

Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomized, controlled, phase 2b trial.

概要

背景

リツキシマブ(RTX)は、結合組織病 (CTD) に伴う間質性肺疾患 (ILD) の救済療法として用いられることが多いが、臨床試験での検討はなされていない。本研究では、CTD に伴う重症または進行性の ILD に対する治療法として、RTX がシクロホスファミド(CPA)より優れているかどうかを評価することを目的とした。

方法

CPA と比較した RTX の優越性を評価するために、無作為化二重盲検ダブルダミー第 II b 相試験を実施した。強皮症、特発性炎症性筋疾患、または MCTD に関連する重症または進行性の ILD を有する 18~80 歳の患者を、英国内の ILD またはリウマチ専門病院 11 施設で登録。RTX (0 週と 2 週に 1000mg 静注) または IVCY (4 週ごとに 600mg/m² 体表面積静注、6 回の投与) に 1 対 1 の比率でランダムに割り当てた。

主要評価項目は、ベースライン時と比較した 24 週目の FVC の変化率とし、ベースラインの FVC と CTD タイプで調整し、ランダム切片を用いた混合効果モデルで分析した。本論文で報告された事前指定の副次評価項目は、ベースラインに対する 48 週目の FVC の変化、6 分間歩行距離、DLCO、医師が評価したグローバル疾患活動性 (GDA) スコア、St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)、キングズブリーフ間質性肺疾患 (KBILD) アンケート、欧州 QOL5 次元 (EQ-5D) アンケートによる 24 週間および 48 週間の QOL スコア、全生存、無増悪生存、治療失敗までの時間、コルチコステロイド使用とした。すべての評価項目は、試験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者からなる修正 intention-to-treat 集団で分析された。本試験は ClinicalTrials.gov に登録された (NCT01862926)。

結果

2014年12月1日から2020年3月31日の間に、145名の参加者をスクリーニングし、そのうち101名を無作為に割り付けた。CPA投与群50名(50%)、RTX投与群51名(50%)。CPA群48名(96%)とRTX群49名(96%)が少なくとも1回の治療を受け、解析に組み込まれた。CPA群43名(86%)とRTX群42名(82%)は24週間の治療とフォローアップを完了した。24週間の時点で、CPA群(未調整の平均増加量99 mL [SD 329])、RTX群(97 mL [234])ともに、FVCはベースラインから改善した。調整混合効果モデルでは、24週間の主要エンドポイントの差はRTX群で-40 mL (95% CI -153~74 ; p=0.49)であった。KBILD quality-of-life スコアは24週時点でCPA群では平均9.4点 (SD 20.8)、RTX群では8.8点 (17.0)と改善された。副次的評価項目については、48週目のGDAスコアの変化がCPAで優位であった(差0.9[95%CI 0.11-1.68])ことを除いて、治療群間で有意差は確認されなかった。肺機能および呼吸器関連のQOL指標の改善は、両治療群で観察された。48週間の追跡調査において、RTX群でコルチコステロイドの投与量が少なかった。CPA投与群2/48例(4%)、RTX投与群3/49例(6%)が試験中に死亡し、いずれもCTDまたはILDの合併症が原因であった。全生存期間、無増悪生存期間、治療失敗までの期間は、両群間に有意差はなかった。すべての参加者が、試験中に少なくとも1つの有害事象を報告した。RTX投与群(445件)はCPA投与群(646件)に比べ、報告された有害事象が圧倒的に少なかった。両群で最も多く報告された有害事象は、胃腸障害と呼吸器障害であった。62件の重篤な有害事象があり、そのうち33件はCPA群で、29件はRTX群で発生した。

解釈

CTD-ILD患者の治療においてCPAに対するRTXの優越性を示せなかったが、両群とも24週時点でFVCが増加し、さらに患者報告によるQOLが臨床的に重要な改善を示した。RTXは、より少ない有害事象と関連していた。RTXは、静脈内投与が必要なCTD-ILD患者において、CPAの代替治療薬として検討されるべきである。