

Original Investigation | Rheumatology

# Mycophenolate Mofetil and New-Onset Systemic Lupus Erythematosus A Randomized Clinical Trial

Yijun You, MD; Zhuochao Zhou, MD; Fan Wang, MD; Jian Li, PhD; Honglei Liu, MD; Xiaobing Cheng, MD; Yutong Su, MD; Xiaowei Chen, MD; Hui Zheng, MD; Yue Sun, PhD; Hui Shi, MD; Qiongyi Hu, MD; Jing Xu, MD; Jialin Teng, MD; Chengde Yang, MD, PhD; Junna Ye, MD, PhD

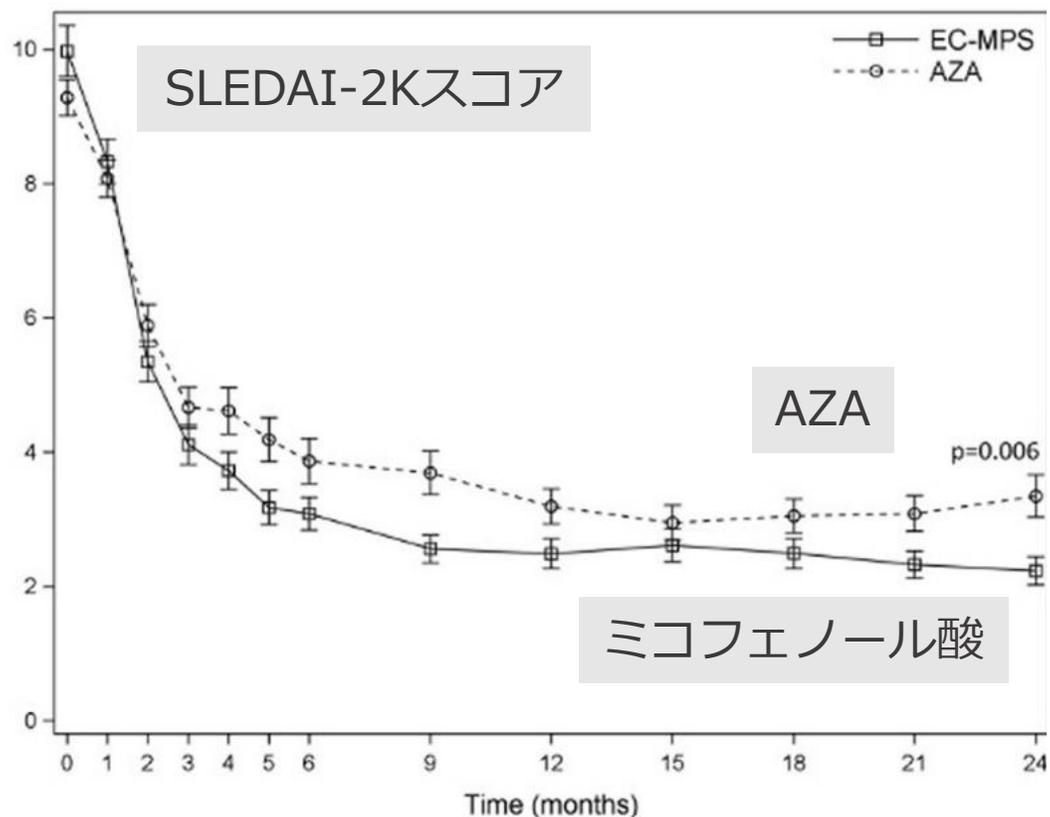
JAMA Netw Open 2024; 7 :e2432131

膠原病 Journal Club    2024年10月22日    梅本大地

- SLEにおいて抗dsDNA抗体は腎臓，関節，皮膚など臓器障害を惹起.
- とりわけLNにおいて，腎細胞/細胞外マトリックス抗原に結合し，炎症の惹起や線維化の進行に寄与.
- 抗dsDNA抗体が持続陽性の患者は，そうでない患者と比較してLNを発症する割合が高い
- MMFはLNの寛解導入/維持治療に広く用いられるが，主要臓器病変を伴わない段階でのSLE患者に対する有効性は定かではない.

# Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial

[Ann Rheum Dis 2017; 76: 1575-1582]



- 2010/5-2016/1, スペイン, 12施設
- SLE(LNなし)240例 (初発/再発とも)
- AZA vs 腸溶ミコフェノール酸の比較
- 18歳以上/SLEDAI-2K>6  
BILAG A/B相当の臓器病変あり
- 3/24ヵ月時点の臨床寛解割合
- 介入時点での治療はPSL/HCQのみ
- 臨床寛解率(EC-MPS群 vs AZA群)  
3ヵ月 32% vs 19% 24ヵ月 71% vs 48%

ループス腎炎がないSLE患者において、MMFはAZAより有効性が高かった

## EULAR recommendations for the management of SLE: 2023 update

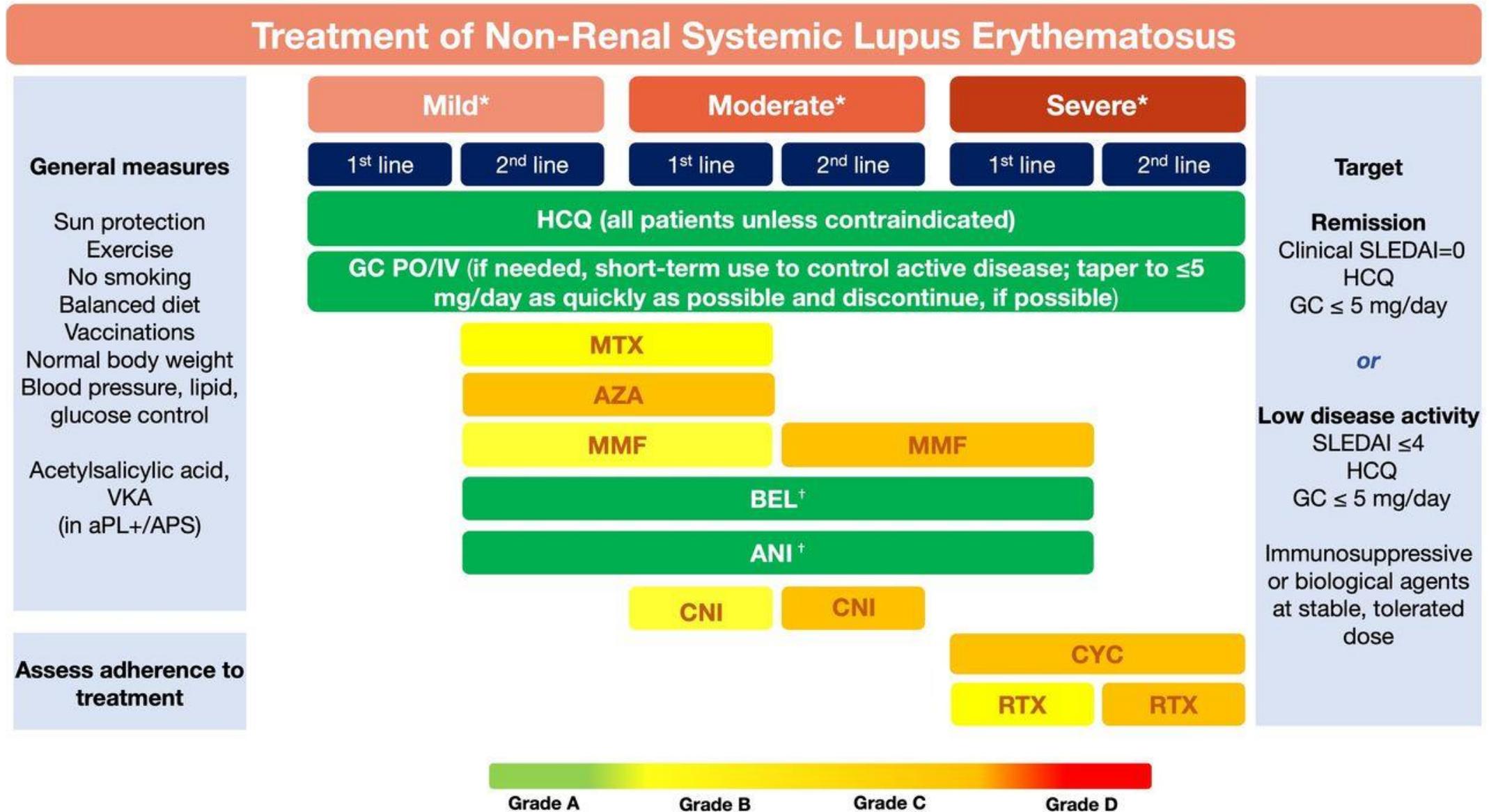
### Recommendation 3.

HCQ単剤/GCとの併用に反応しない場合

GCの慢性的な使用が許容される量まで減量できない場合

免疫抑制薬の追加

- メトトレキサート(1b/B)
- アザチオプリン(2b/C)
- ミコフェノールモフェチル酸(2a/B)
- ベリムマブ(BEL)(1a/A)
- アニフロルマブ(ANI)(1a/A)



## 本論文のPICO

- P : 新たにSLEと診断,  
抗dsDNA抗体価が高く主要臓器障害のない患者
- I : MMFを早期に投与する
- C : MMFを投与しない
- O : 長期予後

## Study design

- 2018年9月1日～2021年9月30日までの期間
- 単国籍(中国), 多施設(3施設)
- ランダム化, observer-blinded試験

## Inclusion criteria

- 18～65歳
- 2019 ACRのSLE分類基準を満たす
- SLEの治療歴なし
- ANA>80×
- 抗dsDNA抗体価が高値
  - ELISA法で $\geq 300$  IU/mL
  - CLIFT法で1:10以上
- 臓器病変なし(CNS, 心, 肝, 腎, 肺, 筋, 消化管)
- 皮疹, 関節炎, 脱毛, アフタ, 軽度の血球減少はあってよい

## Exclusion criteria

- 治療歴がある患者
- 肝障害/腎障害/悪性腫瘍あり
- 直近の感染症/SLEと関係のない血液疾患
- 妊婦や妊娠希望者
- 研究への参加を希望しない患者

## Randomisation/Procedures

- MMF 投与群/対照群に1対1で無作為に割り付け, 96週目まで追跡
- Control群にはHCQ 5 mg/kg/dayとPSL 0.5 mg/kg/dayが投与
- MMF群には上記に加えてMMF 1000 mg/dayが投与
- MMFは増量せず, 有害事象がない限り減らさない
- PSL 初期用量を4週維持, 20mg/dayまで5mg/月で減量, 以後は0.1-0.2 mg/kg/dayを目指して漸減
- 重篤なflareを来したPtは試験を中止し, PSL増量(0.5mg/kg以上)や免疫抑制剤を開始
- 軽度-中等度のflareには, PSL 0.5mg/kg/day以下への増量やNSAIDs追加で試験を継続
- 糸球体性血尿/細胞性円柱/0.5g/day以上の尿蛋白があれば腎生検を実施

## Primary endpoint

- 96週までのフレア/症状の悪化  
(SELENA-SLEDAIでの重症, 軽度-中等度の割合)

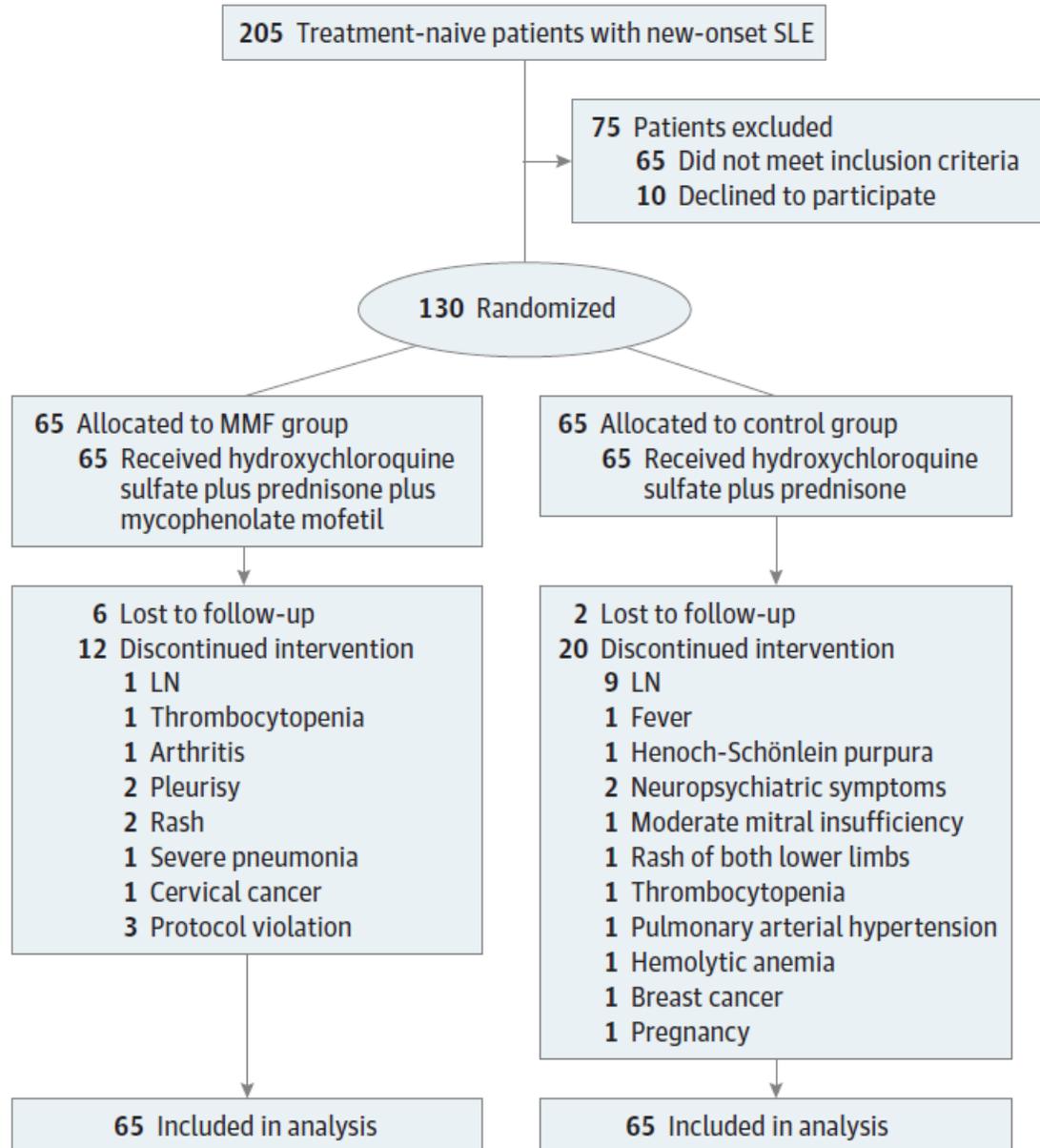
## Secondary endpoint

- 96週時点での低疾患活動性状態の割合
- SF-36スコアの両群間での差
- SLEDAI-2000スコアの変化
- PSL用量の変化
- 抗dsDNA抗体/IgG/CRP/ESRの変化

# Statistical analyses

- 一般的な再燃率をMMF群は10%, 対照群は30%と仮定.
- 2群間の差異を検知する検出力は80%となり, 両側 $\alpha$ エラーが0.05となる各群の人数を58人と計算. 10%の脱落率を想定し, 各群65人を対象とした.
- 主要/副次評価項目は, Intention-to-treat approachを用いた
- 統計分析は, SPSSおよびRを用いて実施
- 連続変数の群間差比較に, t検定/マン・ホイットニー検定を実施
- カテゴリー変数の群間差比較に, ピアソン $\chi^2$ 検定/フィッシャーの正確検定を実施
- severe flareのない生存割合は, ログランク検定を用いてKaplan-Meier法を実施
- ハザード比は, Cox比例ハザード回帰モデルを用いた

# Patient disposition



- MMF群, N=65
- 对照群, N=65

- MMF群  
6人 lost to follow-up  
12人 介入を中断
- 对照群  
2人 lost to follow-up  
20人 介入を中断

## Baseline characteristics

|  | 対照群                   | MMF群                |
|--|-----------------------|---------------------|
| Age, median (IQR), y                         | 32 (27-46)            | 32 (23-44)          |
| Sex  |                       |                     |
| Female                                       | 55 (84.6)             | 57 (87.7)           |
| Male   | 10 (15.4)             | 8 (12.3)            |
| Disease duration, median (IQR), mo           | 3 (1-12)              | 4 (1-24)            |
| SLEDAI-2000 score, median (IQR) <sup>b</sup> | 9 (6-11)              | 10 (8-14)           |
| System involvement                           |                       |                     |
| Arthritis                                    | 36 (55.4)             | 47 (72.3)           |
| Rash   | 24 (36.9)             | 22 (33.8)           |
| Fever  | 22 (33.8)             | 19 (29.2)           |
| Alopecia                                     | 9 (13.8)              | 16 (24.6)           |
| Oral ulcer                                   | 5 (7.7)               | 8 (12.3)            |
| Leukopenia                                   | 34 (52.3)             | 25 (38.5)           |
| Thrombocytopenia                             | 17 (26.2)             | 18 (27.7)           |
| Laboratory results                           |                       |                     |
| Anti-dsDNA antibody, median (IQR), U/mL      | 563.8 (470.9-758.5)   | 642.4 (459.3-787.8) |
| Low C3 complement protein level              | 31 (47.7)             | 45 (69.2)           |
| Low C4 complement protein level              | 42 (64.6)             | 47 (72.3)           |
| WBC count, median (IQR), cells/ $\mu$ L      | L/D 3600 (2700- 5500) | 4100 (2700-5900)    |
| Hemoglobin level, mean (SD), g/L             | 117.3 (16.2)          | 114.9 (19.8)        |
| Platelet count, mean (SD), $10^3$ / $\mu$ L  | 153.3 (71.5)          | 174.2 (89.1)        |
| ESR, median (IQR), mm/h                      | 33 (21.0-58.3)        | 42.5 (20.5-63.0)    |
| CRP level, median (IQR), mg/dL               | 0.10 (0.02-0.35)      | 0.12 (0.04-0.56)    |

- 年齢 32歳 女性が86%
- 発症後平均3か月
- SLEDAI-2000 9点 vs 10点
- 関節炎 55% vs 72%
- 皮疹 36% vs 33%
- 脱毛 13% vs 24%
- WBC減少 52% vs 38%
- dsDNA抗体 563 vs 642 U/mL
- C3 ↓ 47% vs 69%
- C4 ↓ 64% vs 72%
- WBC 3,600 vs 4,100/ $\mu$ L

## Primary outcome

| Outcome                 | Participant group, No. (%) |                 | RR (95% CI)      | P value          |
|-------------------------|----------------------------|-----------------|------------------|------------------|
|                         | Control<br>(n = 65)        | MMF<br>(n = 65) |                  |                  |
| Primary outcome         |                            |                 |                  |                  |
| All flares              | 41 (63.1)                  | 28 (43.1)       | 0.68 (0.49-0.96) | .02              |
| Mild to moderate flares | 25 (38.5)                  | 24 (36.9)       | 0.96 (0.62-1.49) | .90 <sup>a</sup> |
| Severe flares           | 18 (27.7)                  | 7 (10.8)        | 0.39 (0.17-0.87) | .01 <sup>a</sup> |

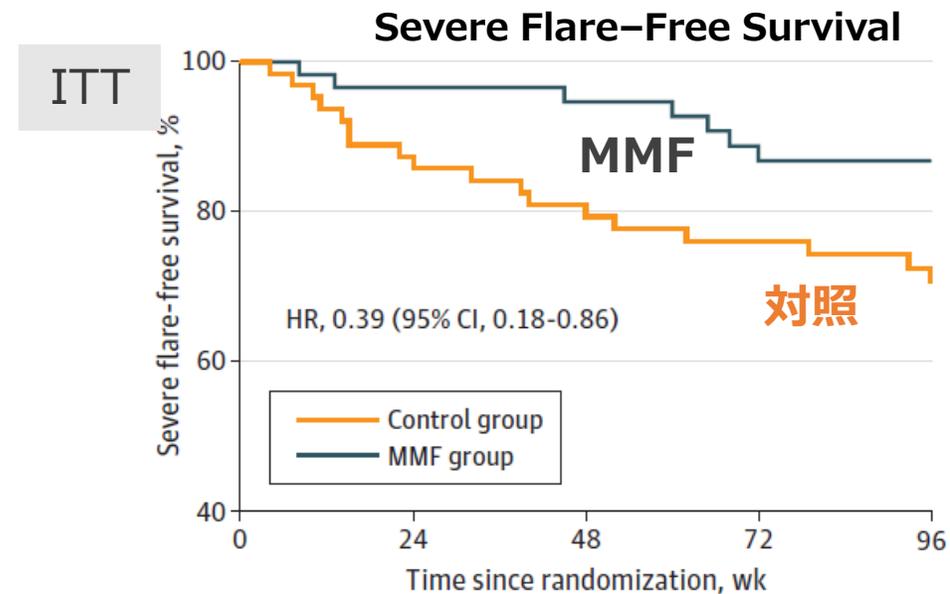
MMF群で severe flareが少ない

# Results

## Severe Flare

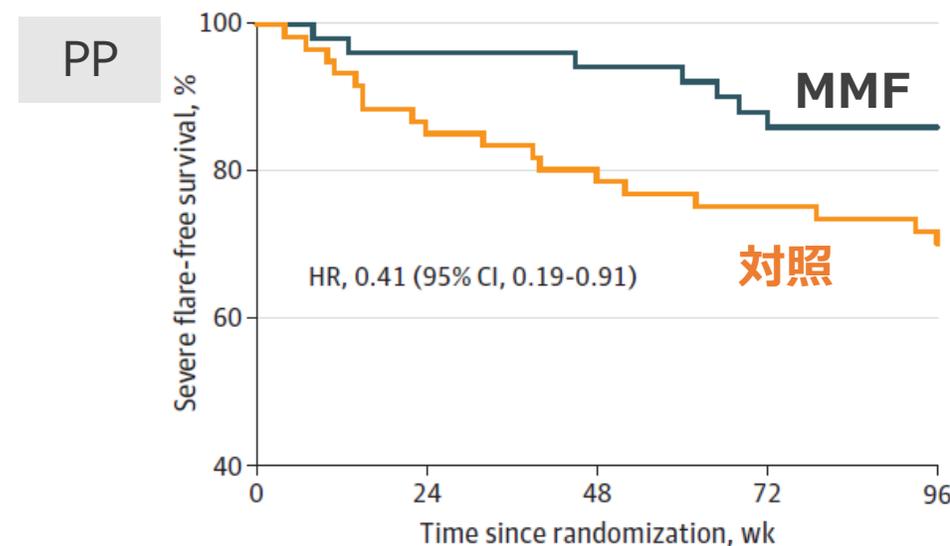
|  | 対照       | MMF     | RR(95% CI)       | P value |
|--|----------|---------|------------------|---------|
| New or worsening symptoms <sup>b</sup>       |          |         |                  |         |
| Lupus nephritis                              | 9 (13.8) | 1 (1.5) | 0.11 (0.01-0.85) | .008    |
| Neuropsychiatric symptoms                    | 2 (3.1)  | 0       | NA               | .20     |
| Thrombocytopenia (<60 × 10 <sup>3</sup> /μL) | 1 (1.5)  | 1 (1.5) | NA               | >.99    |
| Hemolytic anemia                             | 1 (1.5)  | 0       | NA               | .30     |
| Change in SELENA-SLEDAI score >12            |          |         |                  |         |
| Pulmonary arterial hypertension              | 1 (1.5)  | 0       | NA               | .30     |
| Henoch-Schönlein purpura                     | 1 (1.5)  | 0       | NA               | .30     |
| Moderate mitral insufficiency                | 1 (1.5)  | 0       | NA               | .30     |
| Pleurisy                                     | 0        | 2 (3.1) | NA               | .20     |
| Increased use of prednisone <sup>c</sup>     |          |         |                  |         |
| Fever (dose >0.5 mg/kg/d)                    | 1 (1.5)  | 0       | NA               | .30     |
| Rash (dose >0.5 mg/kg/d)                     | 1 (1.5)  | 2 (3.1) | NA               | .60     |
| Arthritis (dose >0.5 mg/kg/d)                | 0        | 1 (1.5) | NA               | .30     |

ループス腎炎でのFlareが多い



No. at risk

|               | 0  | 24 | 48 | 72 | 96 |
|---------------|----|----|----|----|----|
| Control group | 65 | 55 | 49 | 48 | 47 |
| MMF group     | 65 | 63 | 61 | 57 | 57 |



No. at risk

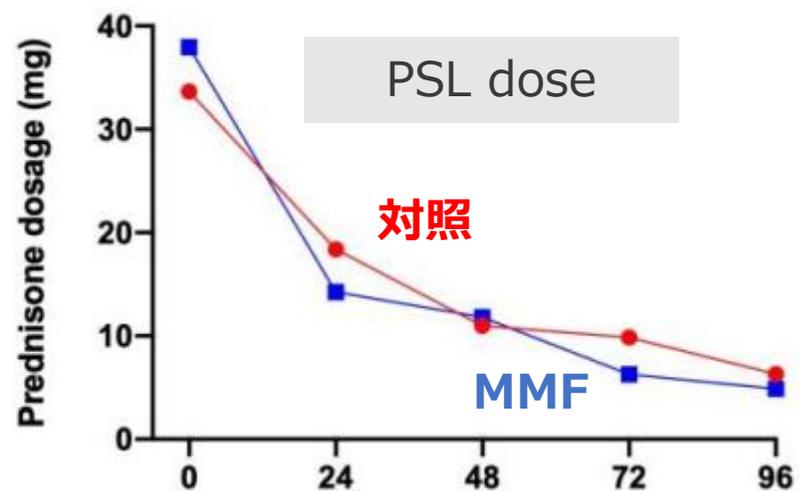
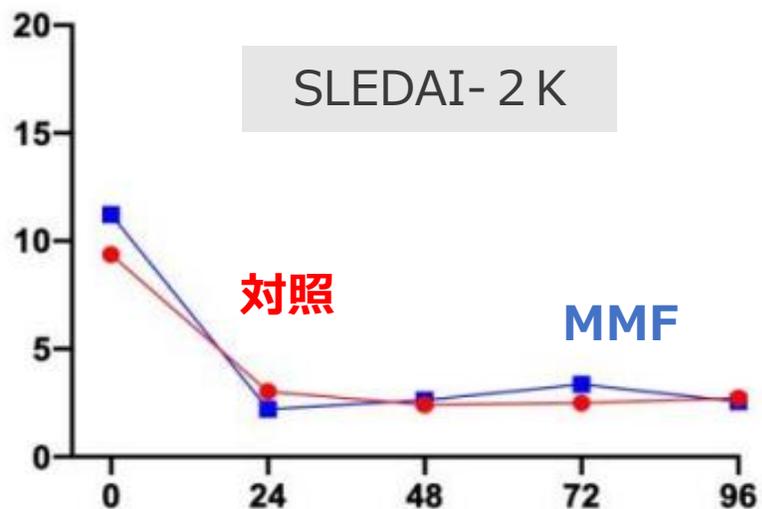
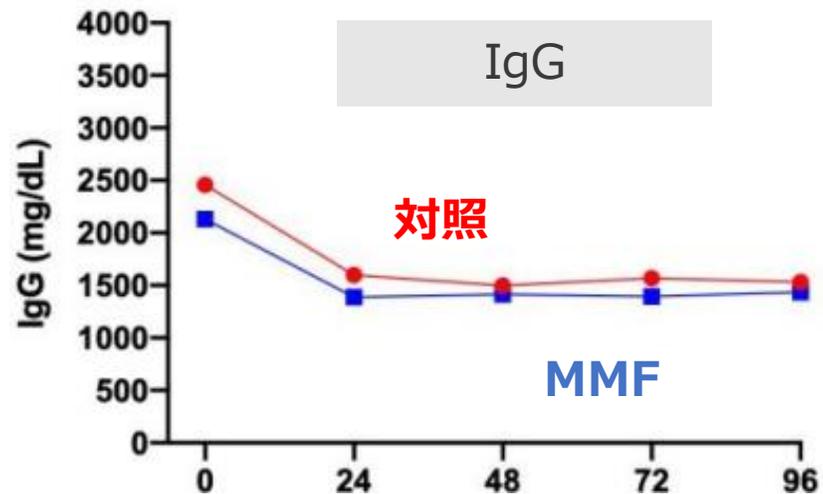
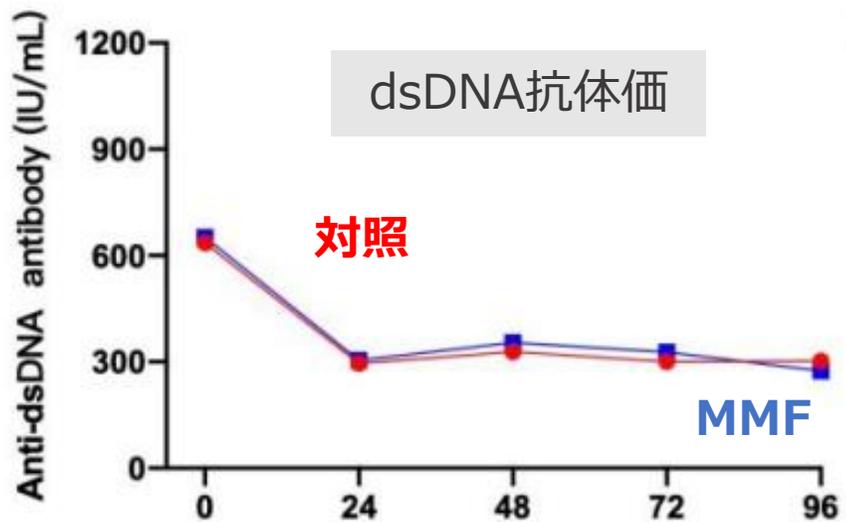
|               | 0  | 24 | 48 | 72 | 96 |
|---------------|----|----|----|----|----|
| Control group | 65 | 55 | 49 | 48 | 47 |
| MMF group     | 65 | 63 | 58 | 54 | 54 |

|  | 対照        | MMF       | RR(95% CI)        | P value |
|--|-----------|-----------|-------------------|---------|
| New or worsening symptoms <sup>d</sup>   |           |           |                   |         |
| Arthritis  | 20 (30.8) | 17 (26.2) | 0.85 (0.49-1.47)  | .60     |
| Rash   | 1 (1.5)   | 3 (4.6)   | 3.00 (0.32-28.09) | .30     |
| Oral ulcer   | 0         | 1 (1.5)   | NA                | .30     |
| Fever  | 1 (1.5)   | 0         | NA                | .30     |
| Variation of SELENA-SLEDAI score $\geq 3$ (but $< 12$ )                        |           |           |                   |         |
| Leukopenia (WBC count, $1540/\mu\text{L}$ )                                    | 2 (3.1)   | 2 (3.1)   | NA                | $>.99$  |
| Thrombocytopenia (platelet count, $60-100 \times 10^3/\mu\text{L}$ )           | 1 (1.5)   | 1 (1.5)   | NA                | $>.99$  |
| Increase in the dose of prednisone but $< 0.5$ mg/kg/d                         |           |           |                   |         |
| Arthritis (dose $< 0.5$ mg/kg/d)   | 20 (30.8) | 17 (26.2) | 0.85 (0.49-1.47)  | .60     |
| Fever  | 1 (1.5)   | 0         | NA                | .30     |
| Increase of nonsteroidal anti-inflammatory drugs or hydroxychloroquine sulfate |           |           |                   |         |
| Arthritis  | 3 (4.6)   | 2 (3.1)   | NA                | .70     |

mild-moderateなflareとしては関節炎が多く、  
PSL再増量の原因としても多かった

# Results

## Secondary endpoint



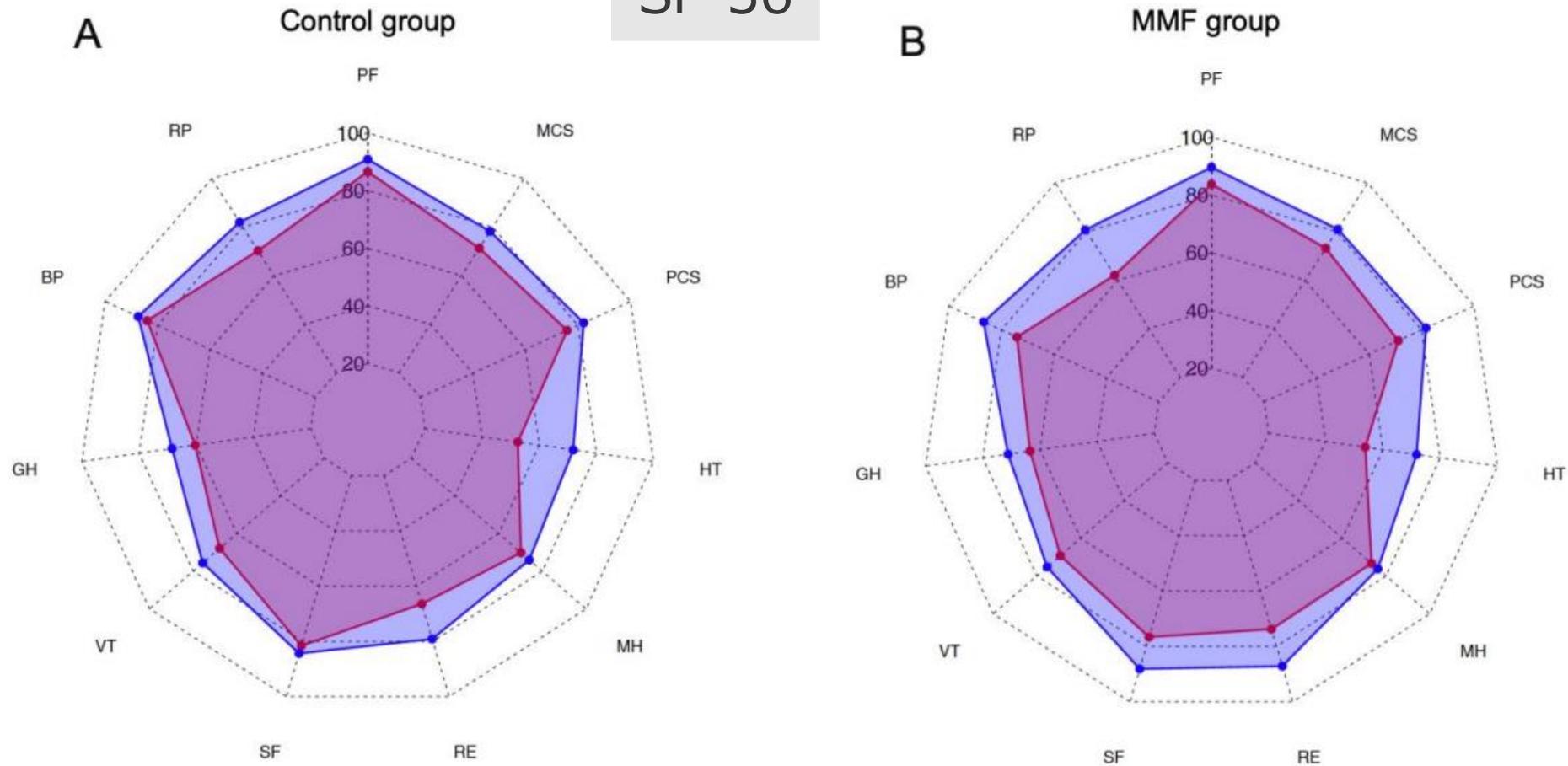
LLDAS達成率に  
有意差なし

|                | 0  | 24 | 48 | 72 | 96 |
|----------------|----|----|----|----|----|
| Number at risk |    |    |    |    |    |
| Control group  | 65 | 55 | 49 | 48 | 47 |
| MMF group      | 65 | 63 | 58 | 54 | 54 |

|                | 0  | 24 | 48 | 72 | 96 |
|----------------|----|----|----|----|----|
| Number at risk |    |    |    |    |    |
| Control group  | 65 | 55 | 49 | 48 | 47 |
| MMF group      | 65 | 63 | 58 | 54 | 54 |

## Secondary endpoint

SF-36



対照群/MMF群の両方で改善したが、両群間に有意差はなし

## Adverse Event

| Adverse event                     | Participant group, No. (%) |              | P value |
|-----------------------------------|----------------------------|--------------|---------|
|                                   | Control (n = 65)           | MMF (n = 65) |         |
| All                               | 23 (35.4)                  | 30 (46.2)    | .20     |
| Infection                         | 20 (30.8)                  | 22 (33.8)    | .70     |
| Upper respiratory tract           | 16 (24.6)                  | 19 (29.2)    | .60     |
| Pneumonia                         | 0                          | 2 (3.1)      | .20     |
| Lower urinary tract               | 6 (9.2)                    | 2 (3.1)      | .10     |
| Herpes zoster virus               | 2 (3.1)                    | 4 (6.2)      | .40     |
| <i>Candida</i> species            | 1 (1.5)                    | 0            | .30     |
| Tuberculosis                      | 0                          | 1 (1.5)      | .30     |
| Gastrointestinal tract            | 11 (16.9)                  | 11 (16.9)    | >.99    |
| Bone fracture                     | 0                          | 1 (1.5)      | .30     |
| Osteonecrosis of the femoral head | 0                          | 1 (1.5)      | .30     |
| Other events                      | 6 (9.2)                    | 11 (16.9)    | .20     |

有害事象の総数にも有意差なし

# Discussion

- 抗dsDNA抗体価高値かつ重要臓器病変のないSLE患者に対するMMFの早期投与の有効性を検証
- MMFの早期投与は、主にループス腎炎によるsevere flareのリスク低下に寄与
- 感染リスクを鑑みてMMF 1g/日での投与を実施
- 96週時点のLLDAS達成率は両群で有意差がなかったflare後の再治療で疾患活動性を制御できたためと考えられた
- より長期間患者を追跡し、SDIといった臓器障害のパラメータで評価することが望ましい

## Limitation

- 患者のinclusion criteriaを厳格にしたため症例数が限られていた
- MMFの早期投与の有効性と副作用を調べるにはより長期間の追跡が望ましい
- アジア人(中国人)を対象とした試験であるため、他人種にも一般化できるかわからない
- 非盲検試験であったため二重盲検プラセボ対照試験が行われるのが望ましい