



Original Investigation | Rheumatology

Effect of Tacrolimus vs Intravenous Cyclophosphamide on Complete or Partial Response in Patients With Lupus Nephritis

A Randomized Clinical Trial

Zhaohui Zheng, MD; Haitao Zhang, MD; Xiaomei Peng, MD; Chun Zhang, MD, PhD; Changying Xing, MD; Gang Xu, MD; Ping Fu, MD; Zhaohui Ni, MD; Jianghua Chen, MD; Zhonggao Xu, MD; Ming-hui Zhao, MD; Shaomei Li, MD; Xiangyang Huang, MD; Lining Miao, MD; Xiaonong Chen, MD; Bicheng Liu, MD; Yongcheng He, MD; Jing Li, MSc; Lijun Liu, MD; Haishan Kadeerbai, MS; Zhangsuo Liu, MD; Zhihong Liu, MD

膠原病・リウマチ内科

ジャーナルクラブ

2022年6月14日 岡秀樹

背景

- Tacは、T細胞の活性化を阻害することにより自己抗体の産生を抑制し、長期的な腎臓障害を予防する。
- Tacは、免疫複合体の糸球体沈着の抑制とアクチン細胞骨格の安定化やポドサイトのアポトーシスの抑制など、ポドサイトに対する直接的な保護作用を有する。
- Tacは、GCsをsparingする可能性があり、GCsの副作用を軽減できる可能性がある。
- 日本のphase 3 studyで、28週間Tacで治療したLNは、疾患活動性指数の有意な低下あり。
- Tac + GCsでの初期寛解療法は、LNに対してIVCYと少なくとも同等の効果と忍容性を示した研究もある。

方法

デザイン

randomized, open-label, parallel-controlled, phase 3, noninferiority study

中国の35施設

2015年3月10日～2018年9月13日

対象

外来患者

18~60歳

$18.5 > \text{BMI} < 27$

6カ月以内に腎生検でLN(III, IV, V, III + IV, IV + V)が確定

1日蛋白尿が1.5g以上, or 血清Cre $\leq 260 \mu\text{mol/L}$

方法

除外基準

Class II or VI LN or with TMA
Treatment with immunosuppressants (e.g. MMF, ciclosporin, methotrexate, mechlorethamine, chlorambucil, tripterygium preparations, leflunomide) for >1 week within 30 days prior to enrollment
Treatment with tacrolimus (except for topical use) or cyclophosphamide treatment within 30 days prior to enrollment
Methylprednisolone pulse therapy or gamma globulin treatment or plasma exchange within 30 days prior to enrollment
History of allergy to tacrolimus, cyclophosphamide or methylprednisolone
Estimated maintenance dialysis >8 weeks or dialysis for >2 weeks prior to study entry
Previous or planned kidney transplantation
SCr $\geq 260 \mu\text{mol/L}$ (or $\geq 3 \text{ mg/dL}$)
Liver dysfunction (AST or ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$) or bilirubin $\geq 3 \times \text{ULN}$
Diabetes
History of gastrointestinal bleeding or pancreatitis within 3 months
Uncontrollable hyperkalemia after dietary therapy or reduction of potassium treatment ($>\text{ULN}$)
Lupus pneumonia or lung injury
Anemia (hemoglobin $< 7 \text{ g/dL}$) or bone marrow suppression (WBC $< 3.0 \times 10^9/\text{L}$, and/or neutrophils $< 1.5 \times 10^9/\text{L}$, and/or platelets $< 50 \times 10^9/\text{L}$) not secondary to SLE
Congenital heart disease, arrhythmia, heart failure and other serious cardiovascular diseases
Refractory hypertension (defined as blood pressure $> 180/110 \text{ mmHg}$ while taking three different types of antihypertensive drugs [including a diuretic])
Recurrent tumours within 5 years
Severe infection requiring intravenous antibiotics within 2 weeks prior to randomization
Active tuberculosis, hepatitis B or hepatitis C virus infection, or severe immunodeficiency diseases (including active CMV [positive CMV IgM antibody], or HIV infection)
Lupus encephalopathy or other life-threatening complications of SLE
Participation in any other clinical trials within 3 months before enrollment
Pregnant, lactating, or unwilling to take contraceptive measures
Any other patient considered not suitable to participate in this study by the investigator

Class II or Class VI

免疫抑制薬で1週間以上既に治療開始

Tac or IVCYでの治療歴がある

透析患者

血清Cre $> 260 \mu\text{mol/L}$, or 3 mg/dL

方法

ランダム化と治療

- Tac or IVCYを無作為に1:1に割り付け, 層別化はLN class別に行った.
- パルス 500mgを3日間, その後PSL 0.8 mg/kg/日(最大用量45 mg/日)で4週間, 2週間ごとに5 mg/日で20 mg/日まで, 次いで2週間ごとに2.5 mg/日で維持量10 mg/日まで減量, 24週間まで両群で維持した.
- Tacは4mg/日を2回で開始, 14日目以降はトラフを4~10ng/mLに維持するために投与量を調節.
- IVCYの投与開始量は0.75 g/m² とし, 4週間ごとに0.5~1.0 g/m² を目標に, 白血球数が2500~4000個以上になるように0.25g/m²で用量調整を行う.

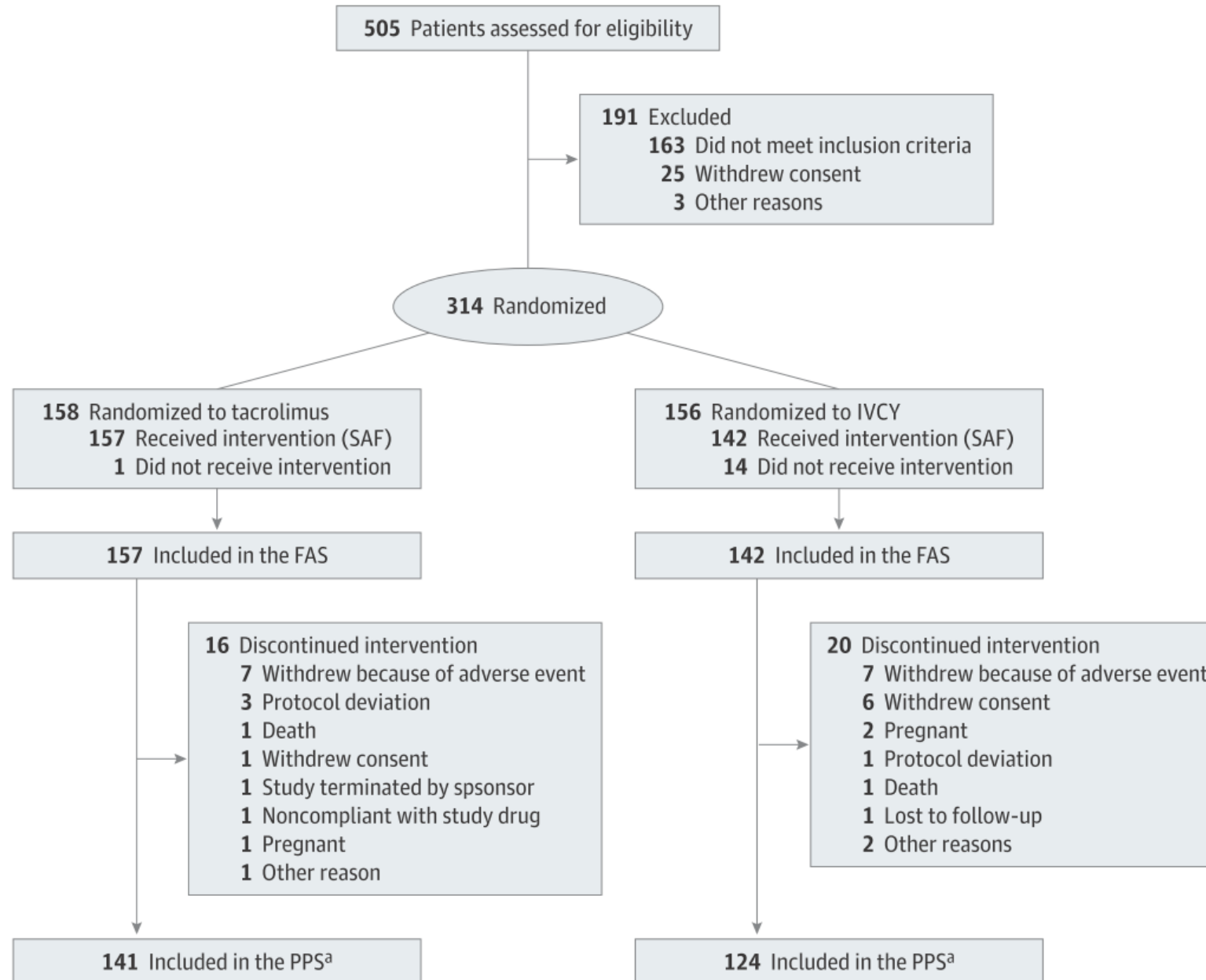
評価項目

- 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24週目の診察時に評価
- 主要評価項目は**24週目に奏効(完全または部分)を示した患者の割合**
- **完全**奏効は, 蛋白尿が0.5g未満/日, Alb > 3.5g/dL以上, 腎機能が安定(Crが基準範囲内またはベースラインから15%増加まで)と定義.
- **部分**奏効は, 3.5g > 蛋白尿でベースラインから50%以上減少, Alb > 3.0g/dL, 腎機能が安定していると定義.
- 副次評価項目は, SLEDAIスコア, 補体(C3,C4), dsDNA, 腎機能(24時間蛋白尿, Alb, Cr値, eGFR)を評価した.

統計

- LNに対するTacの第3相試験の結果で、奏効率はPBO群2.9%, Tac群46.4%に基づいてサンプルサイズは計算した. TacはIVCYと同等の効果(治療効果43.5%)と仮定し, 非劣性マージンを15%とした.
- これまでの研究で, Tac or IVCYの初回治療のLNの奏効率は70~100%.
- 非劣性を示す検出力は, 1群あたり125例で80%と推定され, 15%の減少を考慮して294をサンプルサイズとした. 有効性は, 修正intention-to-treatに従って評価された.
- 完全解析セット(full analysis set: FAS) には, 有効性データのある患者をすべて含めたが, FASの使用は非劣性試験で有利となる傾向のため, 有効性の評価は, FASのうち, 少なくとも12週間の追跡期間があり, 服薬を厳守し, プロトコル逸脱がなかった患者からなるPPS(プロトコル・セット)で行った.
- 有効性の解析にはCochran-Mantel-Haenszel検定を使用.
- 主要評価項目は, TacとIVCYの奏効率の差の95%CI下限が-15%以上であれば非劣性が成立する.
- 検定は両側で行い, 有意水準は0.05

結果



結果

Table 1. Patient Demographics and Baseline Clinical Characteristics in the Full Analysis Set

Parameter	Participants by treatment group, mean (SD)		
	Tacrolimus (n = 157)	IVCY (n = 142)	Total (N = 299)
Age, y	34.3 (9.6)	34.1 (9.4)	34.2 (9.5)
Female, No. (%)	138 (87.9)	124 (87.3)	262 (87.6)
Male, No. (%)	19 (12.1)	18 (12.7)	37 (12.4)
BSA, m ²	1.6 (0.1)	1.6 (0.1)	1.6 (0.1)
BMI	22.3 (2.5)	22.5 (2.4)	22.4 (2.5)
Duration of LN, mean (SD) [range] y	1.4 (3.3) [0.0-17.8]	1.5 (4.0) [0.1-25.2]	1.4 (3.7) [0.0-25.2]
Pathological type, No. (%)			
III	8 (5.1)	8 (5.6)	16 (5.4)
IV	64 (40.8)	58 (40.8)	122 (40.8)
V	22 (14.0)	20 (14.1)	42 (14.0)
III+V	17 (10.8)	17 (12.0)	34 (11.4)
IV+V	46 (29.3)	39 (27.5)	85 (28.4)
SLEDAI score	11.9 (5.6)	12.6 (5.1)	12.3 (5.3)
ESR, mm/h	36.3 (28.0)	33.3 (25.0)	34.8 (26.6)
Anti-dsDNA antibody positive, No. (%)	84 (53.5)	91 (64.1)	175 (58.5)
Anti-dsDNA antibody, IU/mL	275.0 (467.6)	288.3 (358.4)	281.3 (424.0)
C3, g/L	0.62 (0.30)	0.60 (0.25)	0.61 (0.28)
C4, g/L	0.12 (0.07)	0.11 (0.06)	0.11 (0.07)
Kidney biopsy activity index score ^a	7.8 (3.9)	7.6 (3.8)	7.7 (3.9)
Kidney biopsy chronicity index score ^b	2.5 (1.3)	2.5 (1.3)	2.5 (1.3)
24-hour urine protein, mg	5805.7 (3538.3)	5347.9 (3441.5)	5588.3 (3494.3)
Serum albumin, g/dL	2.3 (0.7)	2.4 (0.7)	2.4 (0.7)
SCr, μmol/L	75.8 (39.2)	70.8 (35.0)	73.4 (37.3)
SCr >132.6 μmol/L, No. (%)	13 (8.3)	9 (6.3)	22 (7.4)
eGFR, mL/min/1.73 m ²	99.4 (33.4)	103.4 (30.6)	101.3 (32.1)
eGFR <60 mL/min/1.73 m ² , No. (%)	25 (15.9)	16 (11.3)	41 (13.7)
Concomitant ACEi/ARB use, No. (%)			
ACEi	19 (12.1)	16 (11.3)	35 (11.7)
ARB	55 (35.0)	52 (36.6)	107 (35.8)

LN罹病期間： 1.4年

Pure V: 14% vs 14%

SLEDAI： 11 vs 12

畜尿： 5.8g vs 5.3g

試験中止は,有害事象(各群7例),
同意撤回(Tac群1例, IVCY群6例)

結果

Parameter	Treatment group, mean±SD	
	Tacrolimus (n=157)	IVCY (n=142)
Study drug		
Dosing compliance, %	98.8±4.7	98.6±4.6
Duration, days	159.6±33.6	153.5±40.8
Total dose	774.8±287.2 mg	5.6±1.8 g
Dose	4.8±1.4 mg/day	0.64±0.10 g/m ² /4 weeks
Overall average blood concentration	5.3±2.0 ng/mL	-
Prednisone		
Duration, days	160.3±33.7	152.5±45.4
Total dose, mg	3915.2±755.2	3755.7±1074.5
Daily dose, mg	25.4±5.1	26.4±6.1
Methylprednisolone		
Duration, days	3.4±2.9	5.0±12.2
Total dose, g	1.6±1.2	1.5±0.1

治療コンプライアンス 98%

IVCY 5.6g

Tac 5.3 ng/ml

PSLの1日投与量, 総投与量,
2群間で顕著な差はない

結果

TacはIVCYに対して非劣性

Primary outcome

Table 2. Response Rate at Week 24 in the Per-Protocol Set

Parameter	Participants by treatment group, No. (%)		% Difference between tacrolimus and IVCY groups, (95% CI)
	Tacrolimus (n = 141)	IVCY (n = 124)	
Complete response	70 (49.6)	45 (36.3)	NA
Partial response	47 (33.3)	48 (38.7)	NA
Response rate	117 (83.0)	93 (75.0)	7.1 (-2.7 to 16.9)

Response rate: Tac群 **83.0%** vs IVCY群 **75.0%**

群間差：7.1%，95%CI：-2.7~16.9，> -15%

結果

Full analysis setとper protocol
解析で行っても非劣性

Parameter	Treatment group, n (%)		% difference (95% CI) tacrolimus–IVCY
	Tacrolimus	IVCY	
FAS, LOCF			
n	157	142	
Complete response	72 (45.9)	47 (33.1)	
Partial response	50 (31.8)	48 (33.8)	
Response rate	122 (77.7)	95 (66.9)	10.7 (0.5, 20.6)
PPS, completed week 24 response assessment			
n	141	124	
Complete response	70 (49.6)	45 (36.3)	
Partial response	47 (33.3)	45 (36.3)	
Response rate	117 (83.0)	90 (72.6)	9.6 (−0.5, 19.5)
FAS, completed week 24 response assessment			
n	157	142	
Complete response	72 (45.9)	47 (33.1)	
Partial response	48 (30.6)	45 (31.7)	
Response rate	120 (76.4)	92 (64.8)	11.5 (1.2, 21.6)

Response rate (PPS)

Tac 83% vs IVCY 72%

群間差 9.6% 95%CI -0.5~19.5

結果

eTable 5. Subgroup Analyses: Response Rate by Different Pathological Types of LN at Week 24 (PPS; LOCF).

Pathological type	Treatment group, n (%)		% difference (95% CI) tacrolimus–IVCY
	Tacrolimus (n=141)	IVCY (n=124)	
Type III			
Complete response	5/8 (62.5)	3/7 (42.9)	
Partial response	3/8 (37.5)	3/7 (42.9)	
Response rate	8/8 (100.0)	6/7 (85.7)	–
Type IV			
Complete response	36/59 (61.0)	22/48 (45.8)	
Partial response	18/59 (30.5)	18/48 (37.5)	
Response rate	54/59 (91.5)	40/48 (83.3)	8.2 (–4.5, 22.0)
Type V			
Complete response	7/19 (36.8)	3/18 (16.7)	
Partial response	6/19 (31.6)	5/18 (27.8)	
Response rate	13/19 (68.4)	8/18 (44.4)	24.0 (–7.3, 49.6)
Type III+V			
Complete response	1/14 (7.1)	4/15 (26.7)	
Partial response	9/14 (64.3)	4/15 (26.7)	
Response rate	10/14 (71.4)	8/15 (53.3)	18.1 (–15.9, 46.8)
Type IV+V			
Complete response	21/41 (51.2)	13/36 (36.1)	
Partial response	11/41 (26.8)	18/36 (50.0)	
Response rate	32/41 (78.0)	31/36 (86.1)	–8.1 (–24.8, 9.7)

IVCY, intravenous cyclophosphamide; LN, lupus nephritis; LOCF, last observation carried forward; PPS, per-protocol set.

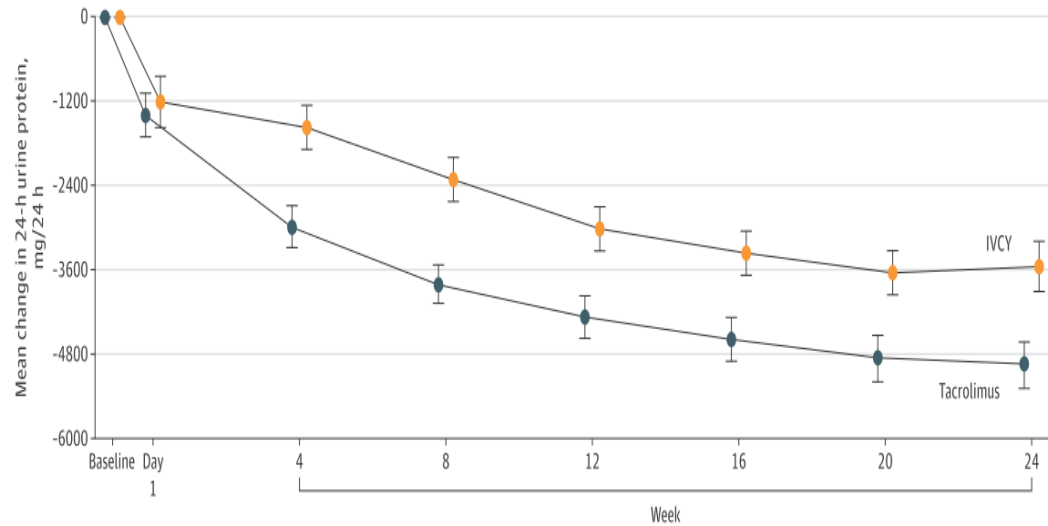
Class V : Tac 68% vs IVCY 44%
群間差 24% (–7.3~49.6)

Class IV+V は非劣性証明できず

結果

蛋白尿はTac群で有意に改善

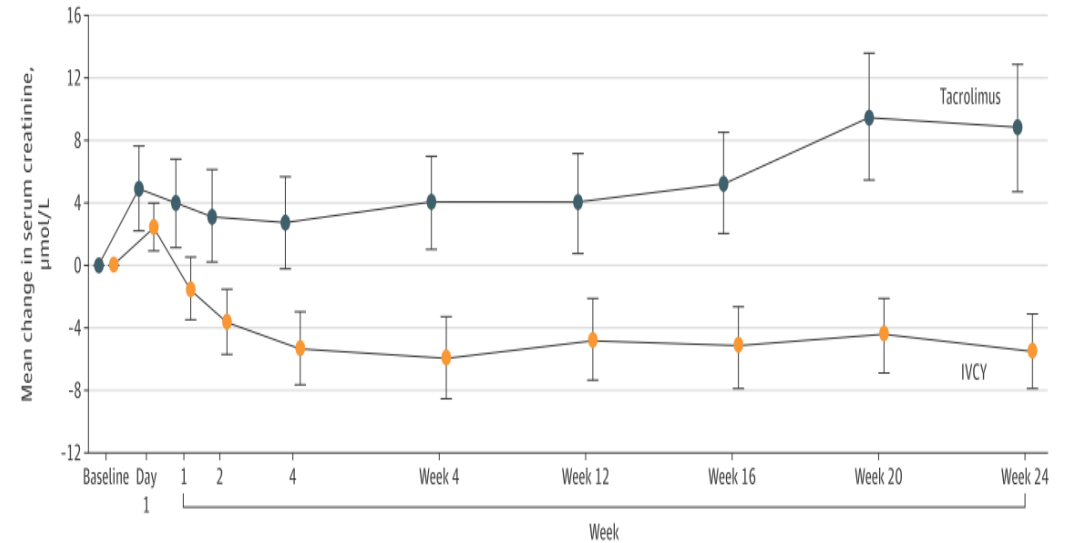
A 24-h Urine protein



24週目の蛋白尿のベースからの変化

Tac群 -4534.8mg vs IVCY群 -3632.5mg
(差 -902.3mg ; 95%CI, -1382.2~-422.3mg ;
P<.001)

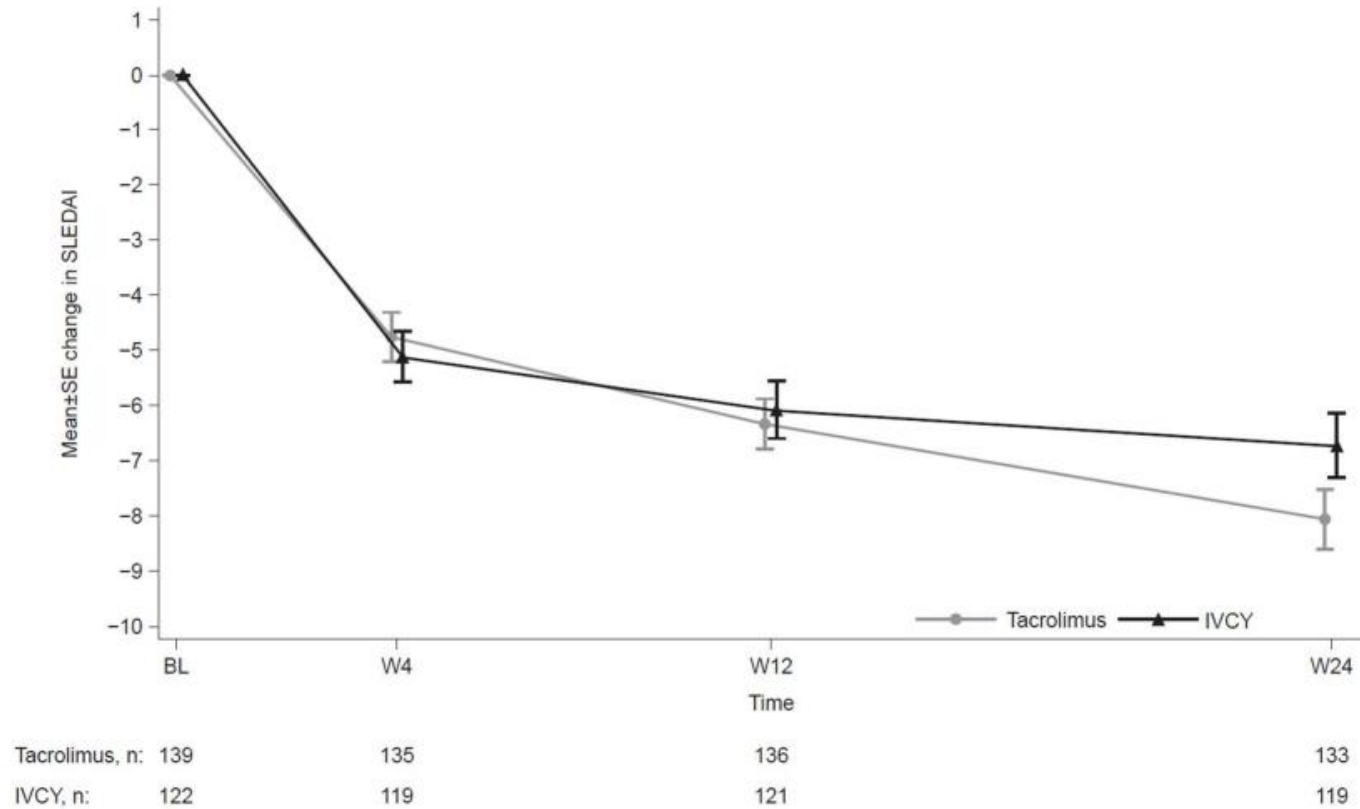
C Serum creatinine



CreはTac群で上昇しやすい。(基準値内)

Tac 10.2 μmol/L vs IVCY -5.6 μmol/L
(差 15.9 μmol/L, 95%CI 6.725.1 μmol/L,
P < .001)

結果



- 12週目のSLEDAIスコアの最小二乗平均(LMS)変化
Tac -6.7 vs IVCY -5.7だった (LSM差 -1.0 ; 95%CI、 -1.8~-0.1 ; P = 0.02)
- 24週目のSLEDAIスコアのLSM変化
Tac -8.6 vs IVCY -6.4 (LSM差 -2.2 ; 95%CI -3.1~-1.3 ; P < 0.001)

結果

有害事象の70%以上は軽症~中等症

Any serious TEAE	29 (18.5)	35 (24.6)
Any serious TEAE related to study drug	18 (11.5)	30 (21.1)
Serious study drug-related TEAEs reported by >1 patient in either group ^b		
Infections and infestations		
Any	14 (8.9)	23 (16.2)
Lung infection	5 (3.2)	10 (7.0)
Upper respiratory tract infection	3 (1.9)	4 (2.8)
Pneumonia	2 (1.3)	2 (1.4)
Bronchitis	2 (1.3)	1 (0.7)
Pulmonary tuberculosis	0	2 (1.4)
Blood and lymphatic system disorders		
Any	0	4 (2.8)
Granulocytopenia	0	2 (1.4)
Gastrointestinal disorders	1 (0.6)	2 (1.4)
General disorders and administration site conditions		
Any	0	2 (1.4)
Pyrexia	0	2 (1.4)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	2 (1.3)	0
Any TEAE leading to early withdrawal	19 (12.1)	16 (11.3)
TEAE related to study drug leading to early withdrawal	16 (10.2)	13 (9.2)
Any serious TEAE leading to early withdrawal	11 (7.0)	9 (6.3)
Any serious TEAE related to study drug leading to early withdrawal	9 (5.7)	7 (4.9)
Any TEAE leading to death	1 (0.6)	1 (0.7)

重篤な有害事象

TacはIVCYより少ない

Tac群18例(11.5%), IVCY群30例(21.1%)

多くは肺炎とURI

死亡は2例(Tac群 VZV, IVCY群 sepsis)

限界

- オープンラベル試験で, 追跡期間24週と短い
- 一部のclassは症例数が少ない
- アジア人(中国)しかいない

- LN以外の活動性がわからない
- IVCYの投与量がEuro-lupus regimen(500mg/body)ではない
- ステロイドの減量スピードが遅い
- Primary outcomeを6か月後のcomplete response rateで評価していない