



OPEN ACCESS

CLINICAL SCIENCE

Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial

Ann Rheum Dis 2023. Online ahead of print

RITAZAREM

膠原病 Journal Club 2023年5月2日

志水 隼人

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 6, 2014

VOL. 371 NO. 19

Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis

MAINRITSAN1

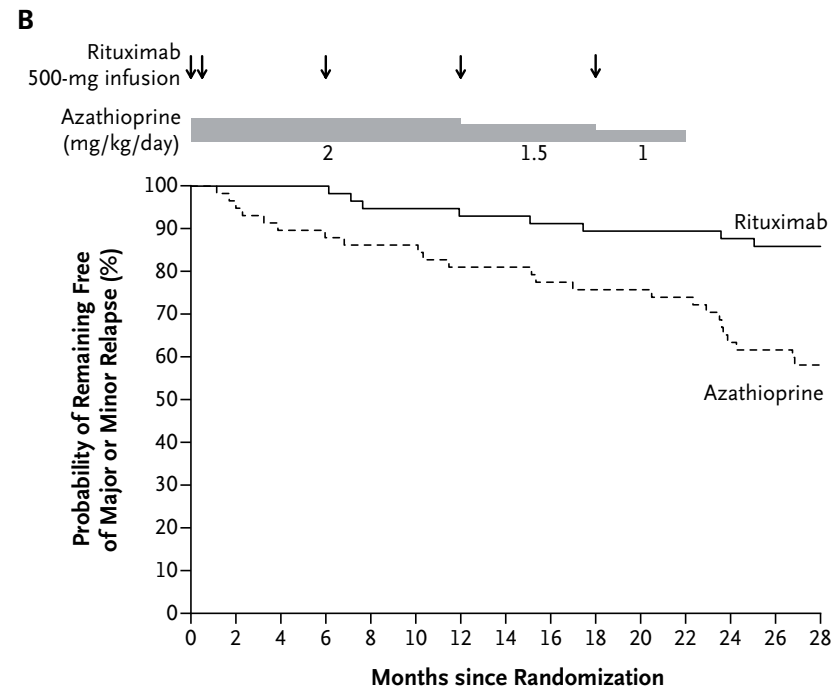
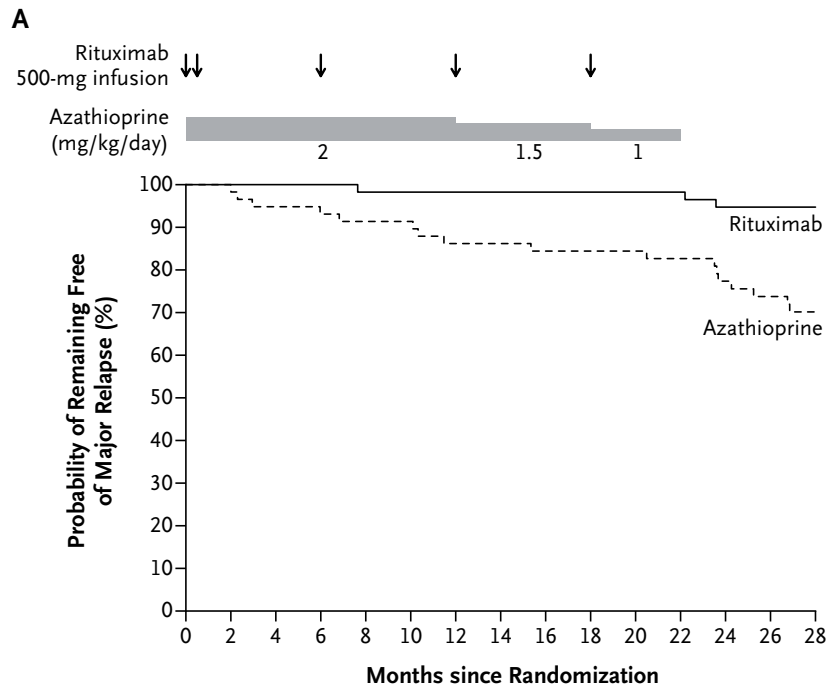
N Engl J Med 2014;371:1771-80.

P 新規発症もしくは再燃したGPA, MPA, 腎限局型AAVに対してGC+IVCYで完全寛解を達成した患者

I RTX 500mg day0, 14 → 6, 12, 18か月目

C AZA 2mg/kgを12か月 → 1.5mg/kgを6か月 → 1mg/kgを4か月

O 28か月時点でのmajor relapse rate



GPA 87名, MPA 23名, 腎限局型 5名が参加し、RTX 58名, AZA 57名に割り付けられた。

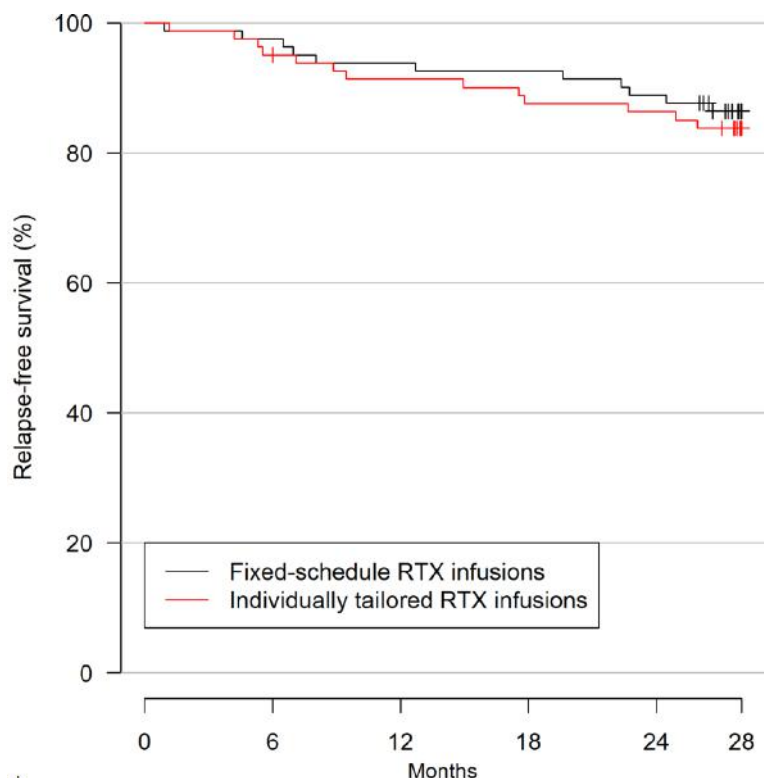
28か月時点でのmajor relapseはRTX 5%, AZA 29%と、RTXで有意な再燃予防効果を認めた。

EXTENDED REPORT

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)

MAINRITSAN2

Ann Rheum Dis 2018;77:1143-1149.



P 新規発症もしくは再燃したGPA, MPAに対してGC+IVCY or RTX or MTXで完全寛解を達成した患者

I ANCA titerとCD19陽性B細胞数に応じた*個別調整型のRTX投与 (“individually tailored” regimen)

C 定期的なRTX投与 (500mg day0, 14 → 6, 12, 18か月目) (fixed-schedule” regimen)

O 28か月時点での再燃数

*CD19陽性B細胞出現もしくはANCA上昇時にRTX 500mgを投与

GPA 117名, MPA 45名が参加。

- Tailored regimen 81名
- Fixed-schedule regimen 81名

28か月時点での再燃

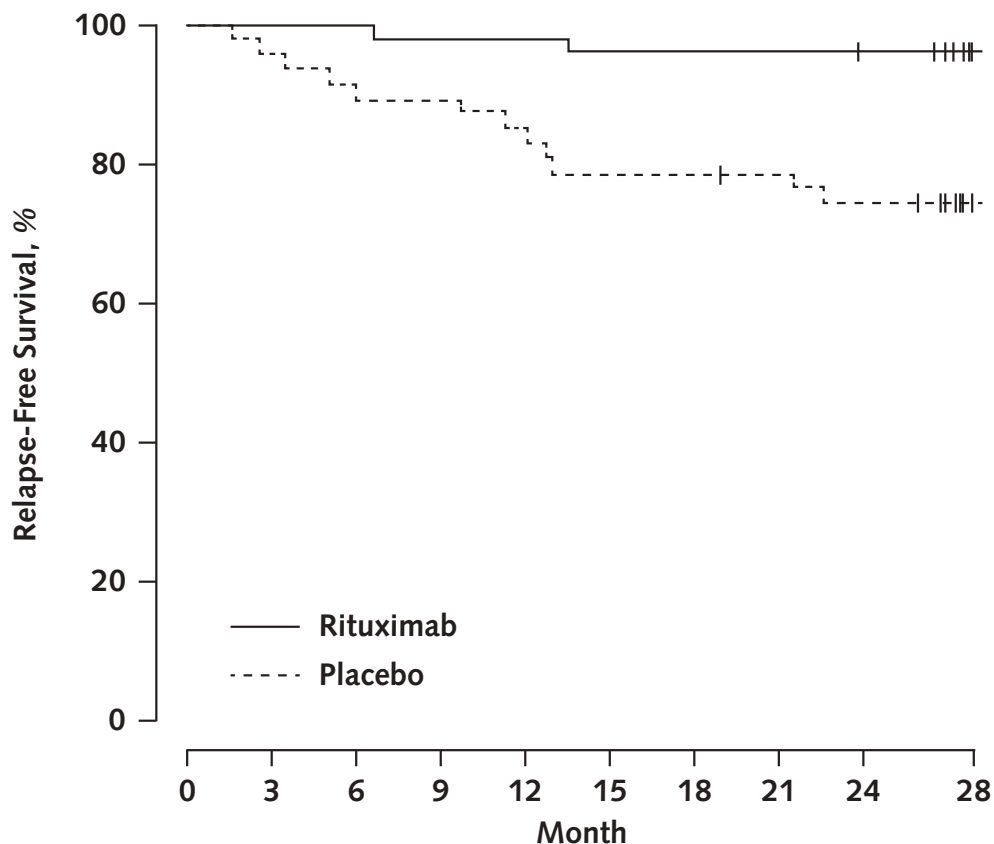
- Tailored regimen 14/81 (17.3%)
 - Fixed-schedule regimen 8/81 (9.9%)
- 両者で差は見られなかった。

Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis

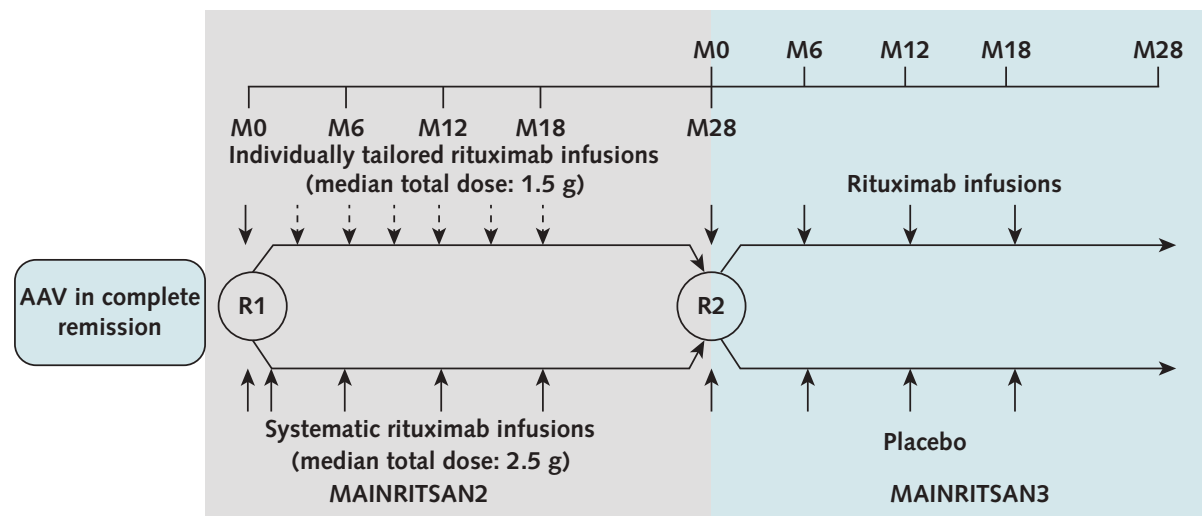
A Randomized Trial

MAINRITSAN3

Ann Intern Med 2020;173:179-187.



- P** MAINRITSAN2で試験終了まで寛解を維持できた患者
- I** RTX 500mg 0, 6, 12, 18か月目に投与
- C** PBOを投与
- O** MAINRITSAN3に組み入れてから28か月時点での無再燃率



RTX継続群が有意に寛解維持率が高かった

目的

RTXで再寛解導入された再燃性AAV患者で、
RTXがAZAよりも再燃予防効果に優れているかを評価すること

研究デザイン

7か国29施設で実施された
オープンラベルの非盲検RCT

RITAZAREM試験は3つのフェイズに分かれている

1. Induction phase

2. Maintenance phase

3. Follow-up phase

Induction phase - 組み入れから4か月 -

- 寛解導入療法はRTX (375mg/m²/weekを計4回) と内服PSL 1.0mg/kg/d (high dose) もしくは0.5mg/kg/d (low dose)
- High doseかlow doseかは主治医の裁量で選択。
- どちらも4か月までに10mg/d以下に減量する。

eTable 1: Glucocorticoid dosing regimens used in the RITAZAREM trial

Time	Induction Schedule A (Prednisone/prednisolone 1 mg/kg group)		Induction Schedule B Prednisone/prednisolone 0.5 mg/kg group	
	<60 kg	≥60 kg	<60 kg	≥60 kg
Week 0	50	60	25	30
Week 2	35	45	20	25
Week 4	25	35	17.5	20
Week 6	20	25	15	17.5
Week 8	15	17.5	12.5	15
Week 10	12.5		12.5	
Week 12	10		10	
	Maintenance Schedule: Daily prednisone/prednisolone dose (mg)			
Week 16 (randomization)	10			
Week 18	7.5			
Week 22	5			
Month 16	2.5			
Month 20	0			

Maintenance phase - 4～24か月 -

- Induction phaseで寛解を達成した患者を、RTX群とAZA群にランダムに割り付け
- 寛解はBVAS/WG ≤ 1 かつPSL $\leq 10\text{mg/d}$ と定義

BVAS for Wegener's Granulomatosis Evaluation Form

Tick box (☐ or ○) only if abnormality is ascribable to the presence of active Wegener's Granulomatosis (chronic damage should be scored separately in the Vasculitis Damage Index, VDI.)

☐ Tick box only if the abnormality is **persistent disease activity** since the last assessment and not worse within the **previous 28 days**.

○ Tick box only if the abnormality is **newly present or worse** within the **previous 28 days**.

△ If no items are present in any section, tick "none".

Major items are in bold and marked with *

All WG-related clinical features need to be documented on this form if they are related to active disease. Use "OTHER" category as needed.

1. Clinic ID:	_____
2. Patient ID:	_____
3. Patient name code:	_____
4. Date form completed:	____ - ____ - ____ day month year
5. Visit ID:	_____

	Persistent	New/Worse	None
6. GENERAL			△ ₁
a. arthralgia/arthritis	☐ ₁	○ ₂	
b. fever (≥38.0 °C)	☐ ₁	○ ₂	
7. CUTANEOUS			△ ₁
a. purpura	☐ ₁	○ ₂	
b. skin ulcer	☐ ₁	○ ₂	
c. * gangrene	☐ ₁	○ ₂	
8. MUCOUS MEMBRANES/EYES			△ ₁
a. mouth ulcers	☐ ₁	○ ₂	
b. conjunctivitis/episcleritis	☐ ₁	○ ₂	
c. retro-orbital mass/proptosis	☐ ₁	○ ₂	
d. uveitis	☐ ₁	○ ₂	
e. * scleritis	☐ ₁	○ ₂	
f. * retinal exudates/hemorrhage	☐ ₁	○ ₂	
9. EAR, NOSE & THROAT			△ ₁
a. bloody nasal discharge/nasal crusting/ulcer	☐ ₁	○ ₂	
b. sinus involvement	☐ ₁	○ ₂	
c. swollen salivary gland	☐ ₁	○ ₂	
d. subglottic inflammation	☐ ₁	○ ₂	
e. conductive deafness	☐ ₁	○ ₂	
f. * sensorineural deafness	☐ ₁	○ ₂	
10. CARDIOVASCULAR			△ ₁
a. pericarditis	☐ ₁	○ ₂	
11. GASTROINTESTINAL			△ ₁
a. * mesenteric ischemia	☐ ₁	○ ₂	
12. PULMONARY			△ ₁
a. pleurisy	☐ ₁	○ ₂	
b. nodules or cavities	☐ ₁	○ ₂	
c. other infiltrate secondary to WG	☐ ₁	○ ₂	
d. endobronchial involvement	☐ ₁	○ ₂	
e. * alveolar hemorrhage	☐ ₁	○ ₂	
f. * respiratory failure	☐ ₁	○ ₂	

	Persistent	New/Worse	None
13. RENAL			△ ₁
a. hematuria (no RBC casts) (≥1+ or ≥10 RBC/hpf)	☐ ₁	○ ₂	
b. * RBC casts	☐ ₁	○ ₂	
c. * rise in creatinine >30% or fall in creatinine clearance >25%	☐ ₁	○ ₂	
<i>Note: If both hematuria and RBC casts are present, score only the RBC casts (the major item).</i>			
14. NERVOUS SYSTEM			△ ₁
a. * meningitis	☐ ₁	○ ₂	
b. * cord lesion		○ ₂	
c. * stroke		○ ₂	
d. * cranial nerve palsy		○ ₂	
e. * sensory peripheral neuropathy		○ ₂	
f. * motor mononeuritis multiplex		○ ₂	
15. OTHER			△ ₁
(describe all items and * items deemed major)			
_____	☐ ₁	○ ₂	
_____	☐ ₁	○ ₂	
_____	☐ ₁	○ ₂	
_____	☐ ₁	○ ₂	
16. TOTAL NUMBER OF ITEMS:			
a.	b.	c.	d.
_____	_____	_____	_____
Major New/Worse	Minor New/Worse	Major Persistent	Minor Persistent

DETERMINING DISEASE STATUS:

Severe Disease/Flare: ≥ 1 new/worse Major item.

Limited Disease/Flare: ≥ 1 new/worse Minor item.

Persistent Disease: Continued (but not new/worse) activity.

Remission: No active disease, including either new/worse or persistent items.

17. CURRENT DISEASE STATUS (check only one):

Severe Disease/Flare ()

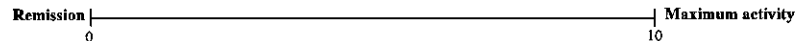
Limited Disease/Flare ()

Persistent Disease ()

Remission ()

18. PHYSICIAN'S GLOBAL ASSESSMENT (PGA)

Mark line to indicate the amount of WG disease activity (not including longstanding damage) within the previous 28 days:



19. Value in item #18: _____ mm (distance from 0 to tick mark in millimeters)

20. DATE FORM REVIEWED: ____ - ____ - ____
day month year

23. CLINIC COORDINATOR ID: _____

21. STUDY PHYSICIAN ID: _____

24. CLINIC COORDINATOR SIGNATURE: _____

22. STUDY PHYSICIAN SIGNATURE: _____

Follow-up phase - 24～36-48か月 -

- ここはoff-treatment phase
- Maintenance phaseを完遂（組み入れから24か月）してから、追加で12-24か月フォローされた

患者

- CHCC2012によってGPAもしくははMPAと診断され、PR3-ANCAもしくははMPO-ANCA陽性である15歳以上の患者
- 全ての患者は再燃を経験していた
- 再燃とは、寛解達成後にBVAS/WGで主項目1つもしくは副項目3つを満たしたものの、と定義

ランダム化とマスキング

- オープンラベルの非盲検試験
- 4か月までに寛解を達成した患者はRTX群とAZA群に1:1で割り付け
- ランダム化時点で以下の項目によって層別化
 - ANCA type: PR3-ANCAかMPO-ANCAか
 - 再燃: 重症か非重症か
 - GCレジメン: high doseかlow doseか

Maintenance phaseでの介入

- **RTX**

RTX 1,000mgを4か月ごとに計5回投与（4, 8, 12, 16, 20か月目）

- **AZA**

AZA 2mg/kg/dを24か月、その後1mg/kg/dに減量し、27か月時点で終了。

AZA不耐の患者は、eGFR>50ならMTX 25mg/w, eGFR ≤ 50ならMMF 2g/dが投与。

Maintenance phaseでの介入

• GC

- 最初のminor relapseを経験した患者はPSL 20mg/dに増量 → 6週間かけて再燃前の用量にまで減量。

- 2回目のminor relapseもしくは最初のmajor relapseの治療は主治医の裁量に任された。

eTable 1: Glucocorticoid dosing regimens used in the RITAZAREM trial

Time	Induction Schedule A (Prednisone/prednisolone 1 mg/kg group)		Induction Schedule B Prednisone/prednisolone 0.5 mg/kg group	
	<60 kg	≥60 kg	<60 kg	≥60 kg
Week 0	50	60	25	30
Week 2	35	45	20	25
Week 4	25	35	17.5	20
Week 6	20	25	15	17.5
Week 8	15	17.5	12.5	15
Week 10	12.5		12.5	
Week 12	10		10	
	Maintenance Schedule: Daily prednisone/prednisolone dose (mg)			
Week 16 (randomization)	10			
Week 18	7.5			
Week 22	5			
Month 16	2.5			
Month 20	0			

アウトカム

- 主要評価項目

ランダム化から再燃までの期間

*再燃: BVAS/WGにおける最低1項目の出現

*組み入れの際の再燃とは定義が異なる

*再燃かどうかは盲検化された判定会議で評価

アウトカム

- 副次評価項目

- maintenance phaseやfollow-up phaseの終了時に寛解維持できていた患者の割合
- major relapseまでの時間
- ダメージの蓄積
- GC積算量など、、、

統計学的解析

- サンプルサイズの計算

最低160名の患者がランダム化されるまで組み入れは継続。

このサンプルサイズは、58例の再燃が見られ5%の有意水準でHR 0.42であるという代替仮説のもとで、90%の検出力を達成するという目標に基づいて算出された。

これは24か月の脱落率を5%、48か月後の無再燃率をRTX群で75%、AZA群で50%と仮定したものである。

結果

	Total (N=170)	Rituximab (N=85)	Azathioprine (N=85)
Age, years: mean (SD)	57.8 (14.5)	57.1 (15.1)	58.6 (13.9)
Male, number (%)	84 (49%)	43 (51%)	41 (48%)
Race, number (%)			
White	155 (91%)	78 (92%)	77 (91%)
Asian	10 (6%)	5 (6%)	5 (6%)
Hispanic	3 (2%)	2 (2%)	1 (1%)
Black	0	0	0
Other	2 (1%)	0	2 (2%)
Disease duration, years: mean (SD)	7.16 (6.52)	7.38 (6.94)	6.93 (6.10)
Prior treatment with cyclophosphamide			
Number of patients (%)	133 (78%)	67 (79%)	66 (78%)
Cumulative dose, grams (g): mean (SD)	25.7 (43.3)	24.4 (50.4)	26.9 (35.5)
Prior rituximab therapy			
Number of patients (%)	60 (35%)	33 (39%)	27 (32%)
Cumulative dose, grams (g): mean (SD)	4.88 (3.24)	4.47 (2.95)	5.40 (3.57)
Glucocorticoid induction regimen			
1 mg/kg/day starting dose (1A)	48 (28%)	24 (28%)	24 (28%)
0.5 mg/kg/day starting dose (1B)	122 (72%)	61 (72%)	61 (72%)
ANCA type			
Anti-proteinase 3	123 (72%)	61 (72%)	62 (73%)
Anti-myeloperoxidase	47 (28%)	24 (28%)	23 (27%)
Relapse type on entry into trial			
Severe	106 (62%)	52 (61%)	54 (64%)
Non-severe	64 (38%)	33 (39%)	31 (36%)

- 平均年齢 約58歳
- 90%以上が白人

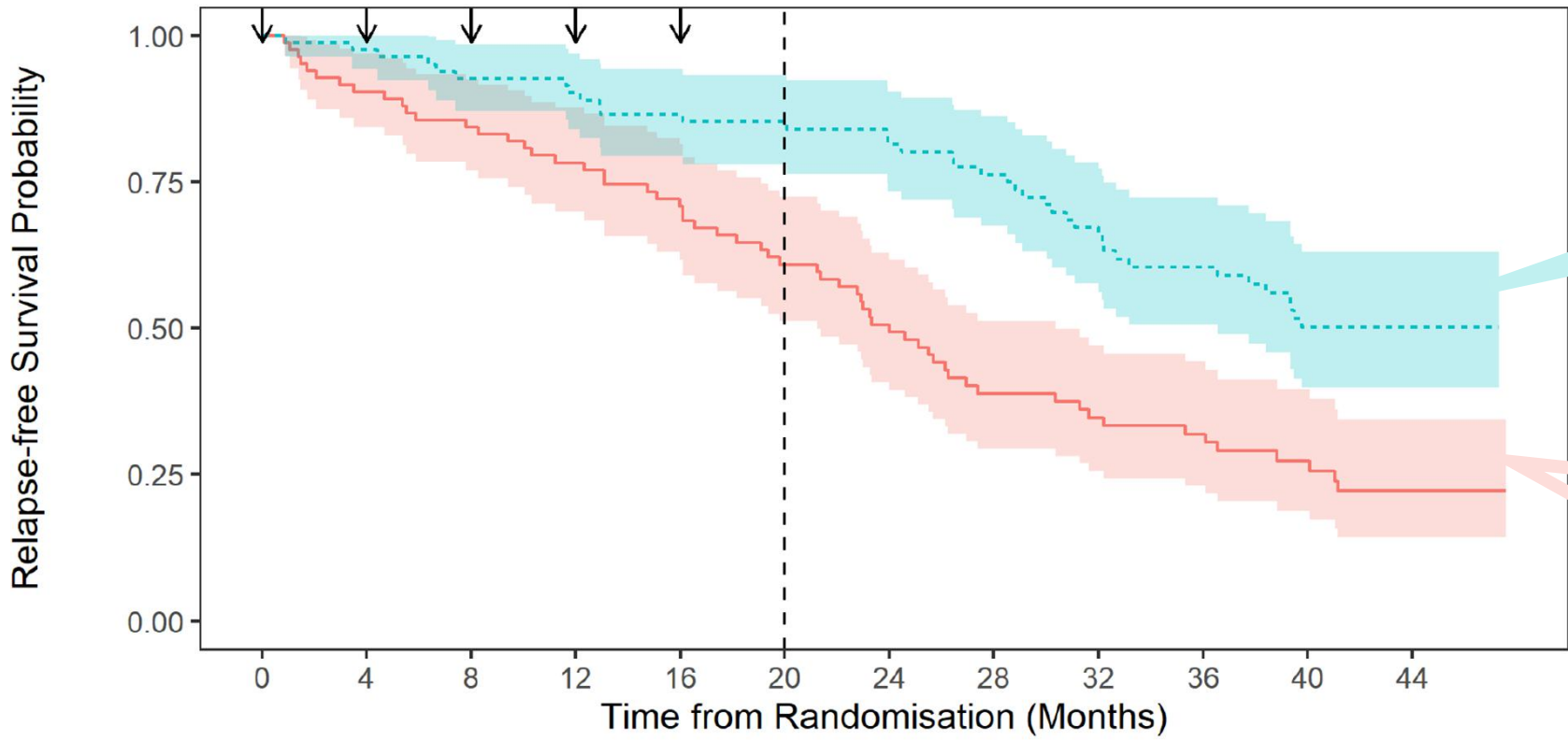
- GCレジメン
High dose 28%
Low dose 72%

- ANCA
PR3-ANCA 72%
MPO-ANCA 28%

- 重症度
Severe 62%
Non-severe 38%

主要評價項目

— Azathioprine - - - Rituximab



38/85名 (45%) が
計52回の再燃を経験

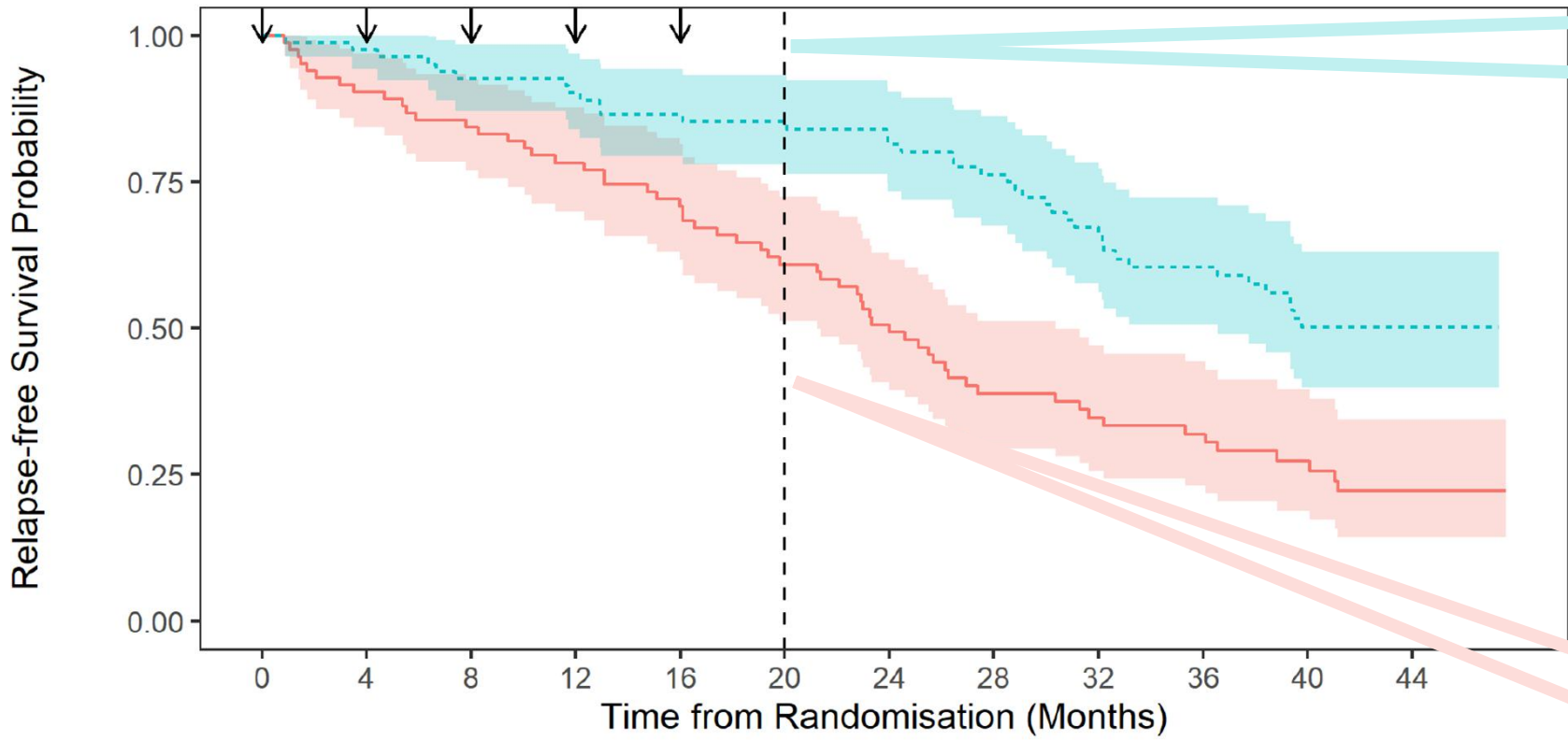
60/85名 (71%) が
計89回の再燃を経験

Rituximab	85/0	80/2	76/6	73/8	69/11	67/12	64/15	59/19	51/27	41/31	33/38	16/38
Azathioprine	85/0	75/8	69/13	64/18	57/24	49/32	39/40	29/49	25/52	22/54	16/57	8/60

At Risk / Events

再燃予防に関して、RTXはAZAよりも優れていた
(HR 0.41, 95% CI 0.27 to 0.61, p<0.001)

— Azathioprine - - - Rituximab



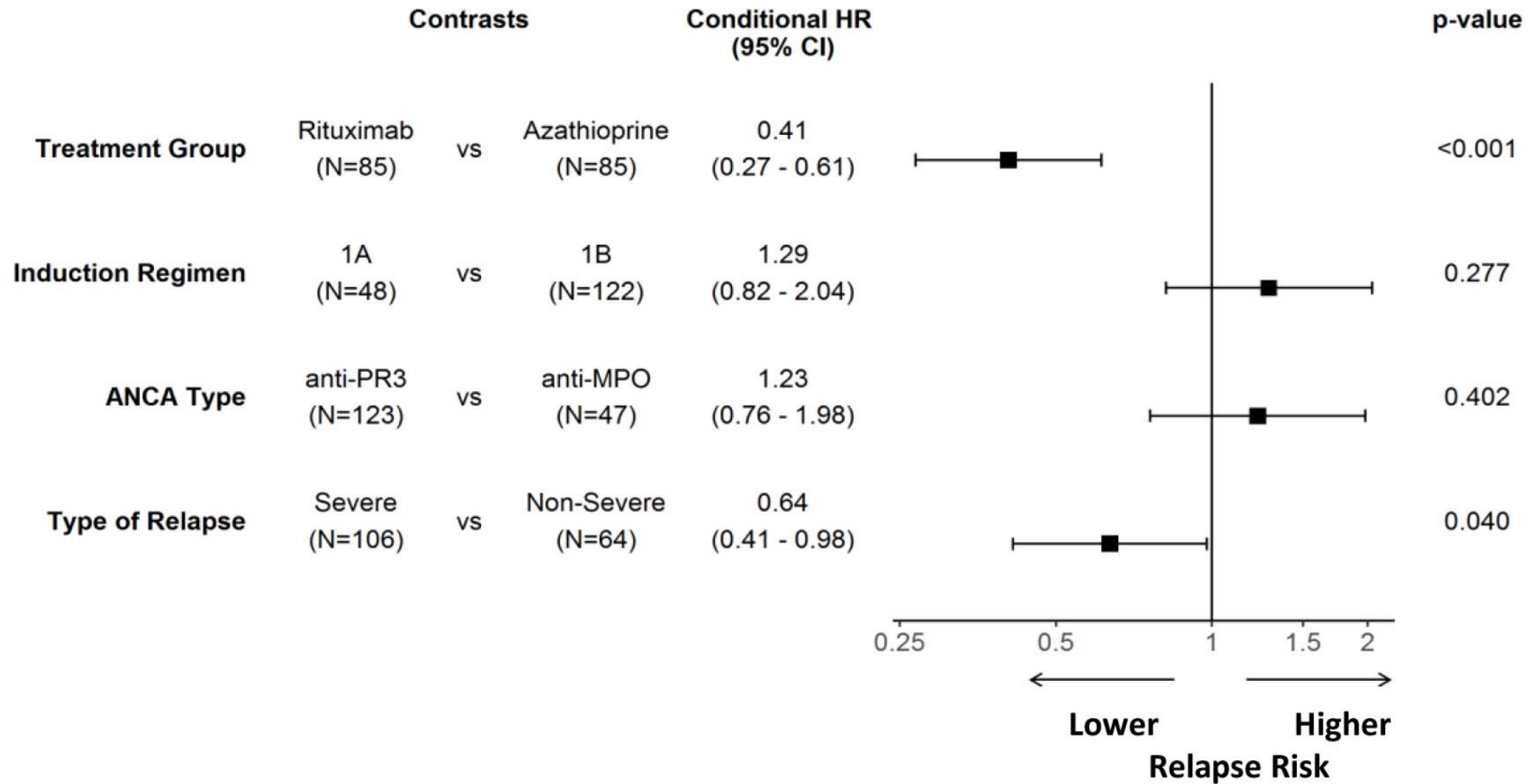
13/85名 (15%) が再燃を経験

32/85名 (38%) が再燃を経験

Rituximab	85/0	80/2	76/6	73/8	69/11	67/12	64/15	59/19	51/27	41/31	33/38	16/38
Azathioprine	85/0	75/8	69/13	64/18	57/24	49/32	39/40	29/49	25/52	22/54	16/57	8/60

At Risk / Events

Maintenance phaseだけで見ても、RTXが優れていた
 (HR 0.35, 95% CI 0.18 to 0.66, p=0.001)



GCのレジメンもANCAのタイプも再燃率に影響なし

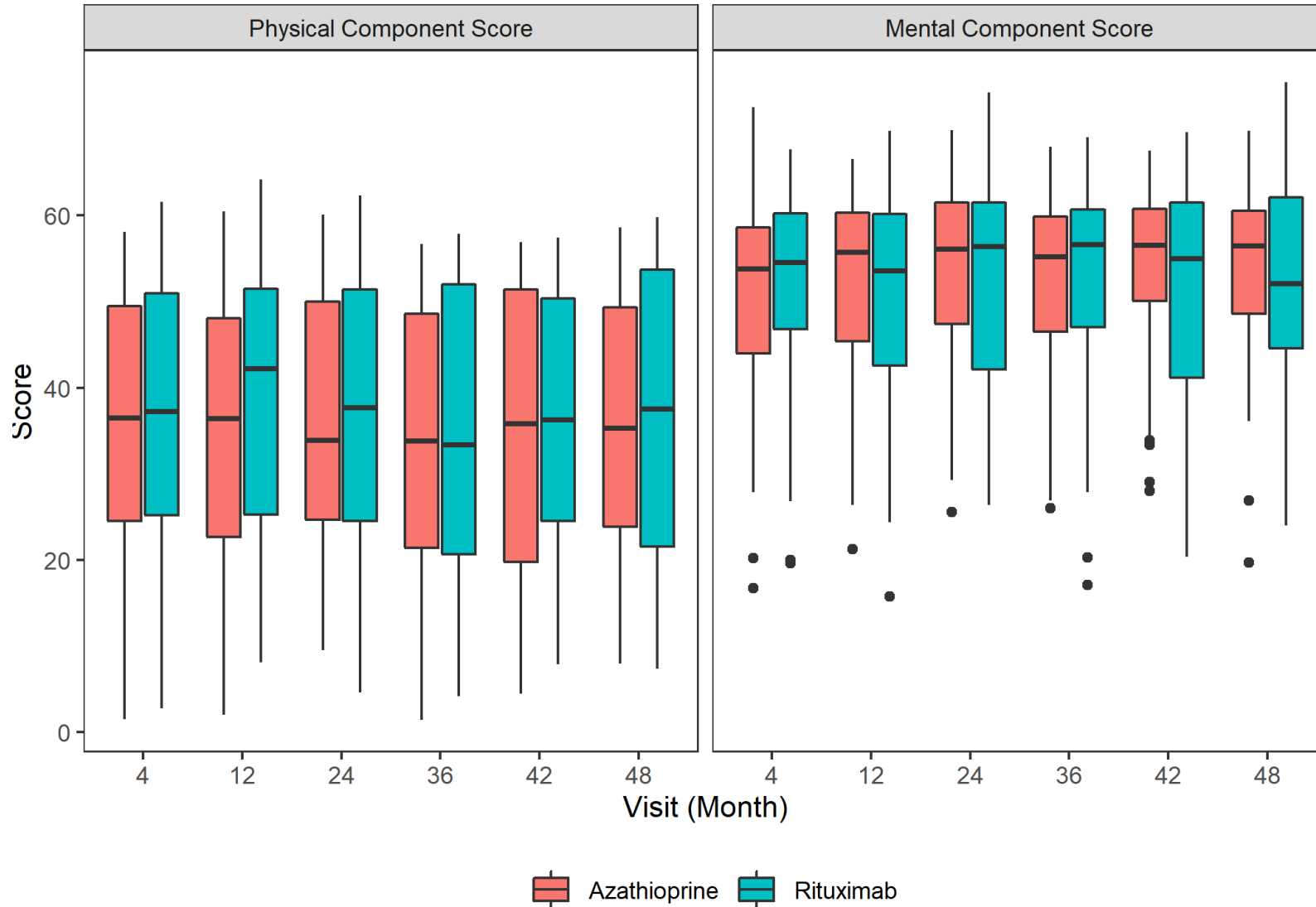
副次評價項目

ダメージアセスメント

群間でダメージの発生に差は見られず

QOL

Supplementary Figure 2: Physical Component Scores and Mental Component Scores of SF-36 during the RITAZAREM trial per treatment group



どのSF-36ドメインにおいても、群間で差は見られず。

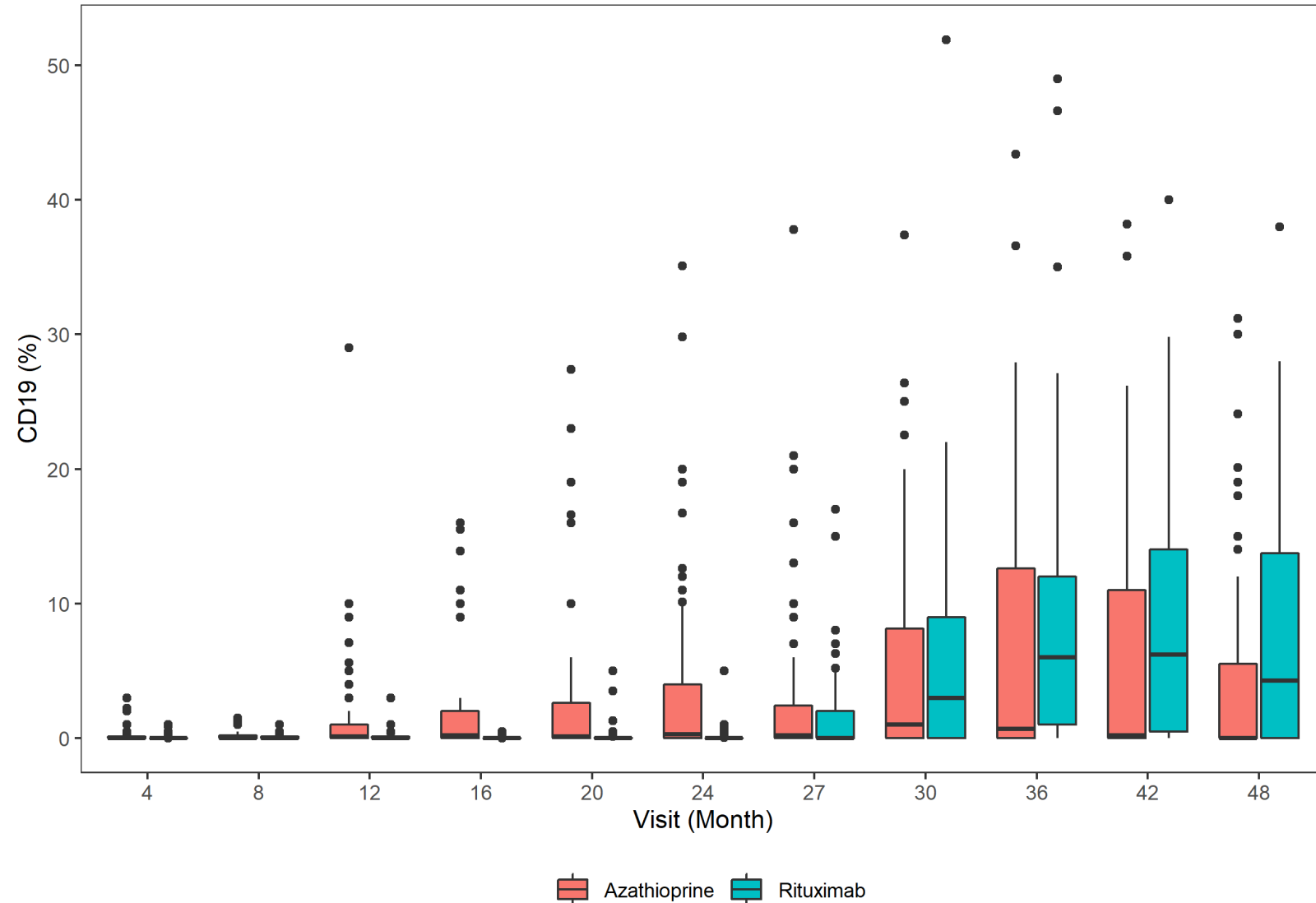
Supplementary Figure 3: Percentage of blood CD19 B cells throughout the RITAZAREM trial among patients in the two treatment groups

CD19陽性B細胞

Maintenance phase

- 細胞数 (中央値)
RTX $0 \times 10^9 / L$ (0-3)
AZA $0 \times 10^9 / L$ (0-5)

- 割合(中央値)
RTX 0%
AZA 12か月で0.1%
24か月で0.3%



安全性

Table 2 Adverse events according to treatment regimen in the RITAZAREM trial

	Total (N=188)	Rituximab (N=85)	Azathioprine (N=85)	Not randomised (N=18)
Number (%) of patients with a serious adverse event	92 (49%)	37 (44%)	48 (56%)	7 (39%)
Number (%) of patients with a serious infection	39 (21%)	15 (18%)	19 (22%)	5 (28%)
Number (%) of patients with a non-serious infection	119 (63%)	54 (64%)	62 (73%)	3 (17%)
Number (%) of patients with plasma IgG<5 g/L	66 (35%)	36 (42%)	26 (31%)	4 (22%)
Number (%) of patients with plasma IgG<3 g/L	17 (9%)	8 (9%)	6 (7%)	3 (17%)

低ガンマグロブリン血症の予測因子

Table 3 Multivariable model of predictors for the development of hypogammaglobulinaemia in the RITAZAREM trial

Variable	OR	95% CI	P value
Maintenance treatment (rituximab vs azathioprine)	2.2	(0.87 to 5.72)	0.104
Glucocorticoid induction regimen (1A vs 1B)	8.6	(3.02 to 27.58)	<0.001
ANCA status at enrolment (anti-PR3 vs anti-MPO)	0.78	(0.27 to 2.26)	0.639
Type of relapse (severe vs non-severe)	2.2	(0.82 to 6.07)	0.124
Previous rituximab (yes vs no)	1.2	(0.41 to 3.53)	0.740
Previous cyclophosphamide (yes vs no)	1.1	(0.20 to 6.36)	0.944
Previous rituximab or cyclophosphamide (yes vs no)	7.3	(0.57 to 128.37)	0.144
Baseline plasma IgG (g/L)*	0.52	(0.40 to 0.65)	<0.001
Intercept	0.013	(0.00 to 0.12)	–

Glucocorticoid induction regimen: 1A=1 mg/kg/day starting dose; 1B=0.5 mg/kg/day starting dose.
*Baseline plasma IgG level was centred around the mean value (9.56). The intercept gives an estimate of the absolute odds for a patient with the mean value of baseline IgG, and the reference levels of the other binary predictors.
MPO, myeloperoxidase; PR3, proteinase 3.

ベースのIgG低値、高用量GCレジメンが低ガンマグロブリン血症の出現と関連。

ディスカッション

- 本試験ではMAINRITSAN 1よりも再燃率が高かったが、RITAZAREMは再燃リスクがより高い再燃患者を対象としていること、主要評価項目としてmajorとminor relapseの両者を報告した点が要因と考えられる。
- Maintenance phaseにおけるRTXの積算量 (5,000mg) はMAINRITSAN 1の2倍だったが、それでもRTX群の15%は再燃していた。
- 両群とも治療終了後の再燃頻度が高く、RTXの恩恵は高用量であっても治療期間を超えては続かないことが示された。

COVID-19への言及

RTXは非B細胞枯渇療法と比べて、ブースター接種でも抗体価と中和能の点でワクチン反応が乏しいことがいくつかのコホートで観察されており、COVID-19パンデミックの状況においては、治療意思決定に際して重要な検討事項になる。

強み

- 再燃AAVを組み入れた大規模な試験である。
- 治療のクロスオーバー率が低く、試験薬中止後のフォローアップ期間が長いという、介入の長期効果や安全性の問題を検出しやすい試験になっている。

限界

- 非盲検化試験である。ただしこれは盲検化されたエンドポイント判定会議によって、エンドポイントへの潜在的な影響は相殺された。
- GCは再燃リスクへ影響することが知られており、本研究では再燃高リスク群を対象にしていたためGCの使用を延長した。しかしその効果は評価できず、すでに相当量のGCに曝露されている再燃患者ではGC使用を最小限にすべきである。
- 以前の免疫抑制薬使用が潜在的に結果を混乱させる可能性があった。ただし治療間で差はなかった。