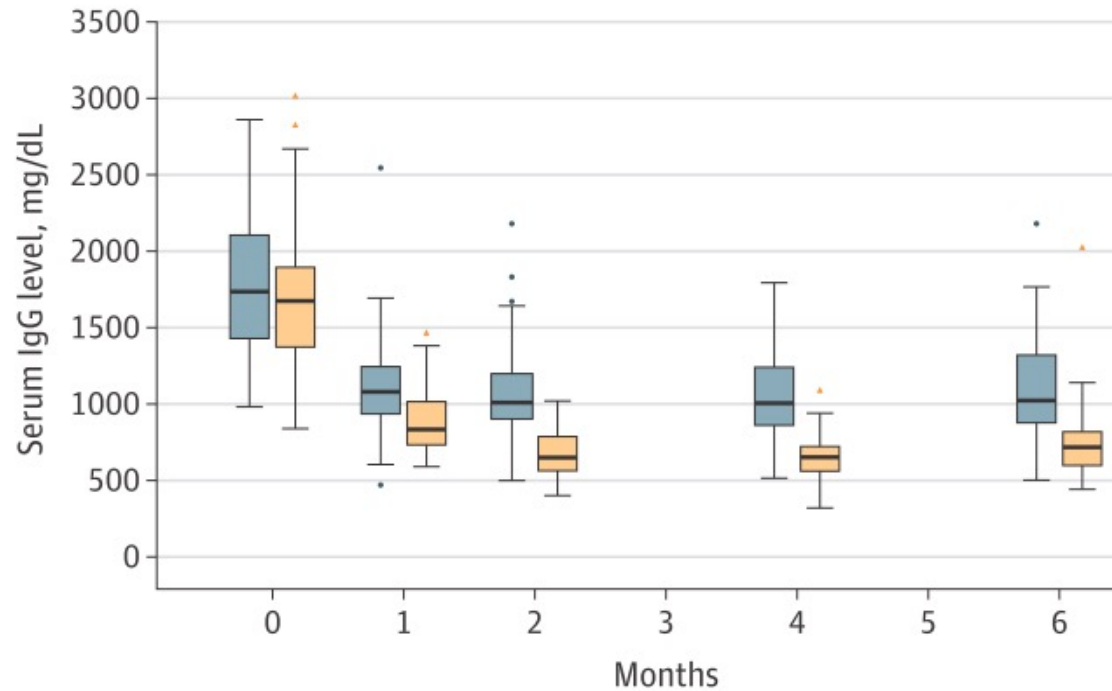


eGFRとB細胞数は両群で差なし

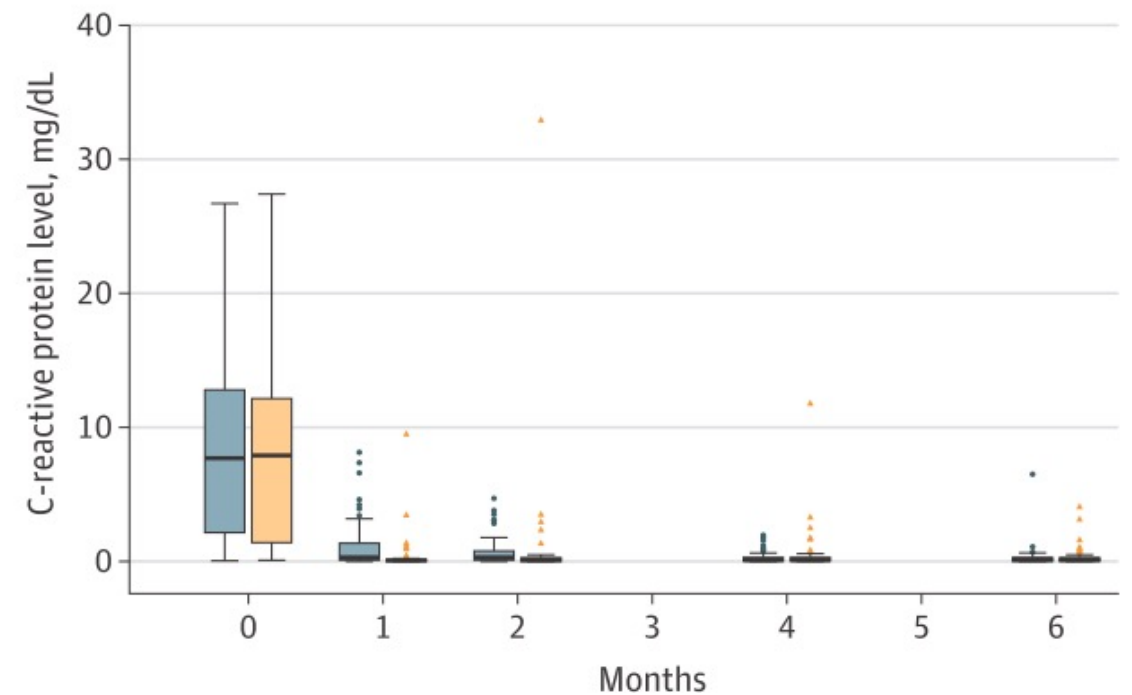
Secondary end point

Reduced-dose group High-dose group

E Serum IgG level



D Serum C-reactive protein level



血清IgGはlow-dose群の方が6か月後は高値 (95% CI, 91.6 to 400.2]; $P < 0.001$)

Secondary end point

- 重篤な有害事象がlow-dose群で少なかった。
(difference, -18.1% [95% CI, -33.0% to -3.2%]; P = .02)
- 重篤な感染症はlow-dose群で少なかった。
(difference, -12.8% [95% CI, -24.2% to -1.3%]; P = .04)
- ステロイド関連の副作用(不眠, 脂質異常症, 高血圧, DM)は, low-dose群の方が少なかった。

	No. of events (No. of patients ^a)	
	Reduced-dose glucocorticoid plus rituximab (n = 69)	High-dose glucocorticoid plus rituximab (n = 65)
Serious adverse events ^b	21 (13)	41 (24)
Treatment-related serious adverse events ^c	15 (9)	31 (22)
Serious infection ^d	7 (5)	20 (13)
Death	2 (2)	3 (3)
Cancers ^e	1 (1)	1 (1)
Predefined adverse events ^f		
Serious and nonserious infection	15 (11)	45 (29)
New-onset		
Dyslipidemia	12 (12)	17 (17)
Hypertension	11 (11)	14 (14)
Insomnia	10 (10)	23 (23)
Diabetes	9 (9)	19 (19)

Limitation

- 国内のみのRCT
- Open-label
- 高齢/MPA/MPO-ANCA陽性例が多い、
再発が多いとされるPR3-ANCA例が少ない
- 新規症例のみで、再発例は除外されている
- 非劣性マージンの設定が不明確
- 長期的に再発しないか追試で確認が必要
- 再発した時の治療法が不明

Discussion

- 新規発症AAVに対してRTX併用した、low-dose PSL群はhigh-dose群PSL群に比べて6か月後の寛解率は非劣性であった。
- また、PSL減量群では重篤な感染症やPSL関連の副作用は少なかった。
- 患者VASはAAVの研究では使用されてこなかったが、本研究では使われ両群間で有意差はなかった。

Discussion

- PEXIVAS trialやRITAZAREM trialでも低用量PSLが寛解導入に使われ有効性が示されており、本研究と合わせても適切な併用薬を使用すればAAVの寛解導入でPSL総投与量は減らせる可能性がある。
- ADVOCATE trialは、26週時点の寛解率は高用量PSLに対して低用量PSL + avacopanが非劣性であった。有害事象の発生率に有意差はないため、今後は低用量PSL + RTXとの比較試験が必要である。
- AAVの臨床試験でPSLを減らすことで、重篤な有害事象を減らすことを証明した初めての試験である。

Conclusion

新規発症のAAVに対して、RTX + low-dose PSL(0.5mg/kg)はRTX + high-dose PSL(1mg/kg)に対して寛解導入6か月後の寛解率は非劣性であった。

ただし、長期的なアウトカムは不明、非劣性マージンが広すぎる可能性はある。