

BRIEF REPORT

Anifrolumab Versus Belimumab for Cardiovascular Disease Risk in Systemic Lupus Erythematosus

Arjun Mahajan, MS,^{1,2}  Maureen Whittelsey, BS,^{1,3} Ruth Ann Vleugels, MD, MPH, MBA,^{1,2,3} Prashant Rao, MD,^{1,4} Adarsh Ravishankar, MD,⁵  Anna Haemel, MD,⁵ Avery LaChance, MD, MPH,^{1,3} Karen H. Costenbader, MD, MPH,^{1,2}  and Jeffrey A. Sparks, MD, MMSc^{1,2} 

Arthritis & Rheumatology
Vol. 0, No. 0, Month 2026, pp 1–6

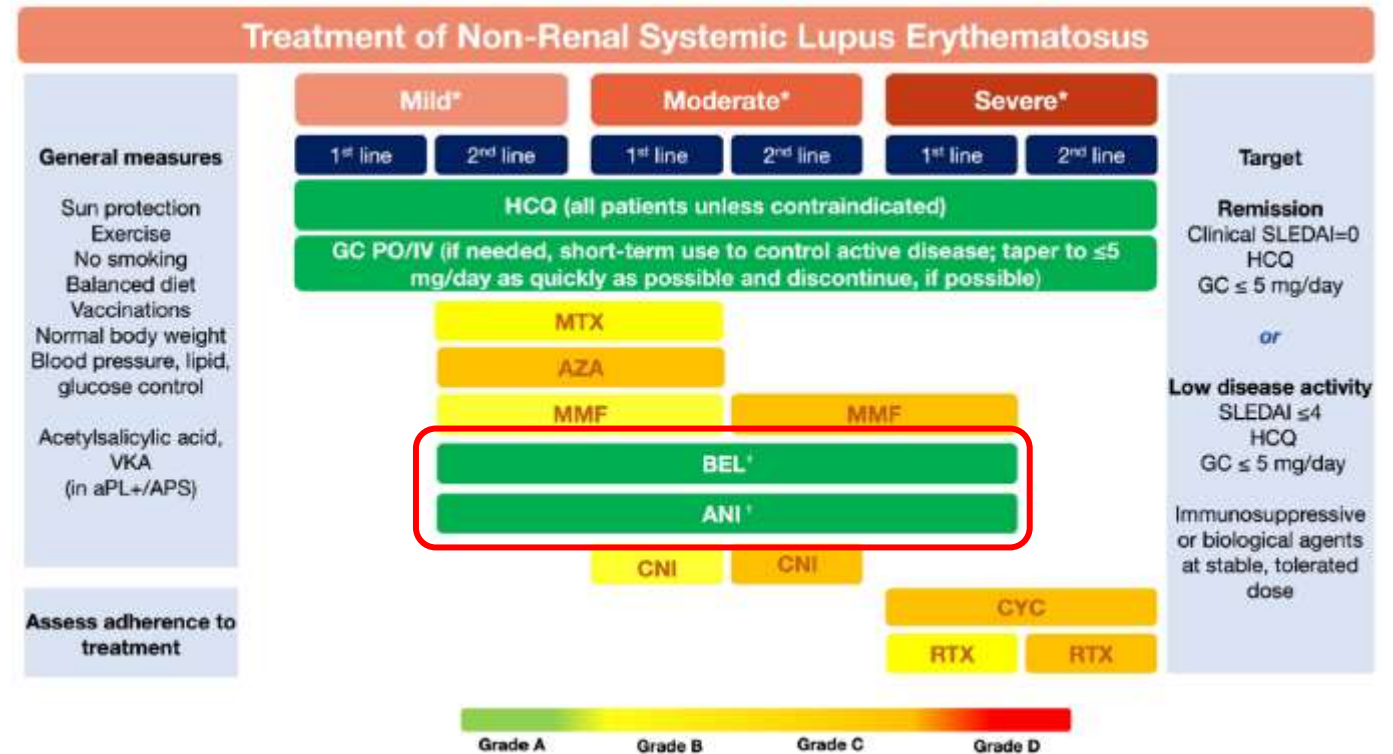
EULAR 推奨2023

Introduction

・現在のガイドラインではSLE治療にアニフロルマブ (ANI) とベリムマブ (BEL) がともに推奨されているが、効果や安全面を比較した study はほとんどない。

・Cardiovascular disease (CVD) はSLE患者の死因のトップであり、一般人の2～9倍にのぼる

・I型IFNとCVD riskの関連が示唆されている



ACRガイドライン 2025 (LN以外)

SLEマネジメントの概略

越田先生のスライドを拝借

HCQ（禁忌がない限り）	
グルココルチコイド：必要な場合のみ、最小限の有効な用量かつ可能な限り短期間	6ヶ月以内に≦ 5mg/day（理想的にはoff）
重篤な臓器障害や生命関わる障害に対してステロイドパルス	
初期治療に抵抗性の場合はいかなる臓器障害に対しても治療強化	
グルココルチコイドの有害事象を最小限とするための免疫抑制薬早期導入	

粘膜・皮膚病変	筋肉骨格病変	漿膜炎	血液病変	精神神経病変	心病変	血管炎
日焼け止め/局所薬	関節炎	胸膜心膜炎	白血球減少	精神病・てんかん	心筋炎	・アザチオプリン ・IVCY ・MPAA ・抗CD20療法 ・アニフロルマブ ・ベリムマブ
ACLE、SCLE、CCLE	・アザチオプリン ・メトトレキサート ・MPAA	初期治療、軽症 ・コルヒチン ・NSAIDs ・and/or IVIG	無症状 ・他のSLE活動性がない限り 免疫抑制剤は使用しない	抗精神病薬/抗てんかん薬	・IVCY ・MPAA ・抗CD20療法 and/or IVIG	・アザチオプリン ・IVCY ・MPAA ・抗CD20療法 ・アニフロルマブ ・ベリムマブ
軽症 ・キナクリンの追加 ・HCQからCQへ変更	追加・置換のハードルが低い	持続性/再発性 ・アザチオプリン ・MPAA ・アニフロルマブ ・ベリムマブ ・IL-1阻害薬	血小板減少	・MPAA ・抗CD20療法 ・IVCY	Libman-Sacks心内膜炎	重症 ・IVCY ・抗CD20療法
中～重症 ・メトトレキサート ・MPAA ・アニフロルマブ ・ベリムマブ	・アニフロルマブ ・ベリムマブ		無症状 < 3万/μL ・アザチオプリン ・カルシニューリン阻害薬 ・MPAA ・ベリムマブ ・抗CD20療法 and/or IVIG	視神経炎、急性錯乱状態、 多発性単神経炎	・抗凝固薬 ・免疫抑制薬	生命に関わる場合 ・血漿交換療法 and/or IVIG
治療抵抗性 ・レナリドミド			症状あり ・抗CD20療法 and/or IVIG			
水疱性LE			溶血性貧血			
軽症 ・ダブソン			有症状 ・抗CD20療法 and/or IVIG	脊髄炎		
重症 ・アザチオプリン ・メトトレキサート ・MPAA ・抗CD20療法				・IVCY		
凍瘡様ループス				認知障害		
・カルシウム拮抗薬 ・PDE5阻害薬 ・ペントキシフィリン				認知療法		
白血球破砕性血管炎				・免疫抑制剤は使用しない		
・コルヒチン ・ダブソン						

- 強い推奨
- 条件付き推奨
- 行わないことを条件付き推奨
- good practice statement

ACLE：急性皮膚ループスエリテマトーデス、CCLE：慢性皮膚ループスエリテマトーデス、CQ：クロロキン、IVIG：静注免疫グロブリン
IVCY：静注シクロフォスファミド、LE：ループスエリテマトーデス、MPAA：ミコフェノール酸アナログ、SCLE：亜急性皮膚ループスエリテマトーデス

SLE診療ガイドライン2026（出版予定：下記より変更の可能性あり）

EULAR/ACR分類基準もしくは1997年ACR分類基準、SLICC分類基準を参考にSLEを診断

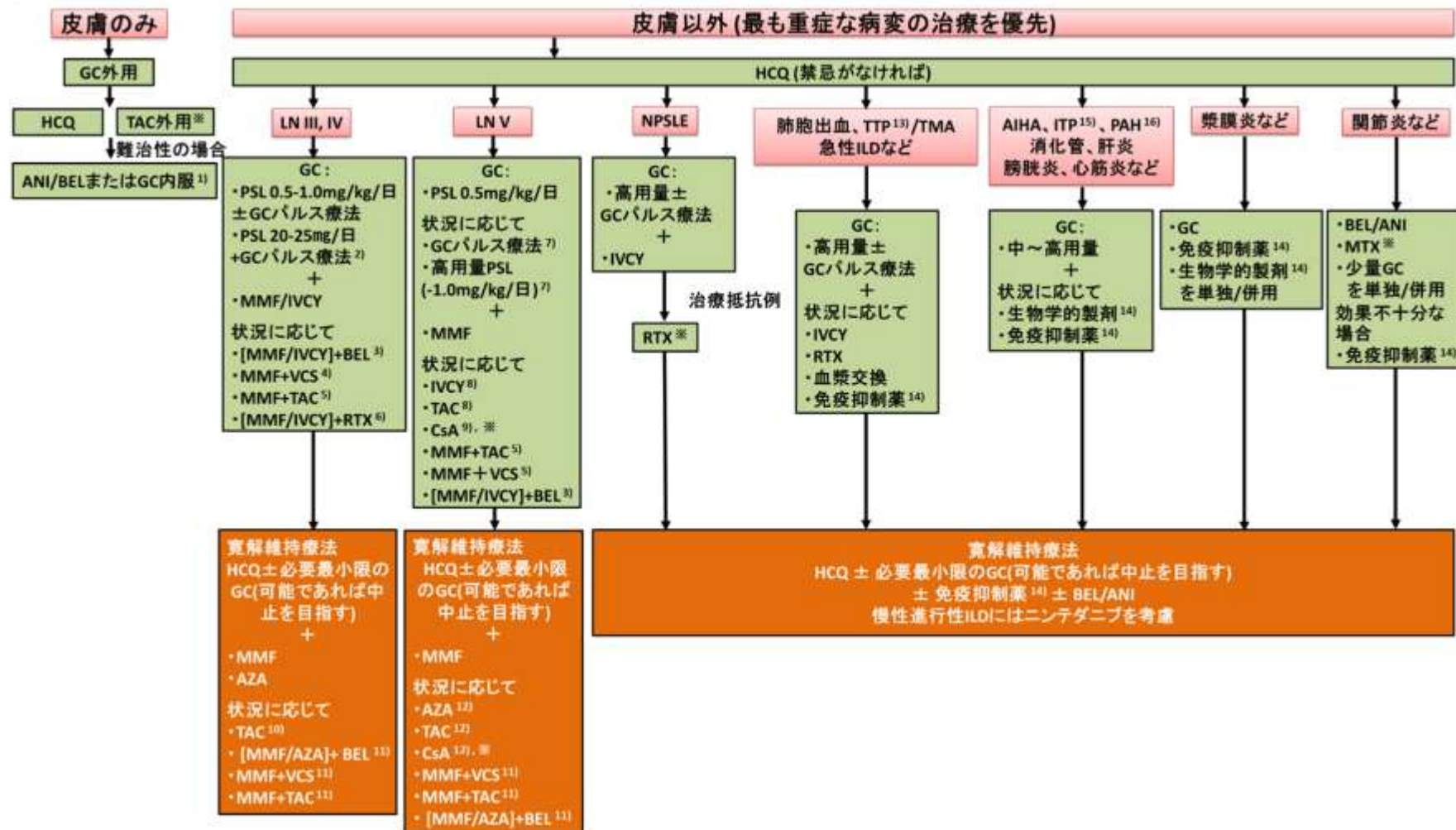
一般的治療・指導

GCの使用を必要最低限に留め、速やかに減量・中止を目指す

合併症・感染症予防
骨粗鬆症予防
動脈硬化対策
PJC予防
不活化ワクチンなど

プレコンセプション
カウンセリング・ケア

ループス腎炎の場合
CKDの層別化に従った
生活指導
RAAS阻害薬、SGLT2阻害薬
スタチン

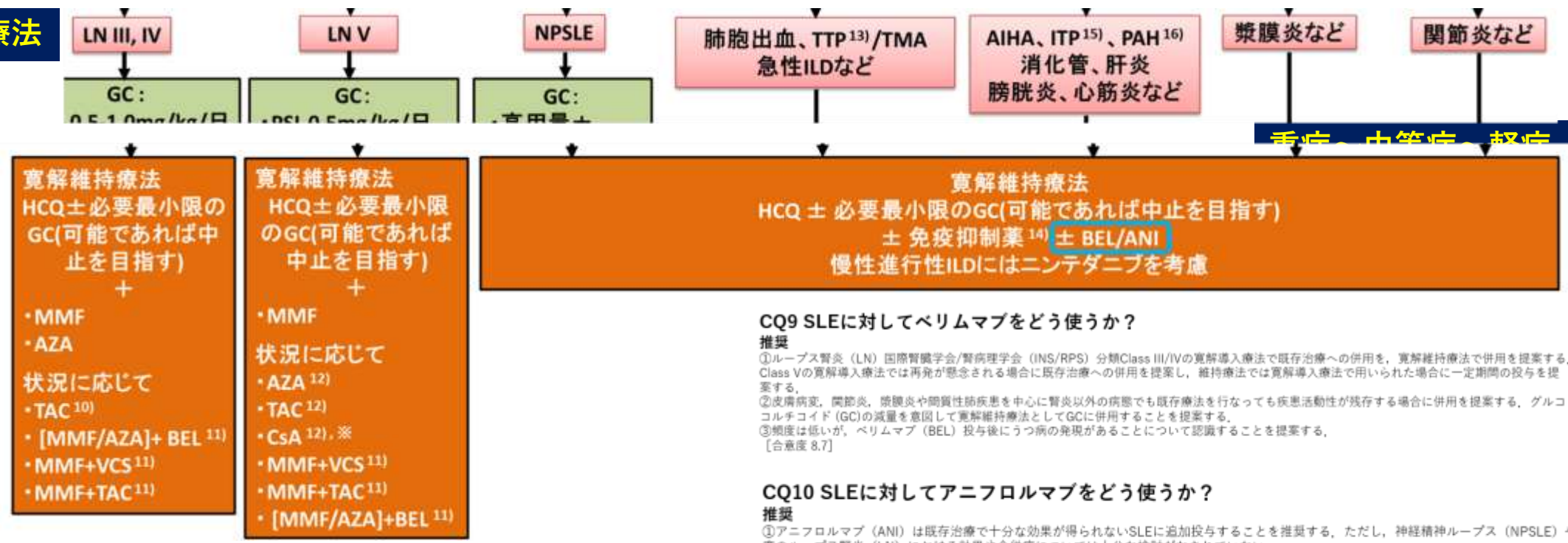


寛解導入療法



14) 免疫抑制薬，生物学的製剤の種類については各CQの解説文を参照すること。

寛解維持療法



CQ9 SLEに対してベリムマブをどう使うか？
推奨
 ①ループス腎炎（LN）国際腎臓学会/腎病理学会（INS/RPS）分類Class III/IVの寛解導入療法で既存治療への併用を，寛解維持療法で併用を提案する，Class Vの寛解導入療法では再発が懸念される場合に既存治療への併用を提案し，維持療法では寛解導入療法で用いられた場合に一定期間の投与を提案する。
 ②皮膚病変，関節炎，漿膜炎や間質性肺疾患を中心に腎炎以外の病態でも既存療法を行なっても疾患活動性が残存する場合に併用を提案する，グルココルチコイド（GC）の減量を意図して寛解維持療法としてGCに併用することを提案する。
 ③頻度は低い，ベリムマブ（BEL）投与後にうつ病の発現があることについて認識することを提案する。
 [合意度 8.7]

CQ10 SLEに対してアニフロルマブをどう使うか？
推奨
 ①アニフロルマブ（ANI）は既存治療で十分な効果が得られないSLEに追加投与することを推奨する，ただし，神経精神ループス（NPSLE）や重度のループス腎炎（LN）における効果や合併症については十分な検討がなされていない。
 ②グルココルチコイド（GC）の減量を意図して寛解維持療法として使用することを提案する。
 [合意度 8.8]

Methods

- ・ 健康保険データベースのTriNetX platformよりデータ取得（20か国以上、150万人以上のデータ）
- ・ ANI or BELで治療されたSLE患者のCVD incidenceを比較する**模擬試験(emulated trial)**を行った。
- ・ 起点となる日（index date）はANI or BELが最初に処方された日
- ・ **Inclusion Criteria**
2020-2025年にSLEと診断され、1年以内にANI or BELのどちらかが処方された成人患者
- ・ **Exclusion Criteria**
18歳以下
ループス腎炎（ANIが保険適応でないから）
CVD既往がある患者
- ・ **Outcome**
1°：3年間のMACE (major adverse cardiovascular events) risk
2°：3年間の各risk（心不全、心筋梗塞、脳卒中、VTE、全原因死亡）

ChatGPTによると

TriNetX（トライネットエックス）platformは、主に医療機関の電子カルテ（EHR）データを集約・標準化し、**リアルワールドデータ（RWD）を用いた臨床研究を行うためのクラウド型プラットフォーム**です。

TriNetXに参加している医療機関のEHRデータを用いて、例えば、

- ・ 特定の疾患患者を抽出
 - ・ 薬剤使用歴を調べる
 - ・ 検査値・診断・併存疾患を調べる
 - ・ 治療Aと治療Bの患者を比較
 - ・ 治療後の死亡、入院、感染症、心血管イベントなどを比較
 - ・ Propensity score matching（PSM）による背景調整
 - ・ Kaplan-Meier解析
 - ・ リスク比、ハザード比などの算出
- といった解析ができます。

- ・ Covariate
Table 1にfull listがあり
- ・ **統計解析**
ITT populationを用い、途中の治療薬中止や変更などは考慮しない
1:1 propensity score matching
各outcomeのHazard ratio (HR)をCox回帰モデルで推定

Supplementary Figure 1. Patient selection and analytic cohort derivation flowchart

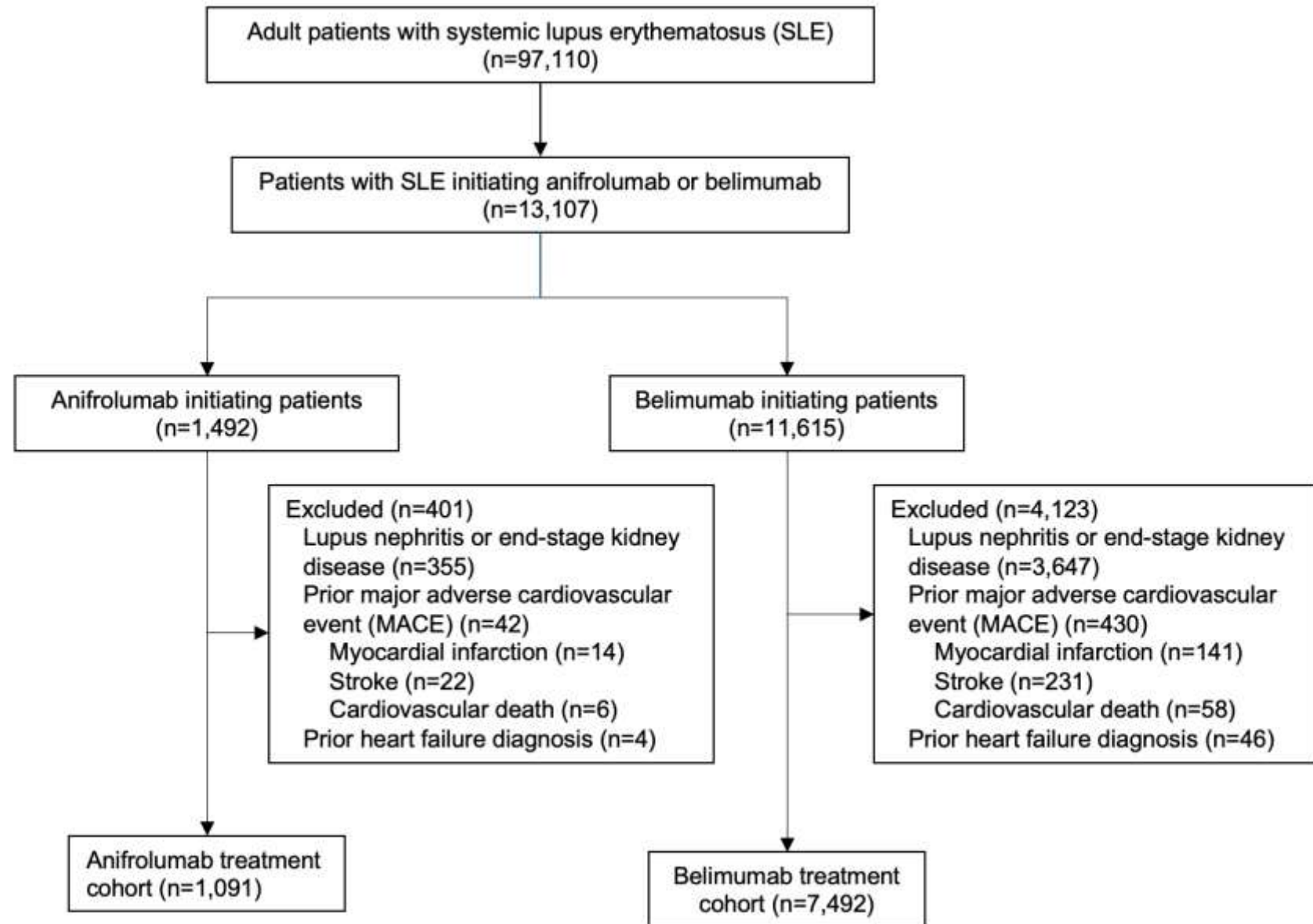


Table 1. Baseline patient characteristics at initiation of belimumab or anifrolumab for systemic lupus erythematosus before and after PSM*

Characteristic	Before PSM, n (%)			After PSM, n (%)		
	Anifrolumab (n = 1,091)	Belimumab (n = 7,492)	SMD	Anifrolumab (n = 1,084)	Belimumab (n = 1,084)	SMD
Age at index, mean $\pm$ SD, y	45.6 $\pm$ 13.4	43.7 $\pm$ 13.8	0.146	45.6 $\pm$ 13.4	46.0 $\pm$ 14.3	0.031
Sex						
Female	1027 (94.1)	7,053 (94.1)	0.000	1,020 (94.1)	1,011 (93.3)	0.034
Male	64 (5.9)	434 (5.8)	0.003	64 (5.9)	73 (6.7)	0.034
Unknown sex	0 (0.0)	$\leq$ 10 (0.1)	0.052	0 (0.0)	0 (0.0)	–
Race						
Asian	36 (3.3)	259 (3.5)	0.009	36 (3.3)	30 (2.8)	0.032
American Indian or Alaska Native	$\leq$ 10 (0.9)	63 (0.8)	0.008	$\leq$ 10 (0.9)	$\leq$ 10 (0.9)	$<$ 0.001
Black or African American	276 (25.3)	1,739 (23.2)	0.049	274 (25.3)	302 (27.9)	0.059
Native Hawaiian or other Pacific Islander	$\leq$ 10 (0.9)	26 (0.3)	0.072	$\leq$ 10 (0.9)	$\leq$ 10 (0.9)	$<$ 0.001
Other race	41 (3.8)	346 (4.6)	0.043	41 (3.8)	42 (3.9)	0.005
Unknown race	74 (6.8)	681 (9.1)	0.085	74 (6.8)	78 (7.2)	0.015
White	651 (59.7)	4,378 (58.4)	0.025	647 (59.7)	615 (56.7)	0.060
Diagnoses						
Hypertension	395 (36.2)	2,206 (29.4)	0.144	391 (36.1)	392 (36.2)	0.002
Hyperlipidemia	286 (26.2)	1,434 (19.1)	0.170	281 (25.9)	296 (27.3)	0.031
Sjögren disease	230 (21.1)	1,365 (18.2)	0.072	228 (21.0)	240 (22.1)	0.027
Diabetes mellitus	146 (13.4)	734 (9.8)	0.112	146 (13.5)	151 (13.9)	0.013
Smoking status (nicotine dependence)	150 (13.7)	857 (11.4)	0.070	149 (13.7)	161 (14.9)	0.032
Chronic kidney disease	60 (5.5)	364 (4.9)	0.029	59 (5.4)	57 (5.3)	0.008
Systemic lupus erythematosus with pericarditis	58 (5.3)	257 (3.4)	0.092	56 (5.2)	65 (6.0)	0.036
Systemic lupus erythematosus with lung involvement	32 (2.9)	220 (2.9)	$<$ 0.001	32 (2.9)	25 (2.3)	0.040
Cutaneous lupus erythematosus	360 (34.72)	1,587 (22.58)	0.271	351 (34.28)	346 (33.79)	0.010
Systemic lupus erythematosus with other organ or system involvement	448 (41.1)	1,992 (26.6)	0.310	441 (40.7)	422 (38.9)	0.036
Type 2 diabetes mellitus	144 (13.2)	702 (9.4)	0.121	143 (13.2)	148 (13.7)	0.014
Body mass index 25–29	238 (21.8)	1,194 (16.0)	0.101	232 (21.4)	230 (21.2)	0.003
Body mass index 30–39	244 (22.4)	1,498 (20.0)	0.039	242 (22.4)	208 (19.2)	0.051
Body mass index $\geq$ 40	156 (14.2)	972 (13.0)	0.026	156 (14.4)	146 (13.4)	0.018
Atrial fibrillation	47 (4.3)	189 (2.5)	0.098	46 (4.2)	52 (4.8)	0.027

背景にほぼ差はなし（PSMしているので当然）

ただし、Mean Follow-up time: 2.8年(BEL), 2.2年 (ANI)

Table 1. Baseline patient characteristics at initiation of belimumab or anifrolumab for systemic lupus erythematosus before and after PSM*

Characteristic	Before PSM, n (%)			After PSM, n (%)		
	Anifrolumab (n = 1,091)	Belimumab (n = 7,492)	SMD	Anifrolumab (n = 1,084)	Belimumab (n = 1,084)	SMD
Laboratory values						
GFR, mean $\pm$ SD, mL/min/1.73 m ²	93.7 $\pm$ 26.2	91.8 $\pm$ 28.1	0.073	93.8 $\pm$ 26.1	94.5 $\pm$ 29.8	0.025
GFR availability	843 (77.3)	5,594 (74.7)	0.057	838 (77.3)	828 (76.4)	0.022
Cholesterol, mean $\pm$ SD, mg/dL	175 $\pm$ 40.7	171 $\pm$ 44.2	0.094	175 $\pm$ 40.7	170 $\pm$ 42.5	0.084
Cholesterol availability	799 (73.2)	5,319 (71.0)	0.046	794 (73.2)	781 (72.0)	0.025
HDL cholesterol, mean $\pm$ SD, mg/dL	54.7 $\pm$ 21.9	53.2 $\pm$ 19.9	0.070	54.6 $\pm$ 22.0	54.2 $\pm$ 20.9	0.020
HDL cholesterol availability	749 (68.7)	5,018 (67.0)	0.034	745 (68.7)	749 (69.1)	0.008
LDL cholesterol, mean $\pm$ SD, mg/dL	96.7 $\pm$ 31.9	92.6 $\pm$ 33.2	0.126	96.8 $\pm$ 32.1	95.7 $\pm$ 33.7	0.033
LDL cholesterol availability	737 (67.5)	4,908 (65.5)	0.040	732 (67.5)	739 (68.1)	0.013
Medications						
Hydroxychloroquine	935 (85.7)	5,759 (76.9)	0.228	928 (85.6)	926 (85.4)	0.005
Prednisone	885 (81.1)	5,243 (70.0)	0.261	878 (81.0)	869 (80.2)	0.021
Mycophenolate mofetil	356 (32.6)	1,558 (20.8)	0.270	350 (32.3)	335 (30.9)	0.030
Beta blocking agents	347 (31.8)	1,896 (25.3)	0.144	343 (31.6)	337 (31.1)	0.012
Calcium channel blockers	328 (30.1)	1,559 (20.8)	0.214	324 (29.9)	332 (30.6)	0.016
Azathioprine	296 (27.1)	1,834 (24.5)	0.061	294 (27.1)	293 (27.0)	0.002
Lipid modifying agents	222 (20.3)	1,259 (16.8)	0.091	219 (20.2)	227 (20.9)	0.018
Thiazides	158 (14.5)	945 (12.6)	0.055	157 (14.5)	160 (14.8)	0.008
Metformin	94 (8.6)	487 (6.5)	0.080	93 (8.6)	105 (9.7)	0.038
Cyclophosphamide	11 (1.0)	91 (1.2)	0.020	11 (1.0)	10 (0.9)	0.009
IV methylprednisolone	112 (10.3)	305 (4.1)	0.242	108 (10.0)	94 (8.7)	0.044
SGLT2 inhibitors	27 (2.5)	113 (1.5)	0.069	27 (2.5)	36 (3.3)	0.049
ACE inhibitors/ARBs	148 (13.6)	863 (11.5)	0.062	146 (13.5)	141 (13.0)	0.014
Encounters						
Inpatient visits	417 (38.2)	2,429 (32.4)	0.122	411 (37.9)	405 (37.4)	0.011

* ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; GFR, glomerular filtration rate; HDL, high-density lipoprotein; IV, intravenous; LDL, low-density lipoprotein; PSM, propensity score matching; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2; SMD, standardized mean difference.

Table 2. Risk of cardiovascular disease and negative control outcomes in patients with systemic lupus erythematosus treated with anifrolumab or belimumab*

Outcome	Anifrolumab cohort incident events, n (n = 1,084)	Belimumab cohort incident events, n (n = 1,084)	Risk difference (95% CI), %
Heart failure	20	59	-3.60 (-5.17 to -2.03)
MACEs	26	57	-2.86 (-4.47 to -1.25)
Myocardial infarction	12	23	-1.01 (-2.07 to -0.05)
VTE	13	16	-0.28 (-1.24 to 0.69)
Ischemic or hemorrhagic stroke	12	27	-1.38 (-2.50 to -0.27)
All-cause mortality	37	49	-1.11 (-2.75 to 0.54)
Negative controls			
Lipoma	25	23	0.18 (-1.05 to 1.42)
Laceration of the head	13	16	-0.28 (-1.24 to 0.69)

* CI, confidence interval; MACE, major adverse cardiovascular event; VTE, venous thromboembolism.

Outcome	Hazard Ratio (95% CI)	Number Needed to Treat
Heart Failure	0.55 (0.39–0.75)	28
Major adverse cardiovascular events	0.65 (0.37–0.89)	35
Myocardial infarction	0.63 (0.40–0.91)	99
Venous thromboembolism	0.82 (0.40–1.64)	—
Stroke	0.50 (0.26–0.94)	73
Negative controls		
Lipoma	1.12 (0.64–1.87)	—
Laceration of the Head	0.86 (0.44–1.68)	—

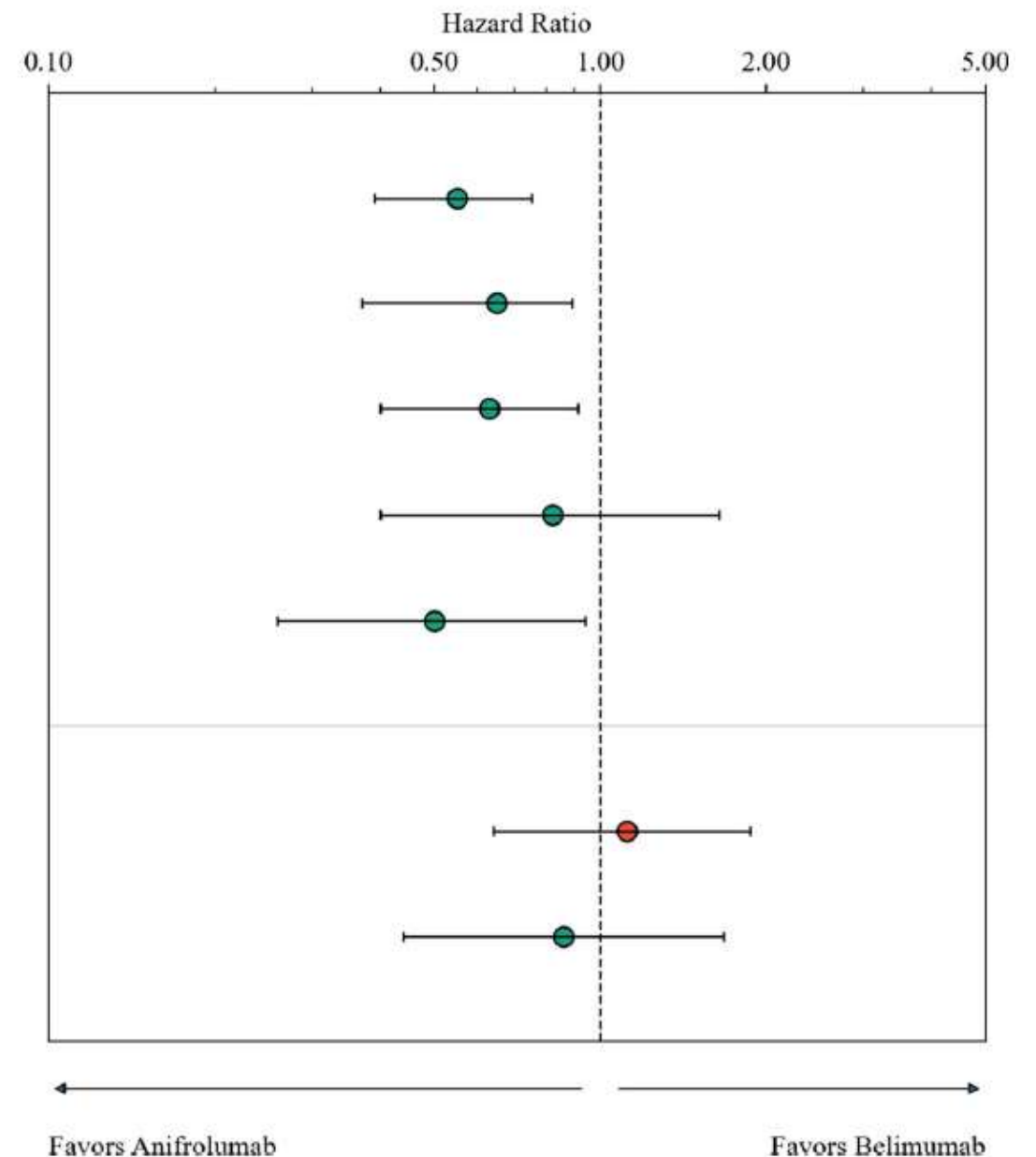


Figure 1. Forest plot of cardiovascular disease and negative control outcomes in patients with systemic lupus erythematosus treated with anifrolumab versus belimumab. CI, confidence interval.

Discussion

- ・ BELに比較してANI投与SLE患者でCVDリスクが低かった。35名のSLE患者をBELのかわりにANIで治療することで3年間で1名のMACEを減らせる計算になる
- ・ IFN-I signalingがCVD発生病理に関連するという過去の報告に合致する
- ・ SLEにおいてIFN-Iシグナルの制御異常は、血管の恒常性を乱し、血管内皮の修復能を低下させ、好中球細胞外トラップ（NET）による血管障害を増幅することが示唆されている
- ・ 本研究の強みは患者数の多さ、多施設データセットであること
- ・ 本研究の弱みは
 - # 適応による交絡：BELはよりLNや関節炎、ANIは皮膚に用いられやすい
腎病変は通常CVDとより関連しそうだが、ベースラインのCVDリスク因子はANI群でより多かった=> この交絡はなさそう
 - # 3年間のfollow upではCVD評価に十分とは言えない
 - # ANIの方がより近年承認された薬 => 2022年以降の患者に絞っても同傾向
 - # follow up期間の違い => 打ち切り率は同程度であった
 - # 併用療法のoutcomeは評価できない。カルテ情報と異なる情報がデータベースに登録されている可能性。データベースに登録されていない病院受診の情報は反映されない。疾患活動性や薬剤量は反映されていない。それ以外の交絡因子もありうる。