

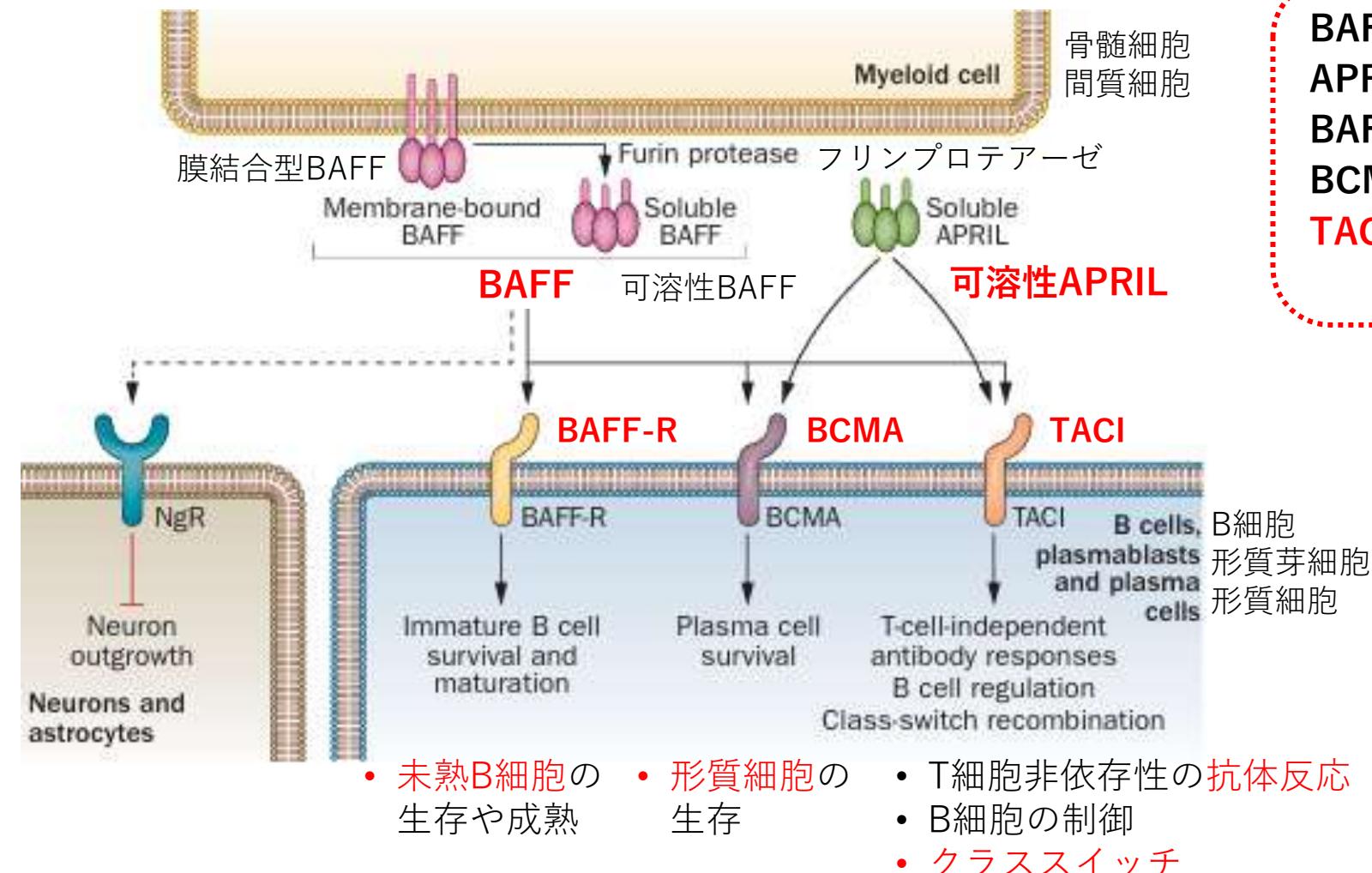
A Phase 3 Trial of Telitacicept for Systemic Lupus Erythematosus

Authors: Ronald F. van Vollenhoven, M.D., Li Wang, M.D., Joan T. Merrill, M.D., Yi Liu, M.D., Chunde Bao, M.D., Fen Li, M.D., Jiankang Hu, M.M., +15 , for the 18C010 Trial Investigators* [Author Info & Affiliations](#)

[N Engl J Med 2025;393:1475-1485.]

2025年11月18日 新田美歩

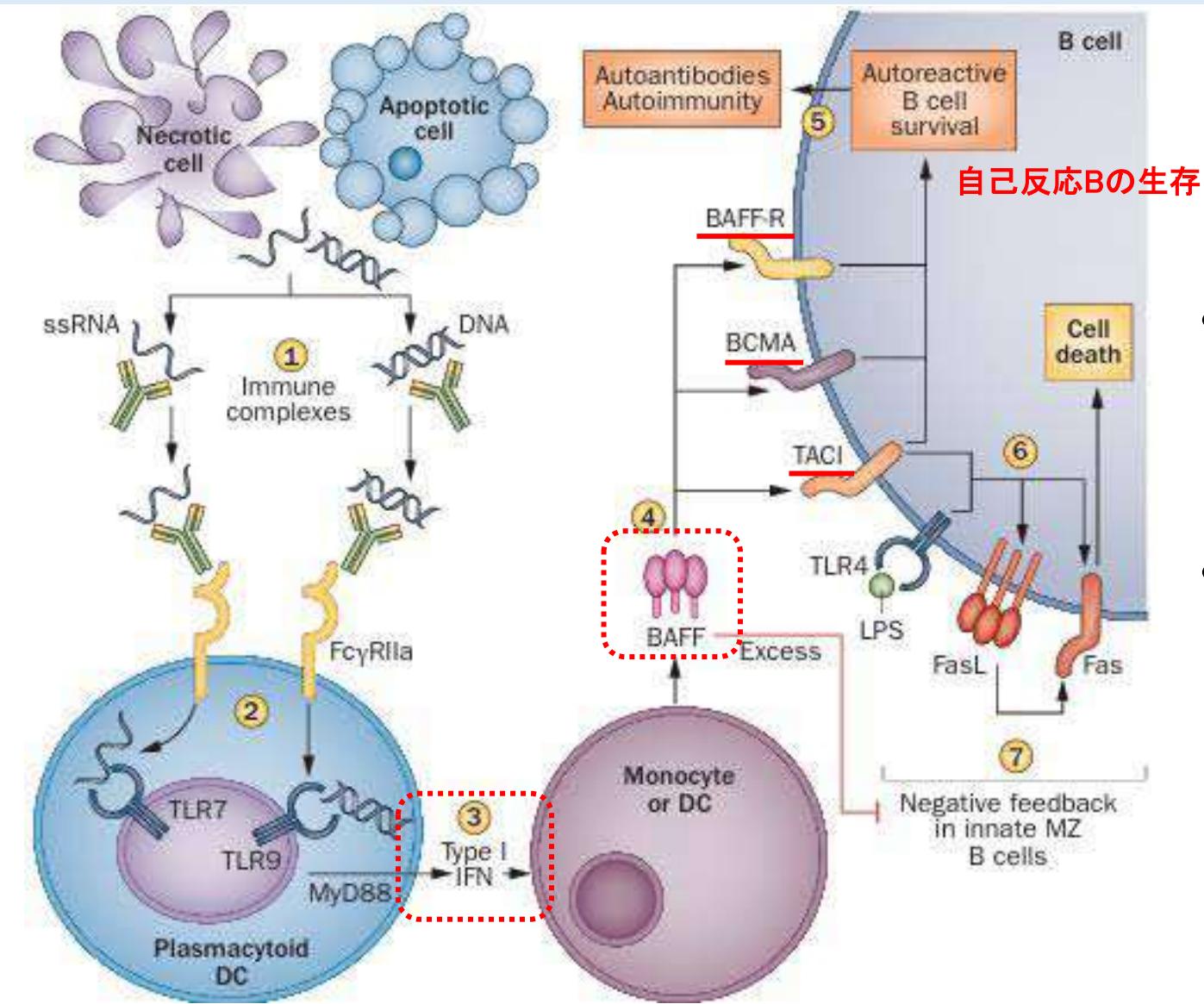
BAFF, APRIL : TNF superfamily



BAFF : B cell activating factor of the TNF family
APRIL : A Proliferation-Induced Ligand
BAFF-R : BAFF receptor
BCMA : B cell maturation antigen
TACI : Transmembrane activator and CAML interactor

- **BAFF** : BAFF-R, BCMA, TACIに結合
- **APRIL** : BCMA, TACIに結合
- **BAFF-R** : 未熟Bの生存と移行期Bへの分化に作用
- **TACI** : 成熟B細胞に作用
- **BCMA** : 形質細胞生存に作用

SLEとBAFF, APRIL



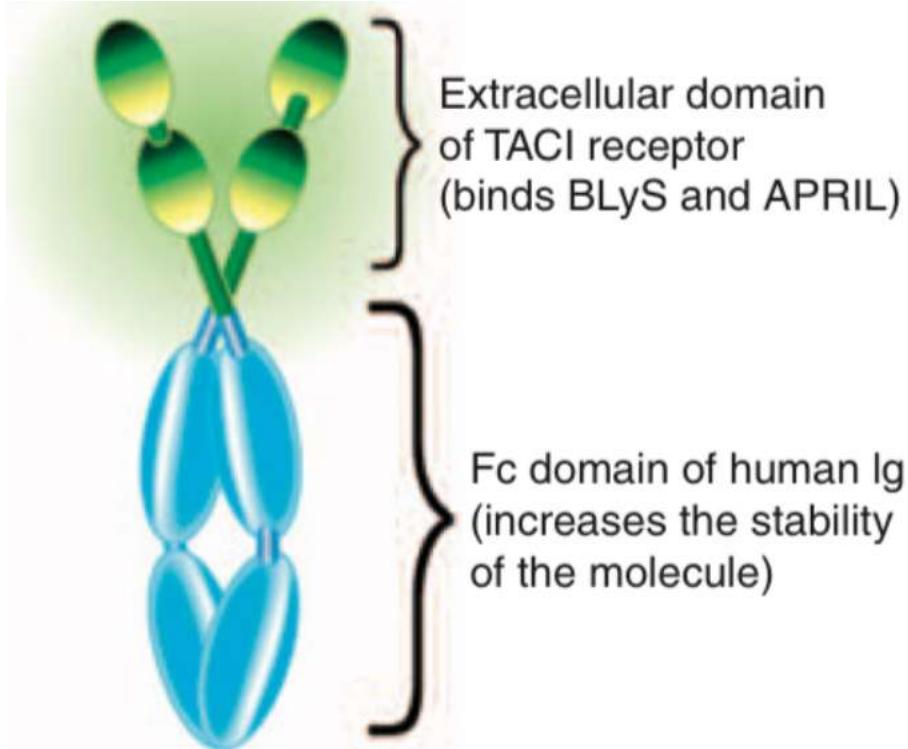
- SLEではType IIFNの産生が亢進し、单球やDCからBAFF, APRILの産生を誘導する。
- SLEとBAFFの関連は確立しており、抗BAFF抗体であるBelimumabはSLE, LNに対して有効。
- SLEとAPRILの関連報告は多くなく、SLEDAIと逆相関の報告もある。
[Ann Rheum Dis. 2009;68:997-1002.]
- 血清中のBAFF, APRILはSLE患者で高く、SLEDAIと相関
($r=0.584/p=0.001$, $r= 0.456/p = 0.011$)

[Lupus. 2016;25:582-92.]

TACI-IgG製剤 ① : Atacicept

TACI (BAFF, APRILの両方に結合) + ヒトIgG Fc領域を融合した製剤

BAFF, APRIL を阻害することでIgG産生とB細胞数を減少させ, 感染感受性は増す可能性がある.

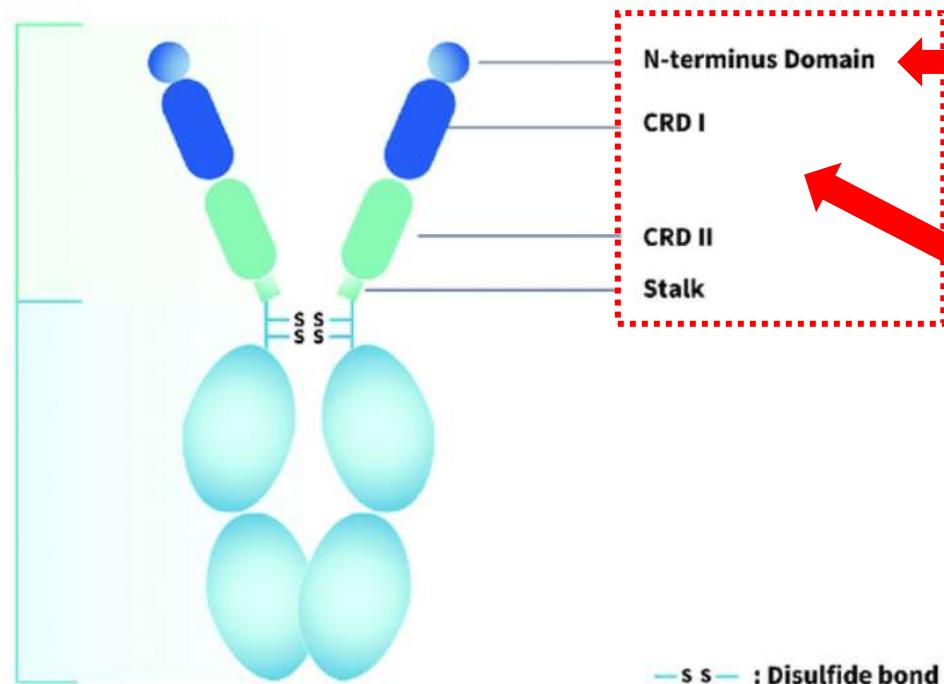


- **ADDRESS II** (phase IIb, N=306) :
Atacicept 150mg scがプラセボより有効
(SRI-4 responder率 53.8% vs 44.0%)
[Arthritis Rheumatol. 2018;70:266-76.]
- **APRIL-SLE** (phase II/III) : 有効性認めず.
Atacicept群で肺胞出血を伴う肺感染症で
2例が死亡し, 試験が早期中止.
[Ann Rheum Dis. 2015;74:2006-15.]

TACI-IgG製剤 ② : Telitacicept

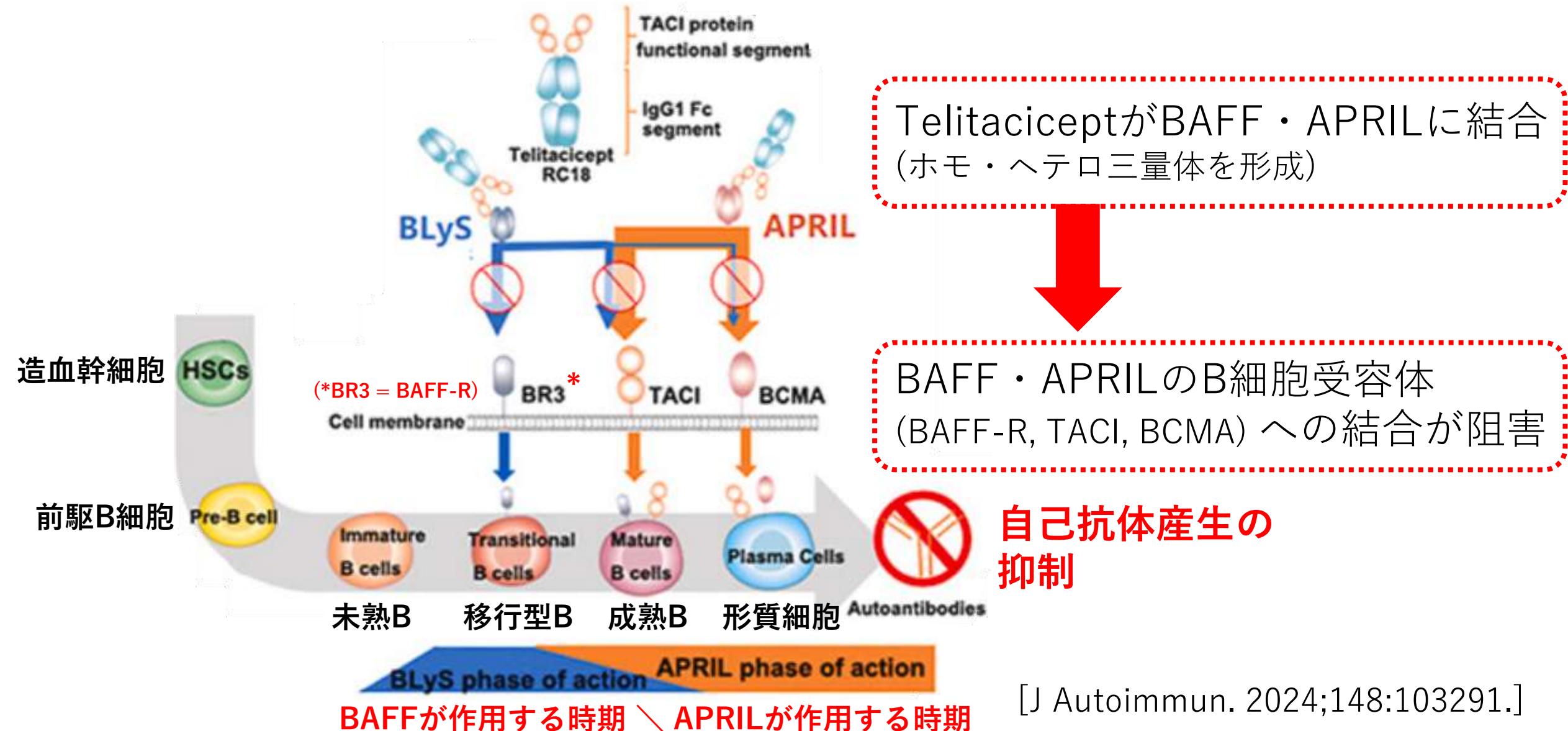
TACI (BAFF, APRILの両方に結合) + ヒトIgG Fc領域を融合した製剤

BAFF, APRIL を阻害することでIgG産生とB細胞数を減少させ, 感染感受性は増す可能性がある.



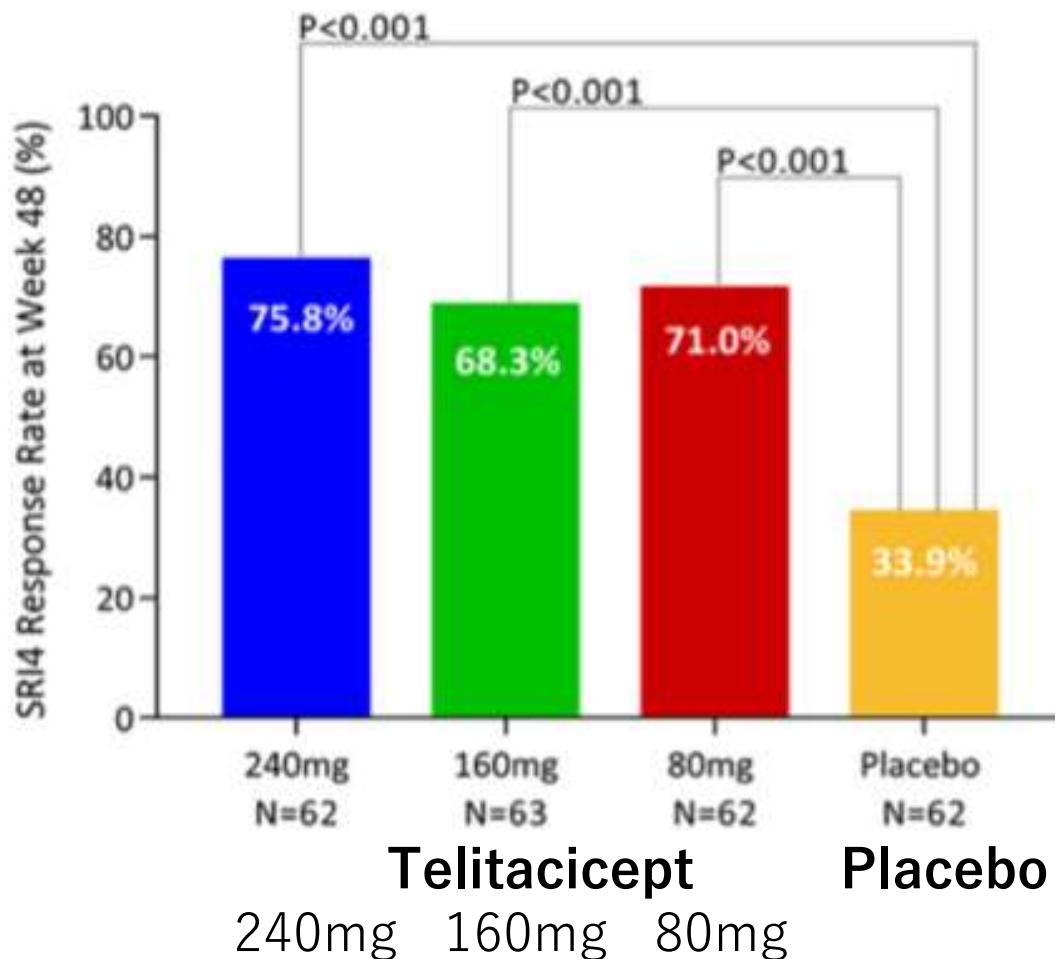
- TACI活性を維持するN末端領域がある（活性の維持）
- BAFF, APRILへの親和性に関与するCRDが最大限保存（親和性の向上）
- TACIを分解するプロテアーゼ切断部位を含まない（分解されにくい）

Telitaciceptの作用機序



SLEに対するTelitacicept（第2b相試験）

48週の SRI4 responder率 (%)



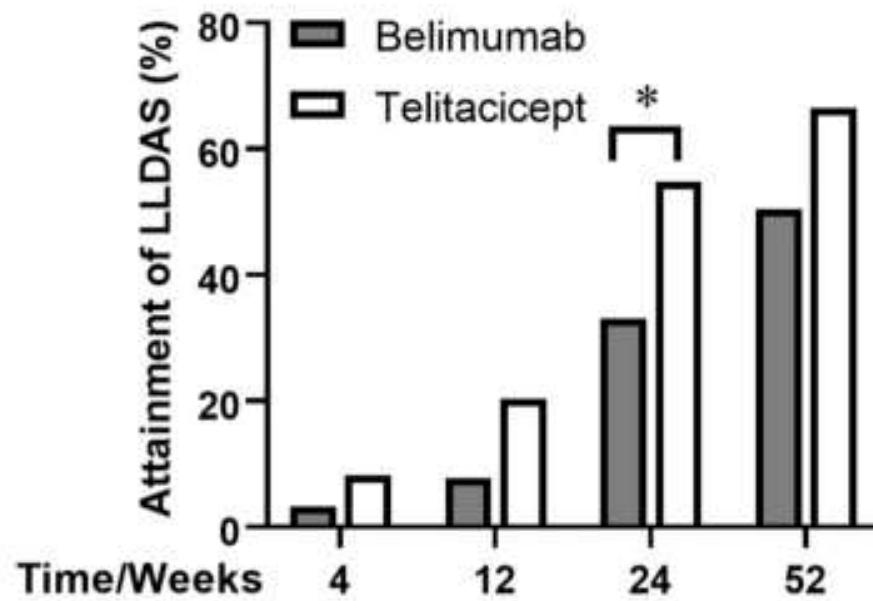
- SLE患者249人に対し、標準治療に、Telitacicept sc (80, 160, 240mg) or プラセボを追加して比較した、phase 2b 二重盲検RCT (中国).
- 48週のSRI-4 responderの割合は、すべての投与量のTelitacicept 群で Placebo群より有意に高かった.
- 有害事象は同程度だった.

[Ann Rheum Dis. 2024;83:475-487.]

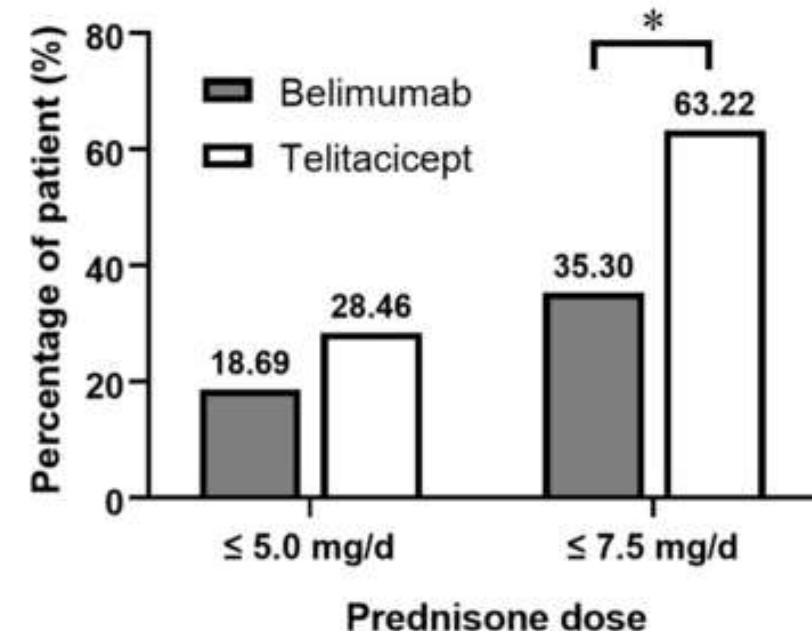
BelimumabとTelitacicept

- 24週以上 Belimumab (n=50), Telitacicept (n=51) を投与した患者の後向き比較

LLDAS達成率：Telitacicept群で達成率が高く、
24週で有意差あり (54.9% vs 33.1%, p = 0.048)



PSL減量：PSL \leq 7.5mg 達成率はTelitacicept
群が多い (64.3% vs 36.8%, p = 0.014)



- 有害事象：Belimumab群の24%, Telitacicept群の25.5%（主に感染症）。

SLEに対するTelitacicept（第3相試験）

試験デザイン： 第3相 二重盲検化ランダム化プラセボ比較試験

- P** : 1997年ACR分類基準を満たすSLE患者335人（中国のみ, 42施設）
- I** : 標準治療 + Telitacicept 160mg/週 皮下注 (n=167)
- C** : 標準治療 + プラセボ (n=168)
- O** : 52週目のSRI-4達成率

GCs : 24週までは增量可だが, 25%以内 or 5mgに戻す.
• 24週以後は增量禁止
• 4週以上安定した場合は減量推奨（必須ではない）
• 大きな逸脱（IS・HCQの変更）は治療失敗となり除外

免疫抑制剤, 抗マラリア薬 : 16週まで変更可, 以降禁止

Secondary outcome :

- 52週 SELENA-SLEDAIスコア4点以上低下した患者の割合
- 52週 PGAスコア変化量
- 44～52週までのPSL用量が25%以上減少または7.5mg/日以下
- 52週 IgG・IgA・IgM・CD19⁺B細胞・抗dsDNA抗体・C3・C4 変化率
- 再燃までの日数

Primary outcome: SRI-4 response

SELENA SLEDAI^{*1}

(全般的な疾患活動性の
低下を評価)

ベースライン時と比較して
4点以上 減少

臨床的な改善

&

BILAG^{*2}

(特定の臓器で意義のある
悪化がないことを評価)

カテゴリーAに悪化した
臓器系がない、かつ
カテゴリーBに悪化した
臓器系が2つ以上ない

各臓器系の著しい
悪化がない

PGA^{*3}

(医師による全般的な
疾患活動性を評価)

スコアの増加が
0.3点未満

全身状態の
悪化がない

SRI4

全項目を満たす場合をSRI4 レスポンダーとする

[<https://gskpro.com/ja-jp/disease-info/sle/score/>]

[Arthritis Rheum. 2009;61:1143-51.] より作成

SLEに対するTelitacicept（第3相試験）

適格基準：18歳～65歳

SLEDAI \geq 8 or 低補体血症か抗dsDNA抗体陽性を伴うcSLEDAI \geq 6
抗核抗体 and/or 抗dsDNA抗体陽性
SLEの標準治療を30日以上受けている

除外基準：8週間前までに重症ループス腎炎や中枢神経疾患を発症している

(尿蛋白 $>6\text{g}/\text{日}$, Cre $>2.5\text{mg}/\text{dL}$ または $221\text{umol}/\text{L}$, 血液透析中)

PSL $\geq 100\text{mg}/\text{日}$ を14日以上投与
重篤な心臓, 肝臓, 腎臓等の病歴

患者背景

Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline (Full Analysis Population).*

Characteristic	Telitacicept (N=167)	Placebo (N=168)
Female sex — no. (%)	152 (91.0)	157 (93.5)
Age — yr	34.8±9.8	35.1±10.4
Body-mass index	23.0±3.4	22.7±3.9
Duration of SLE disease — yr	7.5±5.5	7.2±5.3
SELENA-SLEDAI score†	11.5±3.1	11.5±3.6
BILAG, 1 A score or >1 B score — no. (%)‡	105 (62.9)	100 (59.5)
PGA score§	1.83±0.44	1.81±0.47
Renal lesions — no. (%)¶	108 (64.7)	102 (60.7)
Serum biomarkers		
Low level of C3, C4, or both — no. (%)	119 (71.3)	118 (70.2)
Positivity for antinuclear antibodies — no. (%)	160 (95.8)	165 (98.2)
Positivity for anti-dsDNA antibodies — no./total no. (%)	99/163 (60.7)	98/165 (59.4)
Urine protein level — g/24 hr	1.40±1.57	1.24±1.34
Quantitative classification of 24-hr urine protein level — no. (%)		
≤0.5 g	57 (34.1)	70 (41.7)
>0.5 g	110 (65.9)	98 (58.3)
Daily dose of glucocorticoid or prednisone equivalent — mg	15.2±11.1	13.9±10.5
Combination therapy — no. (%)		
Glucocorticoid + antimarial agent	25 (15.0)	26 (15.5)
Glucocorticoid + immunosuppressive drug	23 (13.8)	24 (14.3)
Glucocorticoid + immunosuppressive drug + antimarial agent	117 (70.1)	114 (67.9)

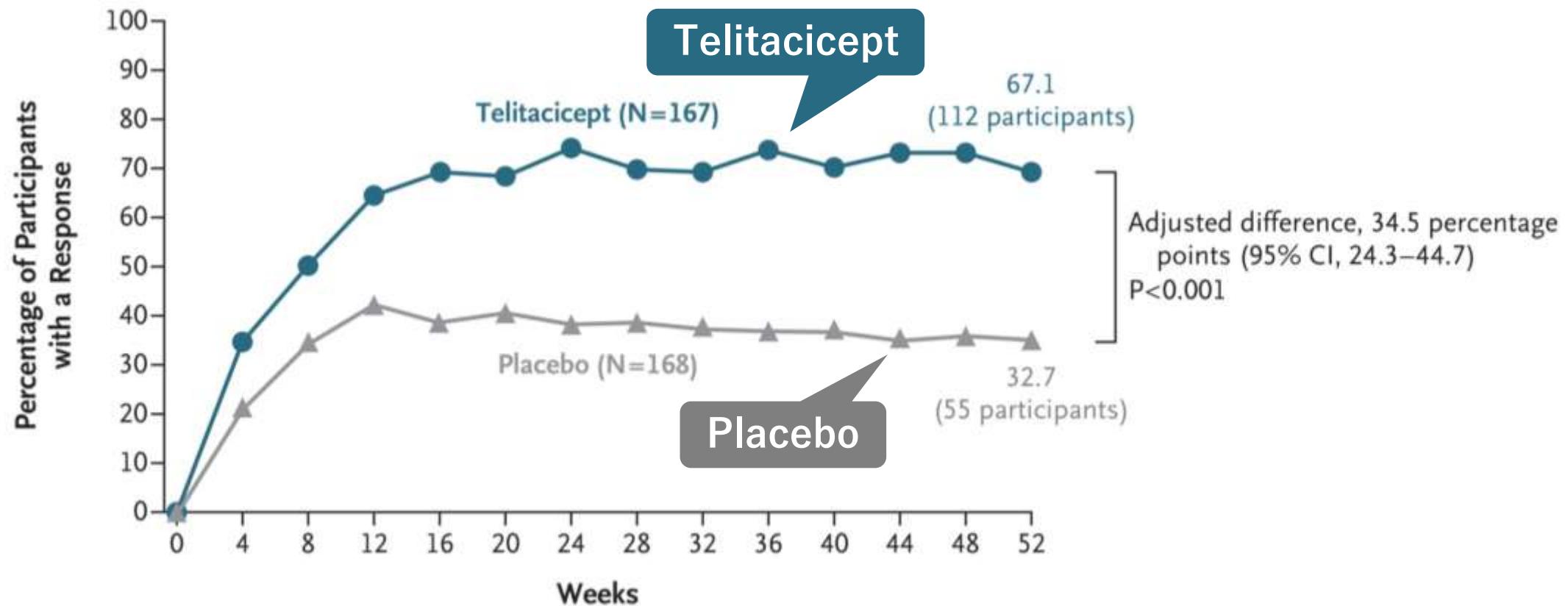
- 年齢・性別・疾患活動性は、ほぼ同等。
- 女性：参加者の92.2%
- 平均年齢：34.9歳
- 平均 SLE罹病期間：7.4年
- 平均 SELENA-SLEDAIスコア：各群 11.5（中等度～重度）

標準治療（背景治療）

	Telitacicept 160 mg (N=167)	Placebo (N=168)
Combination therapy		
Corticosteroids in combination with antimarialials, n (%)	25 (15.0)	26 (15.5)
	GC+HCQ	
Corticosteroids in combination with immunosuppressants, n (%)	23 (13.8)	24 (14.3)
	GC+IS	
Azathioprine or cyclophosphamide, n (%)	3 (1.8)	4 (2.4)
Mycophenolate mofetil, n (%)	11 (6.6)	14 (8.3)
Methotrexate or leflunomide, n (%)	4 (2.4)	3 (1.8)
Tacrolimus or cyclosporine, n (%)	8 (4.8)	8 (4.8)
Immunosuppressants in combination with antimarialials, n (%)	0 (0)	0 (0)
	HCQ+IS	
Corticosteroids in combination with antimarialials and immunosuppressants, n (%)	117 (70.1)	114 (67.9)
	GC+HCQ+IS	
Azathioprine or cyclophosphamide, n (%) AZA/CY	13 (7.8)	8 (4.8)
Mycophenolate mofetil, n (%) MMF	72 (43.1)	66 (39.3)
Methotrexate or leflunomide, n (%) MTX/LEF	18 (10.8)	21 (12.5)
Tacrolimus or cyclosporine, n (%) TAC/CYA	27 (16.2)	36 (21.4)

- 7割がPSL + HCQ + 免疫抑制薬の併用.
- HCQは81.2%で使用.
- 免疫抑制薬はMMFが最多だった.

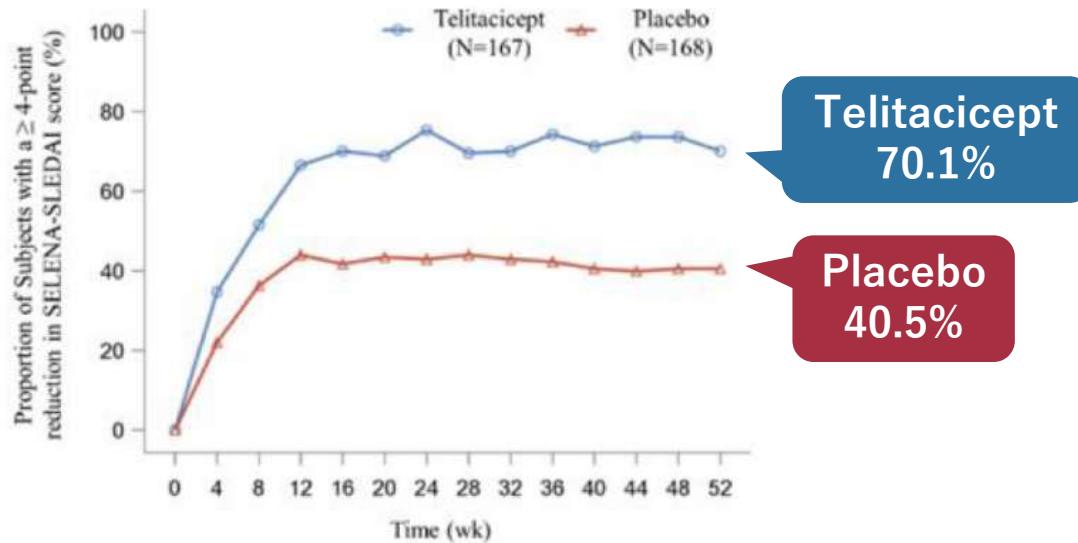
Primary outcome : 52週目のSRI-4達成率



- Telitacicept群のほうがプラセボ群よりも有意に高かった (67.1% vs 32.7%, 補正後の差34.5%, 95%信頼区間 [CI] 24.3~44.7, $P < 0.001$)

Secondary outcome

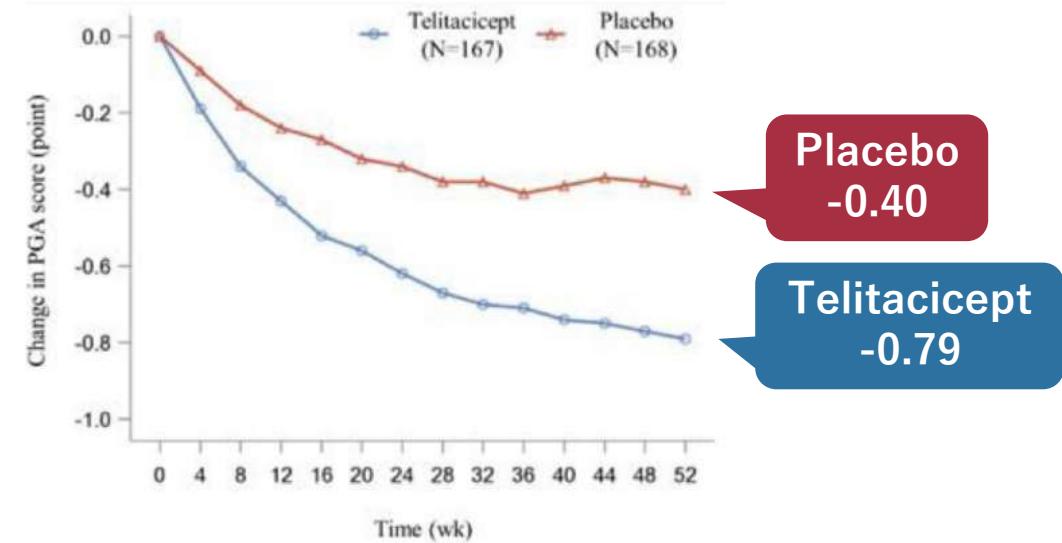
SELENA-SLEDAI 4点以上低下した割合



Telitacicept
70.1%

Placebo
40.5%

PGAの変化量



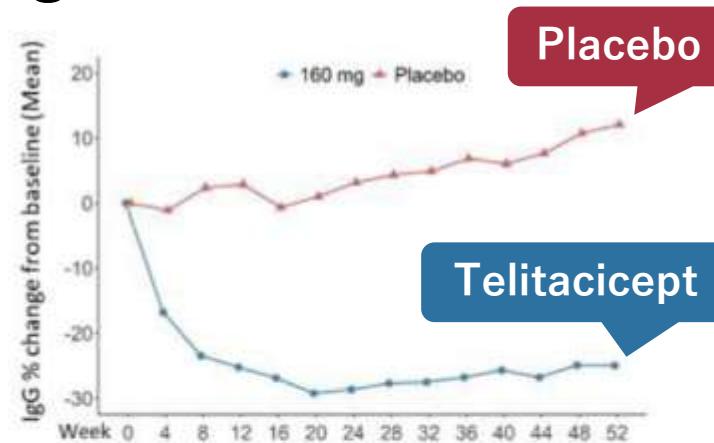
Placebo
-0.40

Telitacicept
-0.79

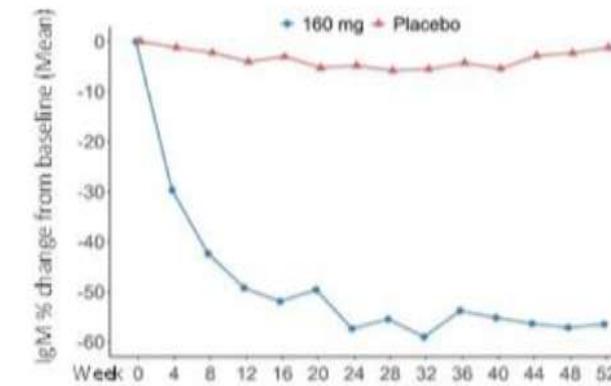
- 52週目のSELENA-SLEDAIが4点以上低下した患者の割合と、PGA変化量は、Telitacicept群の方がプラセボ群よりも有意に大きかった。
- 44～52週目にPSL $\leq 7.5\text{mg}/\text{日}$ or baselineから25%以上GC減量した患者の割合は、Telitacicept群が有意に多かった (44.9% vs 34.7%).
- 再燃までの平均期間は、Telitacicept群が有意に長かった (198日 vs 115日).

Secondary outcome

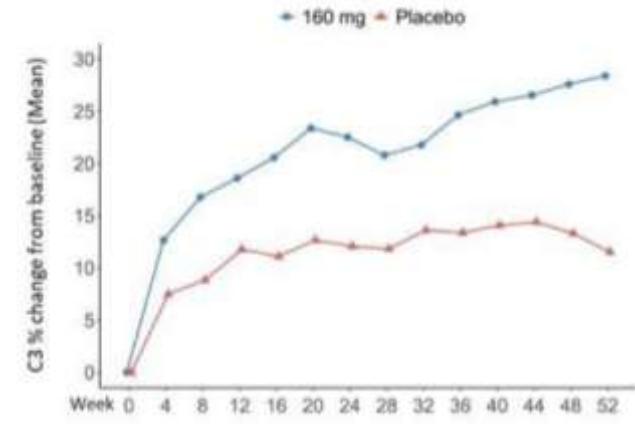
IgG 变化率



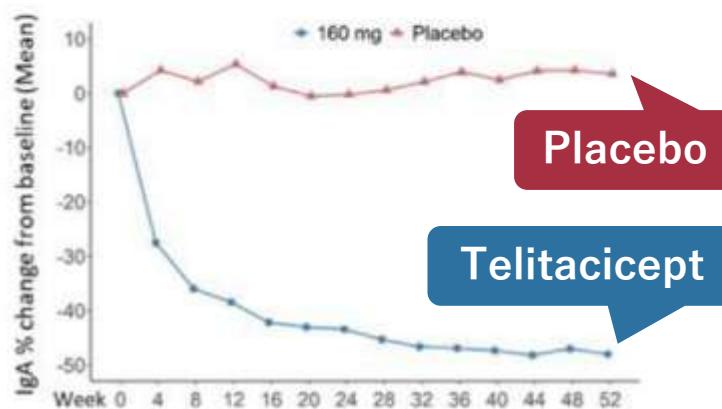
IgM 变化率



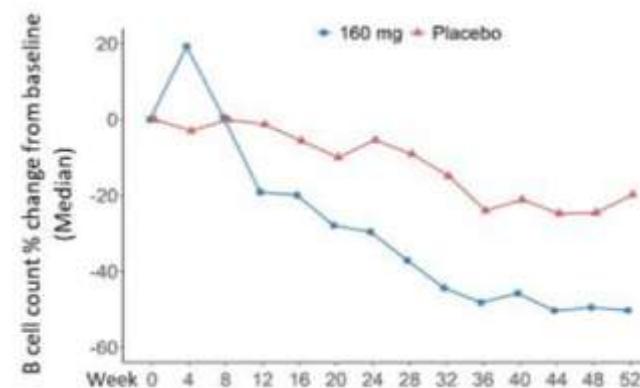
C3 变化率



IgA 变化率



CD19⁺B 变化率



IgG, IgA, IgM と CD19⁺B 細胞数は有意に低下。

C3・C4は有意に上昇。

有害事象

Table 3. Adverse Events (Safety Population).*

Event	Telitacicept (N=167)	Placebo (N=168)
	no. of participants (%)	
Any adverse event	153 (91.6)	142 (84.5)
Adverse event considered to be related to trial regimen†	125 (74.9)	84 (50.0)
Adverse events considered to be related to trial regimen that occurred in ≥5% of the participants in either group†		
Upper respiratory tract infection	53 (31.7)	32 (19.0)
Urinary tract infection	16 (9.6)	16 (9.5)
Lymphocyte count decreased‡	15 (9.0)	13 (7.7)
Blood IgG decreased‡	26 (15.6)	2 (1.2)
Blood IgM decreased‡	25 (15.0)	1 (0.6)
Injection-site reaction	21 (12.6)	1 (0.6)
White-cell count decreased‡	10 (6.0)	4 (2.4)
Immunoglobulins decreased‡	14 (8.4)	0
Blood IgA decreased‡	10 (6.0)	0
Adverse event leading to discontinuation from the trial	8 (4.8)	9 (5.4)
Serious adverse event	12 (7.2)	24 (14.3)
Serious adverse event considered to be related to trial regimen†§	2 (1.2)	4 (2.4)
Herpes zoster	1 (0.6)	1 (0.6)
Pneumonia	0	2 (1.2)
Upper respiratory tract infection	0	1 (0.6)
Gastroenteritis	0	1 (0.6)
Enteritis	1 (0.6)	0
Death	0	0

- Telitacicept群がplacebo群より治療関連AEが多い (74.9% vs 50.0%)
- Telitaciceptがplaceboより多いAE
 - 上気道感染症 (31.7% vs 19.0%)
 - 血清IgG低下 (15.6% vs 1.2%)
 - 血清IgM低下 (15.0% vs 0.6%)
 - 血清IgA低下 (6.0% vs 0 %)
 - 注射部位反応 (12.6% vs 0.6%)
- SAEはTelitacicept群で多くない (7.2% vs 14.3%)
- 死亡例は両群ともなし

考察

- Telitacicept群では、52週のSRI-4達成率が有意に高かった。
- Telitacicept群では、IgG/IgA/IgMの低下、CD19⁺Bの減少、補体上昇を認めた。
- APRIL/BAFFの二重阻害は、形質細胞の分化と自己抗体産生を阻害し得ると考えられる。
- 中国人患者が大多数を占める臨床試験で52週のSRI-4を比較すると、Belimumab 53.8%（プラセボ40.1%）、Telitacicept 67.1%（プラセボ 32.7%）であったが、結論の導出には直接比較したRCTが必要である。
- Telitacicept群では、上気道感染症の増加、免疫グロブリンの低下はプラセボ群より多かった。重篤な有害事象の増加はプラセボと比較して認めなかった。

強みと限界

強み

- 比較的サンプルサイズが大きい.
- アウトカムの評価が一貫している.

限界

- 参加者が中国人だけに限られた.
- 重度の腎臓または中枢神経系の病変がある患者は除外された.
- 抗dsDNA抗体は陽性/陰性の判定のみで、抗体価の評価ができなかった.
- COVID-19流行による脱落・同意撤回が発生した.
- GC減量が強制ではなく推奨だったため、今回の結果（Telitacicept群でよりGC減量された）に影響を与えた可能性がある.