

特集：腎臓病のエンドポイント

# ループス腎炎のエンドポイント

## Endpoints of lupus nephritis

廣村桂樹 諏訪絢也 池内秀和

Keiju HIROMURA, Junya SUWA, and Hidekazu IKEUCHI

### はじめに

全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)は自己免疫性疾患であり、B細胞系を中心とした免疫異常により、抗dsDNA抗体、DNAの免疫複合体が全身の諸臓器に沈着して、全身性炎症をきたす。ステロイド治療導入前は数年間で死に至ることもあったが、ステロイド薬や各種免疫抑制療法の導入、ならびに透析療法、感染症治療、高血圧治療などの支持療法の進歩によりその予後は大きく改善した<sup>1)</sup>。

ループス腎炎(lupus nephritis : LN)は、SLE患者の経過中40~80%の患者でみられる重要な臓器病変であり、無治療では末期腎臓病(end-stage renal disease : ESRD)に至る。現在はLNにおいても腎予後、生命予後の改善が得られているが、まだ一定の患者がESRDとなり透析導入に至っている<sup>1)</sup>。また、SLE患者においてはLNの合併は生命予後の悪化につながる<sup>1~3)</sup>。

活動性LNに対して、1980年代にシクロホスファミド間歇静注療法(intravenous cyclophosphamide pulse therapy : IVCY)、2000年代にミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil : MMF)の有用性が報告され、これらが標準的治療となった<sup>4~6)</sup>。しかしまだ十分とはいえず、新たな生物学的製剤などを用いた臨床試験が数多くなされている。

最近の臨床試験においては長期予後の検討を行うことは困難であり、短期間で薬剤の効果を検証する必要がある。しかし、LNの臨床試験における治療効果を評価するエンドポイントについてコンセンサスは得られていない。

本稿ではこれまでのLNの臨床試験におけるエンドポイ

ントの設定とその問題点について概説する。

### LNにおける主要な臨床試験のエンドポイントの変遷

LN治療に関してさまざまな臨床試験が行われてきたが、そのなかで3つのマイルストーンとなった臨床試験と各エンドポイントを表1に示す。最初の重要なLNの臨床試験は、アメリカ国立衛生研究所(NIH)のグループのAustinらにより1986年に報告された、IVCYの有用性を示した試験である<sup>4)</sup>。本試験は1969~1981年に患者登録がなされた長期にわたるランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)である。活動性LN患者を対象に、ステロイド単独、IVCY、アザチオプリン(AZA)、経口シクロホスファミド(CY)、AZA+経口CYの5群に振り分けて治療を行い、観察期間(中央値7年)におけるESRDをエンドポイントとして検討された。この試験でIVCY群がステロイド単独群に比べて有意にESRDの発生が少ないことが示され、IVCYが世界的に広く使用されることとなった。

続いての代表的な試験として、欧州で施行されたEuro-Lupus Nephritis Trial(ELNT)がある<sup>7)</sup>。本試験は高用量IVCYと低用量IVCYの比較を行ったRCTである。患者登録は1996~2000年で、観察期間は中央値で41.3カ月であった。主要エンドポイントは「治療失敗」として設定され、表1に示した3つのいずれかを認めた場合と定義された。本試験では低用量IVCYがNIH方式に準じた高用量IVCYと比較して治療失敗のエンドポイントに差がないことが2002年に報告され、その後、欧州を中心にわが国も含めて、低用量IVCYがELNT方式として広く施行されるようになった。

2000年よりMMFの有用性が報告されるようになり、20カ国が参加して、第III相試験であるAspreva Lupus Manage-

表1 マイルストーンとなったLNの臨床試験と主要エンドポイント

試験名 (報告者)	報告年 (文献)	観察期間	治療群：患者数	主要エンドポイント	主な結果
NIHの臨床試験 (Austinら)	1986年 (文献4)	中央値 7年	PSL単独：28例 IVCY：20例 経口CY：18例 AZA：19例 AZA+ 経口CY：18例	観察期間中のESRD	PSL単独群と比較してIVCY群でESRDの発症が有意に減少
ELNT (Houssiauら)	2002年 (文献7)	中央値 41.3カ月	高用量IVCY：46例 低用量IVCY：44例	治療失敗1)~3)のいずれか*1 1)初期奏効が6カ月で得られない。 2)ステロイド抵抗性の再燃 3)血清Cr倍化	低用量群と高用量群で治療失敗に差を認めない。
ALMS (Appelら)	2009年 (文献6)	24週	MMF：185例 IVCY：185例	24週後の治療奏効率*2	MMFの優位性は示せず、MMF群、IVCY群で治療奏効率に差はみられない。

\*1 各定義の詳細は、文献7内に記載されている。

\*2 治療奏効の定義：24時間蓄尿から計算した尿蛋白/尿Cr比の減少(ベースラインの尿蛋白/尿Cr比が3以上の場合は3未満、尿蛋白/尿Cr比が3未満の場合は50%以上の減少)、かつ血清Cr値の安定(±25%)または改善

ment Study (ALMS)が施行された<sup>6,8)</sup>。本試験は寛解導入療法と維持療法の2つのフェーズから成り、前者では2005~2006年に患者エントリーが行われ、MMFとIVCYの比較がなされた。本試験はMMFがIVCYより優れているかを検証する第3相臨床試験として企画されたものである。主要エンドポイントは24週後の奏効率(response rate)であり、完全奏効率と部分奏効率を合わせた奏効率として設定された。しかし、当初期待されていたMMFの優位性はみられなかった<sup>6)</sup>。ただし人種別の解析では、アフリカ系アメリカ人とヒスパニックにおいてはIVCYの奏効率が他の人種より低く、MMFが有意に優れていることが示されている。

NIHの臨床試験では患者登録から論文発表まで約20年かかっているのに対し、ALMSの寛解導入試験では、わずか4年となっている。NIHの臨床試験はハードエンドポイントであるESRDがエンドポイントに設定されているのに対して、ALMS試験では24週目の治療奏効率がエンドポイントに設定されており、ESRDを真のエンドポイントとすると、その代用(サロゲート)マーカーをエンドポイントとして利用しているなどの違いがみられる。

### エンドポイントの違いによる臨床試験結果の違い

2000年以降、MMFあるいはIVCYをベース薬として、新規生物学的製剤を併用する臨床試験が多数行われている。多くが初期治療における治療効果を検討する試験である。短期的なエンドポイントが試験の評価に使われているが、統一されたものはなく、それぞれの試験において独自

のエンドポイントが定められている。

このような状況のなかで、使用するエンドポイントの違いにより臨床試験の結果が異なることがアバタセプトを用いた臨床試験のサブ解析で示されている<sup>9)</sup>。アバタセプトはCTLA-4と免疫グロブリンの融合蛋白であり、抗原提示細胞とT細胞の共刺激経路を阻害することで、T細胞の活性化を抑制する薬剤である。関節リウマチにおいては数々の臨床試験でその有効性が示され広く使用されている。本剤を用いて、LNを対象とした臨床試験(BMS, IM101075)が行われた<sup>10)</sup>。

本試験はMMFをベース薬として、2つの用量のアバタセプト併用群とプラセボ群の3群のRCTである。主要エンドポイントは52週間における完全奏効に達する期間と設定された。完全奏効は以下の1)~3)を達した後、4週後に再度満たした場合とされた。1)eGFRが、スクリーニング時が正常な場合はスクリーニング時の90%以上、異常な場合は再燃6カ月前の値の90%以上、2)尿蛋白/尿Cr比<0.26g/gCr、3)非活動性尿沈渣(RBC, WBCは施設基準内、RBC円柱、WBC円柱はなし)。しかし、この基準は従来の基準よりも厳しく設定されたため、実際の試験でエンドポイントを満たした患者はかなり少なく、また実薬群とプラセボ群で差がみられなかった<sup>10)</sup>。

そこで本試験のpost-hoc解析として、これまでの臨床試験などで設定された別の奏効基準を用いて、12カ月目の治療成績について再検討がなされた<sup>9)</sup>。表2に各完全奏効の判定基準の概略を示す。なお、表中に「ACR推奨」として記載した基準は、米国リウマチ学会(American College of

表 2 各臨床試験などにおける完全奏効 (complete response) の定義の概略

試験名など	蛋白尿	尿沈渣	腎機能	2 回連続達成	ステロイド	報告年 (文献)
BMS IM101075	尿蛋白/尿 Cr 比 ≤0.26 (g/gCr)	正常	スクリーニング時正常 eGFR ≥ スクリーニング時の 90% スクリーニング時異常 eGFR ≥ 再発 6 カ月前の 90%	必要 (4 週間隔)	規定なし	2014 年 (文献 10)
ACR 推奨	尿蛋白/尿 Cr 比 ≤0.20 (g/gCr)	正常	eGFR > スクリーニング時の 75% *1	不必要	規定なし	2006 年 (文献 11)
LUNAR	尿蛋白/尿 Cr 比 <0.5 (g/gCr)	正常	スクリーニング時正常 血清 Cr ≤ スクリーニング時の 115% スクリーニング時異常 正常血清 Cr	不必要	2 週を超えての高 用量レスキュース テロイドを非使用	2012 年 (文献 12)
ALMS	尿蛋白 <0.50 (g/日)	正常	正常血清 Cr	不必要	再燃、腎外病変での ステロイドパルス 非使用	2006 年 (文献 6)
ACCESS	尿蛋白/尿 Cr 比 <0.5 (g/gCr)	規定なし	正常血清 Cr または 血清 Cr ≤ ベースラインの 125%	不必要	12 週までに pred- nisone 10mg/日	2014 年 (文献 10)

\*1 完全寛解 (complete remission) については、eGFR >90 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>

Rheumatology : ACR) の委員会より 2006 年に提案されたものである<sup>11)</sup>。LUNAR は抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブと MMF の併用群と MMF 単独群を比較した RCT であり、また ACCESS はアバタセプトを用いた臨床試験で、MMF の代わりに IVCY をベース薬にしたものである<sup>12,13)</sup>。データを再解析すると、12 カ月後の完全奏効率は使用する判定基準の違いにより大きく差があると同時に、また、判定基準によって試験結果も異なることが示された (図)。すなわち LUNAR, ALMS, ACCESS の基準を用いると完全奏効率が増加し、またアバタセプト群はプラセボ群に比べて完全奏効率が有意に優れているとの結果となった。

そこで奏効基準を変更して、再度アバタセプトと MMF の併用効果を MMF 単独に対して比較する第 III 相の国際共同試験である ALLURE が施行された。わが国の施設も参加したが、2017 年に完全奏効率について併用群の優位性がみられないことがわかり、試験は途中で中止となった (Clinical Trials.gov Identifier : NCT01714817)。臨床試験設計の難しさがうかがわれる。

### 短期的指標による長期的予後の予測

最近、欧米のグループより、短期的な指標が長期予後どのように影響を与えるかが検討され報告されている<sup>14,15)</sup>。

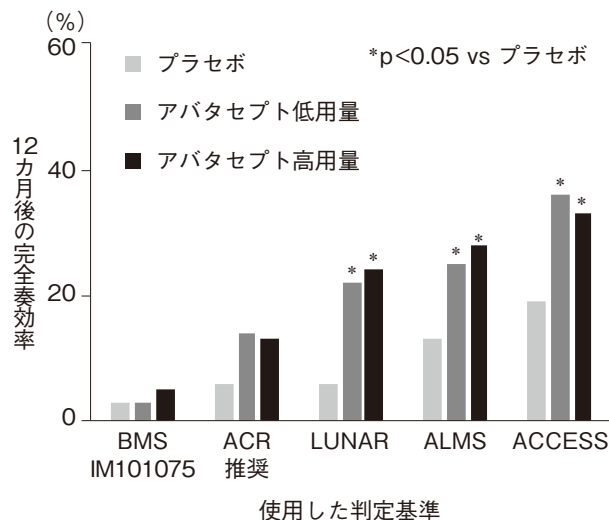


図 判定基準の違いによる完全奏効率の差 : BMS IM101075 試験データの再解析 (文献 9 より作図)

前述の高用量と低用量の IVCY を比較した ELNT では、さらに 10 年間の追跡調査がなされ、そこでも両群の有効性に差がみられなかったことが報告されている<sup>16)</sup>。この長期試験のデータを基に、治療開始 3, 6, 12 カ月後の尿蛋白、血清 Cr、尿中 RBC が測定され、最低 7 年間の追跡調査がなされた 76 例について、治療初期の臨床所見が長期的な腎予

表3 各指標の評価法と評価時期による、長期腎予後良好の予測におけるAUCの違い：ELNTの長期データの解析

指標	評価法	治療開始後		
		3カ月	6カ月	12カ月
尿蛋白	絶対値	0.71	0.73	0.83
	ベースラインからの変化量	0.72	0.70	0.71
	ベースラインからの変化率	0.72	0.76	0.83
血清Cr	絶対値	0.66	0.71	0.78
	ベースラインからの変化量	0.56	0.53	0.50
	ベースラインからの変化率	0.56	0.49	0.51
尿中RBC	絶対値	0.53	0.57	0.68
	ベースラインからの変化量	0.56	0.60	0.73
	ベースラインからの変化率	0.59	0.40	0.75

長期腎予後良好：治療開始7年後の血清Cr 1.0 mg/dL未満

(文献14のデータを基に作表)

表4 ELNTの長期データを用いての、治療開始12カ月後の各指標による長期腎予後良好の予測

12カ月後の指標	感度(%)	特異度(%)	陽性的中率(%)	陰性的中率(%)
Upro <0.8 g/日	81	78	88	67
sCr ≤ 0.8 mg/dL	58	83	88	49
sCr ≤ 1.0 mg/dL	90	48	78	69
RBC ≤ 5/hpf	62	64	78	45
Upro <0.8 g/日 + sCr ≤ 1.0 mg/dL	70	87	92	59
Upro <0.8 g/日 + RBC ≤ 5/hpf	47	87	88	44
Upro <0.8 g/日 + sCr ≤ 1.0 mg/dL + RBC ≤ 5/hpf	40	91	90	43
LUNARでの完全奏効基準*1	32	91	88	40

長期腎予後良好：治療開始7年後の血清Cr 1.0mg/dL未満

\*1 表2を参照

(文献14より抜粋，作表)

後のバイオマーカーとなるかどうかを検証した<sup>14)</sup>。長期腎予後としては、治療開始7年後において血清Cr 1.0 mg/dL未満を腎予後良好とした。Receiver Operating Characteristic (ROC)解析を施行して、各指標の絶対値、ベースラインからの変化量、ベースラインからの変化率を検討したところ、おおむね各指標とも12カ月目の数値でarea under the curve(AUC)が最も大きくなり、また尿蛋白、血清Crにおいては絶対値のAUCが高いことがわかった(表4)。12カ月後の尿蛋白と血清Crの絶対値のROC解析から得られたカットオフ値などを用いて長期的な腎予後良好の予測精度を検討すると、尿蛋白0.8 g/日未満が、感度81%、特異度

78%、陽性的中率88%、陰性的中率67%と最も優れた指標であった(表4)。尿蛋白に血清Crや尿中RBCを合わせてもより優れた指標とはならず、また上述のLUNARでの完全奏効基準は特異度、陽性的中率には優れているものの、感度、陰性的中率が低値であった。

同様の試みはMAINTAINという、IVCYでの初期治療後にMMFとAZAによる維持療法を比較するRCTのデータを用いて解析された<sup>15,17)</sup>。MAINTAINに登録され7年以上の腎機能のデータが収集可能な90例のデータを基に、少なくとも治療開始後7年間は血清Cr 1.0 mg/dL未満を保った患者を腎予後良好と定義して解析された。本解析にお

いても、初期治療開始12カ月後の尿蛋白0.7g/日未満が腎予後良好の予測に優れていることが示された。本解析でも、腎機能や尿潜血を加えてもより精度を上げることはできなかった<sup>15)</sup>。

以上の検討からは、臨床試験の期間として、最近採用されることの多い24週または6カ月よりも、12カ月のほうが望ましいことが示唆される。また、尿中RBCを臨床試験のエンドポイントの判定基準に含めるかどうかは議論されるべきであろう。

### 臨床試験のエンドポイントの設定・評価におけるその他の留意点

SLEやLNの疾患としての特徴を考えると、臨床試験でのエンドポイントを設定し、薬物の有効性を検討するにあたり、以下の点も考慮する必要がある。1) 重篤な感染症・死亡：LNの治療においては、SLEの活動性や免疫抑制に伴う重篤な感染症や死亡も重要な要素となる。2) ステロイド薬：LNの治療においては、ベース薬としてステロイドが使用される。ステロイドの初期投与量ならびに減量の仕方も重要な要素となる。3) 腎組織型：LNは組織型によって治療反応性が異なっている。現在の臨床試験ではISN/RPS分類のIII、IV、V型をエントリー基準とすることが多い。しかし、増殖性腎炎であるIII型、IV型であっても、III+V型、IV+V型など膜性病変が存在する混合型では、純粋なIII型、IV型に比べて治療反応性が遅いことが多い<sup>18)</sup>。また、純粋なV型では尿蛋白の減少がゆっくりであっても、必ずしも長期的な腎予後は悪くないことも経験される。上記の1)から3)について考慮して臨床試験を設計し、エンドポイントの設定、評価を行うことが必要である。

### おわりに

以上、LNの臨床試験におけるエンドポイントについて、その変遷と問題点について記載した。免疫に関連する分子を標的に、さまざまな生物学的製剤などの分子標的薬が開発されており、これらの薬剤のLN治療薬としての有効性を臨床試験で適切に評価するためには、的確なエンドポイントの設定が求められる。

利益相反自己申告：廣村桂樹；奨学寄付(アステラス製薬、中外製薬、武田薬品工業、小野薬品工業)、講演料(アステラス製薬、中外製薬)

### 文献

1. 諏訪詢也, 池内秀和, 廣村桂樹. ループス腎炎の予後の変遷. リウマチ科 2018; 59: 112-118.
2. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, Urowitz M, Fortin PR, Petri M, Barr S, Gordon C, Bae SC, Isenberg D, Zoma A, Aranow C, Dooley MA, Nived O, Sturfelt G, Steinsson K, Alarcon G, Senecal JL, Zummer M, Hanly J, Ensworth S, Pope J, Edworthy S, Rahman A, Sibley J, El-Gabalawy H, McCarthy T, St Pierre Y, Clarke A, Ramsey-Goldman R. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2550-2557.
3. Yap DY, Tang CS, Ma MK, Lam MF, Chan TM. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3248-3254.
4. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314: 614-619.
5. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, Lau CS, Wong AK, Tong MK, Chan KW, Lai KN. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156-1162.
6. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sanchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1103-1112.
7. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gul A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121-2131.
8. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, Eitner F, Appel GB, Contreras G, Lisk L, Solomons N. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1886-1895.
9. Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Abatacept for lupus nephritis: Alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3660-3665.
10. Furie R, Nicholls K, Cheng TT, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen SL, Hillson JL, Meadows-Shropshire S, Kinaszczuk M, Merrill JT. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 379-389.
11. Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease

- in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 421-432.
12. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuga R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis : The lupus nephritis assessment with rituximab (LUNAR) study. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 1215-1226.
  13. The ACCESS Trial Group. Treatment of lupus nephritis with abatacept : The Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study. *Arthritis Rheumatol* 2014 ; 66 : 3096-3104.
  14. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, Rovin BH, Mackay M. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials : lessons learned from the Euro-lupus Nephritis Cohort. *Arthritis Rheumatol* 2015 ; 67 : 1305-1313.
  15. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, Mackay M, Rovin B, Cervera R, Houssiau FA, MAINTAIN Nephritis Trial Investigators. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis : data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med* 2015 ; 2 : e000123.
  16. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Cauli A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gul A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 61-64.
  17. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C, Ayala Gutierrez Mdel M, Gilboe IM, Tektonidou M, Blockmans D, Ravelingien I, le Guern V, Depresseux G, Guillevin L, Cervera R, Houssiau FA. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2016 ; 75 : 526-531.
  18. Takahashi S, Hiromura K, Sakurai N, Matsumoto T, Ikeuchi H, Maeshima A, Kaneko Y, Kuroiwa T, Nojima Y. Efficacy and safety of tacrolimus for induction therapy in patients with active lupus nephritis. *Mod Rheumatol* 2011 ; 21 : 282-289.