

# 狼疮肾炎治疗药物临床试验设计的一般技术考虑

王娜, 李杰静, 唐崇洪, 王水强, 谢松梅\* (国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100163)

**摘要:目的** 探讨狼疮肾炎治疗药物临床试验设计的一般技术考虑。**方法** 通过调研国内外相关技术标准、梳理总结已上市新药研发经验,基于疾病特点、治疗需求并结合审评实践,从技术审评角度探讨狼疮肾炎药物临床试验总体设计、入选人群标准、疗效指标及安全性评价等,提出技术考虑要点。**结果与结论** 研究设计推荐采用多中心、随机、双盲、平行对照设计,一般在标准治疗的基础上进行研究。入选人群在随机分组前6个月内进行肾活检更能够代表基线特征。疗效评价指标设计方面,单一指标不足以充分反映药物的有效性,通常采用复合指标进行评估,推荐使用完全肾脏缓解率作为主要疗效评价指标。完全肾脏缓解的标准应能代表肾功能有临床意义的显著改善。次要疗效指标的设计应基于狼疮肾炎的临床治疗目标多维度考虑,包括评估减少糖皮质激素和/或免疫抑制剂的用药剂量、长期肾脏结局(进展为终末期肾病)以及系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)表现和SLE总体活动性等。安全性方面应特别监测感染、心血管事件和恶性肿瘤的风险以及新药对肾功能的潜在影响。

**关键词:**狼疮肾炎;临床试验设计;新药研发

doi:10.11669/cpj.2024.14.004 中图分类号:R95 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)14-1288-05

## General Technical Considerations for the Design of Clinical Trials of Drugs for the Treatment of Lupus Nephritis

WANG Na, LI Jiejing, TANG Chongqi, WANG Shuiqiang, XIE Songmei\* (Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100163, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore general technical considerations for the clinical trial design of drugs targeting lupus nephritis treatment. **METHODS** By conducting comprehensive research on relevant technical standards both domestically and internationally, synthesizing the experience gained from recent drug development endeavors, and integrating disease characteristics, treatment requirements, and evaluation practices, the holistic design of clinical trials for lupus nephritis drugs were explored from a technical evaluation perspective which including examining participant selection criteria, efficacy indicators, safety evaluations, and proposing key technical considerations. **RESULTS and CONCLUSION** The recommended research design is a multicenter, randomized, double-blind, parallel-controlled design typically conducted using standard treatment protocols. Including participants who have undergone renal biopsy within 6 months prior to randomization can enhance the representation of baseline characteristics. In terms of efficacy evaluation indicators, relying solely on a single indicator is insufficient to fully capture the effectiveness of the drug; therefore, composite indicators are commonly employed for comprehensive assessment purposes. The primary efficacy evaluation indicator should be the complete renal remission rate, with criteria that accurately reflect clinically significant improvement in kidney function. Secondary efficacy indicators should encompass multiple dimensions aligned with clinical treatment goals for lupus nephritis and include assessments of glucocorticoid and/or immunosuppressant dosage reductions, long-term renal outcomes (such as progression to end-stage kidney disease), as well as evaluations of SLE manifestations and overall activity levels. Safety aspects necessitate vigilant monitoring for risks such as infection, cardiovascular events, malignant tumors, and potential impacts on renal function posed by novel drugs.

**KEY WORDS:** lupus nephritis; clinical trial design; new drug research and development

狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)引起的肾脏损害,是我国最常见的继发性免疫性肾小球疾病,且LN容易复发(复发率33%~40%),复发是导致器官损害加重和预后不良的重要因素<sup>[1]</sup>。我国LN的十年肾存活率为81%~98%<sup>[2]</sup>,是终末期肾脏病(end-stage kidney disease, ESKD)的常见病因之一<sup>[3]</sup>,也是导致SLE患者死亡的重要原因。LN治疗目标是保护肾

脏、阻止或延缓肾功能恶化,降低慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)和肾衰竭的发病率和死亡率,减少药物相关毒性<sup>[4]</sup>。治疗通常包括诱导缓解和维持治疗两个阶段,主要根据病变活动性、肾脏病理类型、治疗反应等情况个体化选择治疗方案<sup>[5]</sup>。部分患者由于疾病快速进展和病情多次复发造成沉重经济和社会负担。国外近年来批准用于治疗LN的新机制药物包括贝利尤单抗(belimumab)和伏环孢素(voclospor-

作者简介:王娜,女,硕士,主治医师 研究方向:新药技术审评  
Tel: (010)80995756

\* 通讯作者:谢松梅,女,博士,主任药师 研究方向:新药技术审评

in),其中,贝利尤单抗已在我国批准上市。国内仍缺乏针对 LN 的肾脏完全缓解率较高的治疗药物。

目前,全球处于Ⅲ期研究的 LN 靶向治疗药物包括 CD20 单克隆抗体、白介素 17A 单抗、I 型干扰素受体单克隆抗体、B 淋巴细胞刺激因子/增殖诱导配体抑制剂等。我国的药物研发大多处于临床研发早期阶段。我国于 2023 年 9 月 28 日发布了《狼疮肾炎治疗药物临床试验技术指导原则》,与欧盟发布的相关指南技术标准基本一致<sup>[6-7]</sup>。本研究通过调研国内外相关技术标准、梳理总结已上市和在研新药研发经验,基于疾病特点、治疗需求并结合审评实践,从技术审评角度探讨 LN 药物临床试验总体设计、入选人群标准、疗效指标及安全性评价等,提出技术考虑要点,并全面解读我国发布的《狼疮肾炎治疗药物临床试验技术指导原则》,以期为国内企业创新药研发提供有益技术参考。

## 1 新药临床研究情况

目前全球获批上市用于治疗 LN 的新药很少,目前仅有贝利尤单抗(belimumab)和伏环孢素(voclosporin)。全球处于Ⅲ期研究的靶向药物包括 CD20 单克隆抗体、白介素 17A 单抗、I 型干扰素受体单克隆抗体等。以下将简要总结已上市新药和在研药物临床试验设计的关键要素。

### 1.1 贝利尤单抗(belimumab)

贝利尤单抗是一种可以抑制 B 细胞活性因子的人源化免疫球蛋白 G-1 $\lambda$ (IgG-1 $\lambda$ )单克隆抗体,首先批准的适应证为 SLE,后续在其 SLE 关键Ⅲ期临床研究 BLISS-52 和 BLISS-76 的事后分析中发现,对于基线有蛋白尿的患者显示出蛋白尿减少和肾脏复发事件减少的疗效。然而,上述研究排除了重度活动性 LN。因此,贝利尤单抗进一步在 448 例成人活动性 LN 受试者中开展了一项随机、双盲、安慰剂对照临床试验(BLISS-LN 研究),该研究为支持 LN 适应证的关键研究。

BLISS-LN 研究<sup>[8]</sup>纳入了肾脏病理活检证实为 LN(Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ或Ⅲ+Ⅴ或Ⅳ+Ⅴ型)、需要诱导治疗的活动性 LN 成人患者。448 例 LN 患者按照 1:1 随机进入“贝利尤单抗+标准治疗组”或“安慰剂+标准治疗组”,标准治疗是皮质激素联合麦考酚酯进行诱导治疗,然后使用麦考酚酯进行维持治疗,或联合环磷酰胺进行诱导治疗,然后使用硫唑嘌呤进行维持治疗。主要有效性终点是第 104 周的主要有效性肾脏应答(primary efficacy renal response,

PERR),定义为第 104 周时以下参数的应答:尿蛋白/肌酐比值(UPCR) $\leq 0.7$ 和估算的肾小球滤过率(eGFR) $\geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 或相对于复燃前值 eGFR 下降不超过 20%。关键次要终点:第 104 周时完全肾脏缓解(complete renal response, CRR),定义为 UPCR  $< 0.5$ , eGFR 较基线下降 $\leq 10\%$ 或 eGFR  $> 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ,且未接受挽救治疗;第 52 周时达到 PERR 的标准;104 周内至首次肾脏相关事件或死亡的时间。

### 1.2 伏环孢素(voclosporin)

伏环孢素是一种新型钙调神经磷酸酶抑制剂,尚未在我国批准上市。AURORA-1 研究<sup>[9]</sup>是一项随机、双盲、安慰剂对照的全球多中心Ⅲ期研究,研究纳入 357 例 2 年内肾脏病理活检证实为 LN(Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ或Ⅲ+Ⅴ或Ⅳ+Ⅴ型)、需要诱导治疗的活动性 LN 成人患者,按 1:1 随机进入“伏环孢素+背景治疗组”或“安慰剂+背景治疗组”,背景治疗是吗替麦考酚和糖皮质激素。主要疗效终点是 52 周时经裁决的 CRR,定义为:UPCR  $\leq 0.5$ ,且 eGFR 较基线降低 $\leq 20\%$ 或 $\geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ,且未接受挽救治疗,且在主要疗效终点评价前(第 44~52 周),未连续超过 3 d 或总共超过 7 d 接受超过  $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  的泼尼松。关键次要终点是 UPCR 达到 $\leq 0.5$ 所需要的天数;第 24 周和第 52 周时达到肾脏部分缓解(定义为减少 50%的 UPCR)的人数;UPCR 较基线下降 50%所需要的天数;以及第 24 周时,达到肾脏完全缓解的人数。

### 1.3 贝利尤单抗与伏环孢素试验设计异同

两种药物上市的关键研究设计有以下相似性:一是研究人群相似,受试者均为需要诱导治疗活动性狼疮患者;二是在研究总体设计相似,两项关键Ⅲ期试验均采用了标准治疗基础上的加载(add-on)设计;三是主要疗效终点相似,均以尿蛋白和肾小球滤过率作为复合终点;四是批准的适应证相似,两种药物批准的适应证都是与常规治疗联合用于活动性 LN 成人患者。

贝利尤单抗与伏环孢素的临床试验设计也存在着不同。在研究周期设计方面,贝利尤单抗的关键Ⅲ期试验研究周期为 2 年,伏环孢素为 1 年。但是,AURORA-2 研究<sup>[10]</sup>是在完成 AURORA-1 研究 1 年的患者中观察了额外使用伏环孢素 2 年的持续疗效,发现可维持肾脏应答。

### 1.4 LN 在研药物的临床试验设计

目前,在研的 4 款药物基于产品情况和研究目标在Ⅲ期临床试验设计各有特点。

Anifrolumab 是 I 型干扰素受体的单克隆抗体,正在开展一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验,计划入组 360 例 LN 患者(III 型或 IV 型,伴或不伴 V 型),所有患者接受吗替麦考酚酯(MMF)和激素的标准治疗,主要终点是 52 周时 CRR,CRR 定义:UPCR  $\leq 0.5$ ;且 eGFR 较基线降低  $\leq 20\%$  或  $\geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。总研究持续 116 周。

Obinutuzumab 是 CD20 单克隆抗体,正在开展一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验,计划入组 252 例 LN 患者(III 型或 IV 型),所有患者接受 MMF 和激素的标准治疗,主要终点是 76 周时 CRR。

Secukinumab 是白介素 17A 单抗,正在开展一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验,计划入组 275 例 LN 患者(III 型或 IV 型,伴或不伴 V 型),所有患者接受 MMF 和激素的标准治疗,主要终点:52 周时 CRR。总研究持续是 2 年。

Ianalumab 是 BAFF 受体单抗,正在开展一项随机、双盲、平行组、安慰剂对照、多中心 III 期试验(SIRI-US-LN),计划入组 420 例 LN 患者(III 型或 IV 型,伴或不伴 V 型,或单纯性 V 型膜性 LN),所有患者接受 MMF 和激素的标准治疗。主要终点是 76 周时 CRR。CRR 的定义:eGFR  $\geq 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  或不低于基线的 85% 且 24 h UPCR  $< 0.5$ 。72 周主分析后研究继续保持盲态至 144 周。

上述在研药物的研究人群都纳入了活动性 LN 患者,设计均采用了随机、双盲、安慰剂对照设计,患者都接受了标准治疗。以完全肾脏缓解作为主要终点评价指标,但评价的时间点有所不同,具体的 CRR 定义由于公开信息有限,尚未确定是否一致。

## 2 关键技术考虑要点

### 2.1 早期临床试验

早期试验应充分阐明药物的剂量-暴露量-效应关系,了解药物的安全性,为后续临床试验选择合理的给药方案及剂量调整等提供依据。探索性临床试验建议采用多中心、随机、双盲、在标准治疗基础上的安慰剂平行对照设计。基于前期药动学/药效学(PK/PD)评估结果,可设置多个剂量组进行药物的量效关系探索研究。对于在 2 种或 2 种以上自身免疫性疾病中进行研究的药物,在有充分理由的情况下,可在不同适应证之间进行剂量探索结果外推。

### 2.2 确证性临床试验

**2.2.1 总体设计** 确证性临床试验建议采用多中心、随机、双盲、平行对照试验设计。确证性临床试

验的研究周期较长,应在标准治疗的基础上进行研究,首选以阳性药物或安慰剂为对照的优效性试验设计。只有在对照药的有效性确切,并且可以预先定义合理的非劣效界值时,才可接受非劣效研究设计。对于加载试验,建议采用优效性设计。

**2.2.2 研究人群入选标准** 新药临床试验应根据拟定适应证、药物作用特点及研发目标制定具体的研究人群入选标准。通常,确证性临床试验建议纳入临床活动性、经病理活检证实的 LN 患者,比如纳入通过肾脏组织活检证实为活动性、增殖性 LN,III 型或 IV 型,通常不包括 III(C)、IVS(C)和 IVG(C)型,患者可合并或未合并 V 型。

病理学评估标准的推荐:近 20 年来,SLE 和 LN 的诊断标准在不断更新。从美国风湿病学会(ACR)1997 年推荐的分类标准到 2012 年 ACR 修改标准,再到 2019 年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)和 ACR 再次更新标准。2012 年的国际狼疮研究临床协作组(SLICCC)分类标准更加强调临床表现和免疫学指标相结合,提高了肾活检在诊断中的重要性。既往临床试验中大多采用 2003 国际肾脏病学会和肾脏病理学会(ISN/RPS)修订的病理标准<sup>[11]</sup>,但其缺乏个体化、更方便的疾病活动、复发和疗效监测手段。

2018 年 ISN/RPS 对 LN 病理分型和美国国立卫生研究所(NIH)肾组织活动性/慢性化评分系统作了部分修订,取消了一些临床有争议的评判标准,如球形/节段病变,急性/慢性病变;引入更为准确的评估指标,直接用活动指数(AI)和慢性指数(CI)来表示 LN 肾脏的病理活动性<sup>[12]</sup>。目前,该修订的标准为现行公认的病理学评估标准。因此,病理学评估标准推荐采用现行公认的 2018 ISN/RPS 修订标准,这将更有利于对受试者基线情况和疗效结果进行评估。基于上述讨论,临床试验中受试者的诊断应符合公认的最新标准。详细记录 SLE 疾病活动、LN 肾损害情况,包括尿蛋白程度、活动性尿沉渣和肾功能等变化情况。应评估疾病的严重程度(包括临床指标和病理改变)和既往药物治疗情况。需要通过肾脏活检的病理评估进行分类,明确肾脏病理类型,采用 2018 ISN/RPS 修订的标准,并采用活动指数(AI)和慢性指数(CI)来反映 LN 肾脏的病理活动性和慢性程度。

肾脏活检时间的选择:肾活检病理改变是 LN 免疫抑制治疗方案选择的基础,部分患者狼疮性肾炎组织学类型可以自发或治疗后发生转变,因此肾脏活检应在尽可能接近研究治疗开始时进行,在随机分组前 6 个月内进行肾活检结果能够较好的代表

基线特征。不同病理类型的肾脏病变可能会合并存在,包括一些特殊的病变,如肾小管间质病变、血管病变(如狼疮血栓性微血管病)及狼疮足细胞病等均应进行相应的评估。

**2.2.3 治疗持续时间** LN 是一种需要长期药物治疗的慢性疾病,在治疗学指南中, LN 治疗获得完全缓解后,治疗持续时间建议至少 3 年,如果仅获得部分缓解或复发的狼疮,需要更长时间的维持治疗<sup>[5]</sup>。

临床试验的研究周期通常取决于疾病的严重程度、病程的进展速度以及药物的效应强度等。LN 临床试验中,治疗持续时间应足够长,以评价药效是否持续。给药方案应有前期临床试验数据等科学支持,根据量效关系和整体获益-风险评估合理选择给药剂量和频率。应对药物诱导缓解和维持治疗的疗效、安全性进行全面评估。诱导部分应答评估的最短用药持续时间应为 3~6 个月,诱导完全肾脏缓解评估的用药时间至少 1 年。对于同时用于诱导和维持治疗的药物,在达到缓解后,需要额外 1 年时间观察疗效的维持。对于仅研究维持疗效的临床试验,治疗时间至少 1 年。试验方案中应预先确定在诱导和/或维持期后免疫抑制剂逐渐减用的具体用药方案,并应在试验期间进行全面评估。

**2.2.4 疗效评价指标设计** 单一指标不足以充分反映药物的有效性,通常采用复合指标进行评估。LN 治疗药物临床试验旨在评估药物的疗效、安全性等,包括临床显著性改善,如改善肾小球滤过率,减轻肾损害,延缓 CKD 进展,以及预防复发等。然而,鉴于 LN 的复杂性,仅通过单一指标评估疾病活动性不足以充分反映个体患者的治疗效果。尿蛋白的降低和 eGFR 维持稳定或恢复正常是经验证的用于评估疗效的复合指标。MAINTAIN 研究<sup>[13]</sup>是一项纳入了 90 例狼疮性肾炎患者的前瞻性研究,旨在比较硫唑嘌呤和 MMF 作为增殖性 LN 维持治疗的疗效和长期肾脏预后,检测治疗后 3、6、12 个月的尿蛋白,随访了至少 7 年。结果显示,治疗 12 个月时尿蛋白  $<0.7 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ,最能预测良好长期肾脏结局。Euro-Lupus 研究<sup>[14]</sup>是一项在 76 例狼疮性肾炎患者中开展的前瞻性研究,旨在比较糖皮质激素联合低剂量和高剂量环磷酰胺诱导治疗增殖性狼疮性肾炎的疗效和长期肾脏预后,随访 73 个月的结果显示,治疗 12 个月时尿蛋白  $<0.8 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$  是良好长期肾脏结局的最佳预测指标,治疗 12 个月时尿蛋白  $<0.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$  将较  $0.8 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$  进一步提升估计的敏感度(0.64 和 0.81)。已上市药物贝利尤单抗也将 UPCR  $<0.7$  作为主要复

合终点成分之一,将 UPCR  $<0.5$  作为完全肾脏缓解定义内容之一<sup>[8]</sup>。伏环孢素将 UPCR  $<0.5$  作为完全肾脏缓解定义内容之一<sup>[9]</sup>。

肾小球滤过率的稳定和改善是评估疗效的重要指标。除了考虑尿蛋白的降低,药物治疗的目标是改善肾小球滤过率,延缓 CKD 进展。因此,肾小球滤过率的稳定和改善是评估疗效的重要指标。2024 年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南将 LN 的完全缓解定义为:在治疗开始的 6~12 个月内,蛋白尿降至  $<0.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ (通过 24 h UPCR 测量),以及肾功能稳定或改善[较基线  $\pm(10\% \sim 15\%)$ ]<sup>[15]</sup>。参考 KDIGO 指南定义及已上市药物的临床试验设计,eGFR 的降低  $\leq$  基线值的 10%~15% 作为肾功能稳定是可接受的。

完全肾脏缓解率和部分肾脏缓解率标准设定的考量。在确证性临床试验设计时,应基于新药作用机制、治疗目标等设计临床疗效指标。对于诱导完全肾脏缓解的主要疗效终点推荐使用完全肾脏缓解率。完全肾脏缓解应能代表肾功能有临床意义的显著改善,通常包括尿蛋白的显著改善和肾功能的改善或稳定。基于上文中对尿蛋白和 eGFR 阈值合理性的讨论,认为同时满足以下两点作为完全肾脏缓解的标准较为合理:①尿蛋白定量  $<0.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$  或 UPCR  $<0.5$ ;②eGFR 的降低  $\leq$  基线值的 10%~15% 或 eGFR  $\geq 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。部分肾脏缓解率在尿蛋白降低的幅度方面要求较完全缓解率低,目前尚无统一的标准。例如同时满足以下两点可视为部分肾脏缓解:①尿蛋白定量较基线降低  $\geq 50\%$  且小于  $3.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ,或 UPCR 较基线降低  $\geq 50\%$  且小于 3.0;②eGFR 的降低  $\leq$  基线值的 10%~15% 或 eGFR  $\geq 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。部分肾脏缓解率通常作为次要终点,是支持药物有效性的评价的重要指标。

次要疗效指标的设计围绕 LN 的临床治疗目标多维度考虑。对于临床治疗目标中减少标准治疗药物相关毒性,可以评估研究新药是否有助于减少糖皮质激素和/或免疫抑制剂的用药剂量。对于降低肾衰竭的发病率的临床治疗目标,可以评估受试者的长期肾脏结局,即是否进展为需要长期肾脏替代治疗和/或移植的终末期肾病。由于 LN 是继发于 SLE,还可评估是否存在 SLE 表现和 SLE 总体活动性。基于临床治疗目标设计的疗效指标,将为药物获益评价提供更充分支持证据。

### 2.3 安全性评价

LN 是一种慢性疾病,大多数药物需长期应用,

因此需要有足够的暴露量和暴露时间进行安全性观察,建议参考人用药品注册技术国际协调会议 E1 指南(ICH E1)的要求。在长期试验中可设立独立数据监查委员会确保入选人群的安全性。需对入选人群特征和暴露程度进行分析,说明是否存在一些局限性因素可能影响安全性评价。由于 SLE 患者发生感染、心血管事件和恶性肿瘤的风险较大,因此应特别监测。肾脏是 SLE 受累的重要靶器官,患者往往伴有肾功能损害,因此应充分监测新药对肾功能的潜在影响,以及因肾功能损害对药物排泄的影响。密切监测常见 SLE 受累器官/系统相关的不良事件。LN 药物的安全性评价通常需获得长期随访数据以评价药物的长期安全性。

LN 临床试验中应特别关注以下安全性评价内容:LN 治疗药物通常对机体免疫系统产生影响,应特别关注发生严重感染和肿瘤等风险的可能性。综合考虑不良事件的发生频率、严重程度、与研究药物的相关性、预后和可逆性等因素,关注是否存在剂量或治疗持续时间等相关趋势。如果临床试验设计是加载设计,患者在标准治疗(激素,免疫抑制剂)基础上,又增加了对免疫系统产生影响的研究药物,需关注感染等相关风险可能会进一步升高。需要关注亚组(例如不同病理分型、不同年龄、不同性别等)安全性特征与整体人群的一致性。

对于生物制剂,应关注其免疫原性,以及因免疫原性产生的抗药抗体是否影响其长期有效性和安全性。合并使用免疫抑制剂可降低检测免疫原性的能力,在评价安全性时需要特别关注合并用药情况。通过随机试验期间加强安全性评价可能发现与新药相关的罕见不良事件,但仍需要在大量人群中进行长期随访。

对于重要的已确定风险、潜在风险和缺失信息,制定必要的风险管理措施。

### 3 结 语

近年来,随着 LN 新机制药物获批以及治疗方案改进和个体化,疾病的缓解率有了一定程度的提高,但是完全缓解率仍然不高,迫切需要新的药物以满足临床需求。本文从技术审评角度探讨了 LN 药物临床试验总体设计、入选人群标准、疗效指标、安全性评价等。总体而言,临床试验建议采用多中心、随机、双盲、平行对照试验设计,入选活动性、增殖性 LN 患者,推荐采用 2018 ISN/RPS 病理学评估标准,确证性临床试验的主要终点推荐使用完全肾脏缓解

率(能代表肾功能有临床意义的显著改善),次要疗效指标的设计围绕 LN 的临床治疗目标多维度考虑。本文对我国发布的《狼疮肾炎治疗药物临床试验技术指导原则》进行了全面解读,以期为企业创新药研发新药临床试验提供有益技术参考。

### REFERENCES

- [ 1 ] FENG X, ZOU Y, PAN W, *et al.* Prognostic indicators of hospitalized patients with systemic lupus erythematosus: a large retrospective multicenter study in China[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(7):1289-1295.
- [ 2 ] YAP D Y, CHAN T M. Lupus nephritis in Asia: clinical features and management[J]. *Kidney Dis(Basel)*, 2015, 1(2):100-109.
- [ 3 ] AN N, LI H. Epidemiological analysis of initial maintenance hemodialysis patients in Hainan province during 2010-2014 [J]. *Chin J Blood Purif(中国血液净化)*, 2015, 14(10):626-629.
- [ 4 ] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases [J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4S):S1-S276.
- [ 5 ] Chinese lupus nephritis diagnosis and treatment guideline development group. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of lupus nephritis [J]. *Natl Med J China(中华医学杂志)*, 2019, 99(44):3441-3455.
- [ 6 ] EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis[EB/OL]. (2015-02-26) [2024-03-04]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-systemic-lupus-erythematosus-and-lupus-nephritis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-systemic-lupus-erythematosus-and-lupus-nephritis_en.pdf).
- [ 7 ] CENTER FOR DRUG EVALUATION, NMPA. Technical guidelines for clinical trials of drugs for lupus nephritis [EB/OL]. (2023-09) [2024-03-04]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.
- [ 8 ] FURIE R, ROVIN B H, HOUSIAU F, *et al.* Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(12):1117-1128.
- [ 9 ] ROVIN B H, TENG Y K O, GINZLER E M, *et al.* Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10289):2070-2080.
- [ 10 ] SAXENA A, GINZLER E M, GIBSON K, *et al.* Safety and efficacy of long-term voclosporin treatment for lupus nephritis in the phase 3 AURORA 2 clinical trial [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(1):59-67.
- [ 11 ] WEENING J J, D'AGATI V D, SCHWARTZ M M, *et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(2):521-530.
- [ 12 ] BAJEMA I M, WILHELMUS S, ALPERS C E, *et al.* Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(4):789-796.
- [ 13 ] TAMIROU F, LAUWERYS B R, DALL'ERA M, *et al.* 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[J]. *Lupus Sci Med*, 2015, 2(1):e000123. DOI: 10.1136/lupus-2015-000123.
- [ 14 ] DALL'ERA M, CISTERNAS M G, SMILEK D E, *et al.* Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(5):1305-1313.
- [ 15 ] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of lupus nephritis [J]. *Kidney Int*, 2024, 105(1S):S1-S69. (收稿日期:2024-03-04)