

リツキシマブ使用 ANCA 関連血管炎患者前向きコホート研究 (RemIRIT)

研究分担者 長坂憲治 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 非常勤講師

研究要旨 本邦における顕微鏡的多発血管炎 (MPA) と多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) に対するリツキシマブ (RTX) の有効性及び安全性を評価する目的で本研究が行われた。方法は前向き観察研究で、各施設で RTX を投与された MPA および GPA の全患者が登録された。2 年間の観察期間のうち、6 ヶ月から 2 年までのデータを解析した。寛解導入治療として RTX を投与された 75 例のうち、観察期間中に 56 例 (74. 7%) が寛解を達成した。このうち 11 例 (19. 6%) が再燃した。5 例が重症再燃、軽症再燃とその他の再燃が各々 3 例であった。6 カ月以降 2 年までの間には、24 件の SAE が 12 例で認められ、発生率は 100 人年あたり 30. 4 であった。6 カ月以降に SAE が発生した 12 例のうち、6 カ月以降に RTX が投与されていたのは 4 例であり、6 件のイベントが発生した。最多は感染症で、3 例 4 件であった。6 カ月以降の死亡は 2 例であった。以上から、MPA および GPA に対する RTX の 2 年間の有効性と安全性が示された。

A. 研究目的

顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) は小型血管を病変の主座とする壊死性血管炎である。MPA、GPA はかつて致死性であったが、グルココルチコイド (GC) の使用とシクロホスファミド (CY) の併用治療の開発により生命予後は大幅に改善した。しかし、再燃率の高いこと、治療に伴う合併症が問題となっている。

リツキシマブ (RTX) は B 細胞除去を作用機序とする薬剤であり、寛解導入治療では CY に、寛解維持治療ではアザチオプリン (AZA) にかわる薬剤として開発され、RTX は MPA、GPA 治療の中心的な薬剤として位置づけられるようになってきた。

本邦でも RTX は保険適用となっているが、有効性と安全性を目的とした治験は行われていない。

このような背景から、本研究班では RTX で治療を行った MPA、GPA を対象に観察研究 (RemIRIT) を行ってきた。RemIRIT の 6 カ月までの結果では、2 つの重要な情報が得られた。まず、RTX 使用で寛解に関連する因子はなかったものの、非寛解群は寛解群と比べて、重篤合併症、重篤感染症、死亡が有意に多かった。また、重篤感染症のリスク因子として、75 歳以上、肺合併症が挙げられた。

今回は、2 年間の有効性と安全性を報告する。

B. 研究方法

研究班参加者の所属施設およびその関連施設において、RTX を使用する全ての MPA、GPA 患者を登録した。登録期間は 2015 年 12 月から 2017 年 12 月まで、観察期間は 2 年間であり、人口統計学的特性、症状、検査、治療、有効性・安全性に関するデータを収集した。治療方針への介入はなく治療内容は主治医が決定した。RTX 開始時のバーミンガム血管炎活動性スコア (BVAS) >0 を寛解導入治療、BVAS=0 を寛解維持治療とした。主要アウトカムは寛解到達率とし、少なくとも 1 カ月以上の間隔をあけた 2 回の評価での BVAS=0 を寛解と定義した。

統計学的解析について、カテゴリーごとの比較に関してはカイ 2 乗検定および Fisher's exact test を、連続変数の比較は Mann-Whitney U 検定を用いた。p<0. 05 を有意差とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、文部科学省、厚生労働省によって作成された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年 4 月 1 日施行、平成 29 年 2 月 28 日一部改正)、ならびにヘルシンキ宣言 (2013 年改訂) に従って実施された。個々の患者からは文書により同意を得た。研究は、University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry に

登録された (UMIN000020329)。

C. 研究結果

1. 6 カ月以降の治療

寛解導入治療で RTX を投与され 6 カ月以降に観察を継続した 57 例のうち 35 例 (61%) が RTX を投与された。一方で、22 例 (39%) は RTX が投与されなかった。

RTX の投与パターンは非常に多様であった。6 カ月ごとの定期的な RTX 投与は 3 通りであった。第一に、6 カ月ごとに 375/m² mg または 500mg の 1 回投与が最多 (n = 15) であった。第二に、10 例は 6 カ月ごとに RTX の 375/m² mg または 500 mg を 2 回ずつ投与された。第三のパターンは、6 カ月ごとに 1000 mg を 1 回投与するレジメンであった (n = 1)。このほか、9 カ月ごとに 375/m² mg または 500 mg の 1 回投与をするパターン (n = 3)、12 カ月毎に 375/m² mg のパターン (n=1) もみられた。その他、5 例は不定期に RTX が投与され、このうち 1 例は初回寛解達成後に RTX は投与されておらず、再燃後に RTX が投与された。

6 カ月までに重篤有害事象 (SAE) のなかった 45 例のうち 38 例 (78 %) が 6 カ月以降に RTX を投与された。一方、6 カ月までに SAE が発生した 12 例では 6 カ月以降に RTX 投与された症例は 2 例 (17%) であり、この群では RTX が投与された割合が有意に少なかった (p=0.001)。同様に、6 カ月までに重篤感染症 (SI) のなかった 51 例では、35 例 (69%) に RTX が投与されたが、6 カ月までに SI が発生した 6 例では 6 カ月以降に RTX 投与された症例は一例もなく、両者の差は有意であった (p=0.002)。

GC 投与量は 6 カ月以降、緩徐に減少した。各 visit におけるプレドニゾロン (PSL) 換算の中央値 (四分位範囲) は、6 カ月では 10 (7.125-10) mg/日、12 カ月では 7 (5-8.5) mg/日、18 カ月では 7 (4-7) mg/日、24 カ月では 5 (3-5.25) mg/日であった。

6 カ月以降、21 例が免疫抑制薬を使用しており、3 例は合計 5 回薬剤を変更した。RTX 継続例 (n=35) のうち 9 例が免疫抑制薬を併用し、その内容は AZA6 例、メトトレキサート (MTX) 2 例、タクロリムス (TAC) 2 例、ミゾリビン (MZB) 1 例であった。6 カ月以降に RTX が投与されなかった患者 (n=22) では、12 例の患者が免疫抑制薬を併用し、その内容は AZA8 例、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) 3 例、MTX2 例、MZB1 例であった。

寛解維持治療で RTX を開始した 4 例では、3 例が RTX

を継続した。2 例は 6 カ月ごとに 375/m² mg または 500 mg を 1 回投与、1 例は 6 カ月ごとに 1000 mg を 1 回投与された。GC 投与量 (PSL 換算) の中央値 (四分位範囲) は、6 カ月では 10 (8.25-11.25) mg/日、12 カ月では 8 (5.75-9.25) mg/日、18 カ月では 6.5 (5-7.5) mg/日、24 カ月では 6 (4-7) mg/日であった。RTX を継続した 3 例のうち 1 例が AZA、1 例が MZB を併用していた。

2. 主要評価項目

寛解導入で RTX を使用した 75 例では、6 カ月までに 53 (70.7 %) が寛解を達成し、6 カ月以降に 3 例が寛解を達成した。観察期間中には、56 例 (74.7%) が寛解を達成した。各 visit における寛解者の GC 投与量 (PSL 換算) の中央値 (四分位範囲) は 6 カ月では 9.5 (7.5-10) mg/日、12 カ月では 6 (5-8) mg/日、18 カ月では 5 (4-7) mg/日、24 カ月では 5 (3-5) mg/日であった。

3. 副次評価項目

1) 再燃

寛解を達成した 56 人のうち 11 例 (19.6 %) が再燃した。2 例は 6 カ月までの再燃であった。寛解から再燃までの期間は中央値 (四分位範囲) で 189 日 (151-368) であり、再燃 11 例のうち 8 例 (73%) が寛解後 1 年以内に再燃した。5 例が重症再燃、軽症再燃とその他の再燃が各々 3 例であった。再燃および持続寛解の患者間で、背景因子および寛解後の RTX 投与状況に差は見られなかった。再燃の 11 例のうち、7 例は再び寛解となった。3 例は非寛解、1 例は転院のため観察中止した。

寛解維持で RTX を開始した 4 例は、再燃はなかった。

2) 重篤有害事象

寛解導入で RTX を使用した 75 例では、観察期間において、33 例 62 件の SAE が認められ、発生率は 100 人年あたり 54.8 であった。11 例が死亡し、死亡率は 100 人年あたり 9.6 であった。SAE の多くは最初の 6 カ月間で発生し、24 例 38 件の SAE が認められ、発生率は 100 人年あたり 117.3、死亡は 9 例であった。一方で、6 カ月以降 2 年までの間には、12 例 24 件の SAE が認められ、発生率は 100 人年あたり 30.4 であった。6 カ月以降に SAE が発生した 12 例のうち、6 カ月以降も RTX が投与されていたのは 4 例であり、6 件のイベントが発生した。最多は感染症で、3 例 4 件であった。一方、残りの 8 例は 6 カ月以降に RTX の投与がないにもかかわらず SAE が発生した。6 カ月以降の死亡は 2 例であり、1 例は 6 カ月以降に発生した感染症により、1 例は 6 カ月までに

発生した大腸癌により死亡した。

SIは8例12件であった。SIの発生率は6カ月までは100人年あたり64.8であったが、6カ月から24カ月までは100人年あたり14.6であった。6カ月以降に発生したSIでは、帯状疱疹、細菌性肺炎が各々3例で最多であった。このうち、6カ月以降にRTXが投与された患者(n=35)でみられたSIは3例であり、2例は帯状疱疹であった。残りの1患者では、フォーカス不明の感染症と敗血症性ショックが別々の時期に発生した。

寛解維持治療でRTXを開始した4例では、6カ月以降に2例3件のSAEが認められた。1例は帯状疱疹、1例(2件)は尿路上皮癌であった。

D. 考察

日常診療下において、日本人のMPA・GPAに対するRTXの有効性と安全性を2年間にわたって観察した。本研究開始時とは異なり現在ではRTX使用環境も整い、ANCA関連血管炎診療ガイドライン2023(AAV-CPG2023)では寛解導入、寛解維持治療でのRTX使用が提案(弱い推奨)された。しかし、本邦の臨床現場においてRTXの多数例の検討は少ないことから、本研究の結果は臨床医にとって有用な情報となる。6カ月以降のRTXの投与パターンは多様であった。その要因として、まず、寛解維持期におけるRTX使用法は日本の添付文書では規定されていない。また、研究開始時にはRTXの投与パターンに関する研究がなかったことがあげられる。フランスからの一連の臨床研究、わが国の改訂されたAAV-CPG2023ではRTXによる維持治療が提案されたことから、今後RTX投与パターンは標準化されていくと思われる。一方で、39%は6カ月以降にRTXが投与されなかった。この点、6カ月までにSAE、SIがあると6カ月以降のRTX投与割合は有意に少なかった。SAE、SIが合併した症例において、その後のRTX投与の安全性が確保されるかどうかは明らかではない。一方、寛解導入治療と寛解維持治療では併用するGC投与量、MPA/GPAの疾患活動性が明らかに異なる。寛解導入治療でSAE、SIが発生した症例に対して寛解維持治療でRTXを再使用することの安全性については、今後の課題である。

2年間の観察期間中に74.7%が寛解を達成した。また、寛解達成後のGC投与量は6年前に行われた本研究班のコホート研究よりも各visitでおおよそ2mg/日減っていた。従って、本邦でもGC減量スピードが速まったのかもしれない。寛解割合について、RTXが使用されたRCTをみると、RAVE試験では67%、

LoVAS試験では70%であったので、寛解割合は本研究のそれと同程度であったといえる。

一方、本研究では観察期間中に19.6%の症例が再燃した。GPAは再燃が多いため、MPAが多く含まれる本邦の研究と比較する必要がある。本研究が以前に行った観察研究では23%、本邦で行われたLoVAS試験では15%であったので、本研究と大きな違いはなかった。本研究では再燃有無でエントリー時における背景因子に差はみられず、また、6カ月以降のRTX使用有無による再燃割合の差もなかった。この結果はRTXを用いた維持治療を否定するものではなく、主治医が再発リスクが低いと判断した症例にはRTXによる維持治療を行わなかったという、適用バイアスなのかもしれない。RTX終了後は3年で35%、5年で54%が再燃するとする報告があるため、必要性の高い症例ではRTXの継続が必要であろう。

6カ月以降もSAEが発生したが、発生率は開始後6か月までと比較して4分の1まで低下した。SAEの内訳では感染症が最多であるが、消化管穿孔、心血管イベントなど非感染のSAEも複数認められた。6カ月以降にRTX投与のない症例にもSAEが発生していることから、RTX以外の要因もSAE発生に寄与している可能性がある。実臨床においてはGCの速やかな減量と総投与量の抑制が、SAE減少をもたらす可能性がある。

SIは6カ月以降も重要な問題であるが、発生率はSAE同様、6カ月までの発生率と比較して4分の1以下となった。また、6カ月以降もRTXを使用し6カ月以降にSIが発生した3例のうち1例が敗血症性ショックで死亡したが、2例は帯状疱疹であったこと、海外の観察研究結果を考慮すると、治療開始6カ月までと比較して6カ月以降は生命の脅威となるSIは少ないと考えられる。

寛解維持治療でRTXを開始した4例では再燃はなく、SAEはみられたものが死亡例はなかった。また、寛解導入でRTXを使用し6カ月以降もRTXを使用した35例ではSIが少なかった。6カ月以降のRTX使用例では6カ月までのSAE、SI経験例は2例、0例でと少数例であったことから、6か月までにSAEあるいはSIがないことは、RTXの維持治療を安全に行うための基準となることを示しているかもしれない。

E. 結論

2年間の実臨床下で、RTXによる寛解は74.7%、再燃は19.6%であった。SAE、SIは開始6カ月までに多

くが発生するが、6カ月以降は4分の1まで低下した。SIのリスク因子を有する症例におけるリスク軽減策の開発が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・Nagasaka K, Amano K, Dobashi H, Nagafuchi H, Sada KE, Komagata Y, Yamamura M, Kato M, Endo T, Nakaya I, Takeuchi T, Murakawa Y, Sugihara

T, Saito M, Hayashi T, Furuta S, Tamura N, Karasawa K, Banno S, Endo S, Majima M, Kaname S, Arimura Y, Harigai M. Nation-wide cohort study of remission induction therapy using rituximab in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Effectiveness and safety in the first 6 months. *Mod Rheumatol.* 2023;33:1117-1124.

2. 学会発表

・なし

H. 知的財産権の出願・登録

なし