

# Mycophenolate mofetil withdrawal in patients with systemic lupus erythematosus: a multicentre, open-label, randomised controlled trial

*Eliza F Chakravarty, Tammy Utset, Diane L Kamen, Gabriel Contreras, W Joseph McCune, Cynthia Aranow, Kenneth Kalunian, Elena Massarotti, Megan E B Clowse, Brad H Rovin, S Sam Lim, Vikas Majithia, Maria Dall'Era, R John Looney, Doruk Erkan, Amit Saxena, Nancy J Olsen, Kichul Ko, Joel M Guthridge, Ellen Goldmuntz, Jessica Springer, Carla D'Aveta, Lynette Keyes-Elstein, Bill Barry, Ashley Pinckney, James McNamara, Judith A James*

*Lancet Rheumatol. 2024;6:e168-e177*

膠原病 Journal Club    2024年3月12日    梅本大地

# SLEとミコフェノール酸モフェチル(MMF)

- MMFはループス腎炎をはじめ, SLEで広く使用.
- 一方, 消化器症状, 肝障害, 骨髄抑制, 悪性腫瘍リスク, 催奇形性など有害事象の発生もある.
- 疾患活動性が安定したSLEにおいて, MMFを漸減・休薬できるかは結論が出ていない.
- 免疫抑制薬中止を評価したRCTは1件のみ(Win-Lupus trial, 2022).

EULAR recommendations for the management of SLE: 2023 update

## Recommendation 11.

寛解維持中の症例では, PSL/免疫抑制薬の漸減可(2a/B)

- HCQは基本的に継続すべき.
- 治療開始後3年は, 免疫抑制療法を受けべき.
- どれほど長い期間, 治療を受けたかが重要.
- 3~5年間の治療を受け、最低2年は寛解であるべき.
- 腎生検で活動性残存を再評価してからの減量も考慮.

# Immunosuppressive therapy withdrawal after remission achievement in patients with lupus nephritis

[Rheumatology 2022 ;61: 688–695]

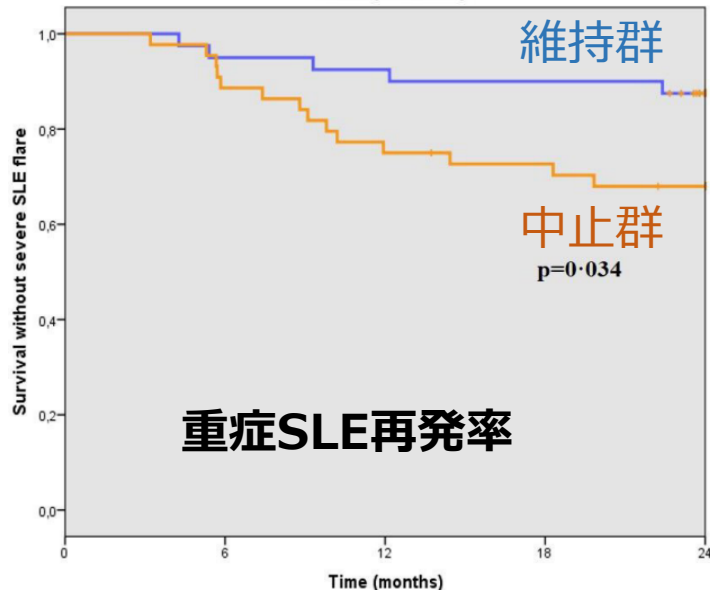
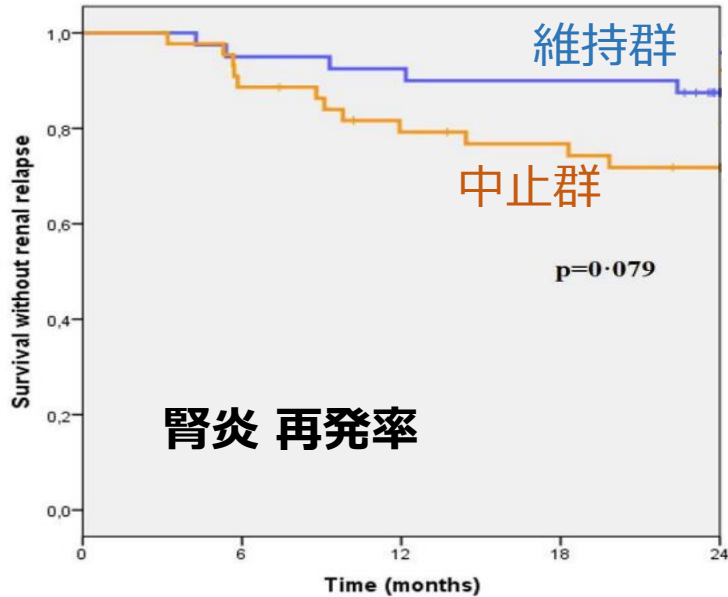
- 後ろ向きコホート[Padua Lupus cohort]
- 1980-2020年, LN(生検あり), 238例
- 免疫抑制薬中止後, 116.5か月観察
- 寛解の定義：  
Cre正常, 尿蛋白<0.5g/day, 沈渣正常,  
PSL $\leq$ 5mg, 免疫抑制薬/HCQで病勢安定,  
腎外活動性なし.
- SELENA-SLEDAI flareの割合を調べる.

- 83例(34.3%)が寛解達成後, 46カ月でIS中止. 19例(22.9%)が再燃. 8例は腎炎.
- 再発14/19例は, 治療再開で寛解.
- 寛解後 $\geq$ 3年, IS治療例で再発リスク $\downarrow$ (OR 0.284)
- 抗マラリア薬維持(OR0.194)も再燃予防効果あり
- 結論： $\geq$ 3年寛解, 抗マラリア薬内服LNではIS中止可能

# Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-Lupus): results of a multicentre randomised controlled trial

## WIN-Lupus (2022)

[Ann Rheum Dis. 2022;81:1420-1427]



- Open-label, multicenter, RCT(24ヵ月観察)
- Proliferative LN (class III/IV)
- 2-3年免疫抑制薬(AZA or MMF), その後中止
- HCQ併用必須
- Primary endpoint ; 24ヵ月後のLN再発率
- 継続群 : 5/40例が再発 (12.5%)
- 中止群 : 12/44例が再発 (27.3%)
- 腎外病変含めた再発 : 継続(5/40) vs 中止(14/44)
- 有害事象 : 両群に差なし
- 結論 : 免疫抑制薬中止の非劣性は示されず

P : MMF治療を受け長期間, 寛解維持しているSLE患者

I : MMFを12週間かけて漸減, 可能なら中止

C : MMFを継続

O : 60週目までの原疾患の再燃率

疾患活動性が安静しているSLEで(ループス腎炎以外も含む),  
MMFの休薬がどれほど活動性悪化に寄与するかを調べる.

## Study design

- 2013年11月6日～2018年4月27日までの期間
- 単国籍(USA), 多施設(19施設)
- ランダム化, open-label試験
- 非劣性試験

## Inclusion criteria

- 18～70歳
- 1997 ACRのSLE分類基準を満たす
- 組み入れ時のclinical SLEDAI < 4点
- MMF内服: ループス腎炎あり⇒2年以上  
    ループス腎炎なし⇒1年以上
- MMF1-3gとHCQは12週安定して内服
- PSLは組み入れ12週前時点で $\leq 10\text{mg}$ なら可  
4-12週の4日間, 20mg以内の短期使用も可

## Exclusion criteria

- 免疫抑制薬使用  
(AZA, MTX, 6-MP, LEF, CNI, TNF $\alpha$ 阻害薬)
- B細胞枯渇療法, CY, BEL使用
- 24週前時点で, PSL $\geq 25\text{mg}$ の使用
- 蛋白尿(1.0g/g · Cr), Cre $\geq 2.0\text{mg}$
- WBC $\leq 2000$ , Plt $\leq 7.5$ 万



## Randomisation/Procedures

- MMF 継続/漸減群に1対1で無作為に割り付け
  - Flareらのminimization conceptに基づき, ループス腎炎あり/なし, MMF>2g/<2gが均等となるように割り付け
  - 漸減群:割り付け後, 12週間かけてMMFを漸減
- 
- 組み入れ時, 24週までは毎月, 以後32, 40, 48, 60週時点で評価.
  - 評価項目: SELENA-SLEDAI, BILAG, SELENA-SLEDAI flare index, 身体所見, 薬剤変更, grade $\geq$ 2相当の有害事象(CTCAE ver.4.0)
  - 血液検査: 血算, Cre, 肝酵素, dsDNA抗体価, C3・C4, 尿沈渣・蛋白

## MMFの漸減スケジュール

- Baseline MMF dose = 2500 - 3000 mg/day
  - Four weeks on 1000 mg MMF twice a day (BID)
  - Four weeks on 1000 mg (morning) and 500 mg MMF (evening) everyday (QD)
  - Four weeks on 500 mg MMF BID
  - Up to 48 weeks on no MMF
- Baseline MMF dose = 2000 – 2250 mg/day
  - Four weeks on 1000 mg (morning) and 500 mg (evening) MMF QD
  - Four weeks on 500 mg MMF BID
  - Four weeks on 500 mg MMF QD
  - Up to 48 weeks on no MMF
- Baseline MMF dose = 1500 – 1750 mg/day
  - Four weeks on 500 mg MMF BID
  - Four weeks on 500 mg MMF BID
  - Four weeks on 500 mg MMF QD
  - Up to 48 weeks on no MMF
- Baseline MMF dose = 1000 – 1250 mg/day
  - Four weeks on 500 mg MMF BID
  - Four weeks on 500 mg MMF QD
  - Four weeks on 500 mg MMF QD
  - Up to 48 weeks on no MMF

## Primary endpoint

- 60週までにフレアし, 以下の治療を要した割合(SELENA-SLEDAIでの定義)
  - ① PSL $\geq$ 15mg/day,  $\geq$ 4週
  - ② 2回以上の短期PSL増量  
(PSL $\geq$ 15mg,  $\leq$ 4週 or 2回以上の関節/筋肉/iv PSL投与)
  - ③ MMFの再開 or 増量や, その他の免疫抑制薬投与

## Secondary endpoint

- SELENA-SLEDAIでの重症, 軽度, 中等度の割合, 再燃までの期間
- BILAG A /BILAG Bの割合, 再燃までの期間
- SLE全体 or ループス腎炎あり群の再燃率の比較
- SLICC/ACR DI, QOL指標 (FACITスコア, SF-36, Lupus QOLスコア)
- 累積グルココルチコイド投与量

## Adverse event endpoint

- SLE/MMF投与に関連するgrade 3-5相当の有害事象
- 重大な副作用
- 感染, 悪性腫瘍の発生率

## Statistical analyses

- 一般的な再燃率をMMF維持群は5%, 中止群は10%と仮定.
- 中止の非劣性を決定づける検出力を85%と設定.
- 非劣性マージンは再燃リスクの差が15%に設定され, 85%CIがこの差を下回る場合に非劣性とした.
- サンプルサイズは, 全体で120人の患者を含めることを目標とした.
- Flare endpointの無イベント生存率はKaplan-Meier推定量を用いて算出, 信頼区間はGreenwoodの標準誤差の公式を用いて計算した.
- MMF中止に伴うリスク増加の推定値は片側75%, 85%, 95%信頼限界で示した.

# Baseline characteristics

	Maintenance (n=49)	Withdrawal (n=51)
Sex		
Female	38 (78%)	46 (90%)
Male	11 (22%)	5 (10%)
Age, years	42.2 (13.0)	41.8 (12.5)
Weight, kg	81.6 (24.6)	80.3 (18.5)
Disease duration, years	13.7 (8.2)	12.0 (7.9)
History of lupus nephritis	39 (80%)	37 (73%)
Prednisone at baseline	19 (39%)	18 (35%)
Dose, mg*	4.8 (2.7)	3.4 (1.8)
≤ 5 mg*	16 (33%)	18 (35%)
>5-10 mg*	3 (6%)	0
MMF duration, years	6.9 (4.3)	6.3 (4.2)
Median (min-max)	5.4 (1.1-17.1)	4.6 (1.7-16.6)
(Q1-Q3)	3.4-10.1	2.7-8.5
Baseline MMF dose in grams, mean	1.6 (0.6)	1.6 (0.6)
Patients with a history of lupus nephritis	1.6 (0.6)	1.7 (0.7)
Patients with no history of lupus nephritis	1.7 (0.7)	1.4 (0.5)

- 漸減群, N=51
- 継続群, N=49
- 年齢 42.0歳
- 白人 40%, 黒人 41%
- 発症 12.9年
- ループス腎炎あり 76%
- PSL内服あり 35-39%
- PSL 平均4mg/day
- MMF内服 6.6年, 1.6g/日

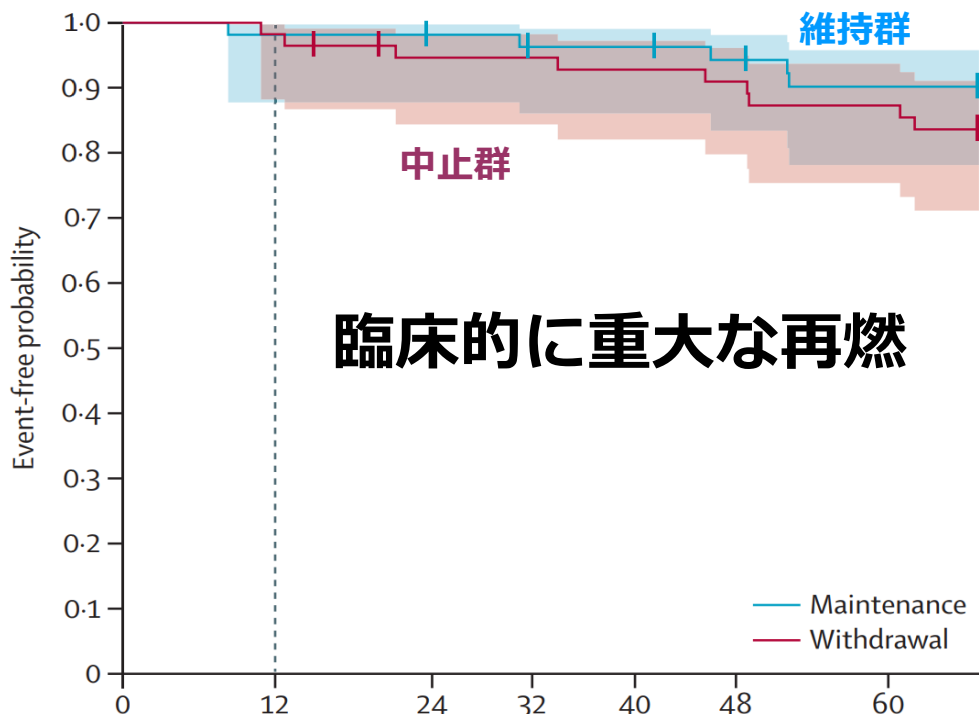
# Results

	Maintenance (n=49)	Withdrawal (n=51)
(Continued from previous column)		
Baseline MMF dose		
1 g	20 (41%)	18 (35%)
>1 to <2 g	6 (12%)	12 (24%)
≥2 g	23 (47%)	21 (41%)
SELENA-SLEDAI†	2.4 (1.8)	1.9 (1.8)
Median (min-max)	2.0 (0.0-8.0)	2.0 (0.0-6.0)
Any BILAG B	1 (2%)	2 (4%)
Met DORIS remission at screening	40 (82%)	40 (78%)
Positive anti-dsDNA	34 (69%)	26 (51%)
Low C3 complement‡	13 (27%)	9 (18%)
Low C4 complement‡	6 (12%)	5 (10%)
Serum creatinine, μmol/L	79.2 (25.2)	80.7 (29.3)
Spot urine protein creatinine ratio, mg:mg	0.2 (0.3)	0.2 (0.2)
Chronic kidney disease stage		
Stage 3a	2 (4%)	6 (12%)
Stage 3b	2 (4%)	5 (10%)
Stage 4	0	0

- SELENA-SLEDAI 2.2点
- DORIS寛解 80%
- 抗ds-DNA Ab陽性 60%
- 低補体血症 20%
- Cre値 0.90mg/dL
- 蛋白尿 0.2 g/g · Cre

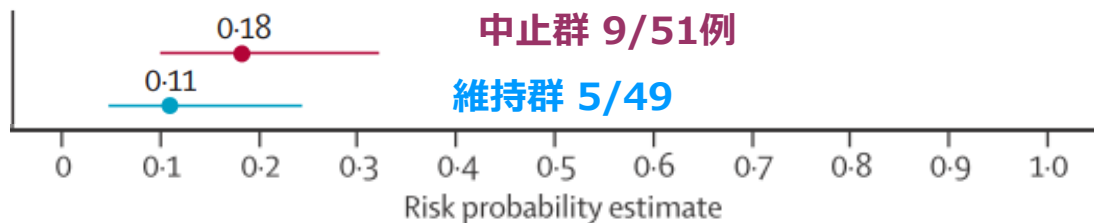
## Primary endpoint

SLE全体(100例)



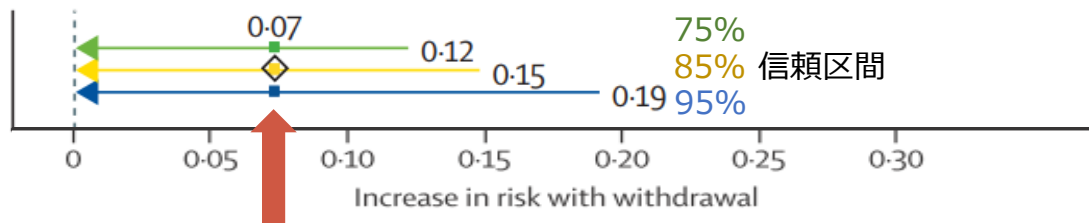
- 中止群：9/51例 (18%)
- 継続群：5/49例 (10%)
- 再発推定リスク  
中止群18%, 継続群11%
- 再発までの平均期間  
中止群38.0週, 維持群38.5週

Clinically significant disease reactivation



非劣性を証明( $\leq 15\%$ )

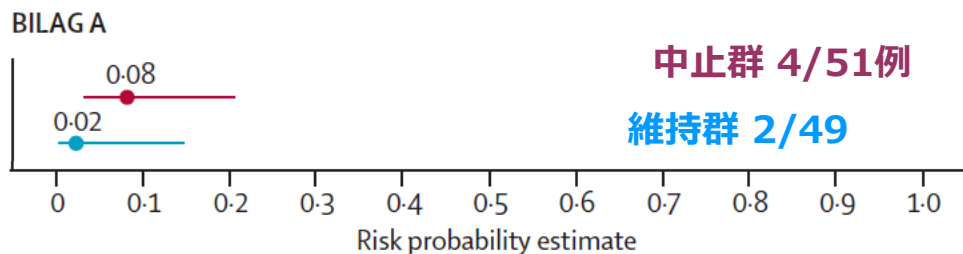
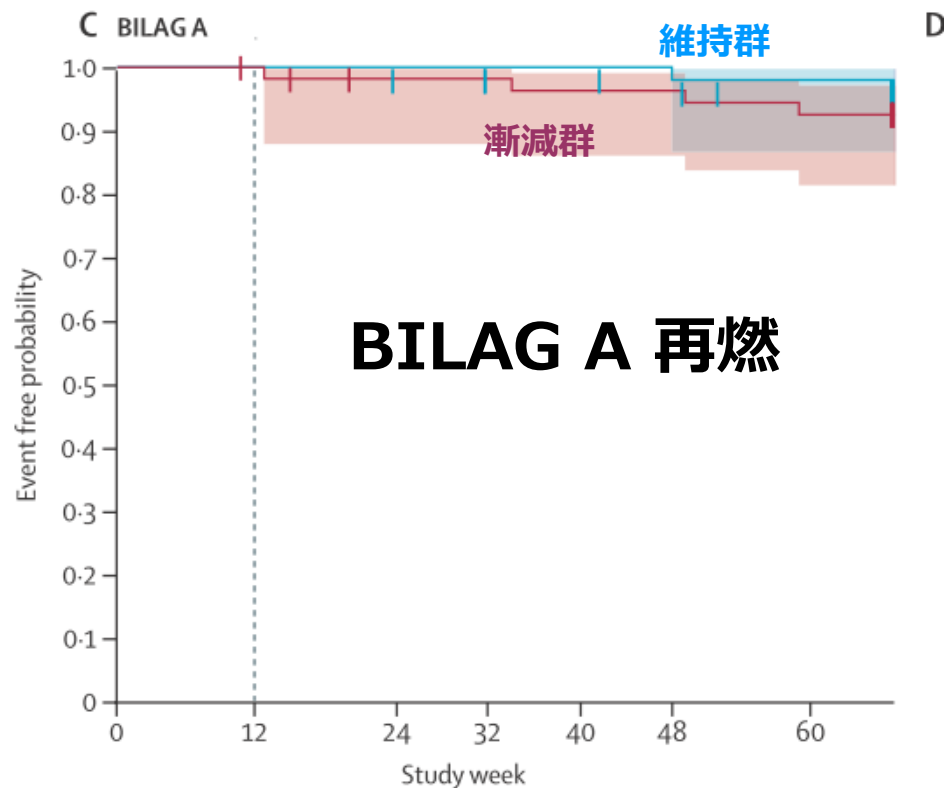
Clinically significant disease reactivation



MMF中止による臨床的に重大な再燃増加 7%

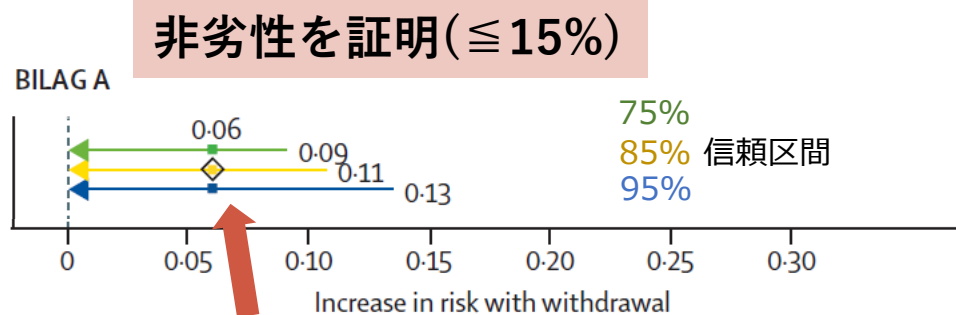


## Secondary endpoint



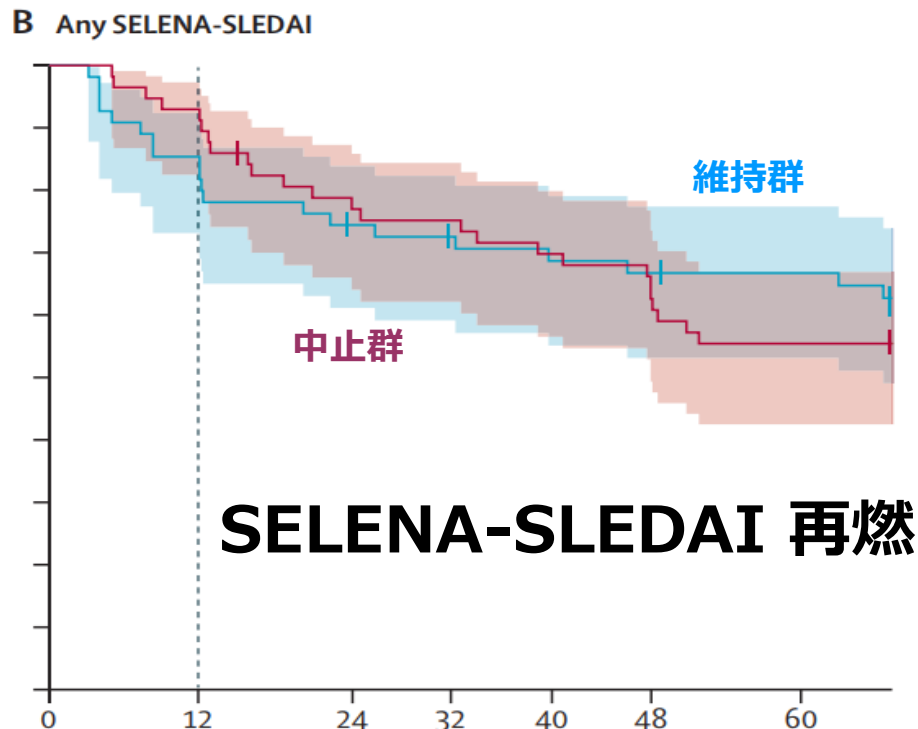
### SLE全体(100例)

- 中止群 : 4/51例 (8%)
- 継続群 : 1/49例 (2%)
- 再発推定リスク  
中止群8%, 継続群2%
- 再発までの平均期間  
中止群38.8週, 維持群48.0週



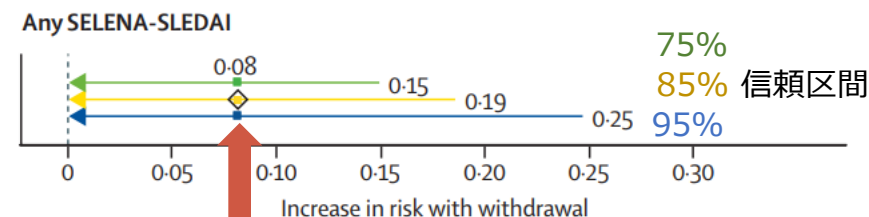
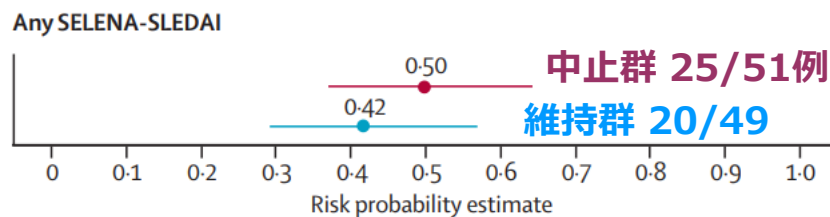
MMF中止によるBILAG A再燃の増加 6%

## Secondary endpoint



### SLE全体(100例)

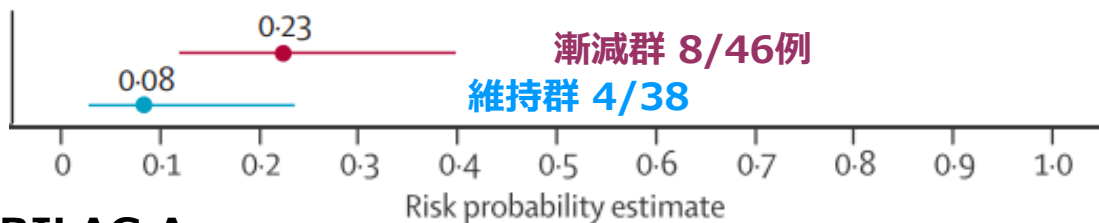
- 中止群：25/51例 (49%)
- 継続群：20/49例 (42%)
- 再発推定リスク  
中止群50%, 継続群42%
- 再発までの平均期間  
中止群27.5週, 維持群20.5週



SELENA-SLEDAI 再燃の増加 8%

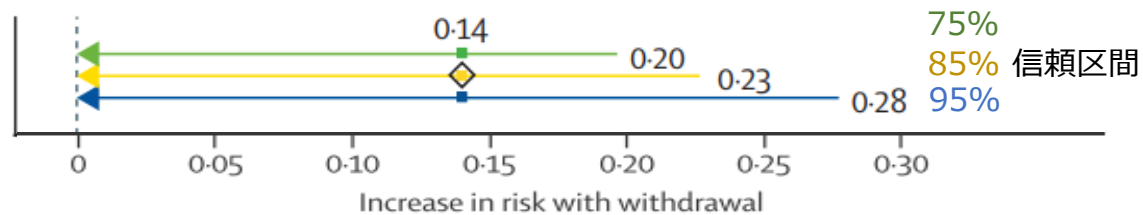
ループス腎炎あり(74例)

### Clinically significant disease reactivation

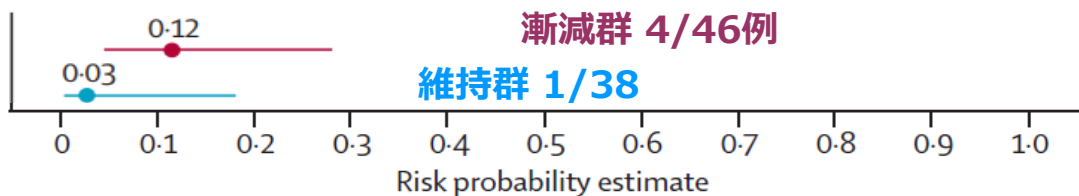


### Clinically significant disease reactivation

臨床的に重大な再燃 **14%増**

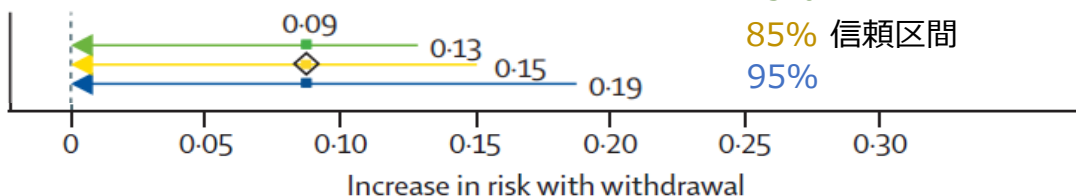


### BILAG A

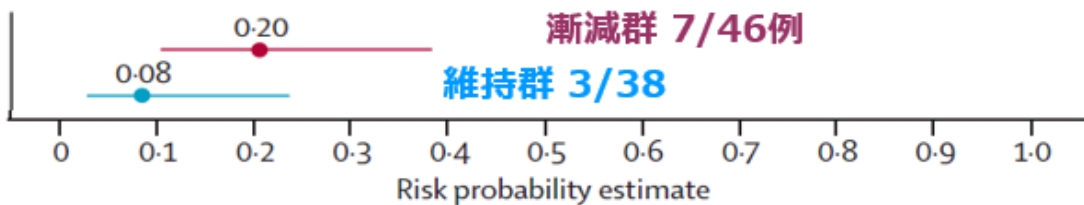


### BILAG A

BILAG A再燃 **9%増**

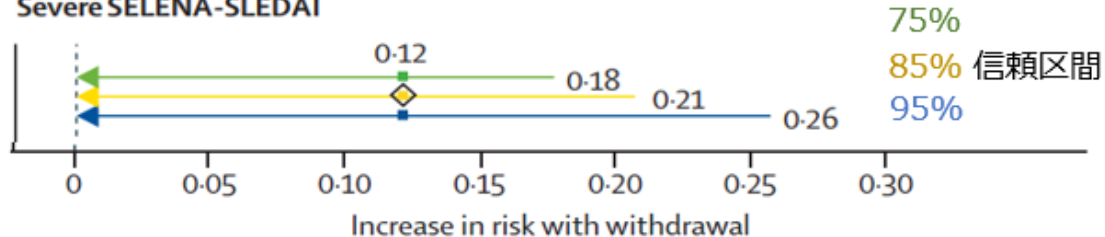


### Severe SELENA-SLEDAI



### Severe SELENA-SLEDAI

severe SELENA SLEDAI 再燃 **12%増**



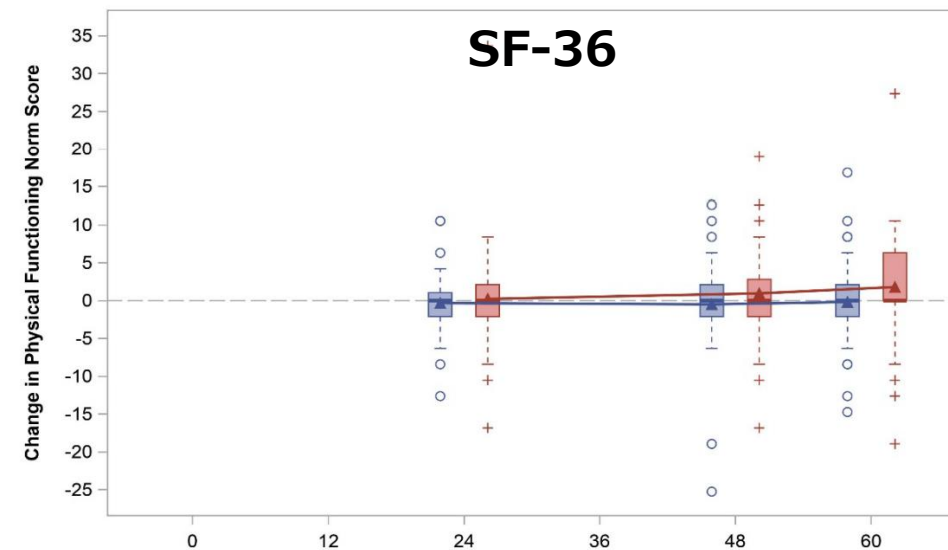
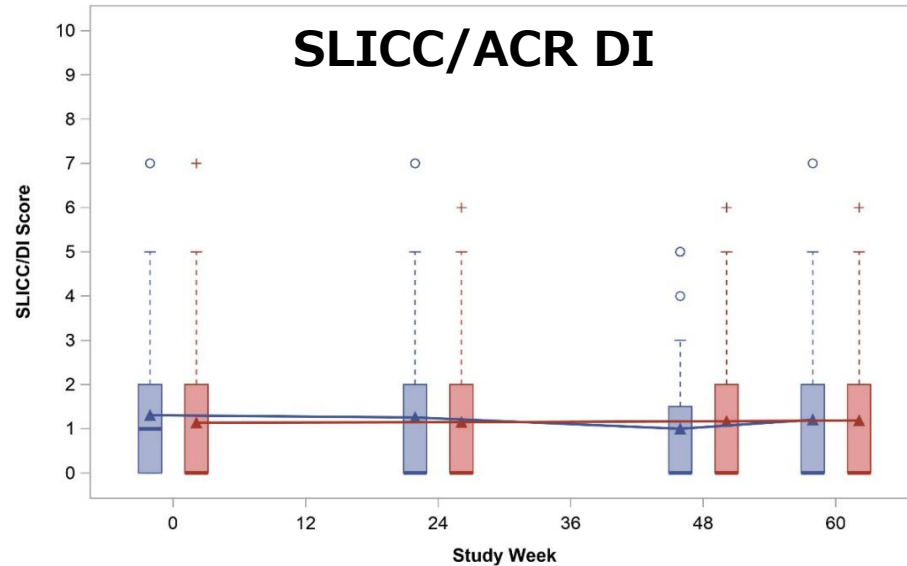
腎炎合併例は再燃リスクが高く(14%), 信頼区間が広い

## Secondary endpoint

### 累積PSL投与量

	Maintenance (N=49)	Withdrawal (N=51)
Cumulative Systemic Steroid Dose (mg)		
Mean (SD)	851 (1147.7)	912 (1995.3)
Median	52.5	100.0
Min, Max	0.0, 4210.0	0.0, 13178.0

維持群 851mg vs 中止群 912mg  
で有意差なし



Damage index, QOL指標とも両群で有意差なし

## Adverse effect endpoint

	Maintenance (n=50)*†		Withdrawal (n=52)*†	
	n (%)	Total events	n (%)	Total events
Serious adverse events	7 (14%)	12	5 (10%)	6
Total adverse events	45 (90%)	189	46 (88%)	205
Related to SLE‡	25 (50%)	63	32 (62%)	79
Adverse events by severity				
Grade 1	0	0	1 (2%)	1
Grade 2	45 (90%)	169	45 (87%)	189
Grade 3	10 (20%)	18	11 (21%)	15
Grade 4	2 (4%)	2	0	0
Total infections	32 (64%)	63	24 (46%)	49
Infections by severity				
Grade 2	30 (60%)	57	24 (46%)	48
Grade 3	4 (8%)	6	1 (2%)	1
Grade 4	0	0	0	0

SLE=systemic lupus erythematosus. \*Percentages of participants with adverse events or serious adverse events are based on the number of participants in the safety population (n). †Participants who experienced one or more adverse events in a category are counted only once. ‡Includes definitely, probably, or possibly related.

**Table 2: Adverse events in the safety population**

### 重篤な有害事象

- 漸減群：7/50例
- 継続群：5/52例
- MMF中止9か月で妊娠1例
- 各群1人ずつ 乳癌発症あり

### 感染症の発症

維持群32/50例 vs 中止群24/52例

Grade 3の感染症は4例 vs 1例

## Post-hoc analysis

	Met CSDR (n=14)	Did not Meet CSDR (n=86)	p-value*
MMF Duration, years, mean (SD)	7.3 (5.60)	6.5 (4.02)	0.93
History of Lupus Nephritis, n (%)	11 (79)	65 (76)	1.0
Baseline SLEDAI score, mean (SD)	3 (2.1)	2 (1.7)	0.072
Met DORIS Remission Criteria at Screening, n (%)	7 (50)	73 (85)	0.007
Did Not Meet DORIS Remission Criteria at Screening, n (%)	7 (50)	13 (15)	0.007
Steroid Dose, mg/day, mean (SD)	2.75 (1.33)	4.4 (2.42)	0.10
Not on Steroids at Baseline	8 (57)	55 (64)	0.77
Baseline C3, (mg/dL), mean (SD)	99.7 (28.68)	110.5 (23.95)	0.12
Low C3, n (%)	7 (50)	15 (18)	0.015
Baseline C4, (mg/dL), mean (SD)	17.2 (12.02)	22.20 (9.80)	0.045
Low C4, n (%)	5 (36)	6 (7)	0.009
Baseline GFR, (mL/min/SSA), mean (SD)	94.0 (36.75)	86.9 (26.25)	0.57
Baseline anti-dsDNA, (IU/mL), mean (SD)	119.9 (113.03)	87.7 (86.87)	0.42
anti-dsDNA Positive, n (%)	9 (64)	51 (59)	0.78
White Blood Cells, mean (SD)	4.5 (1.18)	5.7 (2.24)	0.10
Lymphocytes, mean (SD)	1.1 (0.26)	1.5 (0.64)	0.009
Eosinophils, mean (SD)	0.075 (0.038)	0.104 (0.091)	0.31
Urine Protein:Creatinine Ratio, mean (SD)	0.15 (0.124)	0.18 (0.228)	0.95
Chronic Kidney Disease Stage, n (%)	3 (21)	12 (14)	0.44
Stage 3a	2 (14)	6 (7)	
Stage 3b	1 (7)	6 (7)	

再発しやすい因子

- DORIS寛解未達成
- 低補体血症
- リンパ球減少

# Discussion

- 寛解維持できているSLE患者において、MMF中止は維持内服に非劣性であった。
- 臨床的に重大な再発のリスクは、6–8%程度増加し、85%信頼区間の上限は11-19%であった。
- 今後、休薬による再発リスクを許容できる患者においては、MMFの中止が選択肢となり得る。
- 非劣性を示したが、ループス腎炎例ではリスク上昇の可能性をよく考えるべきである。
- ループス腎炎例では、腎生検再検で活動性評価を経てから漸減した方が良いかもしれない。

# Discussion

- 本試験ではMMFを平均6.6年内服していた。
- WIN-Lupus試験では, IS中止によりSLE flareを来す割合が多く, flareまでの期間がより短くなると示された。
- WIN-Lupus試験では, IS(AZA or MMF)を2-3年服用することが条件であった。
- MMF中止までに内服していた期間の差が, 中止後の再発に寄与している可能性がある。
- 両試験とも, MMF中止によりSLE flareの可能性が高まる結果であったが, 本試験では, flareリスクが許容範囲であった。



## Limitation

- 本試験は非盲検試験である.
- HCQ非投与例では再発リスクが異なる可能性がある.
- MMF内服量/期間が異なり, SLEの当初の重症度が異なる可能性がある.
- MMFを内服してから病勢が安定した期間の評価はしていない.
- ループス腎炎が多く, SLE全体で評価するならより大規模な研究が必要である.
- MMF休薬により得られる副作用軽減を評価するためには長い観察期間が必要である.
- MMF投与量が少ない症例も含まれていた.  
高用量MMF内服例においては同様の結果ではない可能性がある.
- MMF/HCQの濃度を測定しておらず, アドヒアランスの評価ができていない.