

[Lancet Rheumatol. 2025;7(1):e21-e32]

Cenerimod, a sphingosine-1-phosphate receptor modulator, versus placebo in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (CARE): an international, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial



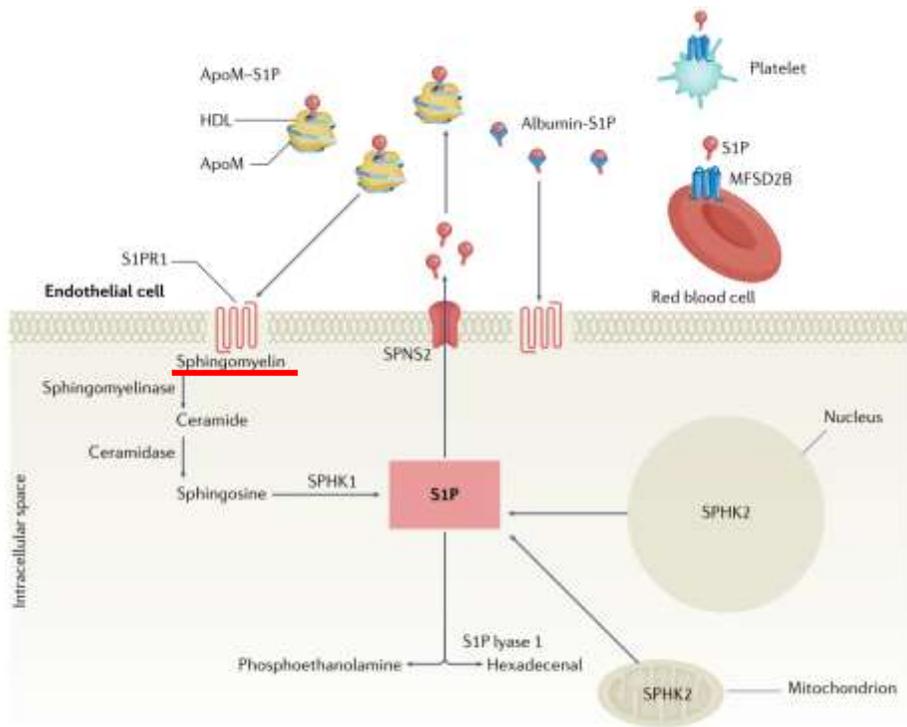
Anca D Askanase, David D'Cruz, Kenneth Kalunian, Joan T Merrill, Sandra V Navarra, Clélia Cahuzac, Peter Cornelisse, Mark J Murphy, Daniel S Strasser, Luba Trokan, Ouali Berkani

膠原病・リウマチ内科 ジャーナラルクラブ

岡秀樹

Sphingosine 1 phosphate (S1P)

[Nat Rev Rheumatol. 2022;18(6):335-351]



- S1Pは、膜由来のスフィンゴミエリンの代謝分解によって形成。
- 発生源：内皮細胞(リンパ, 血管)と赤血球, 血小板
- 循環中は、約30%はAlb, 約65%はApoMに結合。
- S1P receptor1は、肺血管と網膜血管に高度に発現。

[SLEでのS1PR modulatorの効果]

- S1PR1 modulatorは、pDC or 内皮細胞によるI型IFN産生を減弱させる可能性。
- 自己反応性リンパ球の移動を減少させ、T regの数と機能を増加、Th17細胞の分化を減少させて、自己抗体の産生を減少
- リンパ球のアポトーシスを誘導
- 内皮細胞バリア機能を高め、血液脳関門を強化し、白血球の移行を減少。

★内皮細胞のS1PR1拮抗作用の潜在的なリスクを認識

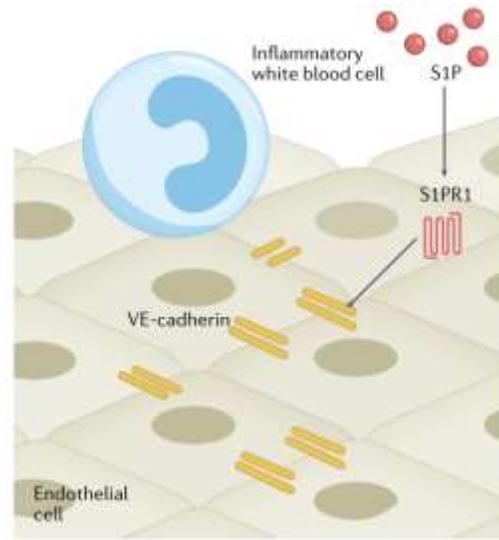
徐脈、気管支収縮、黄斑浮腫など

Sphingosine 1 phosphate (S1P)

[Nat Rev Rheumatol. 2022;18(6):335-351]

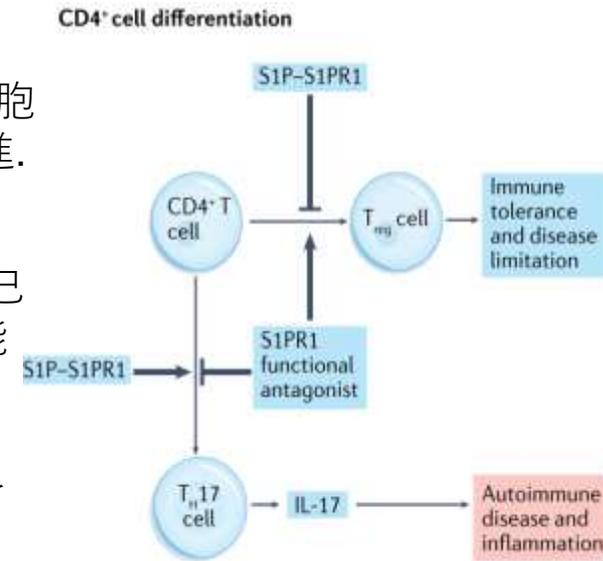
■ 内皮バリア機能の増強

- S1PR1は主に血管内皮細胞に発現.
- 内皮細胞では, S1PR1シグナル伝達により, VEカドヘリンによって細胞間接触が増加し, 血管漏出と白血球の移動が制限.



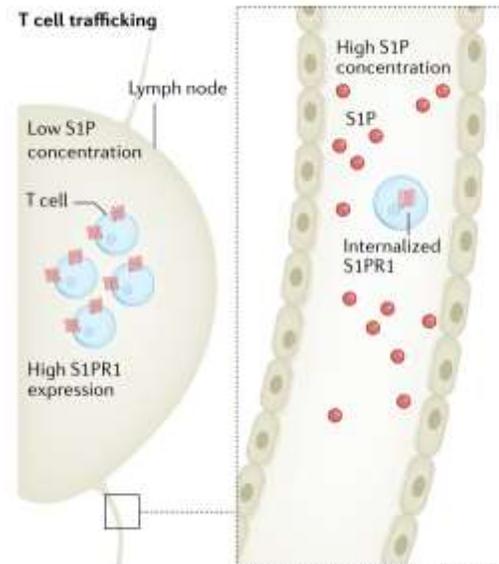
■ Th17細胞とTreg

- S1PR1シグナルは, CD4+T細胞からTH17細胞への分化を促進. Tregへの分化を抑制.
- T regの数や機能の亢進は自己免疫性疾患に有益である可能性があるが, T細胞でのS1PR1シグナル伝達がT regと自己免疫性疾患に悪影響を及ぼす研究結果もある.



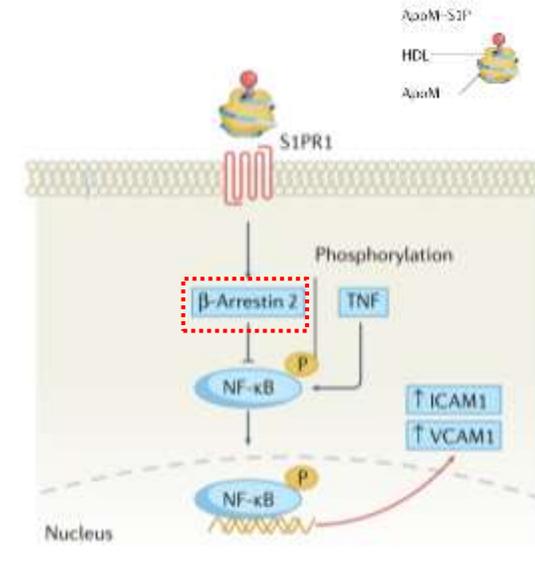
■ リンパ球の輸送

- リンパ節内はS1P濃度が低く, S1PR発現が高い.
- 血管内はその逆.
- S1PR1を阻害されたT, B細胞は, S1Pを感知できないため胸腺と骨髄に閉じ込められる.



■ 炎症性mediatorsの抑制

- S1PR1シグナル伝達は, NF- κ Bの活性化を阻害.
- 炎症性メディエーター(TNFなど)に対するICAM1, VCAM1の接着分子の発現を制限.
- S1PR1シグナル伝達は, eNOSを活性化して血管弛緩. 阻害で血圧上昇.



CARE: **C**enerimod **A**ssessing S1P1 **R**eceptor modulation in Systemic Lupus **E**rythematosus

Patient: 筋骨格・皮膚スコアで>2を含む, mSLEDAI-2K \geq 6のSLE

Intervention: Cenerimod (oral, highly selective S1P1 receptor modulator) + ST

Compare: PBO + ST

Outcome: 6mでのmSLEDAI-2Kの変化

*日本で認可されているS1PR modulator

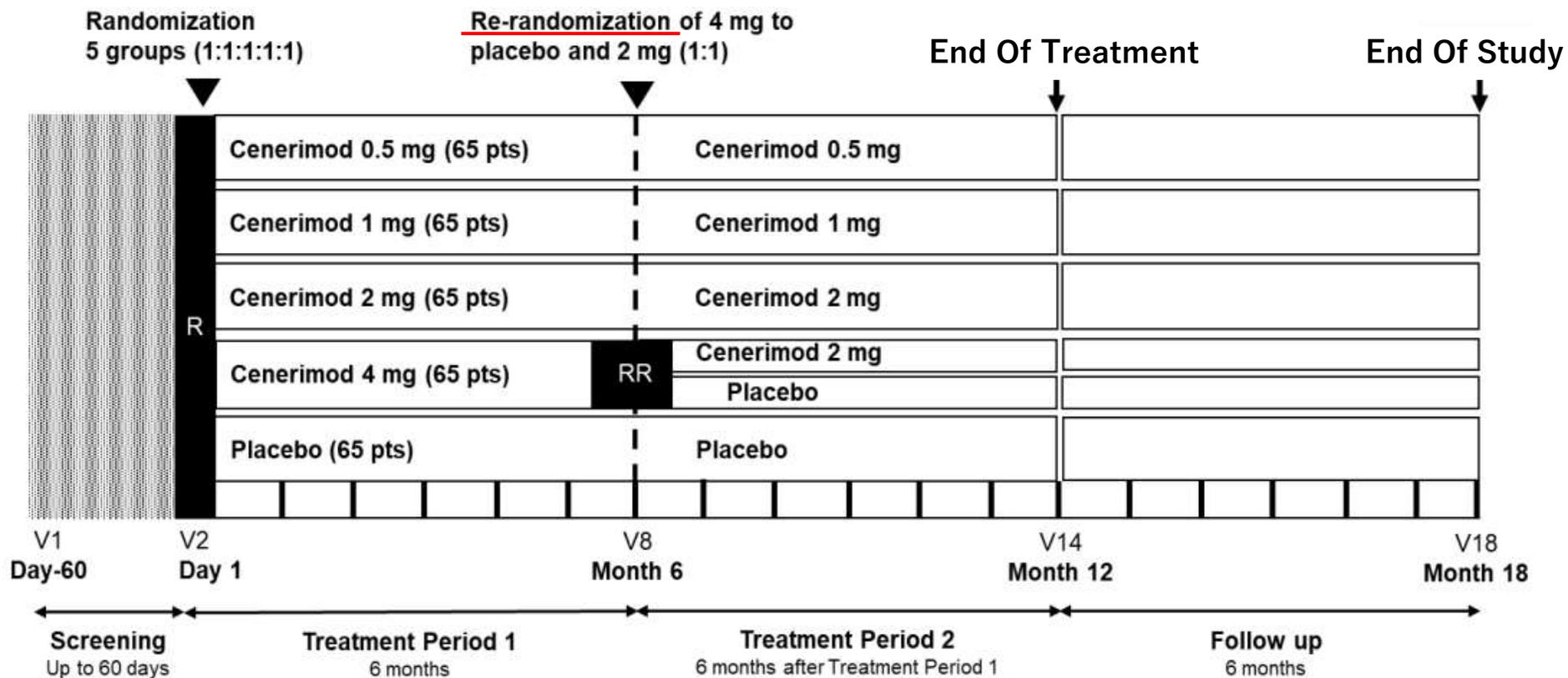
薬剤名	商品名	適応疾患	保険収載
フィンゴリモド	イムセラ, ジレニア	多発性硬化症(MS)	2011年11月
オザニモド	ゼポサ	再発型MS, 潰瘍性大腸炎	2021年5月
ポネシモド	ポンビエット	再発型MS	2022年6月
エトラシモド	エンタイビオ	潰瘍性大腸炎	2023年3月

Method: Study design

- double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 study
- 22カ国, 189の病院で実施

• 標準治療に
Cenerimodを追加

• mSLEDAI-2Kと
PSLで層別化



Method: Study design

■ Glucocorticoids

- Screeningの30日前からGCsが投与
- ランダム化の15日前から投与量が安定
- GCs \leq 40mg

-
- ランダム化から3mまでは治験医師の裁量でGC量を調整可
 - 3m-6mまではGC量は変更不可
 - 6m以降は変更可

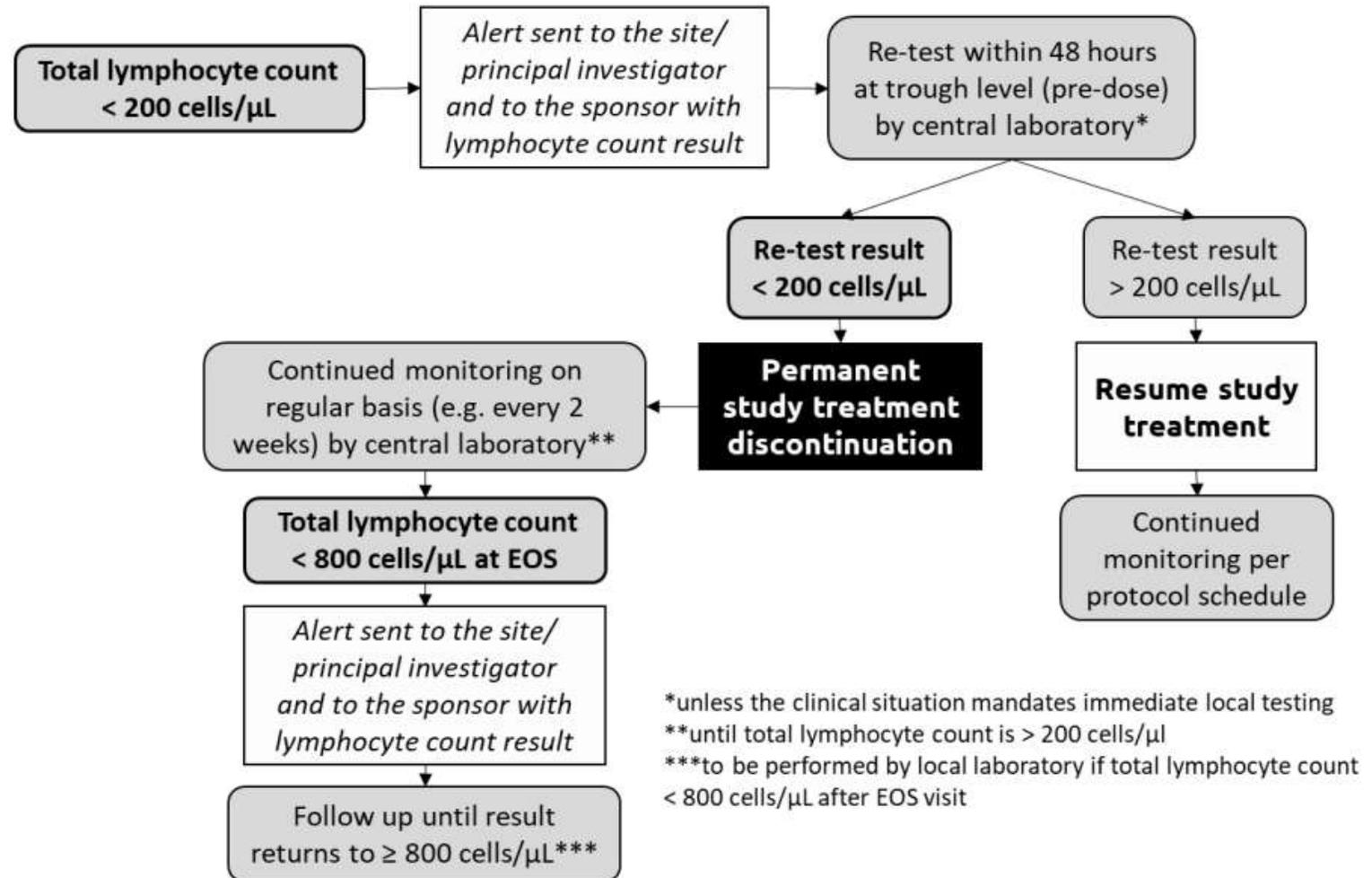
Table 3 Algorithm for reducing dose of prednisone

Daily dose (mg)	Dose reduction (mg)
Up to 7.5	1.0
> 7.5 to 15	2.5
> 15 to 30	5.0
> 30 to 40	10.0
> 40	Taper at the investigator's discretion using draft guidelines prepared for ACR

ACR = American College of Rheumatology.

Method: Randomisation and Masking

- Cenerimodは、作用機序の一部としてリンパ球を減少させるため、リンパ球数は盲検化.
- リンパ球総数が200個未満であることが確認された場合、治験治療は中止.



Method: Participants

■ Inclusion criteria

- 18-75歳
- 6カ月前にACR1997年の基準を満たす
- ANA力価 \geq 1:80, or DNA \geq 30
- 筋骨格・皮膚スコアで >2 を含む
mSLEDAI-2K \geq 6
- HCQ, MMF, AZA, MTX, BELの併用可,
GCs \leq 40mg

■ Exclusion criteria

- 活動性のLN (UPCR: >150 mg/mmol)
- 活動性のCNSループス
- CYC, CNIの使用
- eGFR <60
- Ly $<800/\mu$ L, Hb <9 g/dL,
WBC $<2500/\mu$ L, Plt $<75,000/\mu$ L

★ Randomization criteria: clinical mSLEDAI-2K \geq 4

Method: Outcomes

- **Primary:** 6mでのmSLEDAI-2K(leukopeniaを除外)の変化
- **Secondary:** 6mでのSRI-4達成率, BILAG-2004 response(悪化なし)
- QOL endpoint: FACIT-Fatigue score, SF-36など
- Safety
- Biomarker: C3, C4, anti-dsDNA, Sm,
IFN-1 gene expression signature score (IFI27, HERC5, IFIT1, RSAD2)

Method: Statistical Analysis

- サンプルサイズは500人を予定していたが、COVID-19のパンデミックで325人に変更.
- 全体でtype1 errorが5%になるように調整.
- PrimaryはMMRM(unstructured covariance matrix), SecondaryはGLMM.
- Subgroup解析(治療効果): Cox比例ハザードモデル

Result: Characteristics

- 426人が少なくとも1回の試験治療を受け, 375人が6か月間の治療を完了.
- 6カ月目までの早期治療中止の最も一般的な理由は, リンパ球数減少(18人; 4%)
 - 年齢 : 42歳
 - 性別 : 女性 95%
 - 人種 : 白人 79%
 - 薬剤 : GC使用 80%
 - mSLEDAI-2K : 10

	Cenerimod				Placebo (n=86)
	0.5 mg (n=85)	1.0 mg (n=85)	2.0 mg (n=86)	4.0 mg (n=85)	
Age, years	42.8 (12.41)	40.0 (12.77)	42.2 (12.06)	42.1 (10.44)	41.0 (11.94)
Sex					
Male	6 (7%)	2 (2%)	6 (7%)	3 (4%)	4 (5%)
Female	79 (93%)	83 (98%)	80 (93%)	82 (96%)	82 (95%)
Race					
White	72 (85%)	67 (79%)	65 (76%)	65 (76%)	68 (79%)
Black or African American	3 (4%)	6 (7%)	8 (9%)	10 (12%)	6 (7%)
Asian	5 (6%)	9 (11%)	7 (8%)	6 (7%)	6 (7%)
Other*	5 (6%)	3 (4%)	6 (7%)	4 (5%)	6 (7%)
Background SLE treatment					
Glucocorticoids†	73 (86%)	70 (82%)	69 (80%)	67 (79%)	70 (81%)
Immunosuppressants					
Methotrexate	6 (7%)	10 (12%)	6 (7%)	13 (15%)	10 (12%)
Azathioprine	13 (15%)	13 (15%)	8 (9%)	11 (13%)	12 (14%)
Mycophenolate mofetil	7 (8%)	8 (9%)	11 (13%)	3 (4%)	7 (8%)
Belimumab	3 (4%)	1 (1%)	3 (3%)	4 (5%)	1 (1%)
Antimalarials‡	64 (75%)	64 (75%)	65 (76%)	58 (68%)	61 (71%)
mSLEDAI-2K					
Score	9.8 (2.69)	10.1 (3.71)	9.5 (2.88)	10.0 (2.50)	10.2 (3.05)
Score ≥10	50 (59%)	47 (55%)	51 (59%)	52 (61%)	52 (60%)
Oral glucocorticoid dose					
<7.5 mg per day	37 (44%)	35 (41%)	40 (47%)	39 (46%)	42 (49%)
≥7.5 mg per day	48 (56%)	50 (59%)	46 (53%)	46 (54%)	44 (51%)
BILAG ≥1A or ≥2B§	57 (67%)	61 (72%)	65 (76%)	69 (81%)	70 (81%)
IFN-1 gene expression signature					
High	42 (49%)	50 (59%)	39 (45%)	36 (42%)	40 (47%)
Missing	1 (1%)	2 (2%)	5 (6%)	5 (6%)	6 (7%)

Result: Primary and Secondary Endpoint

	Cenerimod				Placebo (n=86)
	0.5 mg (n=85)	1.0 mg (n=85)	2.0 mg (n=86)	4.0 mg (n=85)	
mSLEDAI-2K (primary endpoint)					
Number of assessable patients	81 (95%)	80 (94%)	79 (92%)	77 (91%)	77 (90%)
Change from baseline, least mean square	-3.24 (-3.98 to -2.49)	-3.41 (-4.16 to -2.67)	-2.84 (-3.58 to -2.09)	-4.04 (-4.79 to -3.28)	-2.85 (-3.60 to -2.10)
Difference vs placebo, least squares mean	-0.39 (-1.45 to 0.68)	-0.57 (-1.62 to 0.49)	0.01 (-1.05 to 1.08)	-1.19 (-2.25 to -0.12)	..
p value	0.47	0.29	0.98	0.029*	*多重調整すると有意差はなくなった。
SRI-4 response (secondary endpoint)					
Number of assessable patients	81 (95%)	79 (93%)	79 (92%)	77 (91%)	77 (90%)
Responders	36/81 (44%)	41/79 (52%)	38/79 (48%)	41/77 (53%)	34/77 (44%)
Difference vs placebo, OR	1.01 (0.54 to 1.90)	1.41 (0.75 to 2.65)	1.23 (0.66 to 2.32)	1.46 (0.77 to 2.76)	..
p value	0.97	0.28	0.51	0.24	..
BILAG-2004 response (no worsening; secondary endpoint)					
Number of assessable patients	81 (95%)	79 (93%)	79 (92%)	77 (91%)	77 (90%)
Responders	80/81 (99%)	78/79 (99%)	77/79 (97%)	76/77 (99%)	75/77 (97%)
Difference vs placebo, OR	2.18 (0.20 to 24.07)	2.10 (0.19 to 23.21)	1.02 (0.14 to 7.31)	1.97 (0.18 to 21.79)	..
p value	0.52	0.54	0.98	0.57	..

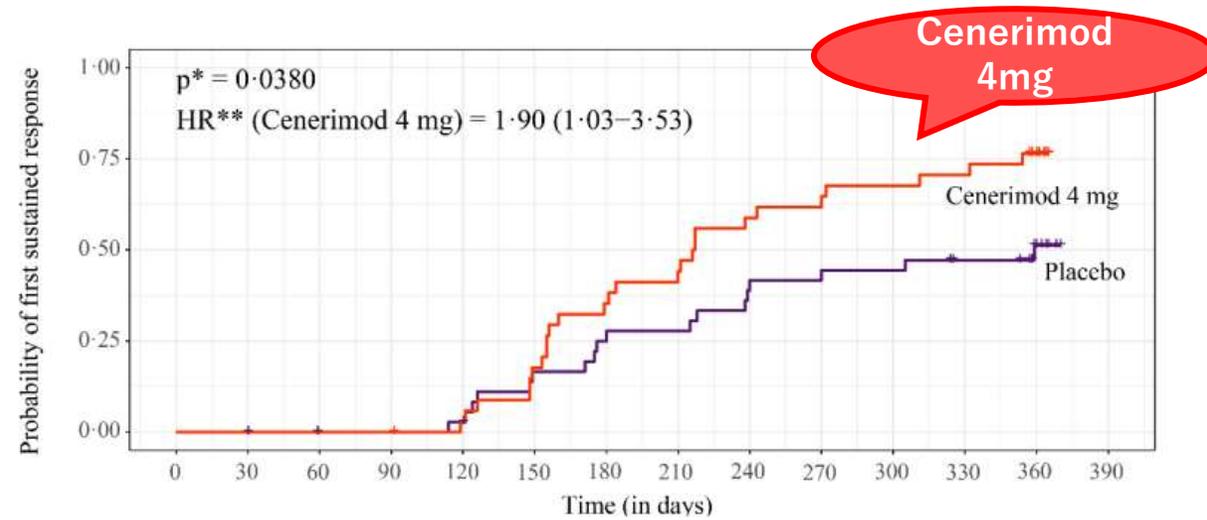
- Primary, secondaryエンドポイントは達成できず。

Result: Subgroup解析

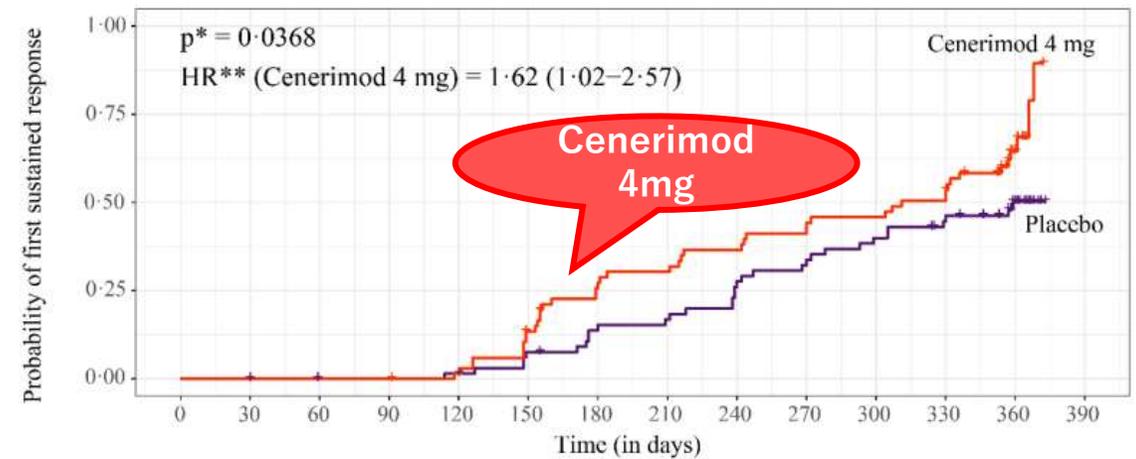
■ Cenerimod 4mgの有効性

- ベースラインからmSLEDAI-2Kが4ポイント低下した状態を4カ月間維持できる可能性
 - 高いIFGS (HR 1.9, p=0.038)
 - 高いBILAG (HR 1.62, p=0.0368)

(A) High IFN-1 gene expression signature



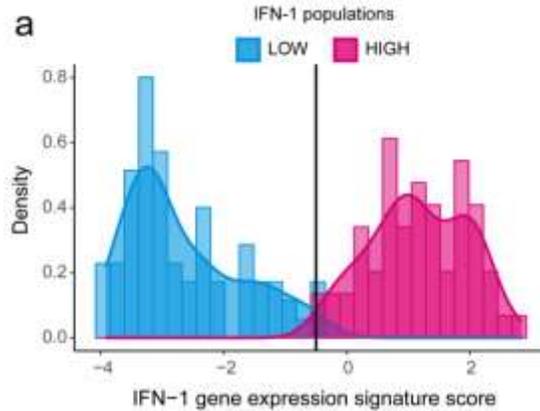
(B) High BILAG disease activity



Cenerimod : Whole Blood Transcriptomics

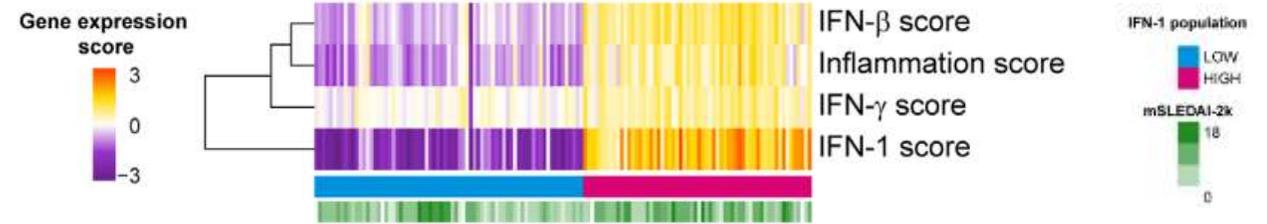
[Ann Rheum Dis. 2024:ard-2024-226547]

IFGS



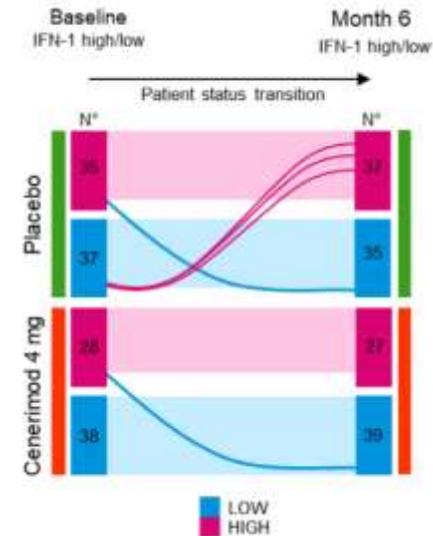
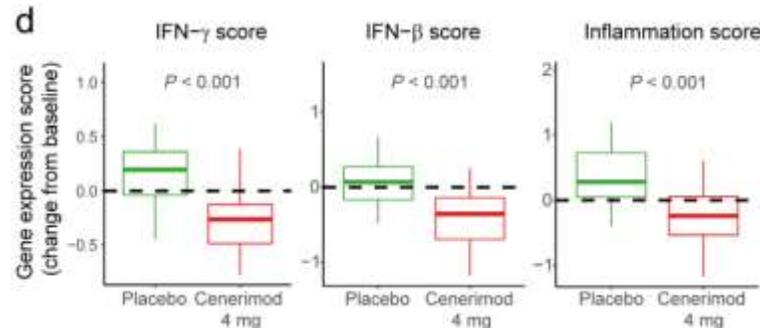
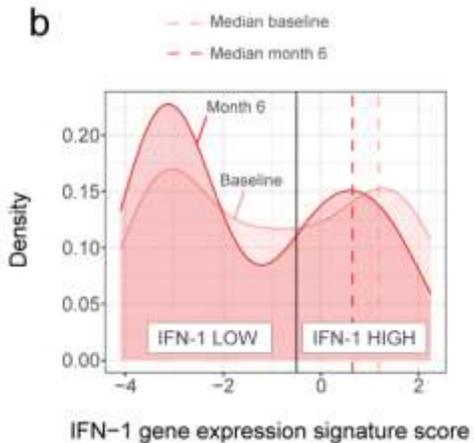
High or lowは二峰性(cut off: 0.5)
(high or lowはIFI27, HERC5, IFIT1, RSAD2で判定)

IFGSが高いとIFN- β , γ scoreも高い



- mSLEDAI-2kはIFN-1 score高or低と関連なし。

Cenerimodで治療するとIFGS, IFN- β , γ scoreは低下(vs PBO)



- PBOはIFGS low→highに3名が移行.
- Cenerimod 4mgはIFGS highから変化しない.

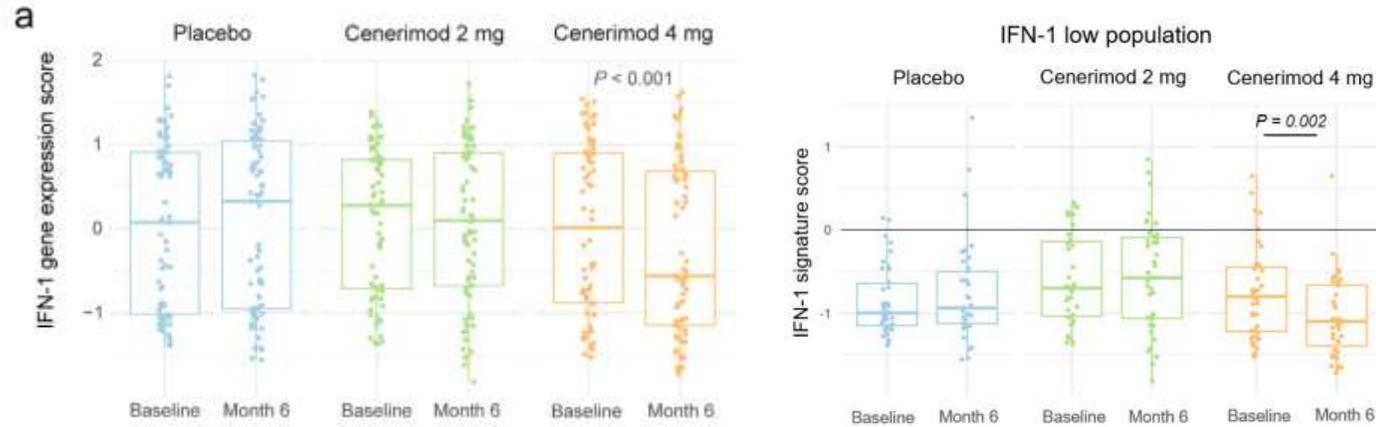
IFN-1 score: 10遺伝子(IFIT1, HERC5, IFI27, RSAD2, EIF2AK2, IFI44, IFI44L, IFI6, ISG15, MX1)の発現で計算.

IFGS低値も低下するか, 高値の方がより低下

Cenerimod : Whole Blood Transcriptomics

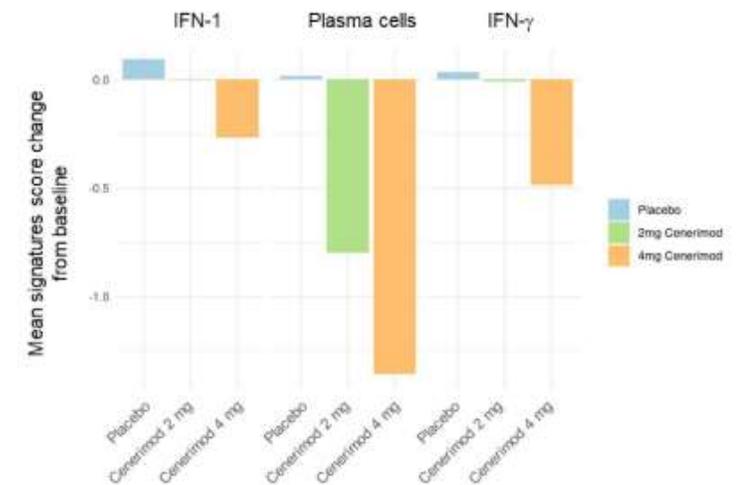
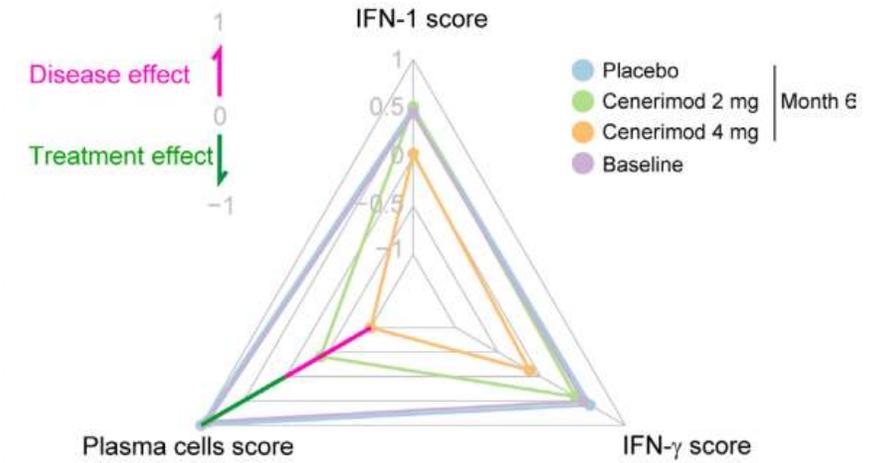
[Ann Rheum Dis. 2024:ard-2024-226547]

■ Cenerimod 4mgはIFGSが低下.



- PBOとCenerimod 2mgはIFGS低下せず.
- 4mgはIFGS high or lowでも低下.
- IFN- γ と形質細胞のgene scoreも低下.

■ Cenerimodは用量依存的に減少



Result: FACIT Fatigue Scale

- 全ての用量で改善が見られた。

FACIT-Fatigue Scale during at Month 6

Time point Statistic	Cenerimod 0.5 mg N = 85	Cenerimod 1 mg N = 85	Cenerimod 2 mg N = 86	Cenerimod 4 mg N = 85	Placebo N = 86
Baseline					
n	85	84	85	82	84
Mean	31.077	31.777	29.169	28.525	28.215
SD	10.3955	12.3151	11.7280	11.5159	11.5157
Q1	23.00	23.42	22.00	20.00	19.00
Median	29.250	33.000	29.000	28.500	26.500
Q3	38.00	42.00	37.00	37.00	36.00
Min	6.00	3.00	2.00	2.00	4.00
Max	52.00	52.00	52.00	51.00	50.00
Month 6					
n	75	75	72	70	72
Mean	35.234	33.933	32.435	31.759	32.736
SD	9.8323	10.5045	12.0333	10.5329	9.6422
Q1	29.00	26.00	22.00	25.00	26.00
Median	36.000	36.000	34.335	31.500	32.500
Q3	42.00	41.00	42.00	40.00	39.50
Min	6.00	6.00	9.00	3.00	10.00
Max	52.00	52.00	52.00	51.00	50.00
Change from baseline to Month 6					
n	75	75	72	70	72
Mean	4.234	2.183	3.236	3.119	4.271
SD	9.0736	9.6518	9.4775	7.8169	9.8529
Q1	-1.00	-3.00	-1.00	0.00	-1.79
Median	4.000	2.000	2.500	3.000	2.000
Q3	11.00	7.00	8.21	8.00	9.00
Min	-23.00	-24.00	-20.00	-22.00	-12.00
Max	27.00	27.08	35.00	22.00	30.00

Result: Safety

- 有害事象にCenerimodの用量依存的な傾向はない。
- リンパ球減少と1度房室ブロックは用量依存。
- 感染症が最もコモンな有害事象
口腔ヘルペスが4例
- 徐脈や黄斑浮腫(3例, 関連は否定的)を認めた。

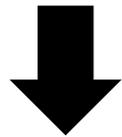
	Cenerimod				Placebo (n=86)
	0.5 mg (n=85)	1.0 mg (n=85)	2.0 mg (n=86)	4.0 mg (n=84)	
Treatment-emergent adverse event	42 (49%)	54 (64%)	51 (59%)	49 (58%)	45 (52%)
Most common treatment-emergent adverse events*					
Infections and infestations	20 (24%)	10 (12%)	17 (20%)	16 (19%)	16 (19%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (1%)	6 (7%)	15 (17%)	14 (17%)	2 (2%)
Lymphopenia	1 (1%)	5 (6%)	9 (10%)	12 (14%)	0
Nervous system disorders	10 (12%)	10 (12%)	13 (15%)	10 (12%)	6 (7%)
Headache	9 (11%)	6 (7%)	7 (8%)	7 (8%)	3 (3%)
Cardiac disorders	2 (2%)	6 (7%)	2 (2%)	9 (11%)	5 (6%)
Gastrointestinal disorders	8 (9%)	10 (12%)	9 (10%)	7 (8%)	5 (6%)
Metabolism and nutrition disorders	3 (4%)	7 (8%)	9 (10%)	7 (8%)	2 (2%)
Eye disorders	8 (9%)	12 (14%)	5 (6%)	6 (7%)	10 (12%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (5%)	4 (5%)	5 (6%)	4 (5%)	9 (10%)
Treatment-emergent serious adverse events	0	3 (4%)	2 (2%)	2 (2%)	3 (3%)
Adverse events leading to study drug discontinuation	1 (1%)	3 (4%)	9 (10%)	8 (10%)	4 (5%)
Fatal adverse events	0	1 (1%)	0	0	0
Most common treatment-emergent adverse events of special interest†					
Hypertension related	2 (2%)	6 (7%)	1 (1%)	7 (8%)	2 (2%)
Infection related	8 (9%)	3 (4%)	7 (8%)	3 (4%)	8 (9%)

Discussion

- 標準治療にSenerimod 0.5, 1.0, 2.0, 4.0mgを追加しても, 6カ月後のmSLEDAI-2Kは低下しなかった.
しかし, 疾患活動性が高い, もしくはHigh IFGSで4mgは有効かもしれない.
- 本試験は, 過去のSLEの治験よりもIFGSが高い患者割合が低い (48% vs 62–83%)
白血球低下やループス腎炎を除外したことが影響したかもしれない.
- 高度に選択的なS1P1受容体調節薬であるCenerimodは, 以前のメタ分析で房室ブロック, 徐脈, 帯状疱疹のリスクを高めることが報告.
非選択的S1P受容体調整薬は, 黄斑浮腫と関連も指摘.

Limitation

- 他のSLE 臨床試験の集団と比較して, 疾患活動性が比較的低い.
- 黒人, アフリカ系アメリカ人が少ない.
- 高いIFGSの割合がグループ間で不均衡(4mgで少ない).
- 4mgの安全性が不明であったため, 6カ月間の限定とした.



上記の問題を改善したプロトコールでPhase 3 (4mg vs PBO, 12m)が進行中.