

CLINICAL SCIENCE

(NOBILITY trial)

B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

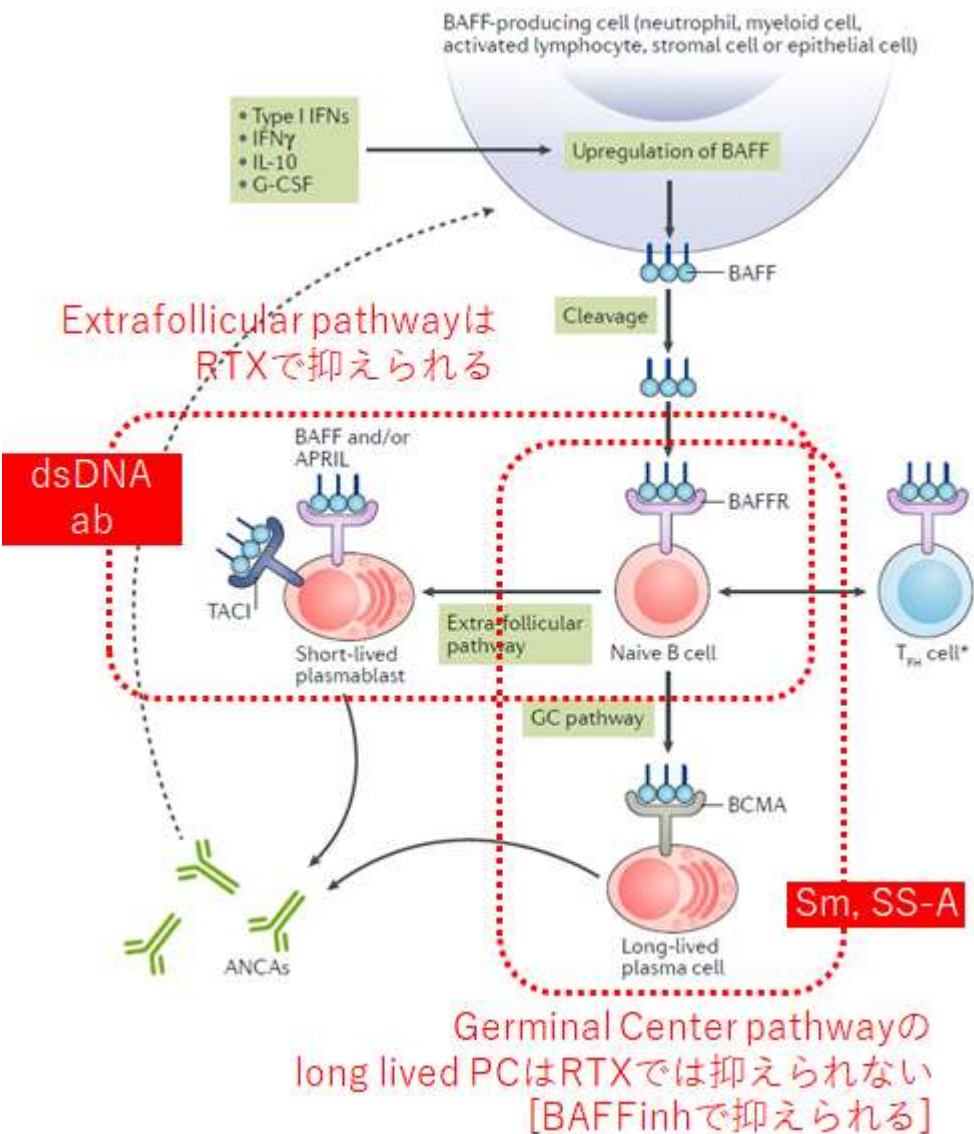
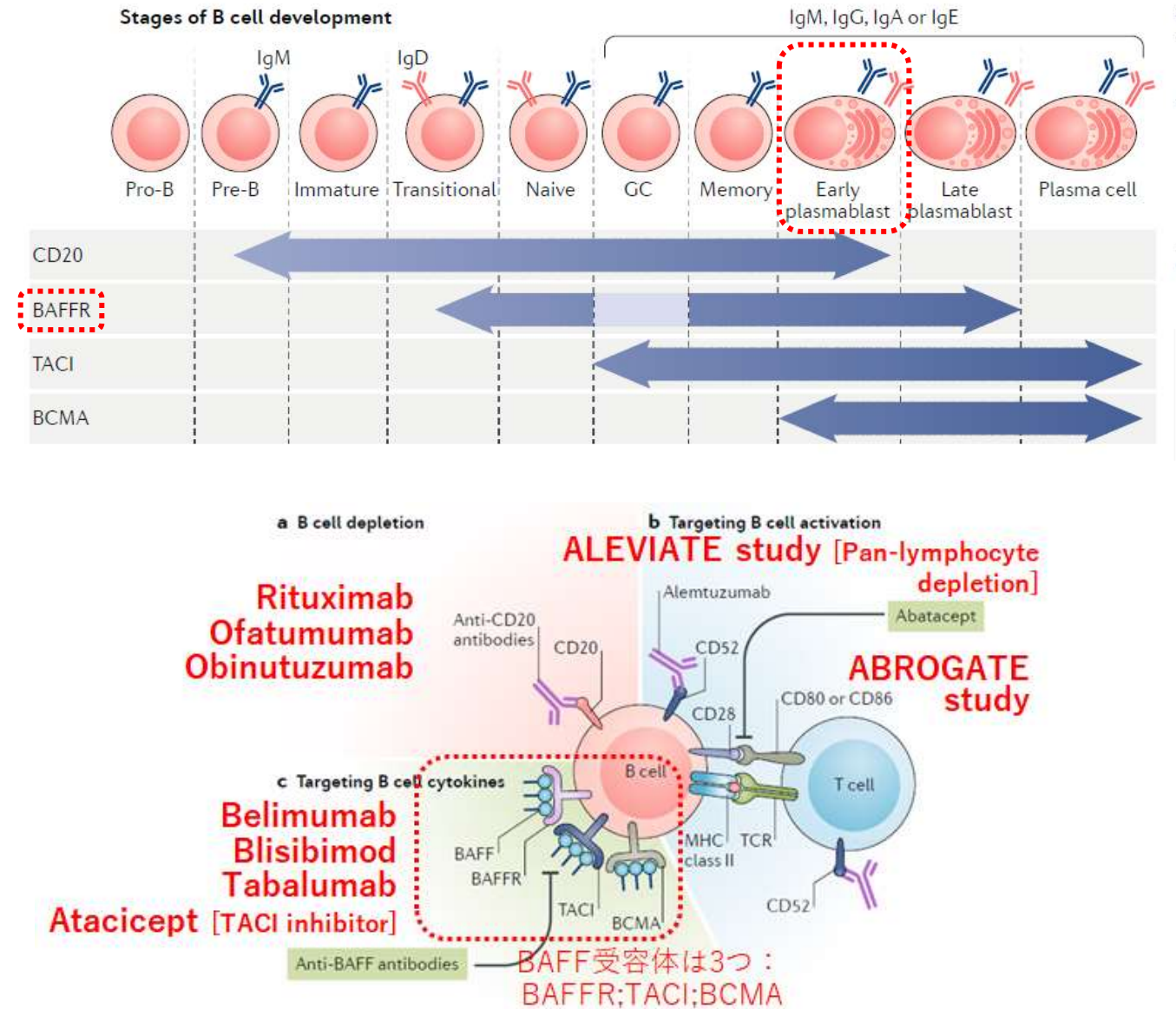
Richard A Furie,¹ Gustavo Aroca,² Matthew D Cascino,³ Jay P Garg,³ Brad H Rovin,⁴
Analia Alvarez,⁵ Hilda Fragoso-Loyo,⁶ Elizabeth Zuta-Santillan,⁷ Thomas Schindler,⁸
Paul Brunetta,³ Cary M Looney,³ Imran Hassan,⁹ Ana Malvar¹⁰

[Ann Rheum Dis. 2022;81(1):100-107.]

背景

- Type I 抗CD20抗体 Rituximab (RTX)とOcrelizumabの増殖性ループス腎炎 (LN)に対するRCTは, placeboと差がなく primary endpoint (complete renal response)を達成しなかった.
- 追加解析により, 末梢血B細胞が迅速に完全に長期間消失することが, renal responseと関連することが分かった.
- Obinutuzumabは, type II 抗CD20抗体であり, RTXより強力にB細胞を除去する. 動物実験では, LNのマウスモデルに対して RTXよりも有効だった.

B cell therapy in ANCA-associated vasculitis: current and emerging treatment options [Nat Rev Rheumatol. 2018;14(10):580-91.



Rituximab, Ocrelizumab, Obinutuzumab

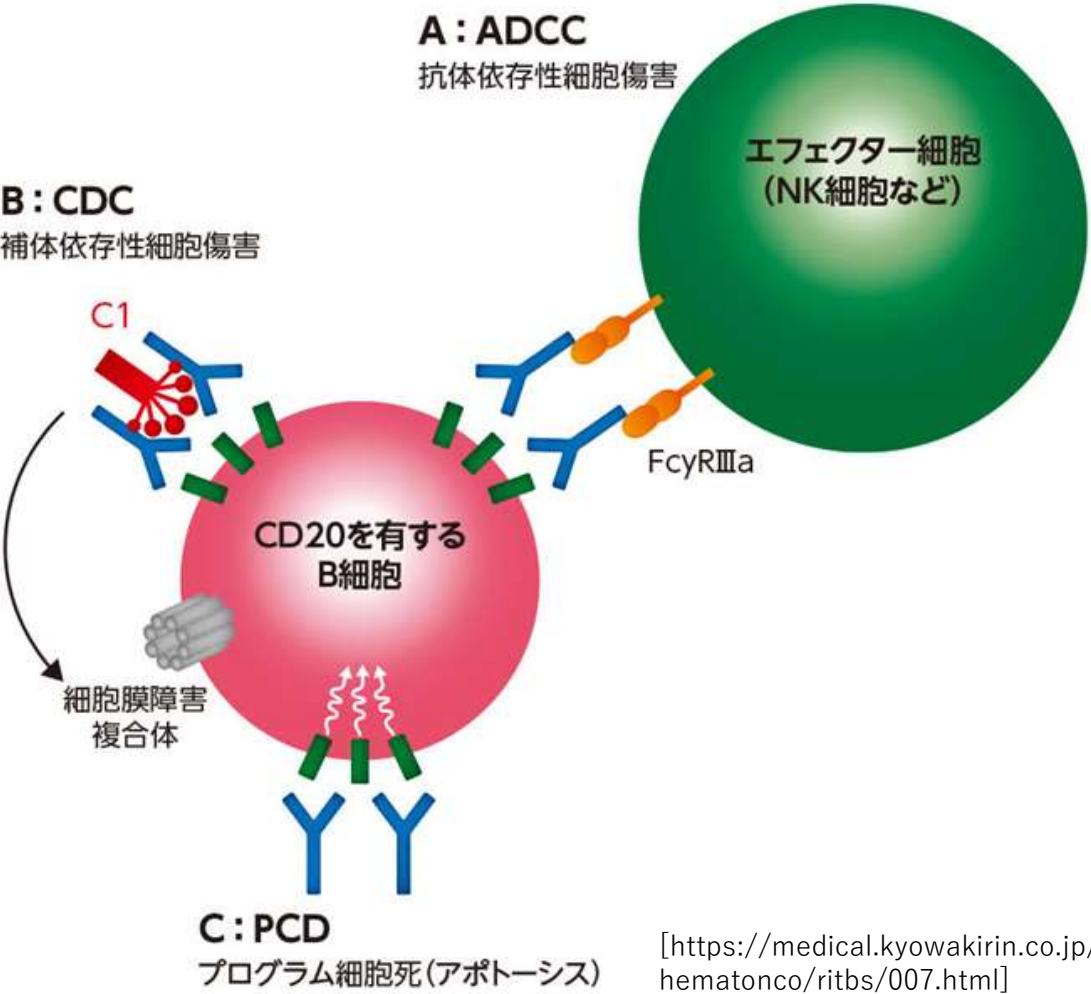


Table 1. Characteristics of Type I and II antibodies

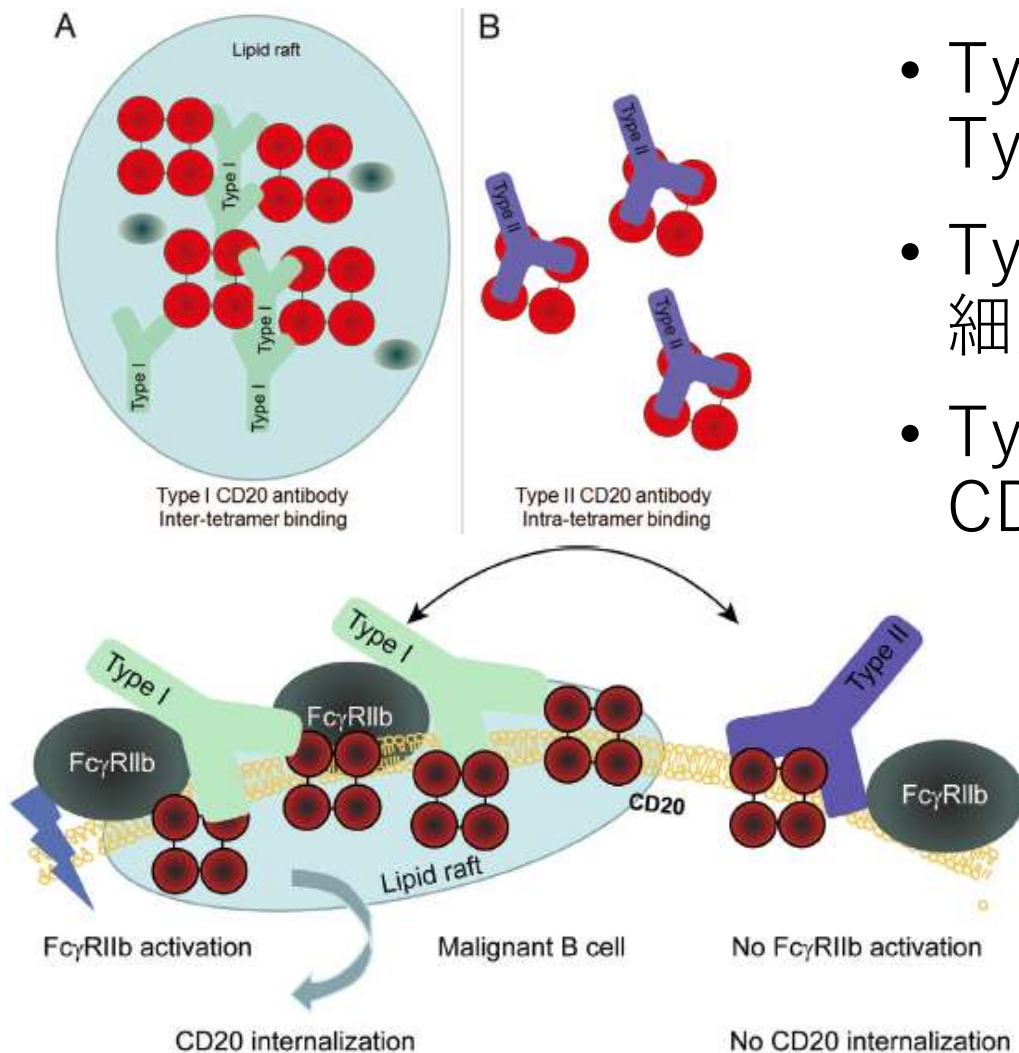
Type I antibodies	Type II antibodies
Class I epitope	Class II epitope
Localize CD20 to lipid rafts	Do not localize CD20 to lipid rafts
High CDC	Low CDC
ADCC activity	ADCC activity
Full binding capacity	Half binding capacity
Weak homotypic aggregation	Homotypic aggregation
Cell death induction	Stronger cell death induction
<u>Rituximab, ocrelizumab (2H7), ofatumumab (2F2)</u>	<u>Obinutuzumab</u> GA101, tositumomab (B1)

ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity; CDC, complement-dependent cytotoxicity; mAb, monoclonal antibody.

Demidem A et al.: Cancer Biother Radiopharm; 12(3): 177-86 (1997)
Taylor RP et al.: Nat Clin Pract Rheumatol; 3(2): 86-95 (2007)より作成

[mAbs 2013; 5(1): 22–33.]

Type I 抗体と Type II 抗体の違い



- Type I はCD20 4量体2分子を架橋して結合, Type IIはCD20 4量体1分子と結合する.
- Type I 抗体とCD20の複合体は脂質raftに移行し, 細胞膜上clusteringによりCDCを惹起する.
- Type II 抗体とCD20の複合体はraftに移行せず, CDC活性は減弱している,
- Type I 抗体は, CD20と結合後 FcγRIIbを介して細胞内に移行し, CD20発現低下を誘導し, 薬理効果の制限となりうる.
- Type II 抗体のCD20細胞内移行率は低い.

Obinutuzumab (ガザイバ)

- humanized Type II 抗CD20モノクローナル抗体
- Effector cell上のFcγRIIIへのaffinityが高められており, ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) 活性がより強い.
- Type I 抗CD20抗体よりCDC (complement-dependent cytotoxicity) 依存度が低い.
- 脂質ラフトへのCD20再分布を誘導したり, FcγRIIBを活性化したりしないため, type I 抗CD20抗体と比較してCD20の internalizationが減少する.



Refractory LNに対するRTX

- 過去の2つのRCT (LUNAR, EXPLORER) はfailure
- RTXの有用性を示すopen-label studyとRCTに乖離がある理由
[Autoimmun Rev. 2019;18(12):102406.].
 - 1) 対象集団の選択 (人種差、疾患活動性の問題)
 - 2) 背景治療の違い (特にステロイドの量)
 - 3) Primary endpointのハードルが高すぎた
- LUNAR試験のpost hoc 解析：RTX投与1年後にCD19⁺ B細胞が完全除去されている群の方が, 78週後のCR率が高い(OR 5.8).
RTXによるB細胞除去はLNへの効果があり, 除去の程度の個人差がend point 未達成に関連している可能性がある
[Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(10):1502-1509.].

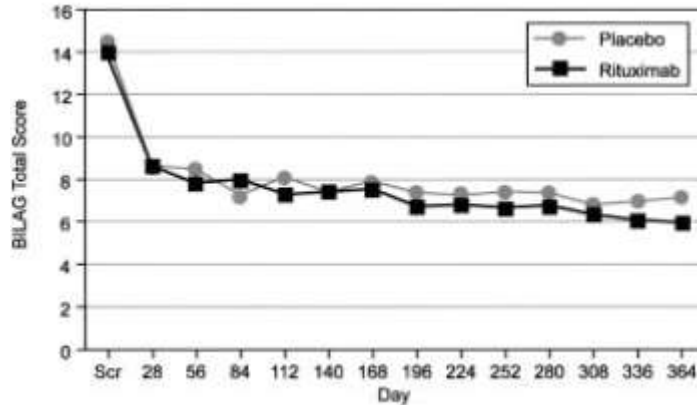
Efficacy and Safety of Rituximab in Moderately-to-Severely Active Systemic Lupus Erythematosus

EXPLORER (2010)

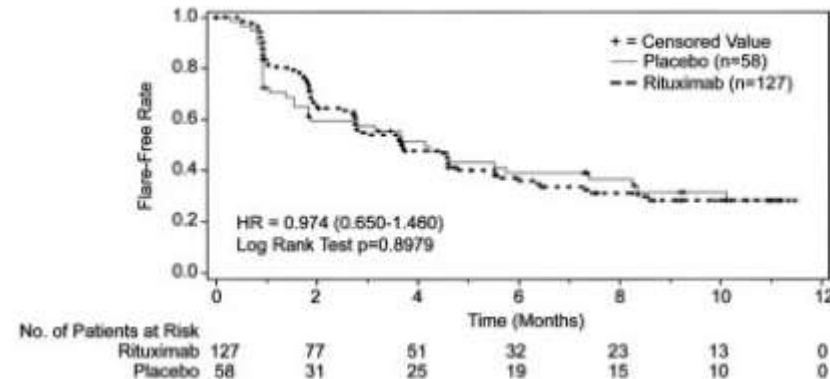
[Arthritis Rheumatism 2010;62(1):222-33.]

The Randomized, Double-Blind, Phase II/III Systemic Lupus Erythematosus Evaluation of Rituximab Trial

BILAG : RTX vs controlで差がない



severe/moderate flare free rate [~52w]



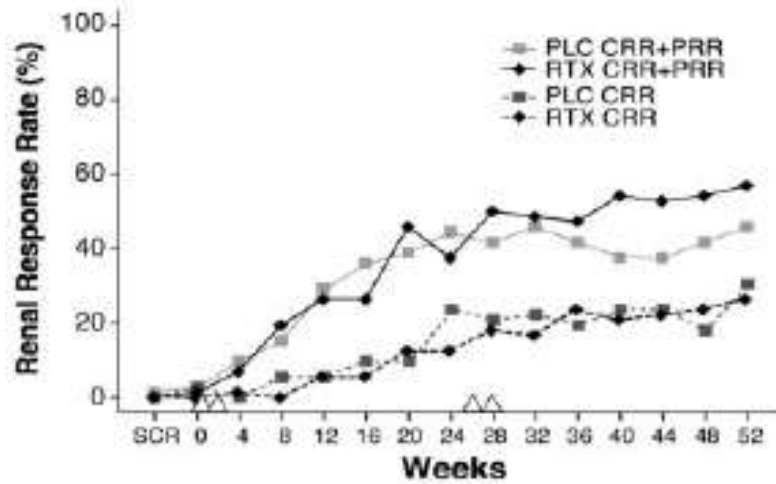
- Open-label, multicenter, 52w RCT
- 治療抵抗性の活動性SLE (LN以外が殆ど) BILAG Group A ≥ 1 or BILAG Group B ≥ 1 . 2:1に振り分け. 背景治療 (AZA/MMF/MTX) は継続したままRTX add onする. PSLをBILAGに応じて 0.5/0.75/1mg/kg追加して16day→以後減量し52wで<5mgにする.
- 除外患者: severe CNS, organ-threatening lupus, 12w以内のCY/CNIを要する患者
- 患者内訳: General/筋骨格/血液が主, Renalは殆どない
- RTX群(169人): RTX 1000mg (1/2週, 24/25週) + PSL, 52週まで (以後open)
- Placebo群(88人): Placebo (1/2, 24/25w) + PSL
- 結果: 1次end point: BILAG score, 2次end pointともに差がない. 有害事象は同等.
- サブ解析: African AmericanとHispanicにRTX有効.

Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Proliferative Lupus Nephritis

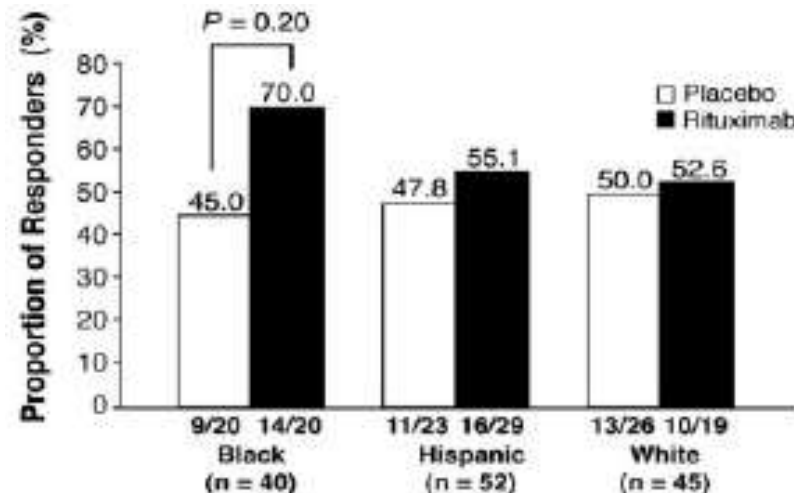
LUNAR (2012)

[Arthritis Rheumatism 2012;64(4):1215-26.]

The Lupus Nephritis Assessment With Rituximab Study



RTX vs placebo
でCRR率,
CRR+PRR率に
差がない

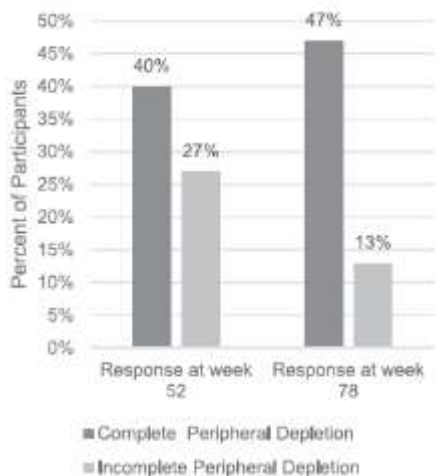
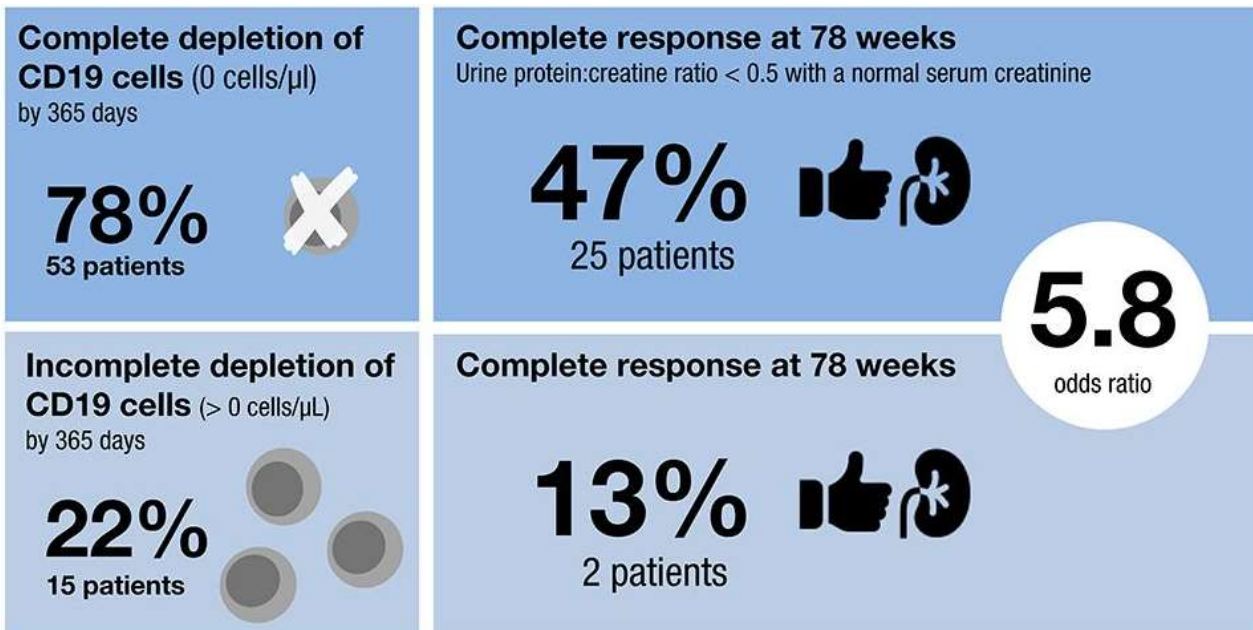


人種別では
BlackでRTX有
効そうだが有
意差なし

- Double-blind, multicenter, 52w RCT
- Class III or IVのLupus nephritis 144人. mPSL 1000mg pulse, PSL 0.75mg/kgを16日→16週までに10mg以下に漸減. MMF 1.5g→4wで3gまで漸増.
- 144人を1:1に振り分け. RTX(1000mg)もしくはplaceboをday 1/15/168/182に投与する. 52週で評価.
- 1次end point : 52週でのComplete renal response(CRR), Partial (PRR)
- 結果 : Placebo群 [CRR+PRR] 45.8%, RTX群 [CRR+PRR] 56.9%で有意差なし.
- C3/4, dsDNA abはRTX投与群で治療効果ありそうだったが有意差なし.
- RTXのLNに対する有効性を証明できず.

Peripheral Blood B Cell Depletion after Rituximab and Complete Response in Lupus Nephritis

[Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(10):1502-1509.]



- LUNAR試験のpost hoc 解析
- 参加者68名の末梢血CD19⁺ B cell とLNのRTX治療反応性を解析.
- RTX投与1年後の末梢血CD19⁺ B cell 完全除去群が (全体の78%), 残存群 (11%)に比較して78週後のCR率が高い[OR 5.8, p=0.03].
- CD19⁺ B cell除去に時間がかかるとCR率が下がる[OR 0.89].
- 71日以上CD19⁺ B cellが除去されているとCRになりやすい[OR 4.1]
- 結論：CD19⁺ B細胞が除去されているほどLN寛解になりやすい.
- RTXによる治療効果に個人差があり, それがend point 未達成に関連している可能性が考えられる.

Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Active Proliferative Lupus Nephritis

BELONG (2013)

[Arthritis Rheumatism 2013;65(9):2368-79.]

Results From a Randomized, Double-Blind, Phase III Study

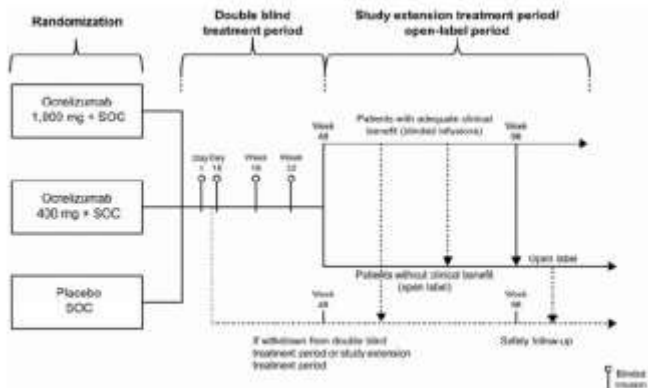


Figure 1. Study design. SOC = standard of care.

Table 3. Renal response rates at week 48, overall and by background standard of care (modified intent-to-treat population)*

Response	Placebo + standard of care (n = 75)	Ocrelizumab		
		400 mg + standard of care (n = 75)	1,000 mg + standard of care (n = 73)	Combined + standard of care (n = 148)
All patients				
CRR, no. (%)	26 (34.7)	32 (42.7)	23 (31.5)	55 (37.2)
PRR, no. (%)	15 (20.0)	18 (24.0)	26 (35.6)	44 (29.7)
ORR, no. (%)	41 (54.7)	50 (66.7)	49 (67.1)	99 (66.9)
95% CI for the ORR, %	43.4, 65.9	56.0, 77.3	56.3, 77.9	59.3, 74.5
Adjusted treatment difference, % (95% CI)†	–	12.1 (–3.3, 27.5)	13.9 (–1.4, 29.2)	12.7 (–0.8, 26.1)
P‡	–	–	–	0.065
ELNT regimen§				
CRR, no. (%)	7 (25)	14 (45)	8 (24)	22 (34)
PRR, no. (%)	5 (18)	9 (29)	11 (33)	20 (31)
ORR, no. (%)	12 (43)	23 (74)	19 (58)	42 (66)
95% CI for the ORR, %	24.5, 61.2	58.8, 89.6	40.7, 74.4	54.0, 77.3
Adjusted treatment difference, % (95% CI)†	–	31.3 (7.4, 55.3)	14.7 (–10.0, 39.6)	22.8 (1.1, 44.5)
P‡	–	–	–	0.065
MMF§				
CRR, no. (%)	19 (40)	18 (41)	15 (38)	33 (39)
PRR, no. (%)	10 (21)	9 (20)	15 (38)	24 (29)
ORR, no. (%)	29 (62)	27 (61)	30 (75)	57 (68)
95% CI for the ORR, %	47.8, 75.6	47.0, 75.8	61.6, 88.4	57.9, 77.8
Adjusted treatment difference, % (95% CI)†	–	–0.3 (–20.0, 19.7)	13.3 (–6.0, 32.6)	6.2 (–11, 23.3)
P‡	–	–	–	0.57

- Double-blind, multicenter, phase 3 RCT
- LN Class III/IV (n=381) を1:1:1にランダム化.
- **Ocrelizumab群の重篤な感染症のため試験早期中止.**
48wまでのデータで有効性評価 (n=223)
- 標準治療 (Standard of care: SOC): MMF 3gもしくはELNT (low dose IVCY 500mg/2w*6回) →全例
- **Placebo群** (n75) [day 1/15, 後16w毎]
- **Ocrelizumab 400mg群** (n75)
- **Ocrelizumab 1000mg群** (n73)
- 1次end point : 48週でのComplete renal response (CRR), Partial (PRR), Overall (ORR: CRR or PRR)
- 結果 : ORR: PC 52.7%, 400mg 66.7%, 1g 67.1%
Upro<50%: PC 58.7%, 400mg 70.7%, 1g 68.5%
重症感染: PC 18.7/100人年, 400mg 28.8, 1g 25.1
- **Ocrelizumabは, LNに対する有効性(ORR)は, MMF併用群で有意差なし (IVCY群では改善).**
- **Ocrelizumabは, MMF併用で有意に重症感染症を来す**

目的

- Humanized type II 抗CD20抗体 Obinutuzumab (B細胞除去能力が高い) を標準治療 (MMF) に加えたLNへの治療効果を, placebo+標準治療 と比較する.
- Phase 2 double-blinded RCT (NOBILITY trial).

方法

- 増殖性ループス腎炎患者を, 二重盲検ランダム化 (104週まで)
 - 腎生検でISN/RPS 2003 Class III or IV (Class V 合併は許容)
 - 24時間蓄尿で U-pro/Cr >1
 - eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m²
- 標準治療 : MMF 2-2.5g/day + GC (0.5mg/kg→12wまでに7.5mg)
- **Obinutuzumab群** (n63) : 標準治療+ Obinutuzumab 1 g (day 1, 2週, 24週, 26週) .
- **Placebo群** (n62) : 標準治療+ placebo
- **Primary endpoint : Complete renal response (CRR)** (52週)
 - U-pro/Cr <0.5
 - 腎機能が15%以上悪化せずCr < ULN
 - 尿沈査 <10 RBC/HPF, RBC castなし
 - Rescue therapyを受けない (CY, RTX, Tac, mPSL 500mg pulse)
- 事前設定した α 水準 : 0.2

Major secondary endpoints

- Partial renal response (PRR)
 - U-pro/Cr >50%減量し1未満になる (baselineが3以上の場合3未満)
 - 腎機能が15%以上悪化しない
 - 尿沈査 <10 RBC/HPF or 50%以下の増加
- Overall renal response (ORR)
 - CRRもしくはPRRを満たす
- Modified complete renal response (mCRR)
 - U-pro/Cr <0.5g/g
 - Cr < ULN
 - C3, C4, 抗dsDNA抗体値のbaselineからの変化
 - CRR, ORRまでかかった時間 のcomposite measure

結果

- 125人の患者がランダム化
- 52週のCRR達成率：
Obinutuzumab群 **35%** (n22) vs placebo群 **23%** (n14).
(percentage difference, 12% (95% CI 3.4% to 28%), p=0.115)
- 104週のCRR達成率：
Obinutuzumab群 **41%** (n26) vs placebo群 **23%** (n14).
(percentage difference, 19% (95% CI 2.7% to 35%), p=0.026)
- GFR, 尿蛋白の改善もObinutuzumab群が大きかった.
- Obinutuzumabは重篤な有害事象(重症感染や死亡)の増加と関係なかった. 非重篤な注射関連反応はObinutuzumabが多かった.

Table 1 Baseline characteristics and demographics

	Obinutuzumab (n=63)	Placebo (n=62)
Age—years	33.1±9.8	31.9±10.1
Female—no (%)	55 (87)	51 (82)
Region—no (%)		
Latin America and the Caribbean	38 (60)	47 (76)
Europe and Israel	18 (29)	7 (11)
USA	7 (11)	8 (13)
Hispanic or Latino ethnicity—no (%)	42 (67)	49 (79)
Race—no (%)		
White	28 (44)	26 (42)
American Indian or Alaska Native	11 (18)	17 (27)
Black or African American	6 (10)	5 (8)
Asian	3 (5)	2 (3)
Other or unknown	15 (24)	12 (20)
Prior history of lupus nephritis—no (%)	32 (51)	32 (52)
Class IV lupus nephritis—no (%)	40 (64)	35 (57)
Concomitant class V lupus nephritis—no (%)	20 (32)	17 (27)
Serum creatinine—mg/dL	0.87±0.34	0.80±0.33
eGFR—mL/min/1.73 m ²	102.0±30.6	102.1±32.9
UPCR—g/g	3.3±2.7	2.9±2.5
Anti-dsDNA Ab >30 IU/mL—no (%)	42 (67)	46 (74)
C3 <90 mg/dL—no (%)	43 (68)	37 (60)
C4 <16 mg/dL—no (%)	37 (59)	44 (71)

患者背景

- Hispanic or Latinoが最多 (73%)
- Black 10%以下
- Class IV 74%, Class III 26%
- Class V 合併 30%
- Baseline UPCR 3.12 ± 2.56
- Baseline Cr 0.84 ± 0.33
- Baseline eGFR 102.0 ± 31.7

Table 2 Primary and secondary endpoints at weeks 52 and 104

	Week 52				Week 104*			
	Obinutuzumab (n=63)	Placebo (n=62)	Difference (95% CI)	P value	Obinutuzumab (n=63)	Placebo (n=62)	Difference (95% CI)	P value
Primary endpoint								
CRR, n (%)	22 (35)	14 (23)	12 (−3.4 to 28)	0.115	26 (41)	14 (23)	19 (2.7 to 35)	0.026
Secondary endpoints								
mCRR, n (%)	29 (46)	24 (39)	7 (−10 to 25)	0.373	35 (56)	21 (34)	22 (5 to 39)	0.015
ORR (CRR or PRR), n (%)	35 (56)	22 (36)	20 (3.0 to 37)	0.025	34 (54)	18 (29)	25 (8.2 to 42)	0.005
Change in C3 from baseline, mean† (SE)	30 (3.4)	12 (3.5)	18 (8.0 to 27)	<0.001	29 (3.4)	11 (3.4)	19 (8.9 to 28)	<0.001
Change in C4 from baseline, mean† (SE)	9.7 (1.3)	0.8 (1.3)	8.8 (5.2 to 12)	<0.001	9.6 (1.3)	0.4 (1.3)	9.3 (5.7 to 13)	<0.001
Change in log anti- dsDNA titre from baseline, mean† (SE)	−0.91 (0.12)	−0.10 (0.12)	−0.81 (−1.1 to 0.48)	<0.001	−1.1 (0.13)	−0.05 (0.13)	−1.0 (−1.4 to 0.67)	<0.001
Renal response components								
UPCR <0.5, n (%)	33 (52)	24 (39)	14 (−3.6 to 31)	0.102	39 (62)	23 (37)	25 (7.8 to 42)	0.005
SCr ≤15% increase from baseline and ≤ULN	48 (76)	38 (61)	15 (−1.2 to 31)	0.080	45 (71)	32 (52)	20 (3.1 to 37)	0.019
Urinary RBCs <10/HPF without RBC casts	52 (83)	51 (82)	0.3 (−13 to 13)	0.987	49 (78)	41 (66)	12 (−4.0 to 27)	0.154
No rescue immunosuppression or early discontinuation	57 (91)	53 (86)	5 (−6.4 to 16)	0.414	51 (81)	38 (61)	20 (4.1 to 35)	0.012

- CRR : 52週, 104週ともObinutuzumab群が有意に高い (事前設定 α level 0.2)
- ORR : 52週, 104週ともObinutuzumab群が有意に高い
- mCRR : 104週で有意にObinutuzumab群が有意に高い

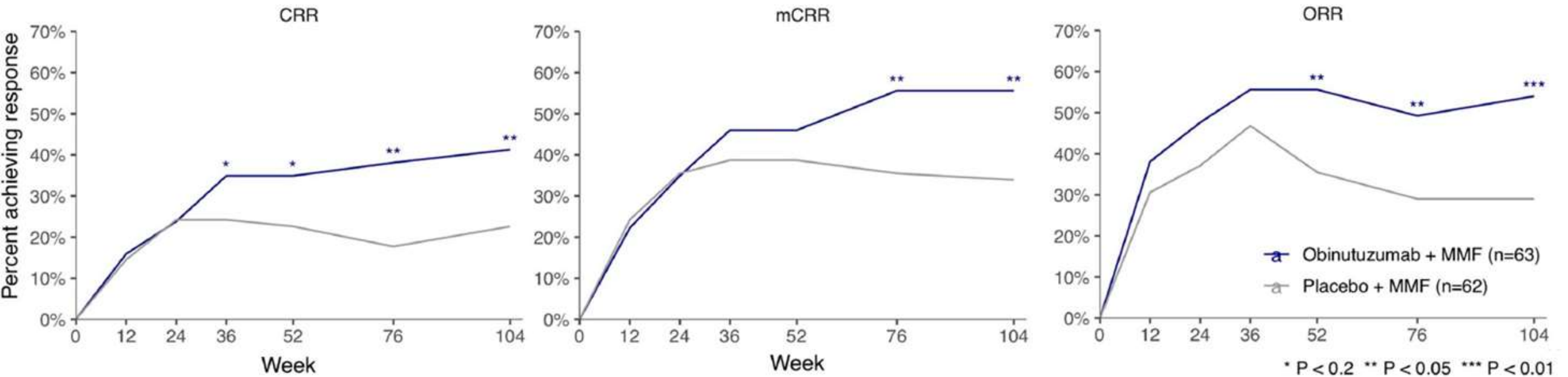
Table 2 Primary and secondary endpoints at weeks 52 and 104

	Week 52				Week 104*			
	Obinutuzumab (n=63)	Placebo (n=62)	Difference (95% CI)	P value	Obinutuzumab (n=63)	Placebo (n=62)	Difference (95% CI)	P value
CRR in prespecified subgroups								
Baseline proteinuria, n (%)								
UPCR <3 (n=73)	13 (38)	12 (31)	7.5 (–14 to 29)	0.468	16 (47)	12 (31)	16 (–5.9 to 39)	0.147
UPCR ≥3 (n=47)	8 (31)	2 (10)	21 (–0.5 to 43)	0.163	8 (31)	2 (10)	21 (–0.5 to 43)	0.098
Baseline biopsy class, n (%)								
Class III (n=31)	5 (36)	6 (35)	0.4 (–33 to 34)	0.952	3 (21)	7 (41)	–19 (–52 to 12)	0.338
Class IV (n=94)	17 (35)	8 (18)	17 (–0.5 to 34)	0.068	23 (47)	7 (16)	31 (14 to 49)	0.001
Baseline biopsy class, n (%)								
No class V (n=88)	17 (40)	9 (20)	20 (0.8 to 38)	0.054	17 (40)	10 (22)	17 (–1.7 to 36)	0.117
Class V (n=37)	5 (25)	5 (29)	–4.4 (–33 to 24)	0.825	9 (45)	4 (24)	22 (–8.2 to 51)	0.187
Post hoc endpoints								
UPCR <0.8, n (%)	41 (65)	31 (50)	15 (–2.1 to 32)	0.085	45 (71)	28 (45)	26 (9.6 to 43)	0.003

サブグループのCRR率の解析

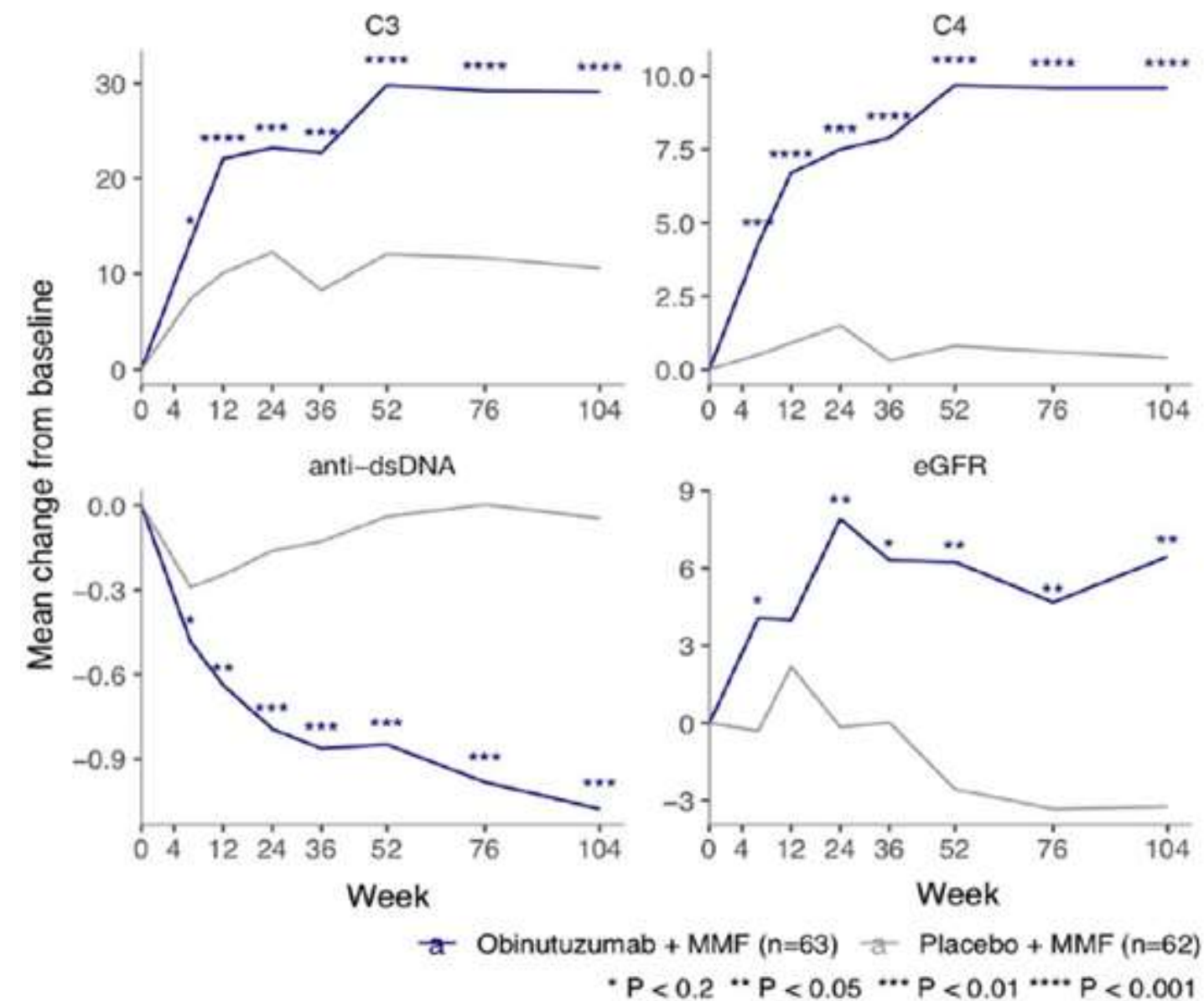
- U-pro/Cr ≥3 群に対してObinutuzumabは104週で有効
- Class IV 群に対してObinutuzumabは104週で有効（Class IIIより）
- Class V合併の有無はObinutuzumabの有効性に影響を与えない

CRR, mCRR, ORRの推移



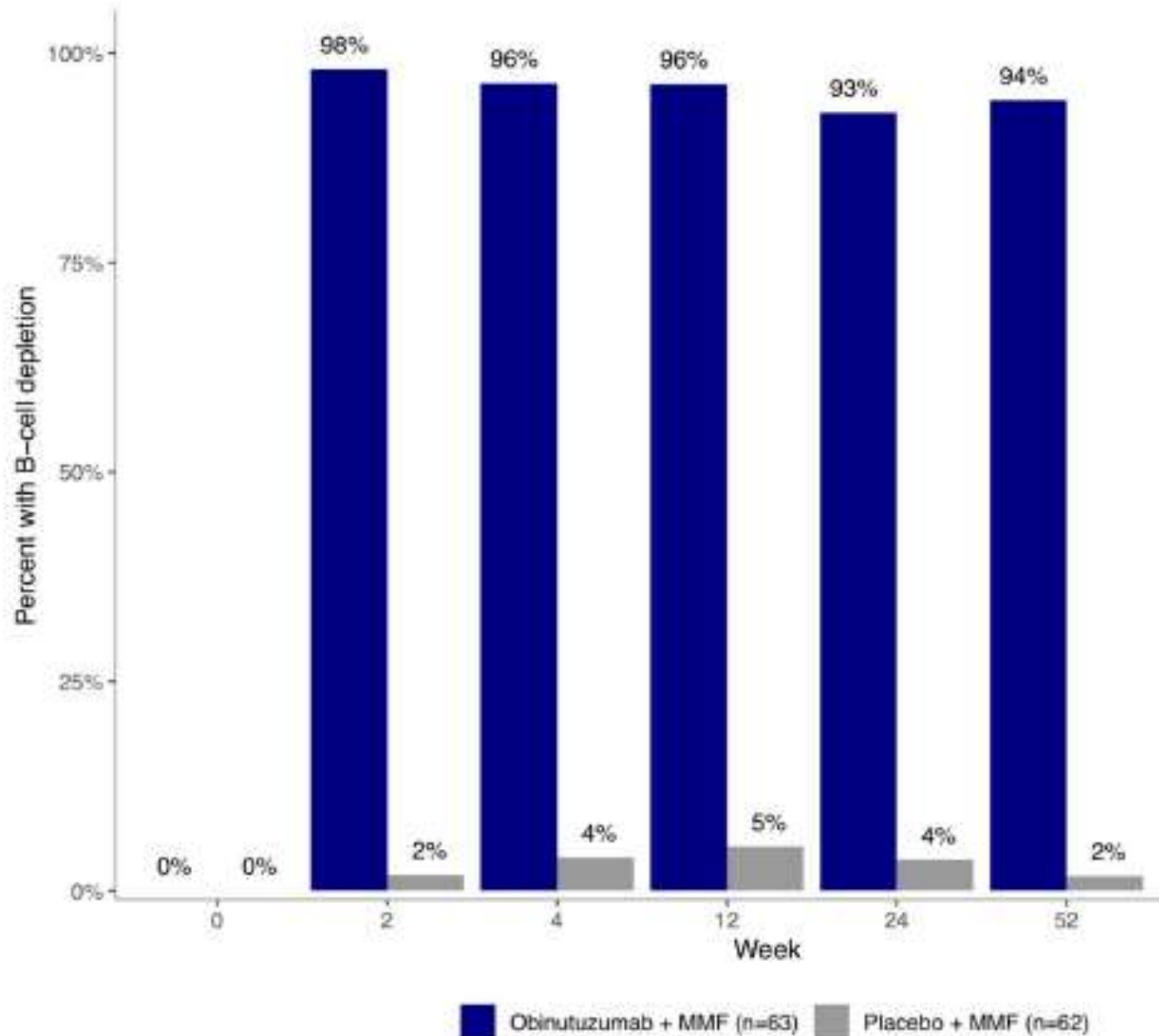
- CRR: 52, 76, 104週でObinutuzumab群が有意に高い
- mCRR: 76, 104週でObinutuzumab群が有意に高い
- ORR: 52, 76, 104週でObinutuzumab群が有意に高い

C3, C4, 抗dsDNA抗体, UPCR, eGFRの推移



- Obinutuzumabは、C3/C4を有意に上昇させ、抗dsDNA抗体価を有意に低下させる。
- eGFR, 蛋白尿も有意に改善 (PBO群ではeGFR低下)。

B細胞除去率



- CD19⁺ B細胞 ≤ 5 となる除去率
- Obinituzumabは速やかに除去し (2週で98%), 52週でも94%除去
- 104週で除去効果はなくなる
- Memory/Naïve/PB/血清BAFF ↓
- PBOと比較してIgM低下, IgG不変
- 風疹・麻疹抗体価に差がない

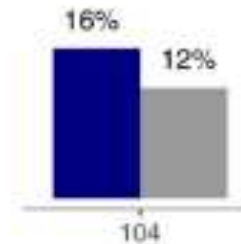


Table 3 Safety summary through week 104

	Obinutuzumab n=64	Placebo n=61
Any adverse event	58 (91)	54 (89)
Deaths	1 (2)	4 (7)
Serious adverse events	16 (25)	18 (30)
Serious infection adverse events	5 (8)	11 (18)
Infection adverse event	48 (75)	38 (62)
Most common adverse events*		
Urinary tract infection	15 (23)	13 (21)
Bronchitis	12 (19)	5 (8)
Herpes zoster	9 (15)	6 (10)
Abdominal pain	7 (11)	3 (5)
Infusion-related reaction	7 (11)	6 (10)
Nausea	6 (9)	3 (5)
Upper respiratory tract infection	6 (9)	5 (8)
Hypertension	6 (9)	3 (5)
Anaemia	5 (8)	4 (7)
Nasopharyngitis	5 (8)	6 (10)
Pharyngitis	5 (8)	4 (7)
Arthralgia	5 (8)	4 (7)
Headache	5 (8)	4 (7)
Conjunctivitis	4 (6)	2 (3)
Influenza	4 (6)	2 (3)
Neutropaenia	3 (5)	3 (5)
Diarrhoea	3 (5)	5 (8)
Peripheral oedema	3 (5)	3 (5)
Gastroenteritis	3 (5)	6 (10)
Sinusitis	3 (5)	0
Insomnia	3 (5)	4 (7)
Frequent urination	3 (5)	0
Cough	3 (5)	1 (2)
Infusion-related reaction†	10 (16)	6 (10)
Serious infusion related reaction	0	0
Progressive multifocal leukoencephalopathy	0	1 (2)

有害事象について

- 重篤な有害事象：Obinutuzumab群 25%, PBO群 30%
- 重篤な感染症：Obinutuzumab群 8%, PBO群 18%. UTIと気管支炎の頻度が高い
- 注射関連反応（投与24時間以内）：Obinutuzumab群 16%, PBO群 10%
- 死亡：Obinutuzumab群 1名（消化管穿孔）, PBO群 4名（消化管出血, 不応性SLE, PML, 呼吸器感染）

Discussion 1

- Obinutuzumabは, RTX (LUNAR) と比べ, 高度なCD19⁺ B細胞除去が長期に持続している.
- 6ヶ月で投与終了するが, 効果は2年間みられる. 腎病変が治癒し, CRRとなるには長時間が必要なのかもしれない.

Supplemental Table 2. B-cell Depletion to ≤ 5 cells/ μ L in NOBILITY and LUNAR

CD19 Measurement	NOBILITY obinutuzumab + MMF (n=63)	LUNAR rituximab + MMF (n=72)
Baseline	0% (0 of 48)	0% (0 of 65)
Week 2	98% (51 of 52)	52% (35 of 67)
Week 4	96% (54 of 56)	74% (49 of 66)
Week 12	96% (52 of 54)	87% (59 of 68)
Week 24	93% (52 of 56)	52% (31 of 60)
Week 52	94% (51 of 54)	48% (30 of 63)

In NOBILITY, obinutuzumab 1000 mg was administered on days 1, 15, 168, and 182.

In LUNAR, rituximab 1000 mg was administered on days 1, 15, 168, and 182.

Patients in both studies received treatment with MMF, pulse-dose corticosteroids, and a corticosteroid taper.

Discussion 2

- Obinutuzumabによる強力なCD19⁺ B細胞除去と, 重篤な有害事象の増加との関連はみられなかった.
- IgM 低下するがIgG 低下が乏しく, CD20 negative long-lived plasma cellは維持されると思われる.
- CLLやNHLでみられる血小板減少/好中球減少はみられなかった.
- CLLやNHLで末梢B cellが多いとInfusion-reactionのリスクとなるが, 今回みられず, B細胞量が腫瘍より少ないことやGC併用が影響しうる.
- Latin Americanが2/3で, Africanが少ない (他studyと同じ)
- Sample sizeが小さく α level 0.2と設定した. 大規模なstudyが必要.

結論

- 標準治療にObinutuzumabを追加したLN患者は、標準治療単独の患者と比較して104週の腎反応性が改善した.
- Obinutuzumabは、重症感染症や死亡などの重篤な有害事象の増加なく投与継続できた.
- 本研究結果に基づき、増殖性LN (Class III/IV) に対するobinutuzumabのglobal phase 3 studyが行われている (NCT04221477 REGENCY).