



CLINICAL SCIENCE

Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis

David Jayne,¹ Brad Rovin,² Eduardo F Mysler,³ Richard A Furie ,⁴
Frederic A Houssiau ,^{5,6} Teodora Trasieva,⁷ Jacob Knagenhjelm,⁷ Erik Schwetje,⁸
Yen Lin Chia,^{9,10} Raj Tummala,⁸ Catharina Lindholm⁷

TULIP-LN 試験

膠原病 Journal Club 2022年5月10日

志水 隼人

アニフロルマブ (サフネロー®)

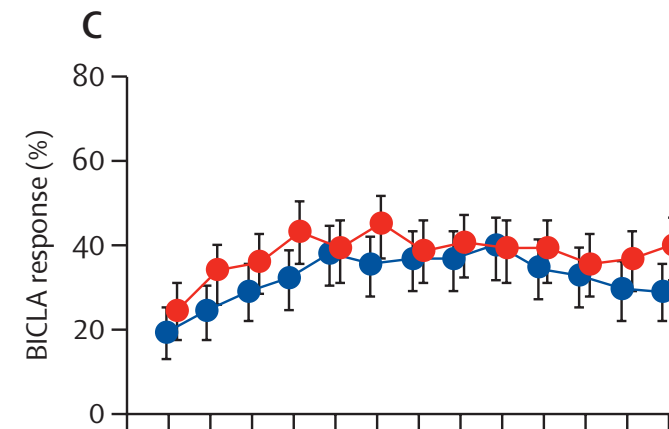
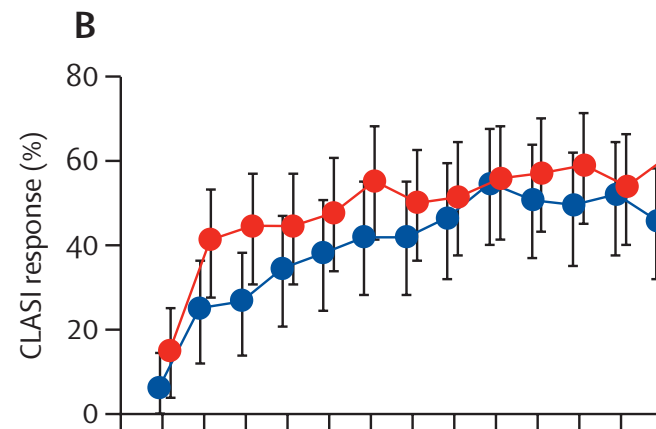
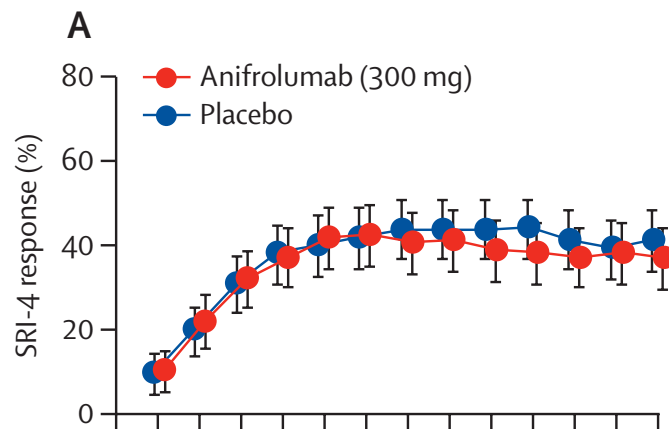
- 抗I型インターフェロン受容体1モノクローナル抗体
- 1回300 mg を4週間ごとに点滴静注
- 薬価 96,068円/300 mg

TULIP-1 (*Lancet Rheumatol* 2019;1:e208-19.)

Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial

Richard A Furie, Eric F Morand, Ian N Bruce, Susan Manzi, Kenneth C Kalunian, Edward M Vital, Theresa Lawrence Ford, Ramesh Gupta, Falk Hiepe, Mittermayer Santiago, Philip Z Brohawn, Anna Berglind, Raj Tummala, on behalf of the TULIP-1 study investigators*

P : 重症LN, NPSLEを除く SLEDAI-2K ≥ 6 の18-70歳のSLE
I-① : anifrolumab 300 mg q4w+通常治療
I-② : anifrolumab 150 mg q4w +通常治療
C : プラセボ+通常治療
O : 52週時点のSRI-4達成率 (anifrolumab 300 mg vs PBO)



主要評価項目は達成できなかったが、GC減量, CLASI反応性, BICLA反応性を含むいくつかの副次評価項目ではアニフロルマブの有効性が示唆された。

TULIP-2 (*N Engl J Med* 2020;382:211-221.)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

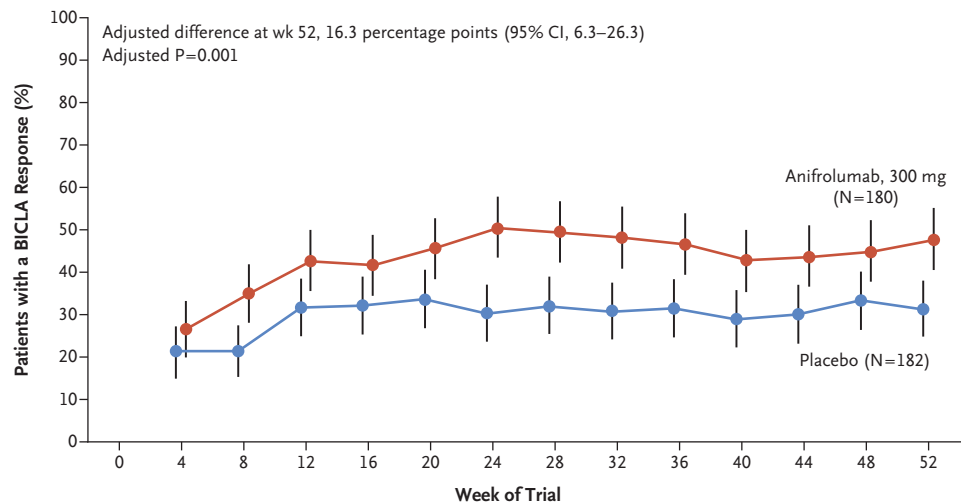
Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus

E.F. Morand, R. Furie, Y. Tanaka, I.N. Bruce, A.D. Askanase, C. Richez, S.-C. Bae, P.Z. Brohawn, L. Pineda, A. Berglund, and R. Tummala, for the TULIP-2 Trial Investigators*

P : 重症LN, NPSLEを除く SLEDAI-2K ≥ 6 の18-70歳のSLE
I : anifrolumab 300 mg q4w+通常治療
C : プラセボ+通常治療
O : 52週時点のBICLA達成率

※TULIP-1でSRI-4反応率に差を見出せなかったため、途中で主要評価項目をBICLAに変更した

A BICLA Responses over Time



BICLA達成率はアニフロルマブ群で有意に高率だった。ただし年間のflare発生率には差はなかった。

目的

TULIP-1, 2では除外されていた重症活動性
ループス腎炎に対するアニフロルマブの
有効性を評価すること

研究デザイン

- 16か国66施設で実施された第II相試験
- 52週間のプラセボ対照二重盲検化ランダム化比較試験

主な適格基準

- スクリーニング時点で18-70歳
- 1997年ACR分類基準で4/11項目以上を満たす
- ANA \geq 40倍, 抗dsDNA抗体陽性, 抗Sm抗体の1つ以上を満たす
- スクリーニング時点でBW 40.0kg以上
- スクリーニングの3か月以内に実施された腎生検で増殖性ループス腎炎の診断が得られている (WHO或いは2003年ISN/RPSの分類による)
- スクリーニング時および無作為化14日前の両時点で24時間蓄尿でのUPCR $>$ 1 mg/mg
- eGFR \geq 35 mL/min/1.73m²

主な除外基準

- MMF ≤ 1 g/日に不耐の患者
- 授乳婦、妊婦あるいは妊娠しようとしている女性
- スクリーニング3か月以内に実施された腎生検でpure Class Vの患者
- 同意書サインの12か月以内に透析を受けた、あるいは組み入れ後6か月以内に腎代替療法(透析あるいは腎移植)を受けた患者
- ループス腎炎の評価や疾患活動性評価に影響し混乱を与えうる腎障害の既往がある患者(例：糖尿病性腎症)
- 同意書にサインをした時点で、腎生検後に免疫抑制療法の制限を超えた患者。
以下の制限を超えなければ組み合わせて使用してもよい。
 - 内服GC > 0.5 mg/kg/dを > 8 週間
 - mPSLパルス積算量 > 3.0 g
 - 平均MMF > 2.5 g/dを > 8 週間
 - Tac > 4 mg/dを > 8 週間
 - High dose IVCY (≥ 0.5 g/m²) > 2 回あるいはLow dose IVCY (500 mg q2w) > 4 回
- SLE以外の血管炎症候群の既往 (SLEによる血管炎の患者は組み入れ可)
- 重症活動性あるいは不安定なNPSLE患者

治療プロトコール

- 全ての患者はPSL+MMFによる標準治療を受けた

GC

- PSL最大 0.5 mg/kg/d (40 mg/dは超えない) を内服して試験に参加することが可能。
- 盲検化時点で、mPSL 500 mgパルスを投与
- PSLは12週までに ≤ 10 mg/d, 24週までに ≤ 7.5 mg/dへ減量する必要あり

MMF

- 8週までに2 g/dを目標に増量
- 全期間：最低量 (1 g/d) 以下の減量は14日以内なら許容
- 52週の盲検期間：24週までは最大3g/dが許容されたが、32週までに2g/d以下に減量
- 40-52週は投与量調整は不可

以下の3群に1:1:1で割り付け

- Anifrolumab basic regimen (BR)
300 mg q4w
- Anifrolumab intensified regimen (IR)
最初の3回は900 mg→300 mg q3w
- プラセボ

※盲検化はスクリーニング時点の24時間UPCR (≤ 3.0 vs. > 3.0 mg/mg) とtype I IFNGS status (high vs. low) により層別化された。

主要評価項目

$$\text{GMR} = \frac{\text{GM} \left(\frac{24\text{-hour UPCr at week 52}}{24\text{-hour UPCr at baseline} } \right)_{\text{combined anifrolumab}}}{\text{GM} \left(\frac{24\text{-hour UPCr at week 52}}{24\text{-hour UPCr at baseline} } \right)_{\text{placebo}}}$$

アニフロルマブBR+IR群とプラセボ群の、ベースラインから52週までの24時間UPCRの変化の平均の相対差。

幾何平均 geometric mean (GM) ratio (GMR) により測定し、GMR<1ならアニフロルマブに好ましい結果と解釈される。

副次評価項目

アニフロルマブBR+IR群とプラセボ群の
52週時点でのcomplete renal response
(CRR) 達成率の差

CRRの定義：UPCR \leq 0.7 mg/mg, eGFR \geq 60 mL/min/1.73
m²あるいはベースラインから \geq 20%の低下がない, 治験薬中止
と制限されている薬剤使用がない

探索的エンドポイント

- 経時的な平均UPCR
- GC内服減量を維持した患者の割合 (ベースラインでPSL \geq 20mg/dを使用している患者のうち、24-52週からPSL \leq 7.5mg/dとなっている)
- **alternative CRR (aCRR)の割合** (aCRRは以下のように定義：非活動性尿沈渣所見 (RBC < 10) も必要とするCRR)
- CRRとGC減量維持していた患者の割合
- non-renal SLEDAI-2K, PGA, PtGA, lupus serologies (aDAN, C3/C4)のベースラインからの平均の変化
- アニフロルマブの免疫原性, PK, PDプロファイル。PD neutralisationはベースラインの21-gene type I IFNGS (21-IFNGS) の変化パーセンテージの中央値として計測された。

結果

Table 1 Patient demographics and disease characteristics

		Anifrolumab combined (n=96)	Anifrolumab BR (n=45)	Anifrolumab IR (n=51)	Placebo (n=49)
Patient demographics					
Age, years	Median (range)	34.5 (18, 67)	34.0 (19, 67)	35.0 (18, 65)	32.0 (18, 58)
Sex	Female, n (%)	82 (85.4)	37 (82.2)	45 (88.2)	38 (77.6)
Weight	Mean (SD), kg	65.4 (15.0)	62.7 (12.3)	67.7 (16.8)	65.6 (13.3)
BMI	Mean (SD)	25.1 (5.06)	24.0 (3.77)	26.0 (5.85)	24.5 (3.93)
	>28 kg/m ² , n (%)	23 (24.0)	7 (15.6)	16 (31.4)	9 (18.4)
Race, n (%)	White	42 (43.8)	17 (37.8)	25 (49.0)	24 (49.0)
	Black/African American	6 (6.3)	2 (4.4)	4 (7.8)	1 (2.0)
	Asian	18 (18.8)	11 (24.4)	7 (13.7)	10 (20.4)
	Native Hawaiian/ Pacific Islander	1 (1.0)	1 (2.2)	0	0
	American Indian/ Alaska Native	4 (4.2)	3 (6.7)	1 (2.0)	0
	Other	25 (26.0)	11 (24.4)	14 (27.5)	14 (28.6)
Hispanic or Latino ethnicity, n (%)		45 (46.9)	22 (48.9)	23 (45.1)	20 (40.8)
Geographic region, n (%)	Asia Pacific	18 (18.8)	10 (22.2)	8 (15.7)	9 (18.4)
	Europe	26 (27.1)	10 (22.2)	16 (31.4)	15 (30.6)
	Latin America	34 (35.4)	14 (31.1)	20 (39.2)	16 (32.7)
	North America	18 (18.8)	11 (24.4)	7 (13.7)	9 (18.4)

		Anifrolumab combined (n=96)	Anifrolumab BR (n=45)	Anifrolumab IR (n=51)	Placebo (n=49)
Baseline disease characteristics					
Time from initial LN diagnosis to randomisation, mean (range), months		6.8 (0.4, 306.9)	3.4 (1.1, 212.7)	15.7 (0.4, 306.9)	37.0 (0.7, 328.3)
Renal biopsy result at screening, n (%)	Class III	17 (17.7)	7 (15.6)	10 (19.6)	6 (12.2)
	Class III+V	11 (11.5)	7 (15.6)	4 (7.8)	5 (10.2)
	Class IV	53 (55.2)	26 (57.8)	27 (52.9)	30 (61.2)
	Class IV+V	15 (15.6)	5 (11.1)	10 (19.6)	8 (16.3)
24-hour UPCR, mg/mg	Mean (SD)	3.10 (2.18)	3.36 (2.50)	2.86 (1.85)	3.71 (3.20)
	>3.0, n (%)	36 (37.5)	19 (42.2)	17 (33.3)	23 (46.9)
eGFR* mL/min/1.73 m ²	Mean (SD)	97.1 (44.77)	100.2 (46.77)	94.4 (43.22)	87.3 (35.43)
	≥60, n (%)	73 (76.0)	35 (77.8)	38 (74.5)	39 (79.6)
SLEDAI-2K† score	Mean (SD)	10.7 (4.83)	10.4 (4.63)	11.0 (5.04)	11.3 (4.38)
	≥10, n (%)	51 (53.1)	23 (51.1)	28 (54.9)	29 (59.2)
Non-renal SLEDAI-2K† score	Mean (SD)	4.7 (3.12)	5.2 (3.44)	4.2 (2.74)	4.7 (2.30)
IFNGS status	High, n (%)	91 (94.8)	44 (97.8)	47 (92.2)	46 (93.9)
Serology, n (%)	ANA positive‡	90 (93.8)	44 (97.8)	46 (90.2)	49 (100)
	Anti-dsDNA positive§	76 (79.2)	37 (82.2)	39 (76.5)	39 (79.6)
	Low C3¶	57 (59.4)	30 (66.7)	27 (52.9)	42 (85.7)
	Low C4¶	24 (25.0)	10 (22.2)	14 (27.5)	20 (40.8)
Baseline treatments					
Oral glucocorticoids**	Yes, n (%)	94 (97.9)	43 (95.6)	51 (100)	48 (98.0)
	Dosage, mean (SD), mg/day	22.6 (10.63)	21.9 (10.4)	23.2 (10.88)	21.9 (11.20)
	≥20 mg/day, n (%)	67 (69.8)	31 (68.9)	36 (70.6)	33 (67.3)
MMF before randomisation	Yes, n (%)	72 (75.0)	36 (80.0)	36 (70.6)	33 (67.3)
	Dosage, mean (SD), g/day	1.81 (0.502)	1.82 (0.551)	1.79 (0.460)	1.77 (0.469)
Concomitant ACEI/ARB treatment, n (%)		63 (65.6)	27 (60.0)	36 (70.6)	33 (67.3)
Antimalarials, n (%)		57 (59.4)	31 (68.9)	26 (51.0)	35 (71.4)

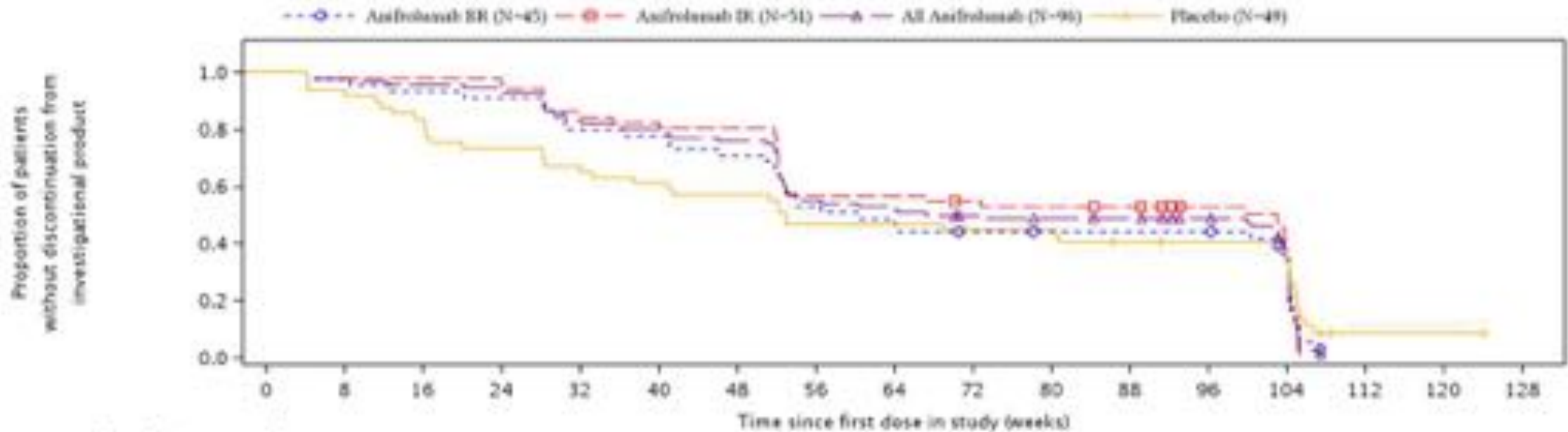
ベースライン治療

PSL平均投与量 22.3 mg/日

MMF平均投与量 1.8 g/日

プラセボ群でLN診断から無作為化までの期間が長く、
平均UPCRが多く、eGFRが低く、補体が低かった。
90%以上の患者がIFNGS-Highだった。

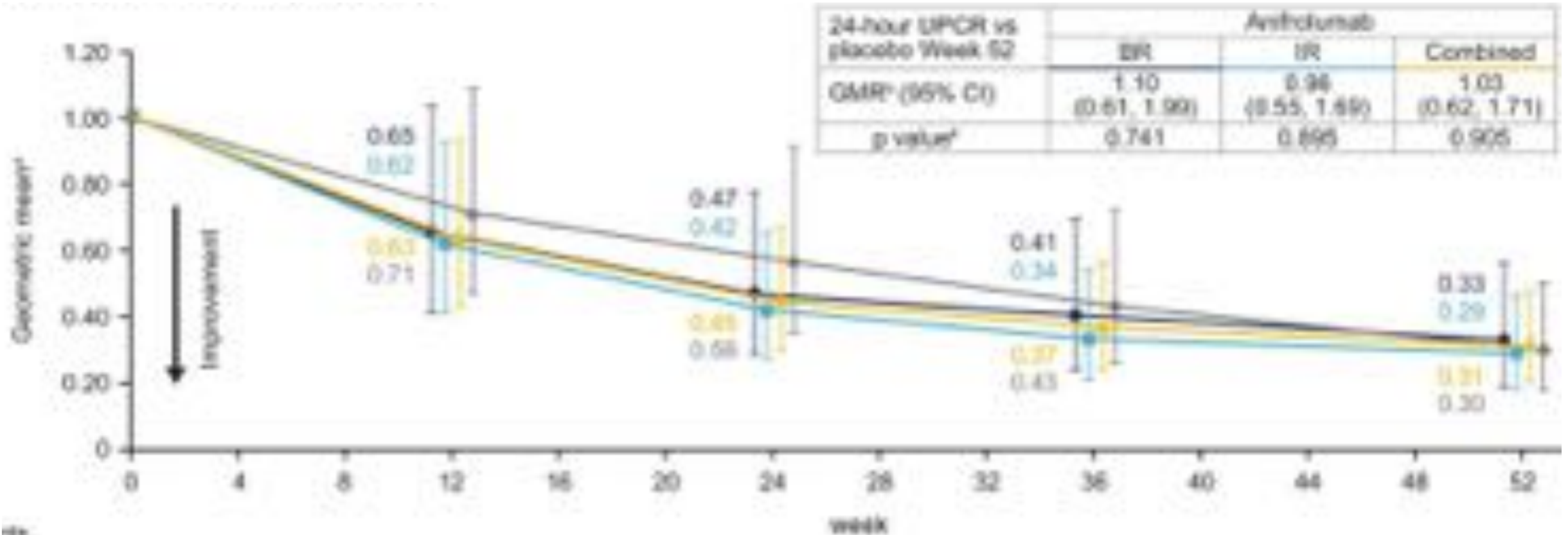
治験薬の継続率



アニフロルマブ群と比較して、プラセボ群で治験薬の早期終了が多かった
(PBO 42.9%, BR 28.9%, IR 19.6%)

主要評価項目

ベースラインから52週までの24h UPCRの変化



- a) GM of the ratio of the 24-hour UPCR values at each time point over the baseline value for each treatment group (values <1 indicate an improvement).

経過中の平均UPCR (mITT)

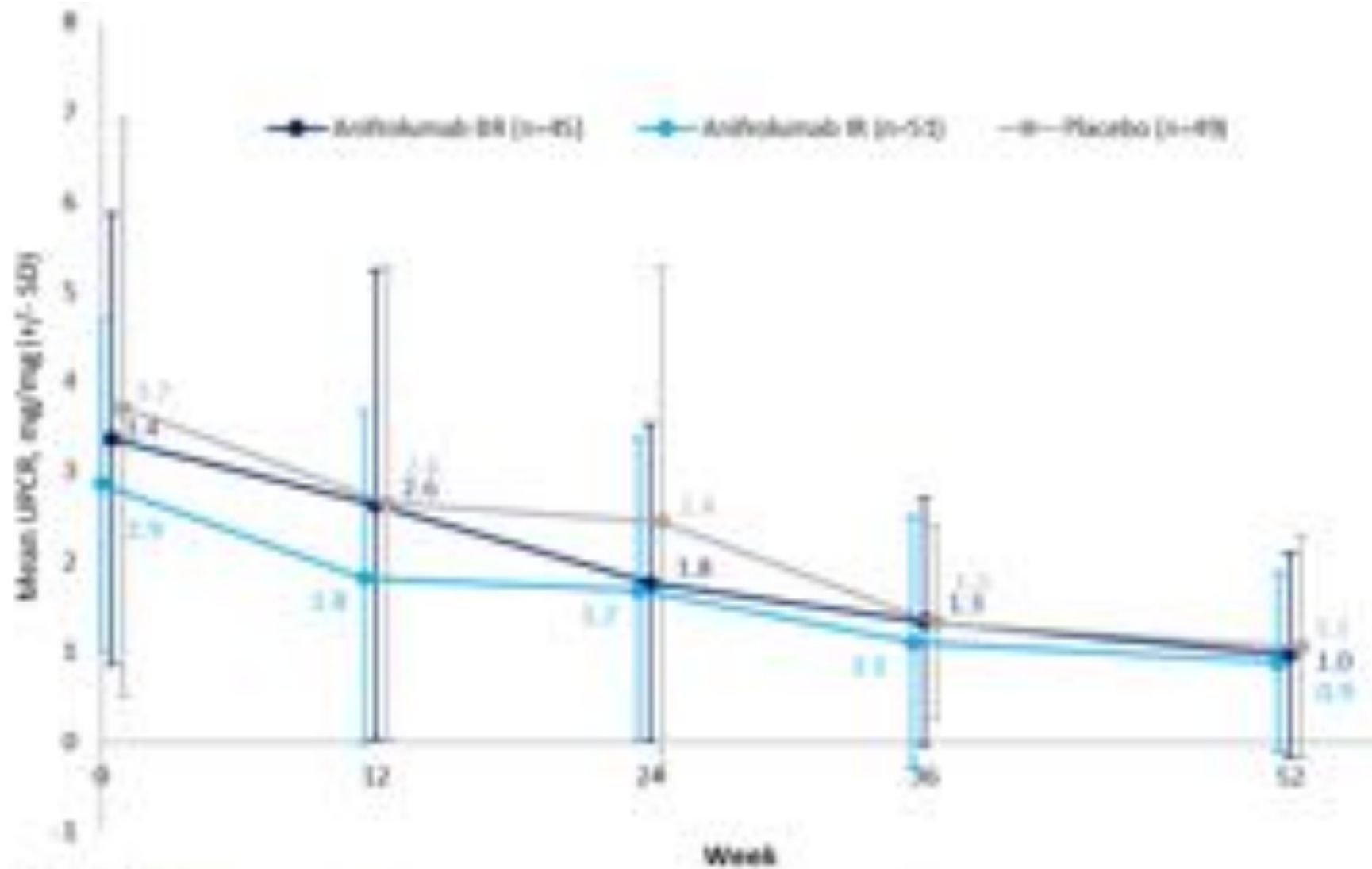
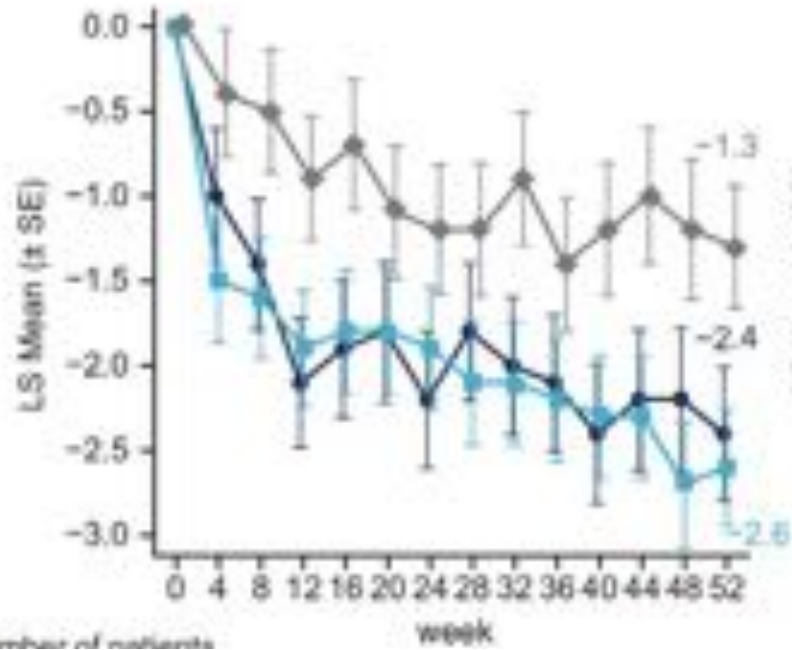


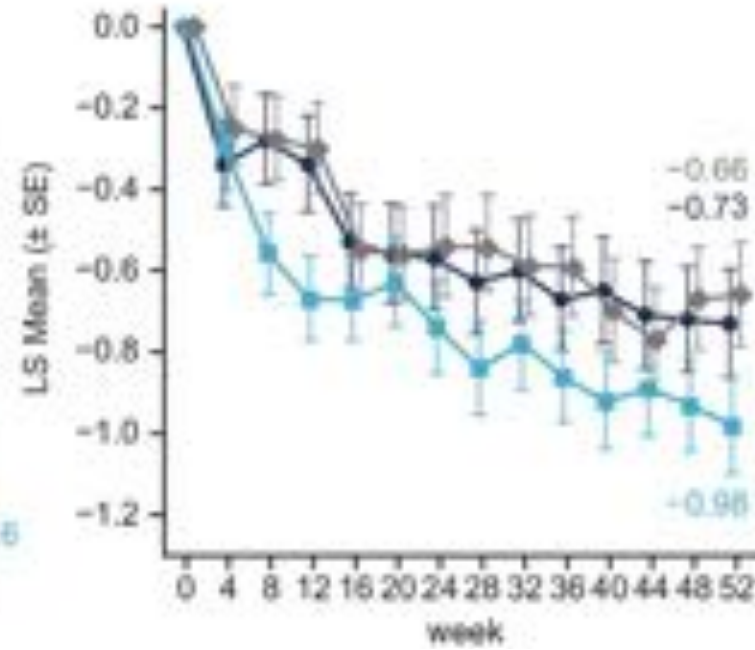
Table 2 Summary of secondary and exploratory endpoints

Endpoints		Responders, n/N (%)*	Difference (95% CI)*	Nominal p value†
CRR at week 52‡	Combined	27/87 (31.0)	−0.1 (−16.9, 16.8)	0.993
	Basic	7/43 (16.3)	−14.8 (−32.9, 3.2)	0.107
	Intensified	20/44 (45.5)	14.3 (−5.8, 34.5)	0.162
	Placebo	14/45 (31.1)	–	–
aCRR at week 52‡	Combined	21/87 (24.1)	10.8 (−3.3, 25.0)	0.134
	Basic	3/43 (7.0)	−6.4 (−20.6, 7.8)	0.380
	Intensified	18/44 (40.9)	27.6 (9.4, 45.7)	0.003
	Placebo	6/45 (13.3)	–	–
CRR _{0.5} at week 52‡§	Combined	25/87 (28.7)	2.1 (−14.3, 18.4)	–
	Basic	7/43 (16.3)	−10.4 (−28.1, 7.3)	–
	Intensified	18/44 (40.9)	14.2 (−5.4, 33.9)	–
	Placebo	12/45 (26.7)	–	–
Sustained oral glucocorticoid dosage reduction (≤7.5 mg/day, week 24 to week 52¶)	Combined	31/67 (46.3)	12.9 (−7.3, 33.1)	0.209
	Basic	11/31 (35.5)	2.2 (−21.4, 25.7)	0.858
	Intensified	20/36 (55.6)	22.2 (−0.8, 45.2)	0.058
	Placebo	11/33 (33.3)	–	–
CRR with sustained oral glucocorticoid dosage reduction to ≤7.5 mg/day‡	Combined	21/87 (24.1)	−0.3 (−16.1, 15.5)	0.970
	Basic	6/43 (14.0)	−10.5 (−27.6, 6.6)	0.229
	Intensified	15/44 (34.1)	9.7 (−9.5, 28.8)	0.323
	Placebo	11/45 (24.4)	–	–

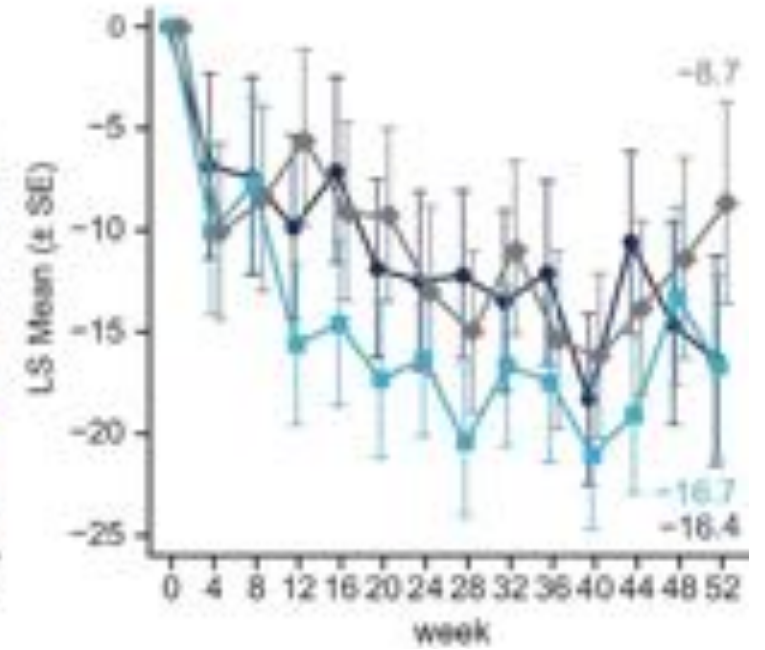
A Non-renal SLEDAI-2K change from baseline



B PGA change from baseline

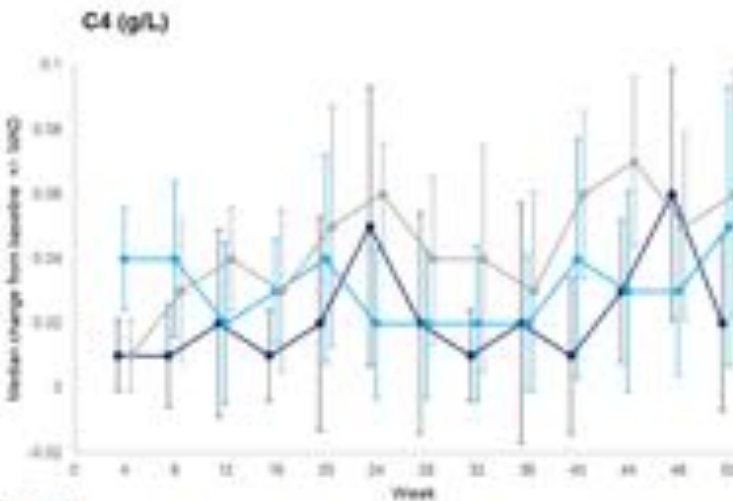
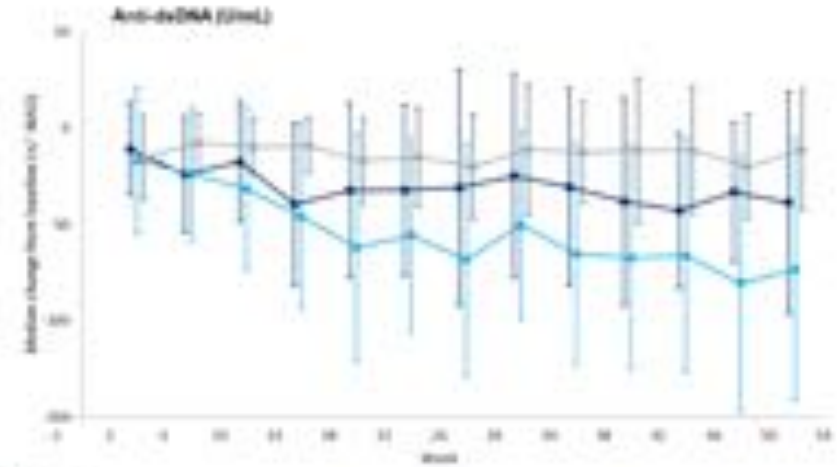
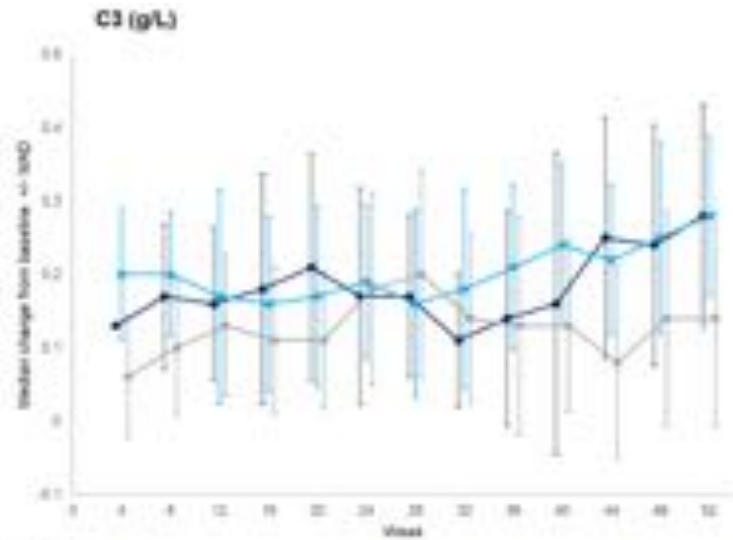


C PtGA change from baseline



- ・ アニフロルマブIR群：プラセボ群と比較してSLEDAI-2K, PGA, PtGAは改善
- ・ アニフロルマブBR群：プラセボ群と比較してSLEDAI-2Kは改善したが、PGAとPtGAの改善は見られず

血清学的な変化



抗dsDNA抗体, C3, C4いずれも、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で改善の傾向

安全性

HZとflu

アニフロルマブ群でよく見られた

アニフロルマブ群のHZ

- ・ 計16名で重症6名
- ・ 全員皮膚病変
- ・ 播種性3名

Table 3 AEs during the treatment period (mITT population)

Patients, n (%)	Anifrolumab combined (n=96)	Anifrolumab BR (n=45)	Anifrolumab IR (n=51)	Placebo (n=49)
Any AE	90 (93.8)	43 (95.6)	47 (92.2)	44 (89.8)
Any AE with outcome of death	0	0	0	0
Any SAE	19 (19.8)	10 (22.2)	9 (17.6)	8 (16.3)
Any AE leading to discontinuation of investigational product	11 (11.5)	5 (11.1)	6 (11.8)	6 (12.2)
Adverse events of special interest	23 (24.0)	12 (26.7)	11 (21.6)	8 (16.3)
Non-opportunistic serious infections*	1 (1.0)	0	1 (2.0)	3 (6.1)
Opportunistic infection†	1 (1.0)	1 (2.2)	0	1 (2.0)
Anaphylaxis	0	0	0	0
Infusion-related reactions	1 (1.0)	1 (2.2)	0	2 (4.1)
Malignancy	1 (1.0)	0	1 (2.0)	0
Herpes zoster‡	16 (16.7)	9 (20.0)	7 (13.7)	4 (8.2)
Tuberculosis/LTB	0	0	0	0
Influenza§	8 (8.3)	2 (4.4)	3 (5.9)	1 (2.0)
Vasculitis (non-SLE)	0	0	0	0
Major adverse cardiovascular events according to the CV-EAC	0	0	0	1 (2.0)
Any AEs ≥5% in the combined anifrolumab group				
Urinary tract infection	16 (16.7)	10 (22.2)	6 (11.8)	5 (10.2)
Herpes zoster	16 (16.7)	9 (20.0)	7 (13.7)	4 (8.2)
Nasopharyngitis	15 (15.6)	6 (13.3)	9 (17.6)	9 (18.4)
Upper respiratory tract infection	15 (15.6)	8 (17.8)	7 (13.7)	8 (16.3)
Bronchitis	11 (11.5)	4 (8.9)	7 (13.7)	6 (12.2)
Influenza§	8 (8.3)	2 (4.4)	6 (11.8)	1 (2.0)
Diarrhoea	7 (7.3)	3 (6.7)	4 (7.8)	10 (20.4)
Cough	7 (7.3)	4 (8.9)	3 (5.9)	4 (8.2)
Pharyngitis	7 (7.3)	3 (6.7)	4 (7.8)	2 (4.1)
Oral herpes	6 (6.3)	3 (6.7)	3 (5.9)	2 (4.1)
Headache	5 (5.2)	2 (4.4)	3 (5.9)	4 (8.2)
Herpes simplex	5 (5.2)	3 (6.7)	2 (3.9)	2 (4.1)
Nausea	5 (5.2)	1 (2.2)	4 (7.8)	2 (4.1)

Discussion

- 本研究では主要評価項目を達成できなかった。
これはアニフロルマブBR群でのアニフロルマブ曝露量が最適ではなかったためと思われる。
- 臨床的に意味のある効果を得るためにはアニフロルマブIRが必要であった。
- TULIP-LN試験は、活動性ループス腎炎患者に対するアニフロルマブIRの有効性と安全性についてさらに評価を進めることを支持する結果であった。

Limitation

- Proof-of-concept, dose-finding studyで、患者数が少ない
- 治験薬の中止率が高かった。中止基準を満たしたあるいは制限されていた薬剤を使用した患者は、疾患活動性改善の有無に関わらず、non-responderとして分類されるため、中止は2値反応率 binary response ratesに影響を与えていた可能性もある。

結論

- アニフロルマブは主要評価項目を達成できなかったが、アニフロルマブIR群はプラセボよりも数値上は改善が見られた。