

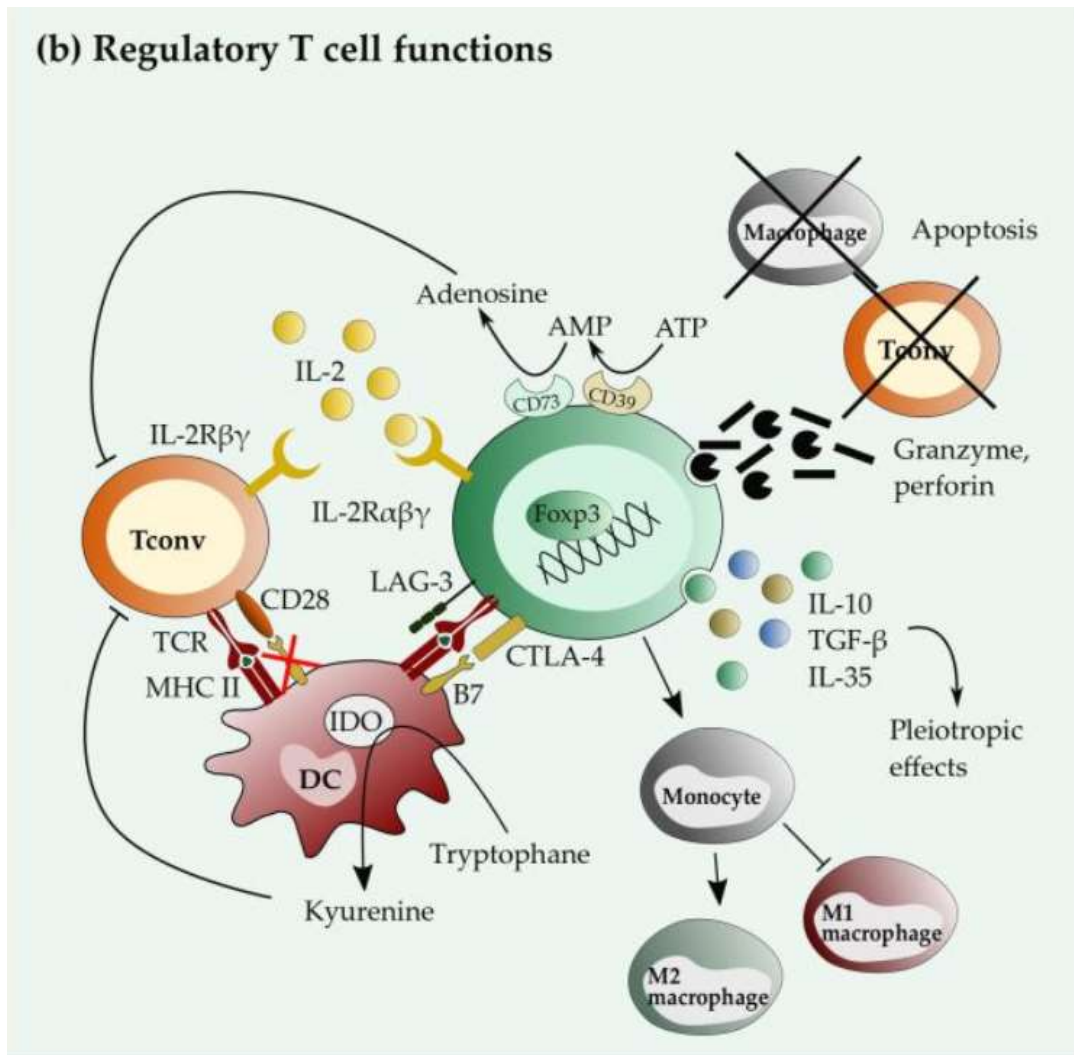
CLINICAL SCIENCE

## Low-dose interleukin-2 therapy in active systemic lupus erythematosus (LUPIL-2): a multicentre, double-blind, randomised and placebo-controlled phase II trial

Jens Y Humrich <sup>1</sup>, Patrice Cacoub,<sup>2,3</sup> Michelle Rosenzweig <sup>3,4</sup>, Fabien Pitoiset,<sup>3,4</sup>  
Hang Phuong PHAM,<sup>5</sup> Joel Guidoux,<sup>5</sup> David Leroux,<sup>5</sup> Thomas Vazquez,<sup>5</sup>  
Gabriela Riemekasten <sup>1</sup>, Josef S Smolen,<sup>6</sup> George Tsokos <sup>7,8</sup>,  
David Klatzmann <sup>3,4</sup>

少量IL-2は活動性SLEに対して効果があるか？

# Introduction

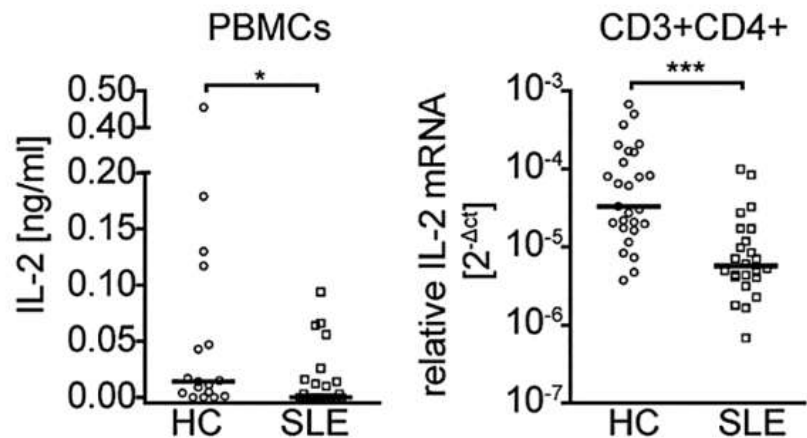


Int J Mol Sci. 2020;21(5):1705.

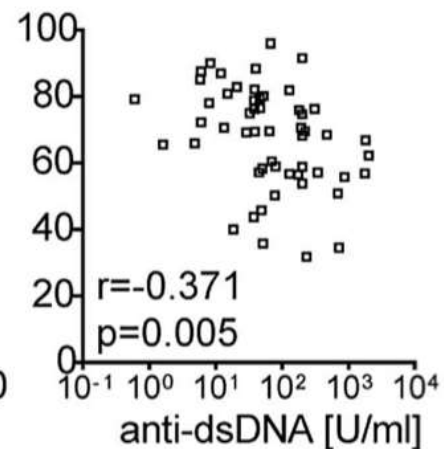
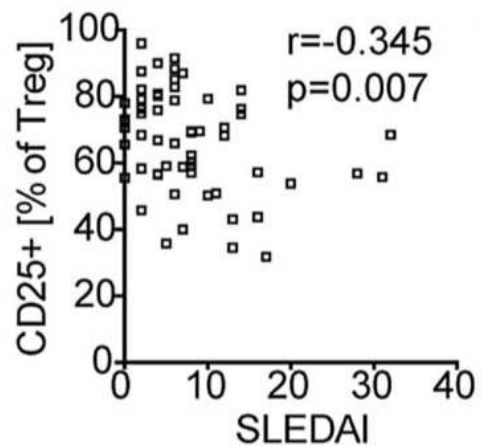
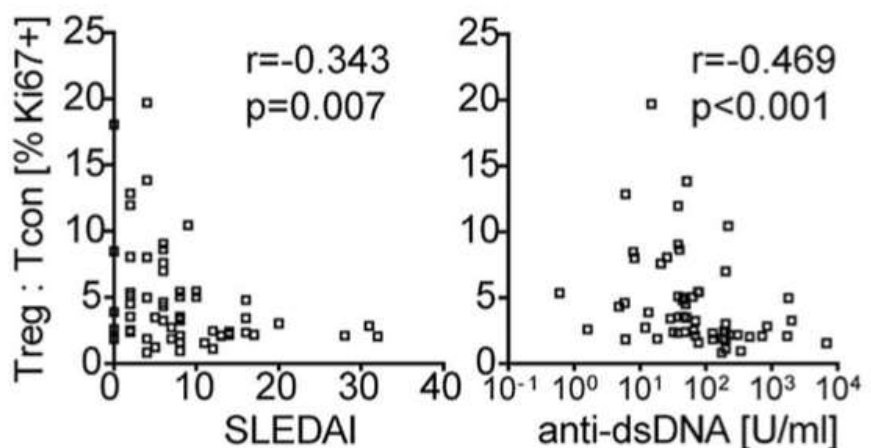
## 制御性T細胞(Treg)の働き

- ・ B7を介してconventional T細胞と樹状細胞が共刺激することを阻害
- ・ LAG-3を介して樹状細胞の成熟を抑制
- ・ 高親和性IL-2受容体( $\alpha$ 鎖が重要)を発現させてIL-2と結合することで他のT細胞のIL-2の利用を阻害
- ・ 免疫抑制性アデノシンを産生
- ・ IL-10、TGF- $\beta$ 、IL-35などの免疫抑制性サイトカインを分泌して炎症細胞のアポトーシスを誘導

# SLE患者におけるIL-2と制御性T細胞



SLE患者において、健常者よりもIL-2の産生が低下



Tregの多さ、CD25陽性率がSLEDAIや抗ds-DNA抗体濃度に逆相関

Ann Rheum Dis. 2016;75(7):1407-15.

既報でSLEモデルマウスやSLE患者に低用量IL-2を投与して病勢が改善したと報告されている

Ann Rheum Dis. 2019;78(2):209-217.

Nat Med. 2016;22(9):991-3.

# LUPIL-2: 多施設(欧州8カ国, 22施設)二重盲検ランダム化比較試験 Phase 2 study

P : 活動性SLE患者に対して

I : 少量IL-2を投与した場合

C : プラセボを投与した群に比べて

O : 疾患活動性(SRI-4達成率など)を改善するか

# Method

## Inclusion criteria

- ・ 18歳以上
- ・ 1997年ACR改訂分類基準 or 2012年SLICC分類基準を満たす
- ・ ベースのSELENA-SLEDAIが6点以上

- ・ 抗核抗体160倍以上かつ

抗ds-DNA抗体/抗Sm抗体/抗SS-A抗体/抗リン脂質抗体のいずれか陽性

- ・ もともとの治療が大きく変動していない

PSL<30mg or <0.5 mg/kg, HCQを使用している場合は1ヶ月前から投与量が安定

免疫抑制剤(MMF、レフルノミド、サリドマイド、MTX、AZA)は2ヶ月前から種類と量が変更されていない

# 主なExclusion criteria

IL-2投与禁忌例：過敏症、活動性感染症、低酸素血症、移植後

重大な臓器障害：腎機能(eGFR<60mL/min, 尿蛋白 $\geq$ 2g/日)、重症中枢神経病変、NYHA 3以上の心不全、肝障害

4週以内にベリムマブを投与

6ヶ月以内にRTXを投与

4週以内にシクロスポリン、IFN- $\alpha$ 、ビンクリスチンなどを投与

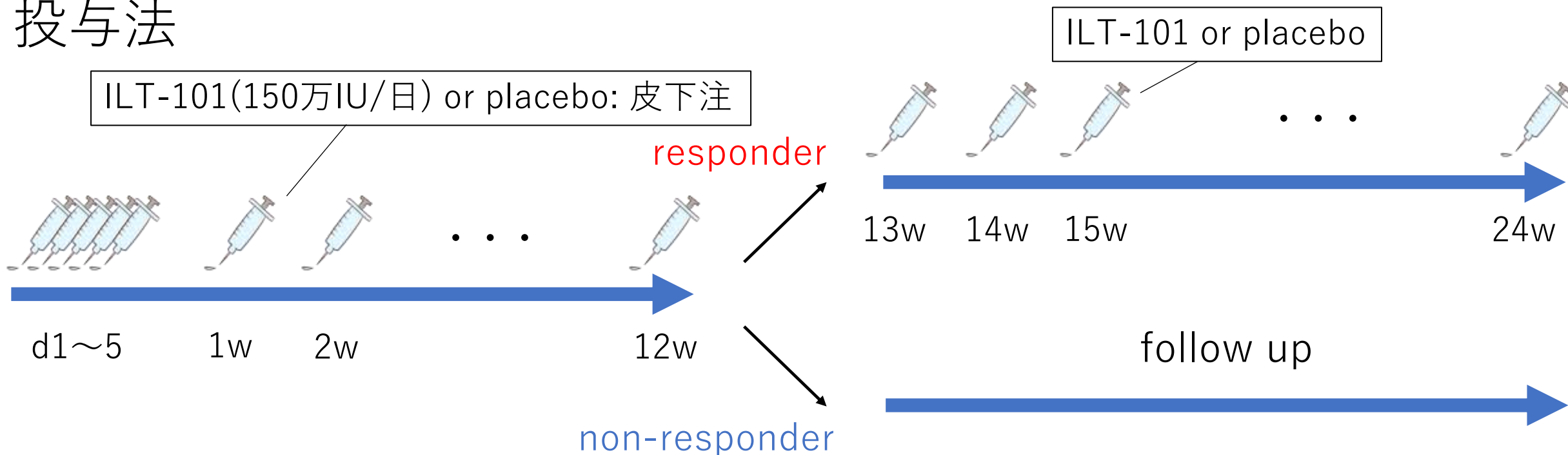
WBC<2000/mm<sup>3</sup>、Hb $\leq$ 8.0 g/dL、Plt<5万/ $\mu$ L

HIV 1/2抗体陽性、HBs抗原陽性、HCV RNA陽性

5年以内の悪性腫瘍

2ヶ月以内に大手術

# 投与方法



主治医、患者、看護師、研究の評価者はどの患者がどの群に割り付けられているか知らされなかった

PSL以外の治療薬：用量も種類も変更しない

PSL：

> 20 mgの場合、week4以降、SELENA-SLEDAIが6点以下かつSRI-4達成した時、週毎に2.5 mg/日ずつ減量し、week12で15 mgまで減量可

week12以降、SELENA-SLEDAIが6点以下かつSRI-4達成した時、週毎に2.5 mg/日ずつ減量し、week24で7.5 mgまで減量可

## End point

primary end point : 12週で治療失敗\*なしでSRI-4を達成した割合

key secondary end point : 12週でのSELENA-SLEDAIのベースからの絶対的・相対的变化

additional secondary end point : 8週で治療失敗なしでSRI-4を達成した割合、12週でのSRI-6、SRI-8を達成した割合、PSL投与量の変化、 $CD3^+CD4^+FoxP3^+CD127^{lo}CD25^{hi}$  Tregの割合など

\* PSLのベースライン以上への増量、PSL以外の治療薬の変更を要した病勢悪化



## 統計解析

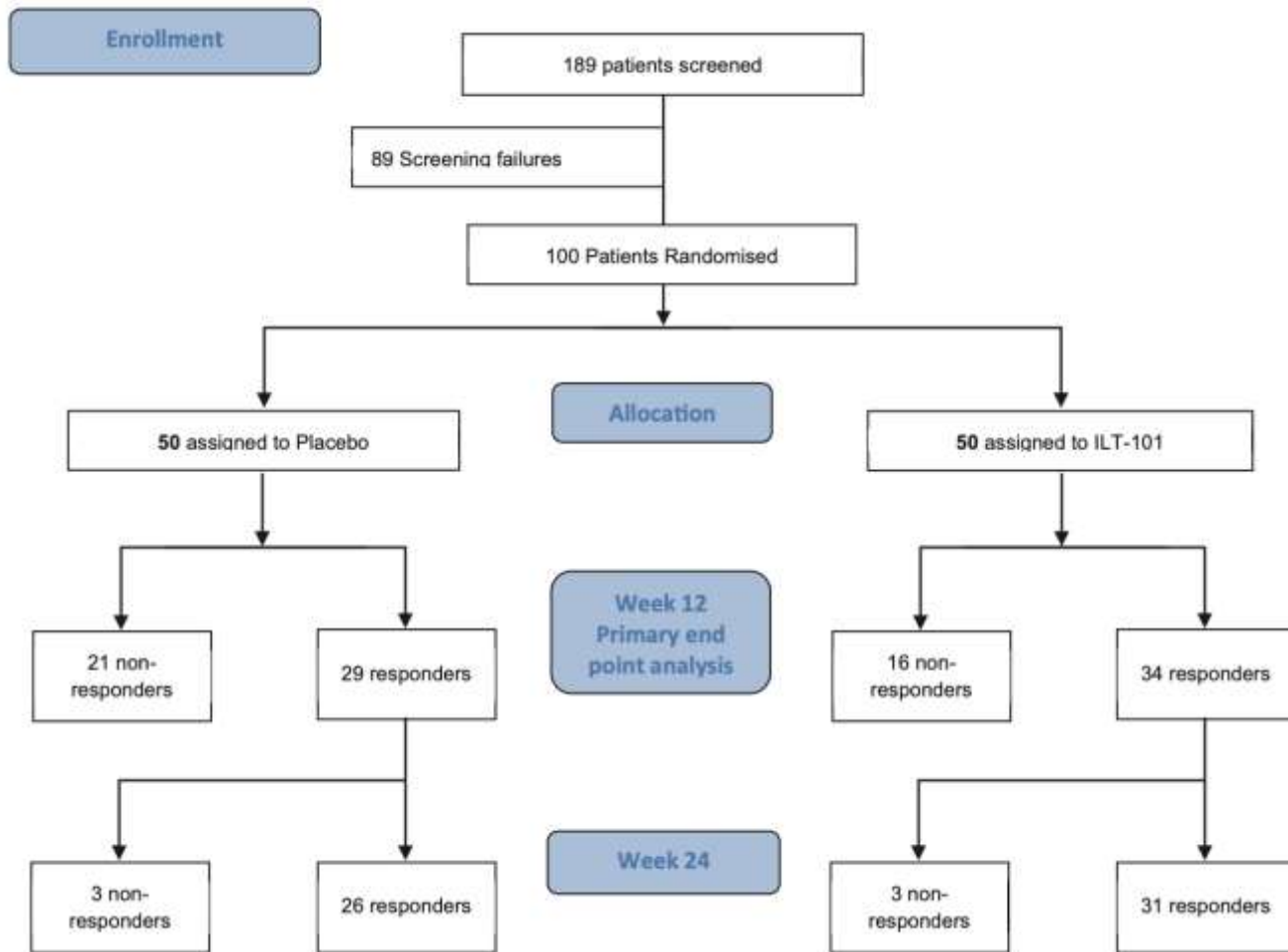
プラセボ群でのSRI-4達成率が25～45%と想定してサンプルサイズを100人に設定

primary end point→first key secondary end point→second key secondary end pointの順で検定を行う階層的統計解析を計画。  
これは、0.05以下を有意水準とする両側検定で全体のtype I errorを強く抑制する

主要評価項目はロジスティック回帰分析で評価

副次評価項目は非構造化共分散行列を仮定したMMRM(mixed model for repeated measures)で解析した

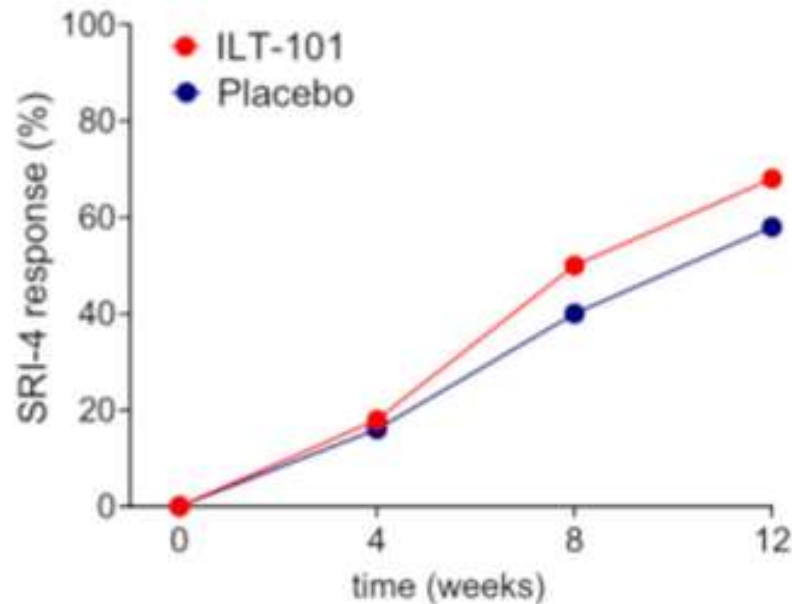
# Result



## 患者背景

	ITT population (n=100)	
	ILT-101 (n=50)	Placebo (n=50)
Age (years)	41.7	40.4
Sex		
Female	49 (98%)	42 (84%)
Male	1 (2%)	8 (16%)
Race		
Asian	1 (2%)	1 (2%)
Black or African-American	2 (4%)	0 (0%)
Caucasian/White	35 (70%)	39 (78%)
Caucasian/Mix	9 (18%)	8 (16%)
Unknown	3 (6%)	2 (4%)
BMI	25.1 (4.88)	25.0 (5.43)
Disease duration (years)	10.7 (8.2)	8.4 (7.1)
SELENA-SLEDAI	10.8 (3.9)	10.3 (3.2)
SELENA-SLEDAI >10	18 (36%)	21 (42%)
≥1 BILAG A	24 (48%)	19 (38%)
≥2 BILAG B	11 (22%)	16 (32%)
PGA score (scale 0–3)	1.9 (0.4)	1.9 (0.5)
History of lupus nephritis	3 (6%)	0 (0%)
Positive for ANA	50 (100%)	50 (100%)
Positive for anti-dsDNA-Abs	29 (58%)	29 (58%)
Low C3 and/or C4 concentrations	15 (30%)	20 (40%)
GC dose, mg/day	10.9 (4.2)	11.2 (6.7)
GC dose >7.5 mg/day	41 (82%)	33 (66%)
Use of antimalarials	38 (76%)	39 (78%)
Use of immunosuppressants	25 (50%)	20 (40%)
Mycophenolate mofetil	8 (16%)	6 (12%)
Azathioprine	15 (30%)	14 (28%)
Methotrexate	1 (2%)	0 (0%)
Leflunomide	1 (2%)	0 (0%)

# Primary end point . . . 有意差無し

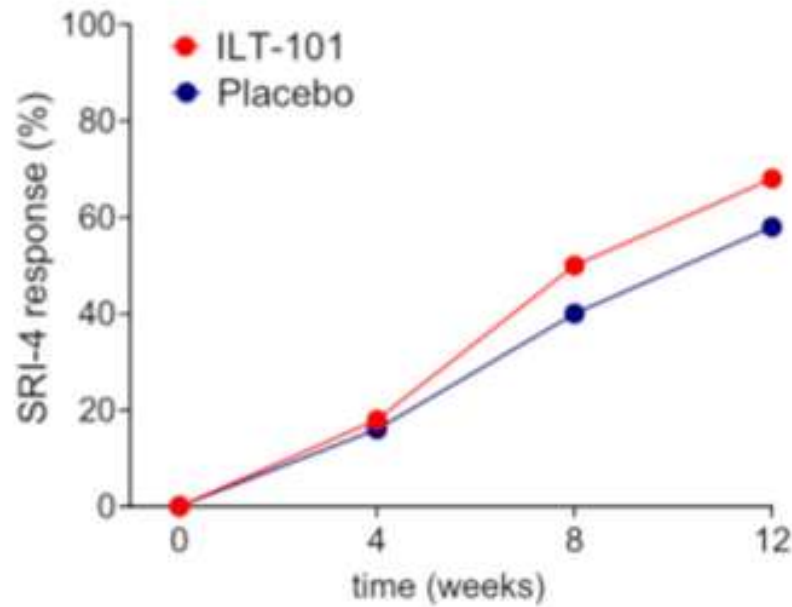


	ITT population (n=100)		OR* differencet	
	ILT-101 (n=50)	Placebo (n=50)	HR†* (95% CI)	P value
<b>Primary end point</b>				
SRI-4 response at week 12 w/o treatment failure*	34 (68.0%)	29 (58.0%)	1.52* (0.64 to 3.60) 10%†	0.3439

後方視的に見直すと、ブルガリアの2施設でPlacebo群でSRI-4達成率が100%

➡ プラセボ効果によるもので、大きく逸脱していると判断

# Primary end point . . . 有意差無し



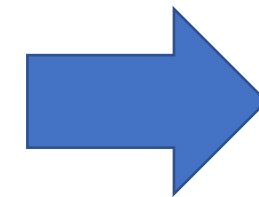
	ITT population (n=100)		OR* differencet	
	ILT-101 (n=50)	Placebo (n=50)	HR†* (95% CI)	P value
<b>Primary end point</b>				
SRI-4 response at week 12 w/o treatment failure*	34 (68.0%)	29 (58.0%)	1.52* (0.64 to 3.60) 10%†	0.3439

SRI-4達成率100%のブルガリアの2施設の患者群

SELENA-SLEDAI<6 (screening failure)

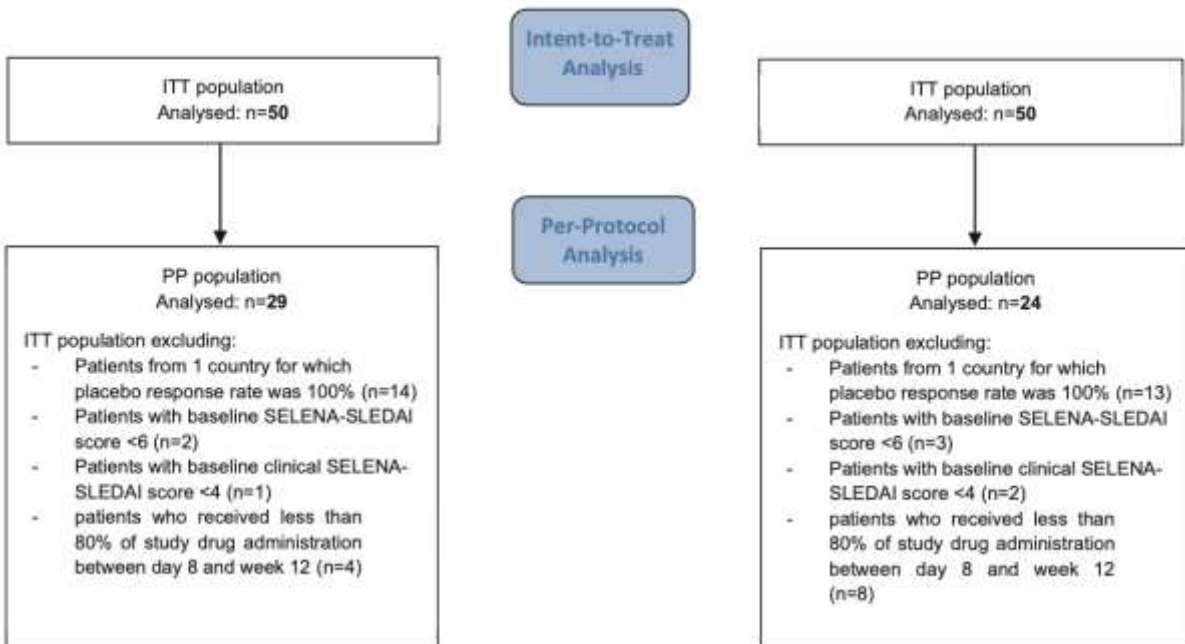
clinical SELENA-SLEDAI<4

IL-2 or placebo投与期間が予定の80%未満



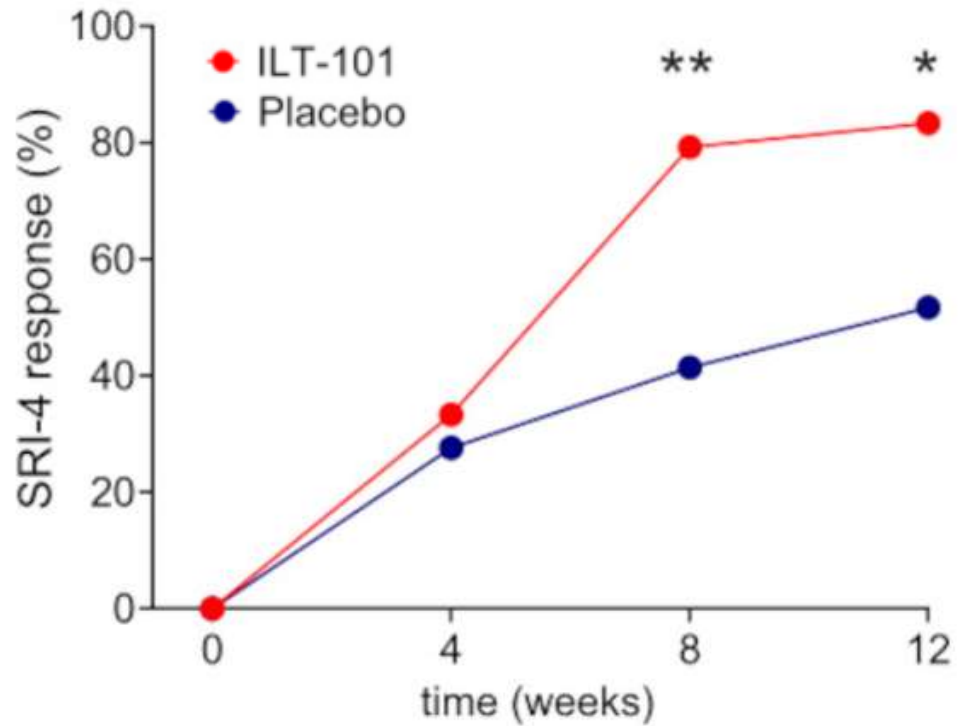
除外

# Per-protocolでの割付・患者背景



	PP population (n=53)	
	ILT-101 (n=24)	Placebo (n=29)
Age (years)	41.3	38.2
Sex		
Female	24 (100%)	27 (93.1%)
Male	0 (0%)	2 (6.9%)
Race		
Asian	0 (0%)	1 (3.4%)
Black or African-American	2 (8.3%)	0 (0%)
Caucasian/White	14 (58.3%)	21 (72.4%)
Caucasian/Mix	7 (29.2%)	7 (24.2%)
Unknown	1 (4.2%)	0 (0%)
BMI	25.4 (5.4)	26.3 (6.6)
<b>Disease duration (years)</b>	<b>13.7 (9.59)</b>	<b>8.4 (7.99)</b>
SELENA-SLEDAI	11.3 (3.37)	10.4 (3.26)
SELENA-SLEDAI >10	11 (45.8%)	12 (41.4%)
≥1 BILAG A	6 (25%)	5 (17.2%)
<b>≥2 BILAG B</b>	<b>7 (29.2%)</b>	<b>13 (44.8%)</b>
PGA score (scale 0–3)	1.85 (0.42)	1.73 (0.45)
History of lupus nephritis	2 (8.3%)	0 (0%)
Positive for ANA	24 (100%)	29 (100%)
Positive for anti-dsDNA-Abs	16 (66.7%)	20 (69%)
Low C3 and/or C4 concentrations	9 (37.5%)	10 (34.5%)
GC dose, mg/day	11.4 (5.60)	12.3 (8.04)
GC dose >7.5 mg/day	18 (75.0%)	18 (62.1%)
Use of antimalarials	20 (83.3%)	25 (86.2%)
Use of immunosuppressants	16 (66.8%)	15 (51.7%)
Mycophenolate mofetil	7 (29.2%)	4 (13.8%)
Azathioprine	7 (29.2%)	11 (37.9%)
Methotrexate	1 (4.2%)	0 (0%)
Leflunomide	1 (4.2%)	0 (0%)

# Per-protocolでのprimary end point

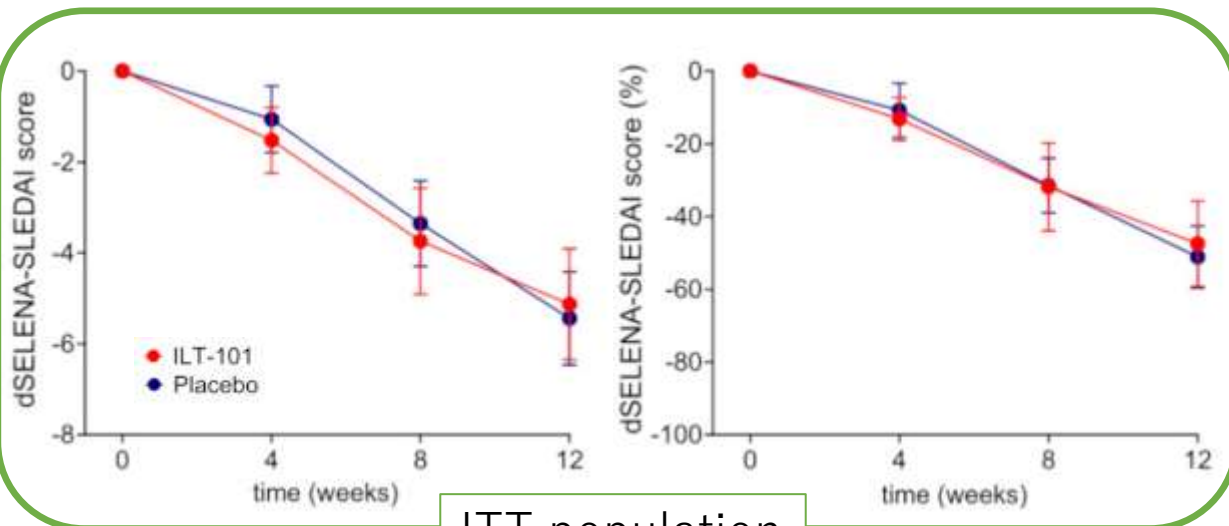


	ILT-101 (n=24)	Placebo (n=29)	OR* differencet† HR†* (95% CI)	P value
<b>Primary end point</b>				
SRI-4 response at week 12 w/o treatment failure*	20 (83.3%)	15 (51.7%)	5.25* (1.35 to 20.42) 31.6%†	0.0168

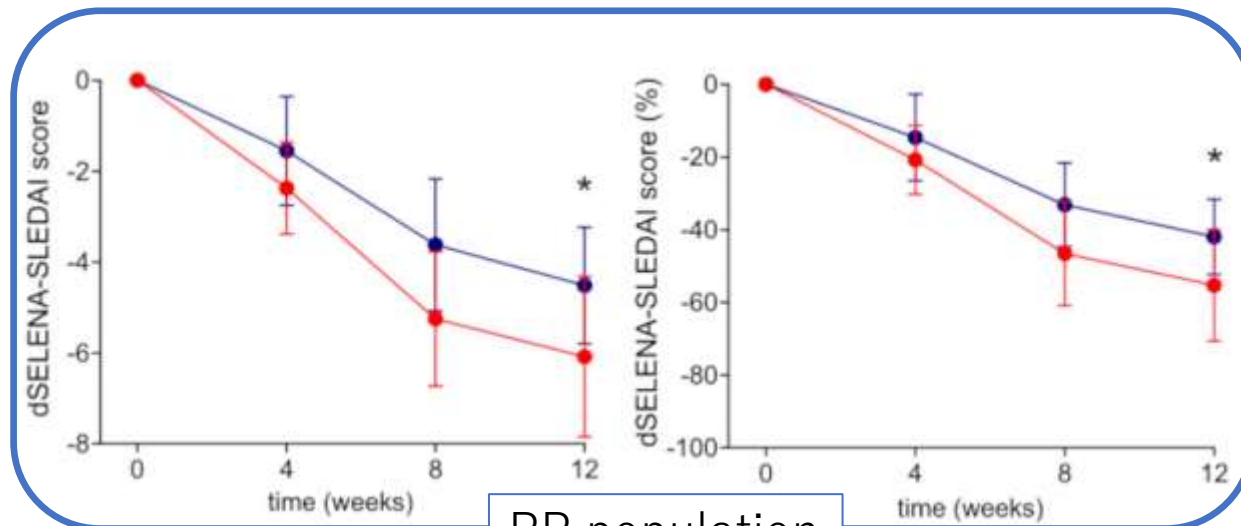
IL-2投与群でプラセボ群よりも12週目のSRI-4達成率が高かった

# Key secondary efficacy end point

	ITT population (n=100)		OR* differencet		PP population (n=53)		OR* differencet	
	ILT-101 (n=50)	Placebo (n=50)	HR†* (95% CI)	P value	ILT-101 (n=24)	Placebo (n=29)	HR†* (95% CI)	P value
<b>Secondary end points</b>								
Changes in SELENA-SLEDAI score from baseline to week 12								
Absolute change	-5.13 (4.13)	-5.44 (3.54)	-0.38† (-1.42 to 0.66)	0.4696	-6.08 (4.18)	-4.52 (3.37)	-1.92† (-3.49 to 0.34)	0.0181
Relative change	-47.46% (41.28)	-51.07% (30.00)	-0.85%† (-11.05 to 9.34)	0.8683	-55.27% (36.41)	-41.94% (27.25)	-16.11† (-30.79 to 1.43)	0.0322



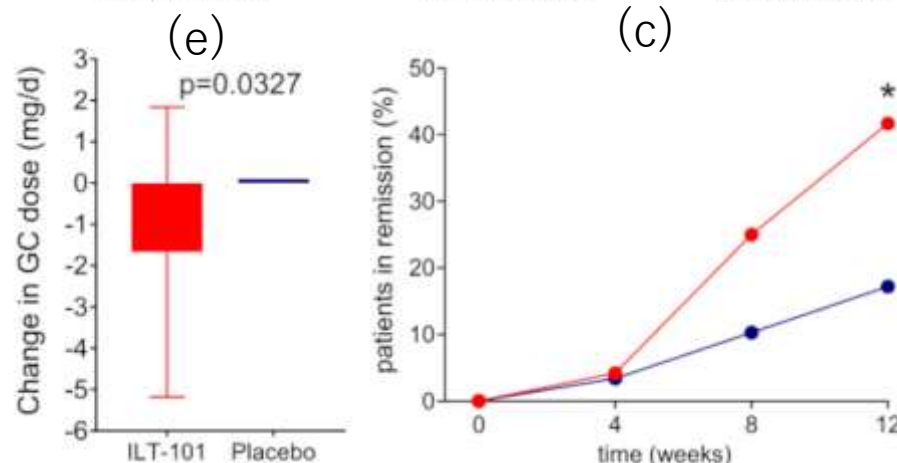
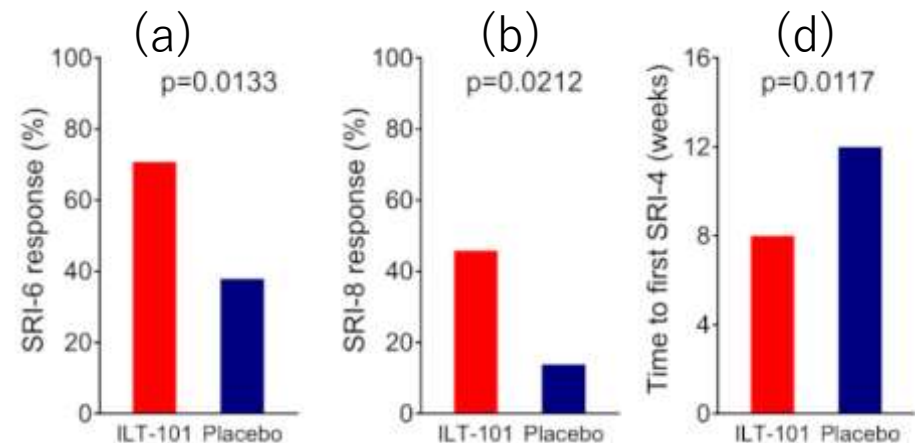
ITT population



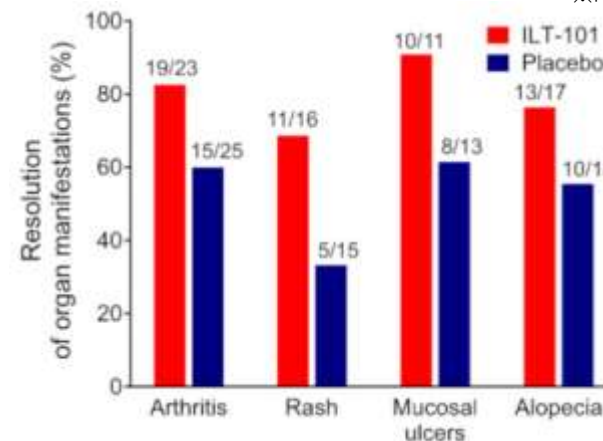
PP population

# その他の探索的評価項目

	ITT population (n=100)				PP population (n=53)			
	ILT-101 (n=50)	Placebo (n=50)	OR* differencet HR†* (95% CI)	P value	ILT-101 (n=24)	Placebo (n=29)	OR* differencet HR†* (95% CI)	P value
SRI-4 response at week 8 w/o treatment failure*	25 (50.0%)	20 (40.0%)	1.76* (0.74 to 4.14)	0.1983	19 (79.2%)	12 (41.4%)	6.85* (1.78 to 26.33) 37.8%†	0.0051
(a) SRI-6 response at week 12 w/o treatment failure*	28 (56.0%)	24 (48.0%)	1.33* (0.59 to 3.01) 8.0%†	0.4881	17 (70.8%)	11 (37.9%)	4.58* (1.37 to 15.28) 32.9%†	0.0133
(b) SRI-8 response at week 12 w/o treatment failure*	15 (30.0%)	16 (32.0%)	0.81* (0.33 to 1.98) 2.0%†	0.6419	11 (45.8%)	4 (13.8%)	5.15* (1.28 to 20.73) 32.0%†	0.0212
BICLA response at week 12	32 (64%)	34 (68.0%)	1.56* (0.31 to 7.72) 4.0%†	0.4843	17 (70.8%)	16 (55.2%)	2.08* (0.65 to 6.69) 15.6%†	0.2175
Absolute change in BILAG score from baseline to week 12	-10.22 (7.28)	-11.08 (8.22)	0.07† (-2.32 to 2.46)	0.9553	-8.42 (4.92)	-8.76 (8.34)	-1.69† (-5.82 to 2.44)	0.4144
Absolute change in PGA score from baseline to week 12	-0.84 (0.54)	-0.92 (0.52)	-0.02† (-0.20 to 0.16)	0.8113	-0.79 (0.55)	-0.77 (0.52)	-0.15† (-0.45 to 0.15)	0.3258
(c) Patients in remission at week 12†	16 (32.0%)	13 (26.0%)	1.24* (0.49 to 3.17) 6.0%†	0.6484	10 (41.7%)	5 (17.2%)	5.00* (1.18 to 21.22) 24.5%†	0.0291
(d) Time to first SRI-4 response (weeks)	8.1 (95% CI: 8.0, 12.0)	12.0 (95% CI: 8.1, 12.1)	1.61†* (0.97 to 2.68)	0.1397	8.0 (95% CI: 4.0, 8.0)	12.0 (95% CI: 8.0, NC)	2.28†* (1.14 to 4.55)	0.0117
Time to first flare to week 12 (weeks)	NC (95% CI: 12.4, NC)	NC (95% CI 12.1, NC)	0.59†* (0.23 to 1.52)	0.2600	NC (95% CI: 12.4, NC)	12.1 (95% CI: 12.0, NC)	0.10†* (0.01 to 0.83)	0.0150
Flares until week 12: mild/moderate (SFI)	4 (9.1%)	6 (13.6%)	1.06†* (0.38 to 2.95) -4.5%†	0.9086	2 (8.7%)	5 (20%)	4.24†* (0.91 to 19.76) -12.3%	0.0660
Mean GC dose								
At baseline	10.93 mg/day	11.20 mg/day	-2.09†	0.0248	11.02 mg/day	12.33 mg/day	-4.08†	0.0216
At week 12	10.10 mg/day	11.61 mg/day	(-3.90 to 0.27)		9.35 mg/day	12.33 mg/day	(-7.52 to 0.63)	
(e) Change in GC dose (mg/day) from baseline to week 12	-0.89 (3.35)	0.05 (0.81)	-0.52 (-1.00 to 0.04)	0.0358	-1.67 (3.51)	0.00 (0.00)	-0.89 (-1.70 to 0.08)	0.0327



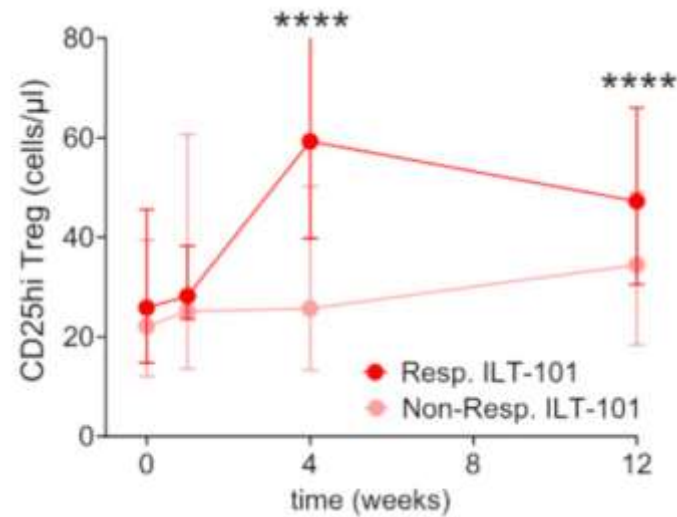
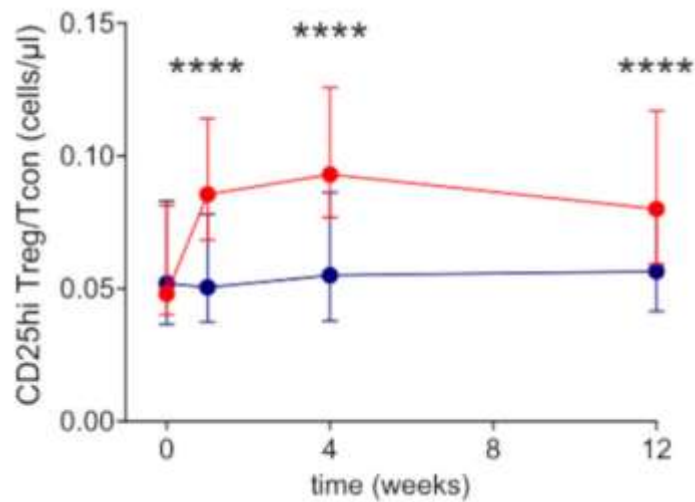
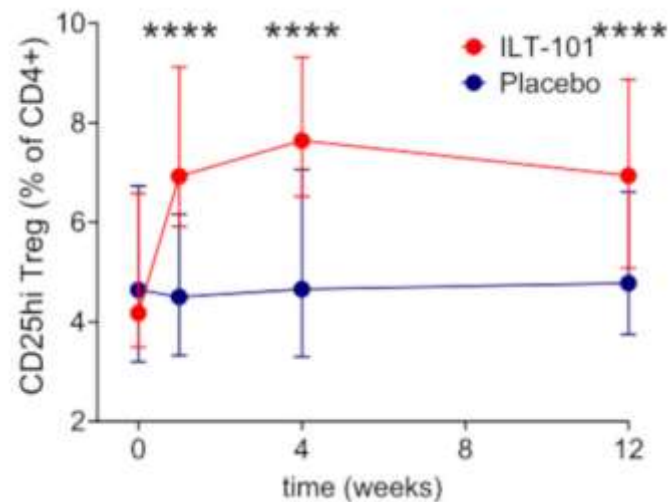
\*remission: SELENA-SLEDAI ≤ 2



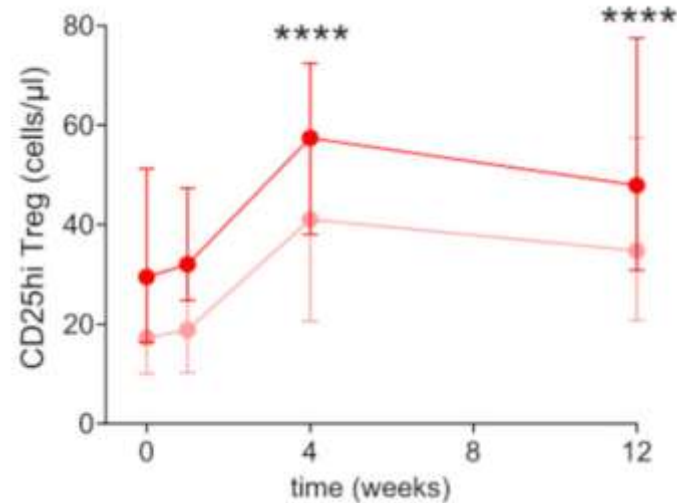
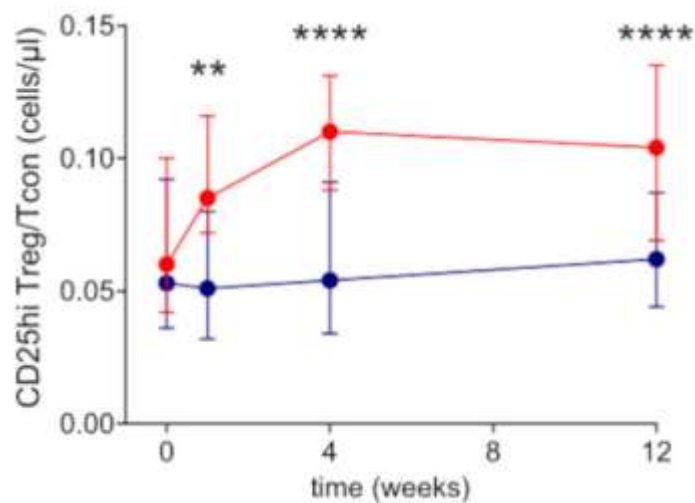
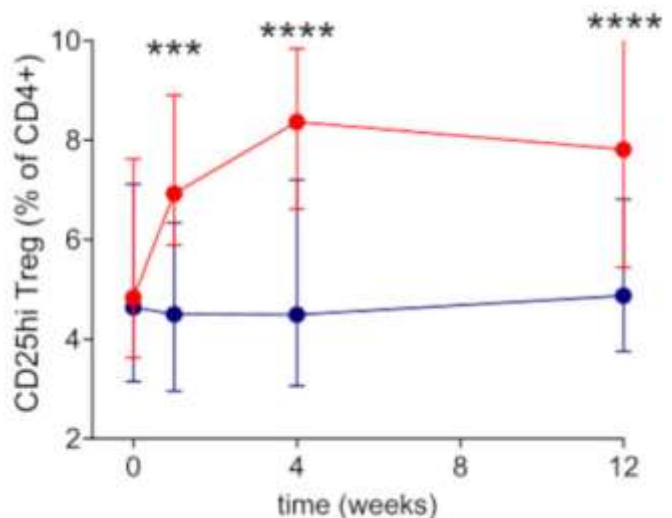


# T細胞の表面マーカーの変化

ITT



PP



IL-2がCD25<sup>hi</sup>Tregを選択的に増加させる

# 安全性

	ILT-101 (n=50)		Placebo (n=50)		Total (n=100)	
	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)
Any adverse event	235	39 (78%)	104	30 (60%)	339	69 (69%)
Adverse events of severe intensity	6	4 (8%)	2	2 (4%)	8	6 (6%)
Treatment-related adverse events	139	26 (52%)	32	8 (16%)	171	34 (34%)
Most frequently reported treatment-related adverse events*						
Injection site reaction	66	21 (42%)	4	3 (6%)	70	24 (24%)
Diarrhoea	4	4 (8%)	0	0 (0%)	4	4 (4%)
Asthenia	5	3 (6%)	7	1 (2%)	12	4 (4%)
Fever	6	3 (6%)	0	0 (0%)	6	3 (3%)
Influenza-like symptoms	26	2 (4%)	0	0 (0%)	26	2 (2%)
Cough	2	2 (4%)	1	1 (2%)	3	3 (3%)
Nasopharyngitis	2	2 (4%)	0	0 (0%)	2	2 (2%)
Arthralgia	2	2 (4%)	0	0 (0%)	2	2 (2%)
Serious adverse events (SAEs)	3	3 (6%)	2	2 (4%)	5	5 (5%)
Treatment-related SAEs	1	1 (2%)	0	0 (0%)	1	1 (1%)
Deep vein thrombosis	1	1 (2%)	0	0 (0%)	1	1 (1%)
Unrelated SAEs	2	2 (4%)	2	2 (4%)	4	4 (4%)
Pleuropericarditis	1	1 (2%)		0 (0%)	1	1 (1%)
Fatigue	0	0 (0%)	1	1 (2%)	1	1 (1%)
Lower respiratory tract infection	1	1 (2%)	0	0 (0%)	1	1 (1%)
Vasculitis cerebral	0	0 (0%)	1	1 (2%)	1	1 (1%)

Results are reported in total number of adverse events (E) and in n (%) of patients having experienced at least one adverse event.  
\*Adverse events reported in >2% of patients in the ILT-101 arm.

最多は投与箇所の反応だった。治療に関連した副作用の多くは軽微で一時的なもの

## Discussion

SRI-4達成率は8週の時点でプラセボ群と差が出ていたので、他の治療法に比べて早い効果が望める可能性がある

12週の時点でのGC投与量はプラセボ群でわずかに増加したのに対してIL-2投与群ではわずかだが、減少した

→IL-2がPSLのsparingとして期待できる可能性がある

CD25<sup>hi</sup>Tregの発現もrespondersの方がnonrespondersより高かった

→SLEの病勢コントロールにおいてTregが重要な役割を持つ事が示唆された

## Limitation

- ・ 2つの施設でプラセボ群が100%の反応を示し、ITT populationでは主要評価項目を達成することができなかった

- ・ 腎機能障害がある患者や中枢神経病変がある患者を含めていない

## 結論

SLEの治療においてIL-2投与でTreg、とりわけCD25<sup>hi</sup>Tregの発現を誘導することで病勢コントロールに寄与する可能性がある