

Arthritis & Rheumatology

Vol. 76, No. 1, January 2024, pp 59–67

DOI 10.1002/art.42657

© 2023 The Authors. *Arthritis & Rheumatology* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Rheumatology

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial](#) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial

膠原病 Journal Club 2024年1月23日 志水 隼人

ボクロスポリン

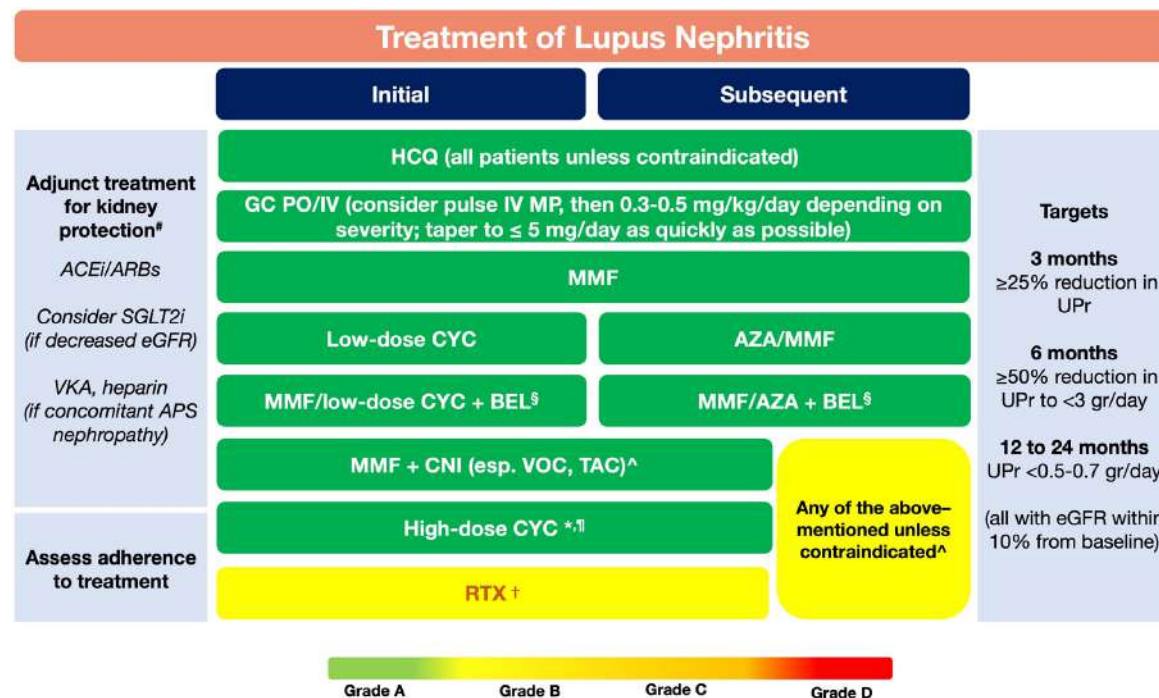
- 新規のカルシニューリン阻害薬
- 薬剤濃度モニタリング不要
- 血圧, 血糖値, 脂質, 電解質への影響少



【医療関連事業】申請についてのお知らせ

ループス腎炎治療薬「ボクロスポリン」の国内製造販売承認申請について

大塚製薬株式会社(本社:東京都、代表取締役社長:井上眞、以下「大塚製薬」)は、本日、経口免疫抑制剤「ボクロスポリン(一般名)」について、「ループス腎炎」の適応で、日本国内での製造販売承認申請を行いましたので、お知らせします。



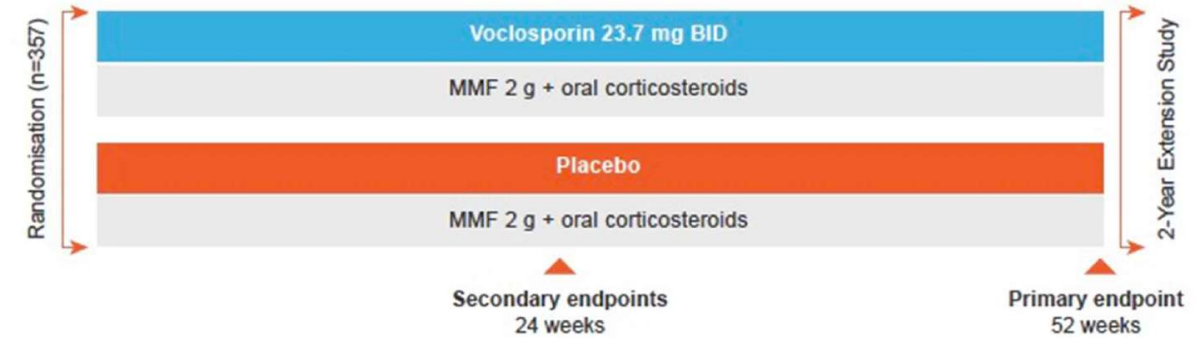
Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial



27か国142施設で実施された
第三相二重盲検ランダム化比較試験

Brad H Rovin, Y K Onno Teng, Ellen M Ginzler, Cristina Arriens, Dawn J Caster, Juanita Romero-Diaz, Keisha Gibson, Joshua Kaplan, Laura Lisk, Sandra Navarra, Samir V Parikh, Simrat Randhawa, Neil Solomons, Robert B Huizinga

Lancet 2021;397:2070-2080.



P

腎生検でLN class III, IV or V (V単独あるいは併存) と診断された患者

I

PSL + MMF 2 g + Voclosporin

C

PSL + MMF 2 g + PBO

O

主要評価項目：52週時点での
Complete renal response

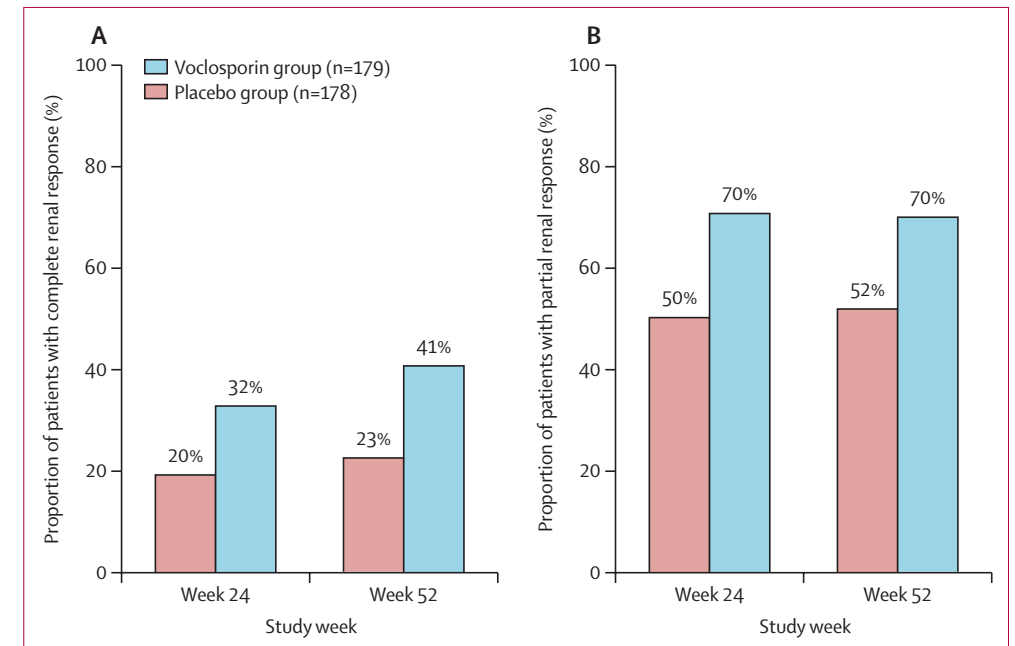


Figure 2: Complete and partial renal response endpoints (intention-to-treat population)

主な適格基準

- ACR1997のSLE分類基準を満たしている18-75歳のSLE患者
- 以下のように定義された活動性腎炎の所見を満たす
 - スクリーニング2年以内に腎生検でClass III, IV, V LNと診断され、直近6か月以内にUPCRの2倍以上の増加、あるいはClass III/IVであればUPCR \geq 1.5 mg/mg、Class VであればUPCR \geq 2 mg/mgを満たす
 - スクリーニング6か月以内に腎生検でClass III, IV LNと診断され、スクリーニング時点でUPCR \geq 1.5 mg/mgを満たす
 - スクリーニング6か月以内に腎生検でClass V LNと診断され、スクリーニング時点でUPCR \geq 2 mg/mgを満たす

主な除外基準

- スクリーニングの時点で $eGFR \leq 45$ L/min/1.73m²
- 腎代替療法を要している、あるいは試験期間中に要することが予測される患者
- 腎移植後あるいは試験期間中に予定されている患者
- スクリーニング5年以内の悪性腫瘍の既往
- 重度の心血管疾患（うっ血性心不全、不整脈、先天性QT延長含む）
- スクリーニング時点で、 $QTcF > 480$ msec
- 肝障害
- COPD
- SLEに関連のない骨髄不全

アウトカム (AURORA 1)

- 主要評価項目

52週時点でのComplete renal response (CRR) 達成

CRR：以下の全てを満たすものと定義

- 1) UPCR \leq 0.5 mg/mg
- 2) eGFR \geq 60 mL/min/1.73m² or ベースラインeGFRから>20%の低下なし
- 3) LNに対するレスキュー治療なし
- 4) 44-52週の間で、PSL>10mg/日 連続3日間あるいは計7日間以上の使用なし

アウトカム (AURORA 1)

- 主な副次評価項目

- UP_{CR} ≤ 0.5 mg/mgまでの期間
- 24週および52週時点でのPartial renal response (PRR)
- ベースラインからUP_{CR}が50%減少するまでの期間
- 24週時点でのCRR達成

PRR：ベースラインからUP_{CR}が50%減少したものと定義

治療スケジュール

	Patients <45 kg	Patients ≥45 kg	In Case of Prior IV Steroids During Screening (pre-randomisation)
Weeks 1-2*	0.25 g (IV)	0.5 g (IV)	1 g minus prior IV steroids mg or 0.5 g minus prior IV steroids mg for patients who weigh <45 kg‡
Days 1-2†			
Days 3-13	20 mg (oral)	25 mg (oral)	
Week 2 (Day 14)	15 mg (oral)	20 mg (oral)	
Week 4 (Day 28)	10 mg (oral)	15 mg (oral)	
Week 6 (Day 42)	10 mg (oral)	10 mg (oral)	
Week 8 (Day 56)	5 mg (oral)	5 mg (oral)	
Week 12 (Day 84)	5 mg (oral)	5 mg (oral)	
Week 16 (Day 112)	2.5 mg (oral)	2.5 mg (oral)	

*Day 0-13: Oral steroids dosed according to patient weight and then tapered beginning at Day 14.

†Oral corticosteroids were to be commenced on Days 1 or 2 if corticosteroids were administered during screening.

‡It was recognised that dosing with IV methylprednisolone may not be in the patient's best interest if they had already received therapy within the 3 months prior to screening. In this case, the Investigator was permitted to omit the administration of further IV methylprednisolone after discussion with the Medical Monitor.

Notes: Oral prednisone taper should have been done within ±3 days of specified timeframe. When clinically indicated, patients were allowed to be completely titrated off of oral corticosteroids.

IV, Intravenous; MMF, mycophenolate mofetil.

以降のGCは担当医師の判断で調整

本試験からMMFを開始した患者は、最初の1週間は1g, day 8から2gへ増量

結果 (AURORA 1)

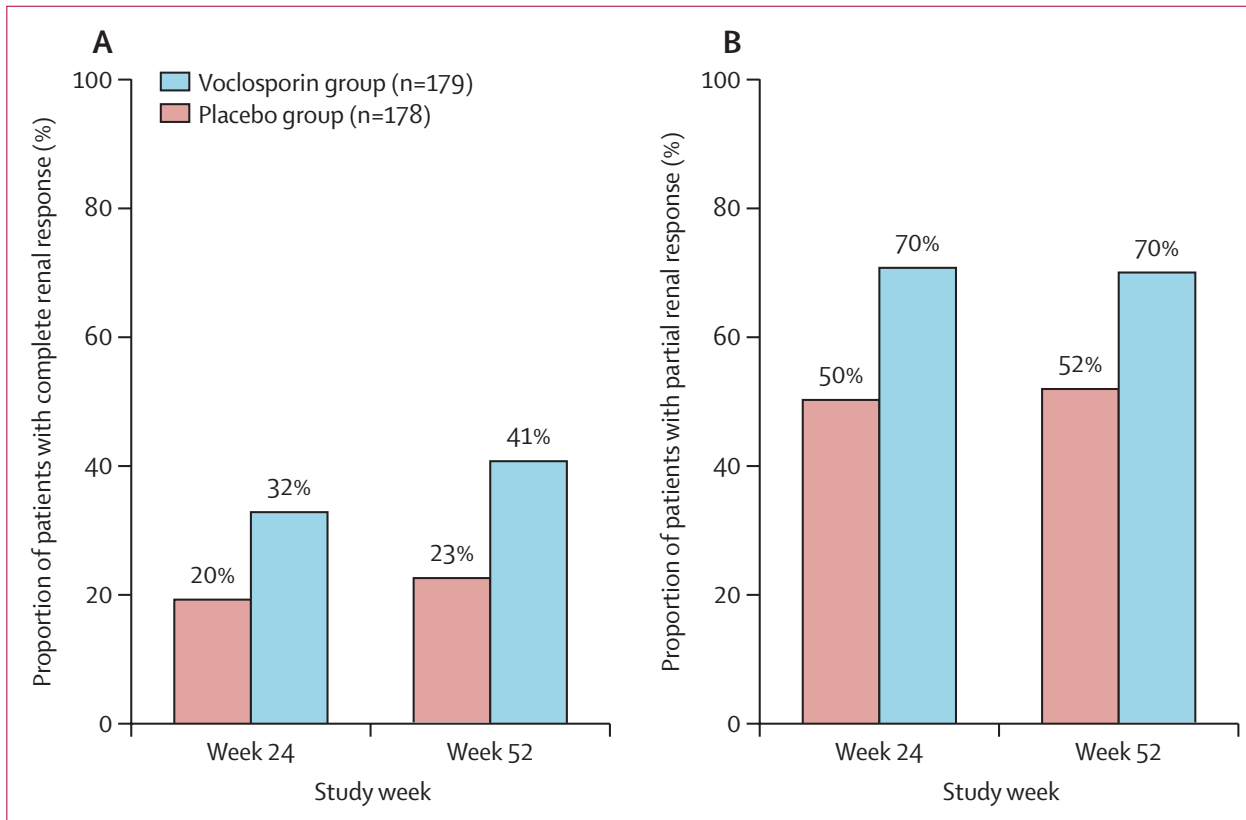


Figure 2: Complete and partial renal response endpoints (intention-to-treat population)

	Voclosporin group (n=179)	Placebo group (n=178)	OR or HR (95% CI)	p value
Primary endpoint*				
Complete renal response at 52 weeks	73 (41%)	40 (23%)	OR 2.65 (1.64-4.27)	<0.0001
Secondary endpoints				
Complete renal response at 24 weeks	58 (32%)	35 (20%)	OR 2.23 (1.34-3.72)	0.002
Partial renal response at 24 weeks	126 (70%)	89 (50%)	OR 2.43 (1.56-3.79)	<0.001
Partial renal response at 52 weeks	125 (70%)	92 (52%)	OR 2.26 (1.45-3.51)	<0.001
Time to UPCR ≤ 0.5 mg/mg, days	169 (141-214)	372 (295-NC)	HR 2.02 (1.51-2.70)	<0.001
Time to 50% reduction in UPCR, days	29 (29-32)	63 (57-87)	HR 2.05 (1.62-2.60)	<0.001

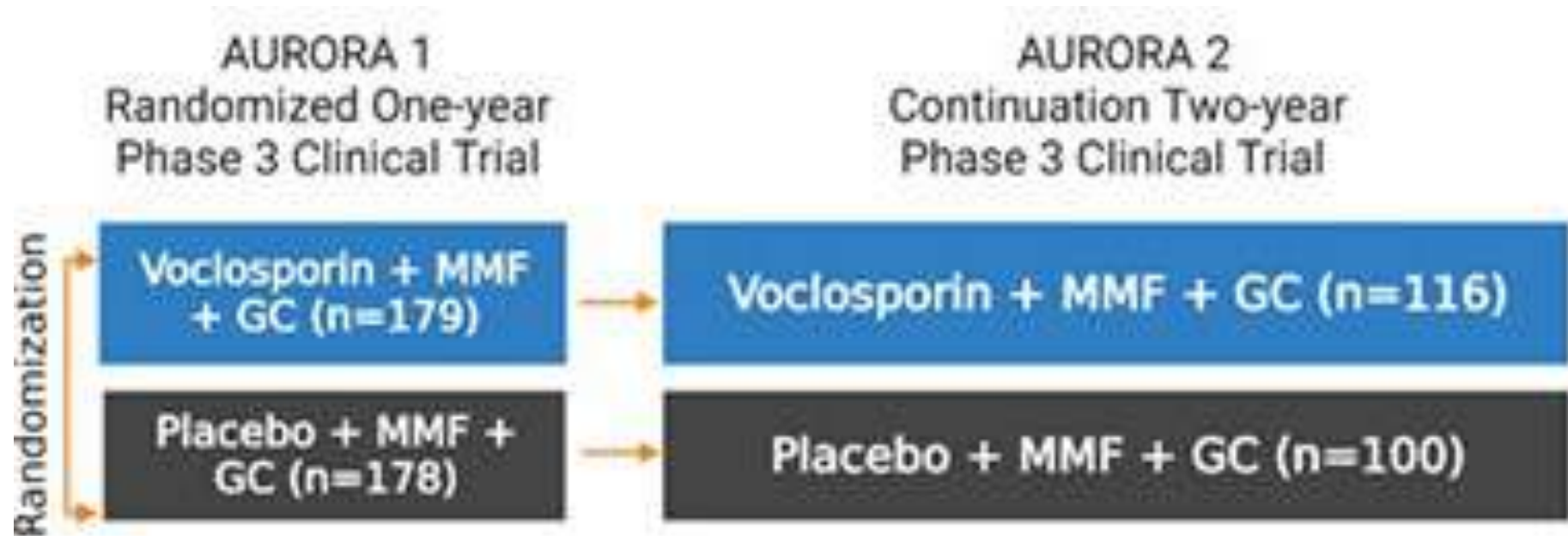
Data are n (%) or median (95% CI), unless otherwise specified. OR=odds ratio. HR=hazard ratio. UPCR=urine protein creatinine ratio. NC=non-calculable. *The model is based on a logistic regression with terms for treatment, baseline UPCR, biopsy class, mycophenolate mofetil use at baseline, and region.

Table 2: Summary of complete and partial renal responses at weeks 24 and 52 (intention-to-treat population)

AURORA 2の目的

AURORA 1を完遂したLN患者における、
VOCの長期安全性、忍容性、有効性を評価する

方法



- AURORA 1で割り付けられた治療を継続
- 担当医師の判断で、用量調節可
- eGFRが30%を超えて低下、許容できない血圧上昇 → 試験薬の中断または減量
- フォローは試験薬終了後4週まで行った (計37か月間)

アウトカム

- 安全性は有害事象の発生で評価
- 有効性はCRR, PRR, good renal outcome, 腎/非腎性の再燃, UPCR/eGFR/Crの変化で評価

Good renal outcome :

十分な治療反応 (UPCR \leq 0.7 mg/mgの維持) とrenal flareなし、と定義

結果

Patient characteristics	Voclosporin (n = 116)	Control (n = 100)
Age, mean ± SD, years	32.3 ± 10.3	35.4 ± 11.6
Sex, n (%)		
Female	105 (90.5)	88 (88.0)
Male	11 (9.5)	12 (12.0)
Race, n (%)		
White	44 (37.9)	40 (40.0)
Asian	30 (25.9)	30 (30.0)
Black	18 (15.5)	7 (7.0)
Other	24 (20.7)	23 (23.0)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	39 (33.6)	33 (33.0)
Non-Hispanic or non-Latino	77 (66.4)	67 (67.0)
Region, n (%)		
North America	15 (12.9)	9 (9.0)
Latin America	34 (29.3)	27 (27.0)
Europe and South Africa	38 (32.8)	37 (37.0)
Asia-Pacific	29 (25.0)	27 (27.0)
Biopsy class, n (%)		
Class III	14 (12.1)	21 (21.0)
Class IV	64 (55.2)	37 (37.0)
Class V	17 (14.7)	14 (14.0)
Mixed Class V and III/IV	21 (18.1)	28 (28.0)
Biopsy within 6 months of AURORA 1 screening, n (%)	100 (86.2)	90 (90.0)
Corrected eGFR, mean ± SD, mL/min/1.73 m ²	79.0 ± 15.1	78.7 ± 16.6
UPCR, mean ± SD, mg/mg	3.94 ± 2.6	3.87 ± 2.5
Time since initial LN diagnosis, mean ± SD, years	4.8 ± 5.3	5.0 ± 5.2
Time since initial SLE diagnosis, mean ± SD, years	6.6 ± 6.7	7.3 ± 6.9

患者背景

- AURORA 1開始直前の情報
- 平均年齢 30歳くらい
- アジア人 26-30%
- VOC群で黒人が多い
- それ以外の背景は同等

グルココルチコイド用量

	Voclosporin	Control
Month 12, n (%)	n=116/116 (100)	n=100/100 (100.0)
>2.5 mg/day	14 (12.1)	15 (15.0)
≤2.5 mg/day	102 (87.9)	85 (85.0)
Month 24, n (%)	n=111/116 (95.7)	n=88/100 (88.0)
>2.5 mg/day	22 (19.8)	14 (15.9)
≤2.5 mg/day	89 (80.2)	74 (84.1)
Month 36, n (%)	n=101/116 (87.1)	n=85/100 (85.0)
>2.5 mg/day	24 (23.8)	19 (22.4)
≤2.5 mg/day	77 (76.2)	66 (77.6)

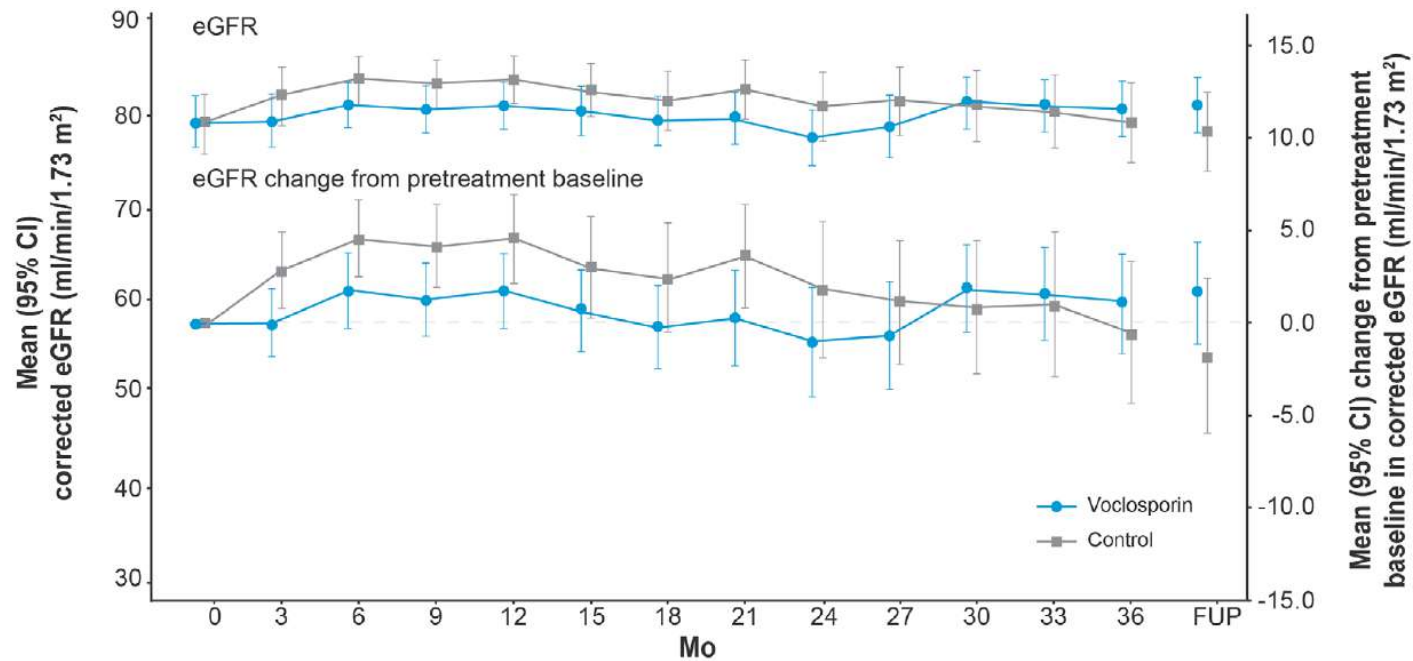
VOC用量

	Voclosporin n=116, n (%)	Control n=100, n (%)
Final dose in AURORA 1		
0 capsule / 0 mg BID*	0 (0.0)	1 (1.0)
1 capsule / 7.9 mg BID	14 (12.1)	3 (3.0)
2 capsules / 15.8 mg BID	11 (9.5)	6 (6.0)
3 capsules / 23.7 mg	91 (78.4)	90 (90.0)
Final dose in AURORA 2		
0 capsule / 0 mg BID**	24 (20.7)	27 (27.0)
1 capsule / 7.9 mg BID	17 (14.7)	2 (2.0)
2 capsules / 15.8 mg BID	18 (15.5)	7 (7.0)
3 capsules / 23.7 mg	57 (49.1)	64 (64.0)
Overall		
Mean (SD) daily dose, mg	40.6 (9.7)	44.8 (5.7)

Table 2. Adverse events by year of study*

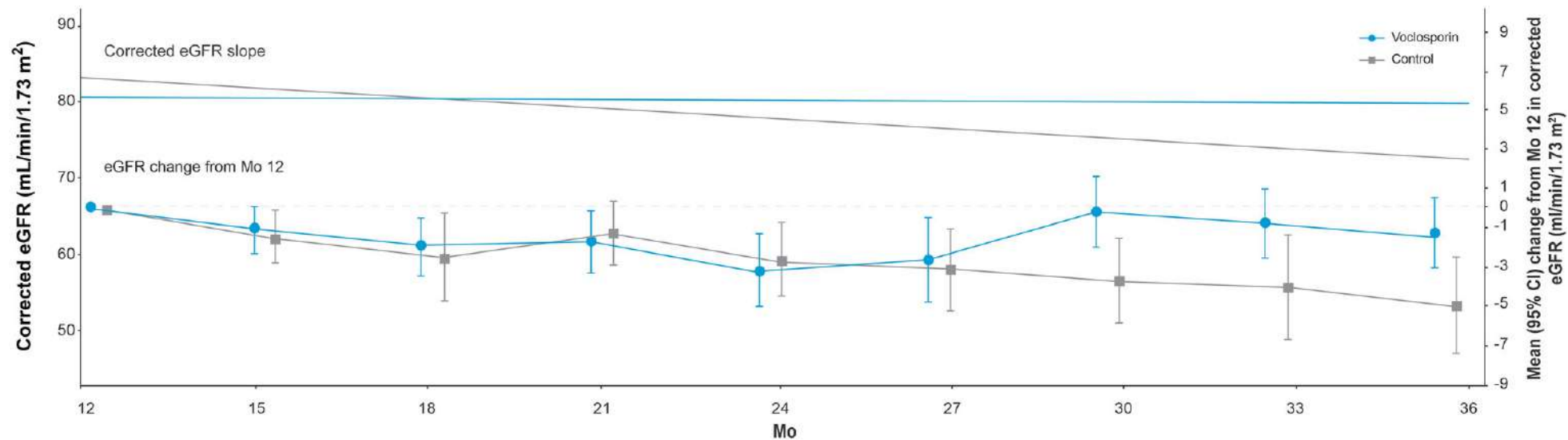
Adverse events	Voclosporin (n = 116)					Control (n = 100)				
	Year 1 (n = 116)	Year 2 (n = 116)	Year 3 (n = 103)	Overall three-year treatment period (n = 116)	AURORA 2 only (n = 116)	Year 1 (n = 100)	Year 2 (n = 100)	Year 3 (n = 85)	Over all three-year treatment period (n = 100)	AURORA 2 only (n = 100)
AE, n (%)	103 (88.8)	85 (73.3)	67 (65.0)	107 (92.2)	100 (86.2)	84 (84.0)	66 (66.0)	46 (54.1)	95 (95.0)	80 (80.0)
Treatment-related AE, n (%)	47 (40.5)	21 (18.1)	9 (8.7)	58 (50.0)	28 (24.1)	20 (20.0)	18 (18.0)	8 (9.4)	31 (31.0)	21 (21.0)
SAE, n (%)	13 (11.2)	13 (11.2)	8 (7.8)	31 (26.7)	21 (18.1)	13 (13.0)	18 (18.0)	8 (9.4)	28 (28.0)	23 (23.0)
Treatment-related SAE, n (%)	4 (3.4)	1 (0.9)	0	5 (4.3)	1 (0.9)	2 (2.0)	2 (2.0)	0	4 (4.0)	2 (2.0)
AEs by SOC (reported in ≥15% of patients in either group)										
Infections and infestations, n (%)	70 (60.3)	45 (38.8)	35 (34.0)	81 (69.8)	57 (49.1)	60 (60.0)	30 (30.0)	21 (24.7)	72 (72.0)	43 (43.0)
Gastrointestinal disorders, n (%)	51 (44.0)	21 (18.1)	13 (12.6)	56 (48.3)	28 (24.1)	29 (29.0)	11 (11.0)	7 (8.2)	36 (36.0)	15 (15.0)
Musculoskeletal connective tissue disorders, n (%)	26 (22.4)	18 (15.5)	13 (12.6)	41 (35.3)	27 (23.3)	27 (27.0)	13 (13.0)	10 (11.8)	40 (40.0)	23 (23.0)
Investigations, n (%) [†]	30 (25.9)	19 (16.4)	8 (7.8)	43 (37.1)	24 (20.7)	16 (16.0)	11 (11.0)	5 (5.9)	29 (29.0)	16 (16.0)
Nervous system disorders, n (%)	33 (28.4)	11 (9.5)	5 (4.9)	40 (34.5)	14 (12.1)	13 (13.0)	6 (6.0)	3 (3.5)	17 (17.0)	8 (8.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders, n (%)	26 (22.4)	13 (11.2)	12 (11.7)	38 (32.8)	21 (18.1)	16 (16.0)	6 (6.0)	4 (4.7)	20 (20.0)	9 (9.0)
Blood and lymphatic system disorders, n (%)	23 (19.8)	6 (5.2)	12 (11.7)	31 (26.7)	16 (13.8)	16 (16.0)	5 (5.0)	5 (5.9)	22 (22.0)	9 (9.0)
Vascular disorders, n (%)	25 (21.6)	7 (6.0)	3 (2.9)	31 (26.7)	10 (8.6)	12 (12.0)	8 (8.0)	5 (5.9)	24 (24.0)	13 (13.0)
General disorders and administration site conditions, n (%)	19 (16.4)	11 (9.5)	7 (6.8)	29 (25.0)	14 (12.1)	19 (19.0)	4 (4.0)	8 (9.4)	24 (24.0)	13 (13.0)
Renal and urinary disorders, n (%)	11 (9.5)	13 (11.2)	9 (8.7)	27 (23.3)	21 (18.1)	8 (8.0)	6 (6.0)	5 (5.9)	15 (15.0)	10 (10.0)
Metabolism and nutrition disorders, n (%)	11 (9.5)	4 (3.4)	7 (6.8)	20 (17.2)	12 (10.3)	19 (19.0)	6 (6.0)	1 (1.2)	22 (22.0)	8 (8.0)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders, n (%)	14 (12.1)	7 (6.0)	3 (2.9)	19 (16.4)	9 (7.8)	8 (8.0)	5 (5.0)	1 (1.2)	13 (13.0)	6 (6.0)
Injury, poisoning and procedural complications, n (%)	10 (8.6)	7 (6.0)	10 (9.7)	18 (15.5)	15 (12.9)	8 (8.0)	9 (9.0)	1 (1.2)	13 (13.0)	9 (9.0)

- VOCの新規あるいは予期せぬ安全性の懸念はなかった
- 有害事象プロファイルはAURORA 1と同様で、経時的に頻度は低下した
- 有害事象としてのeGFR低下：VOC群 12名(10.3%), 対照群 5名 (5%)
- 高血圧：VOC群 10名(8.6%), 対照群 7名 (7%)

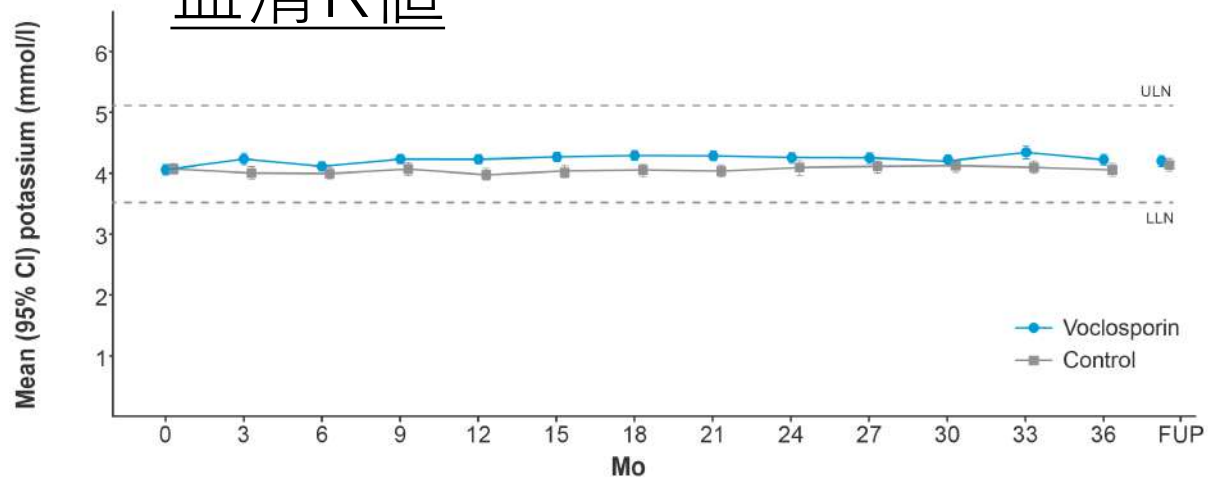


eGFR

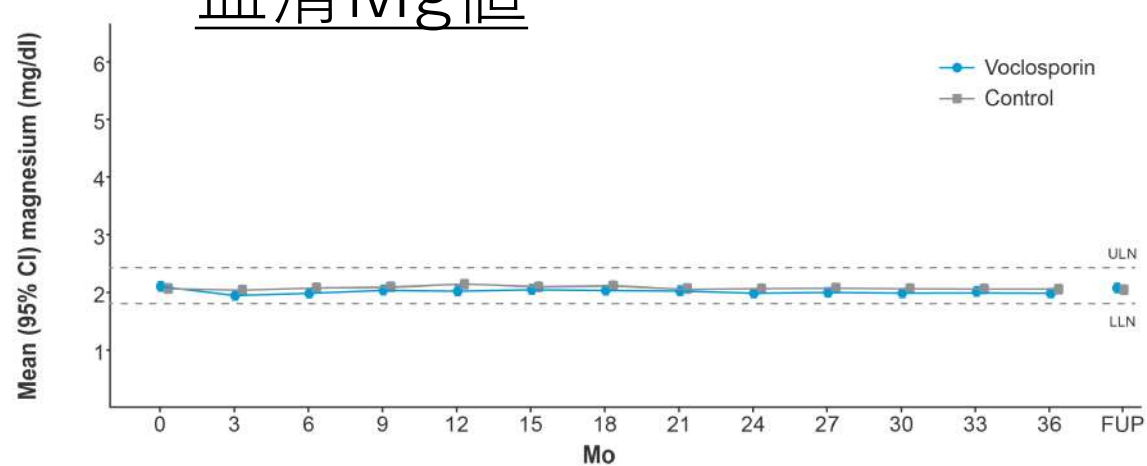
平均のeGFRは基準範囲内で安定し、有意差なし



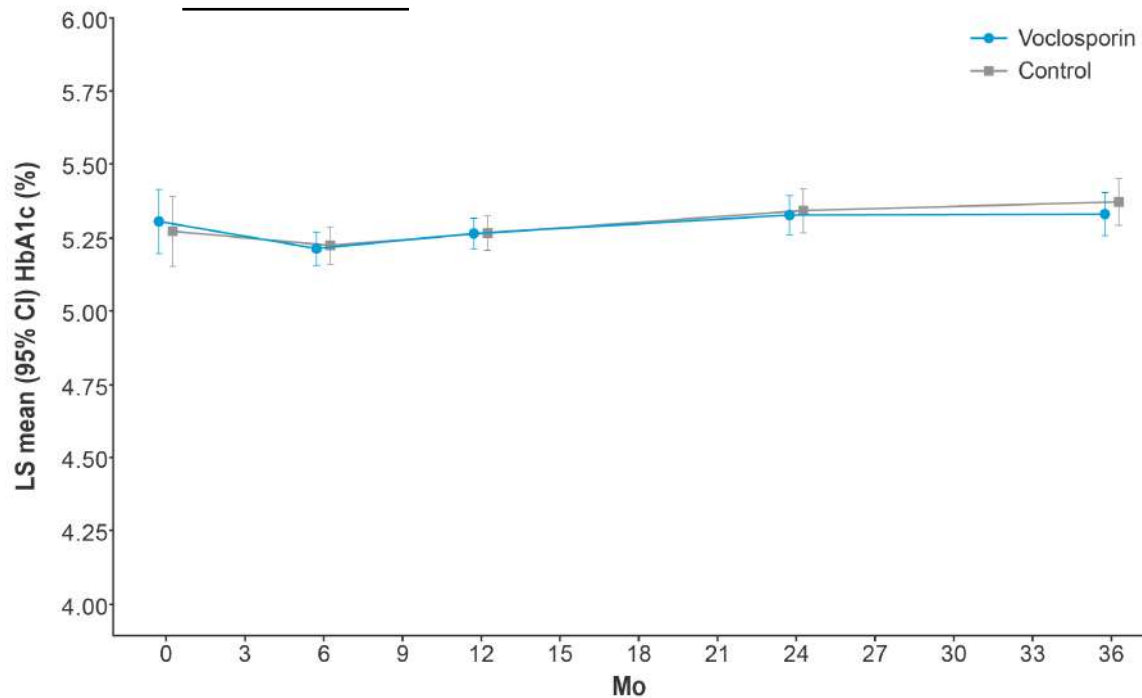
血清K值



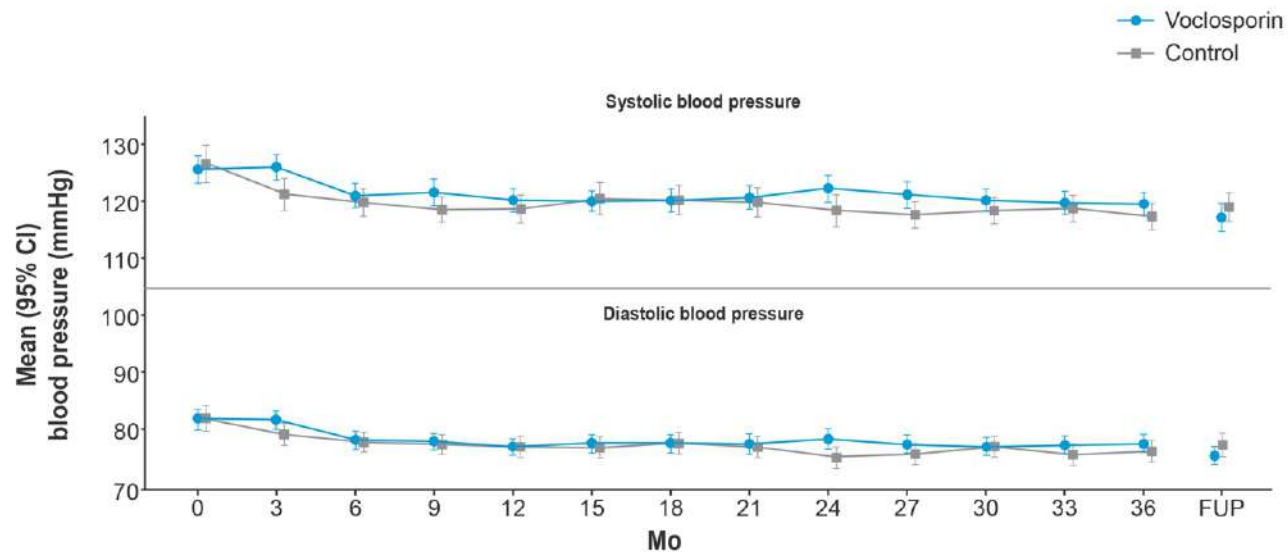
血清Mg值



HbA1c



血压



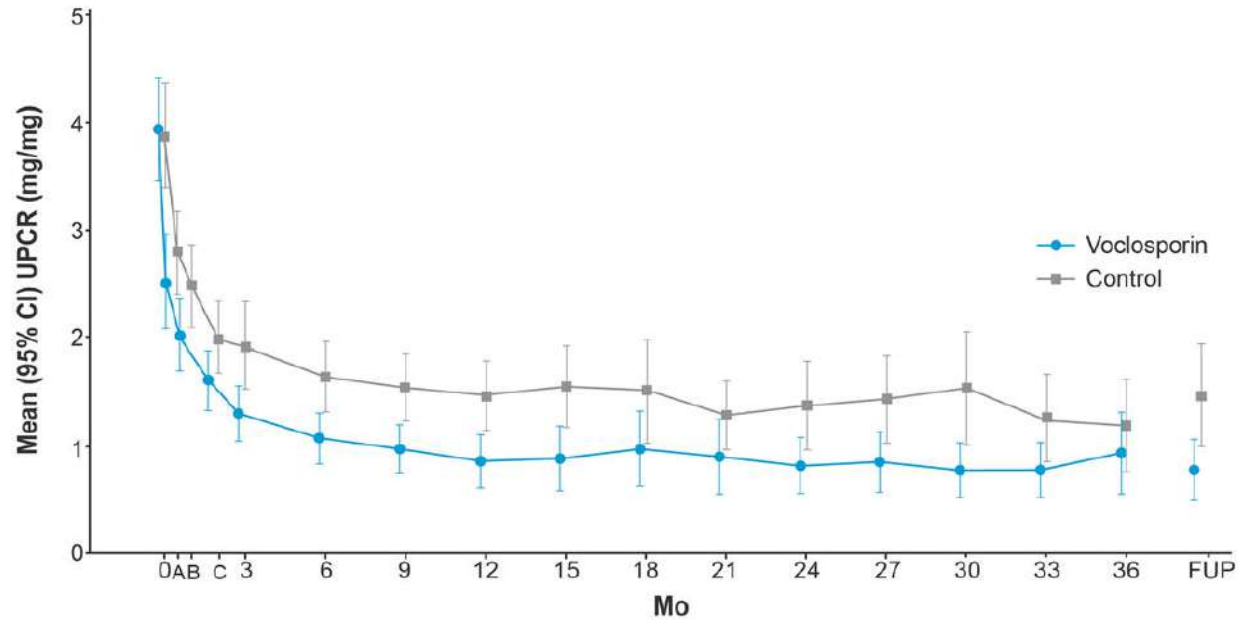
有效性

Analyses	Voclosporin (n = 116), % (n/n)	Control (n = 100), % (n/n)	OR (95% CI)	P value
CRR				
Month 12	52.6 (61/116)	34.0 (34/100)	2.30 (1.30–4.05)	0.004
Month 24	56.0 (65/116)	43.0 (43/100)	1.81 (1.04–3.16)	0.035
Month 36	50.9 (59/116)	39.0 (39/100)	1.74 (1.00–3.03)	0.051
PRR				
Month 12	89.7 (104/116)	70.0 (70/100)	3.99 (1.88–8.46)	<0.001
Month 24	77.6 (90/116)	58.0 (58/100)	2.68 (1.46–4.91)	0.001
Month 36	74.1 (86/116)	69.0 (69/100)	1.39 (0.75–2.58)	0.290
Proportion with ≤ 0.5 mg/mg UPCR				
Month 12	54.3 (63/116)	34.0 (34/100)	N/A	N/A
Month 24	65.7 (69/105)	54.3 (44/81)	N/A	N/A
Month 36	63.6 (63/99)	49.4 (43/87)	N/A	N/A
Proportion with $\geq 50\%$ UPCR reduction from baseline				
Month 12	89.7 (104/116)	70.0 (70/100)	N/A	N/A
Month 24	85.7 (90/105)	71.6 (58/81)	N/A	N/A
Month 36	86.9 (86/99)	79.3 (69/87)	N/A	N/A
Proportion with $\geq 30\%$ eGFR decrease overall				
	12.1 (14/116)	10.0 (10/100)	N/A	N/A
Good renal outcome overall				
	66.4 (77/116)	54.0 (54/100)	0.56 (0.32–0.99)	0.045
Renal flare overall				
	23.8 (24/101)	26.0 (19/73)	0.85 (0.42–1.73)	0.662
Non-renal flare overall				
	18.1 (21/116)	14.0 (14/100)	1.33 (0.63–2.81)	0.448

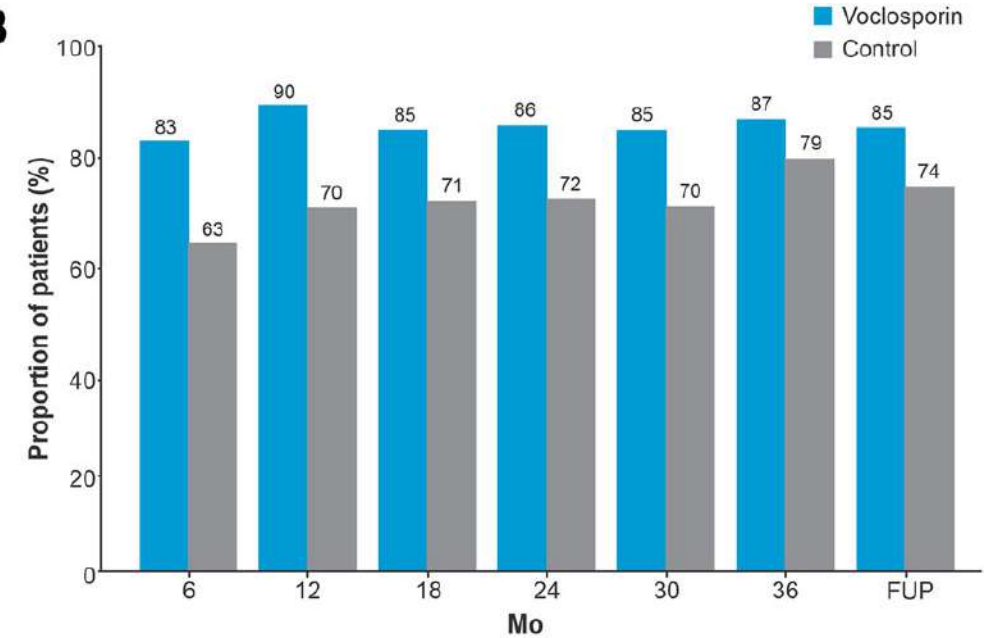
平均UPCR

ベースラインから50%以上UPCRが低下した患者割合

A



B



- AURORA 1で達成されたUPCR低下は、AURORA 2の試験期間中も維持された
- ベースラインからのUPCRの変化は、36か月時点を除く全ての評価時期で、VOC群で有意に良好だった

ディスカッション

- VOC群と対照群の有害事象は同等で、有害事象の発生は経時的に減少した。
- 高血圧やeGFR低下はVOC群で多く見られたが、時間と共に減少し、用量調節で管理された。
- AURORA 1の早期に、VOCの血行力学的な影響による予想された軽度の腎機能低下が見られたが、3年間のデータでは平均eGFRとeGFR slopeは安定していた。

ディスカッション

- 本試験では、十分に病勢がコントロールできている患者において、試験薬の用量調整が許可されていた。
 - VOC群の約30%, 対照群の約9%が低用量でAURORA 2を終了した。大部分の用量変更はAURORA 1での最初の1年で行われており、長期安全性、忍容性、有効性の観点でリアルワールドの臨床を反映している可能性がある。
- AURORA 2開始時点で、renal responseを達成した患者はVOC群の方が多く、平均UPCRはVOC群で低かった。従ってAURORA 2参加を選択した患者の選択バイアスの可能性はある。