

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 17, 2025

VOL. 392 NO. 15

Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis

R.A. Furie,¹ B.H. Rovin,² J.P. Garg,³ M.B. Santiago,^{4,6} G. Aroca-Martínez,^{7,8} A.E. Zuta Santillán,⁹ D. Alvarez,¹⁰
C. Navarro Sandoval,¹¹ A.M. Lila,¹² J.A. Tumlin,¹³ A. Saxena,¹⁴ F. Irazoque Palazuelos,¹⁵ H. Raghu,³ B. Yoo,³
I. Hassan,¹⁶ E. Martins,¹⁷ H. Sehgal,¹⁷ P. Kirchner,¹⁷ J. Ross Terres,³ T.A. Omachi,³ T. Schindler,¹⁷
W.F. Pendergraft III,³ and A. Malvar,¹⁸ for the REGENCY Trial Investigators*

REGENCY試験

膠原病 Jornal Club

2025.07.08

越田 祐旭

[N Engl J Med. 2025;392(15):1471-1483.]

オビヌツズマブ (OBZ) の立ち位置

EULAR Recommendation for SLE with Kidney Involvement (2025)

診断/治療目標

- **腎生検**
 - ・ 必須
 - ・ 臨床的に不確定→再生検
- **治療目標**
 - ・ CKDと再燃の予防
- **中間目標**
 - ・ 腎機能
3ヶ月：維持か改善
 - ・ 蛋白尿
3ヶ月：25%減少
6ヶ月：50%減少
12ヶ月：UPCR <0.7

免疫抑制療法

- 早期併用療法
 - ・ HCQ + GC + 免疫抑制剤 + CNI or 生物学的製剤
- GC
 - ・ パルス療法から開始
 - ・ 後療法: PSL 0.3-0.7mg/kg/日
 - ・ 4-6MまでにPSL ≤5mg以下可能なら中止
- 免疫抑制剤
 - ・ MMF or 低用量CY
- CNI
 - ・ VOC or TAC (CsA)
- 生物学的製剤
 - ・ ベリムマブ or **オビヌツズマブ**

非免疫抑制療法

- 腎保護
 - ・ 塩分制限 (≤5g/日)
 - ・ 血圧管理 (第一選択薬: RASi)
 - ・ SGLT2i (病勢安定し、12ヶ月時点で蛋白尿残存する場合)
- 脂質異常症
- ワクチン接種
 - ・ インフルエンザ、COVID-19、VZV、肺炎球菌
- 骨粗鬆症

重症/治療抵抗性

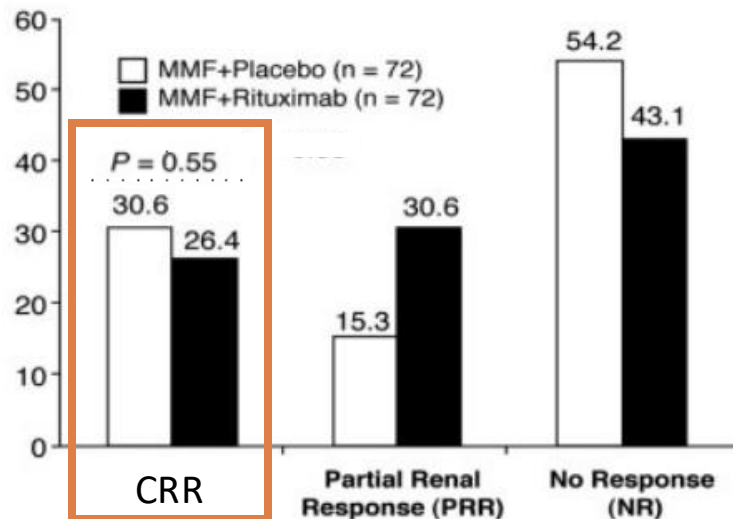
- 重症
 - ・ 高用量IVCY + ステロイドパルス
- 治療抵抗性
 - ・ IVCY + B細胞枯渇療法
 - ・ 高度蛋白尿→CNI追加
 - ・ 治験
- TMA
 - ・ 血漿交換
 - ・ 補体標的薬
 - ・ 抗vWF抗体製剤 (カプラシズマブ)

治療推奨にオビヌツズマブが入った

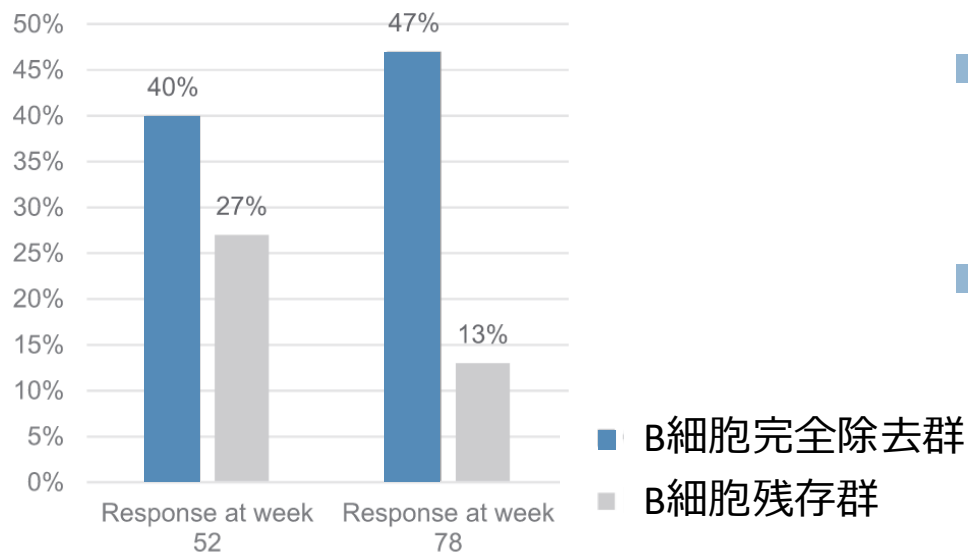
※FDAも2025年10月までに承認に関する決定を下す予定

背景 —LNとBcell除去療法—

LUNAR試験 —52wの各患者の割合 (%)—



LUNAR試験 post hoc解析 —52w, 78wのCRRの割合—



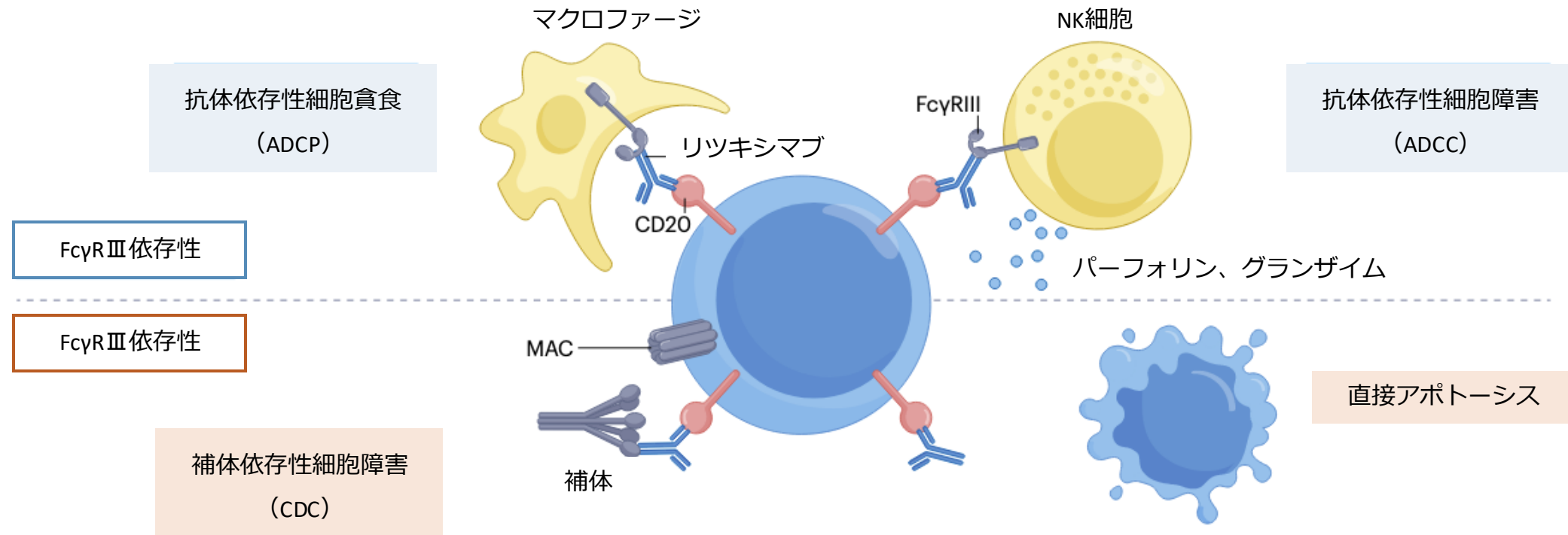
- ループス腎炎（LN）の病態におけるBcellの重要性を考慮するとBcell除去は科学的に妥当な治療¹⁾
- LNにおけるRTXの有効性を評価したLUNAR試験では完全腎反応（CRR）のプラセボと比較した有効性を示せず²⁾
- しかしLUNAR試験のpost hoc解析でBcell完全除去群がBcell残存群と比較し78wのCRR率が高かった³⁾
- 末梢血Bcell完全除去の達成、達成の速さと持続期間は78wでのCRRと関連していた³⁾
- より強力にかつ安全にBcellを除去する治療が求められるように

[1] N Engl J Med. 2025;392(15):1471-1483.]

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

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

背景—RTXのBcell除去機序—



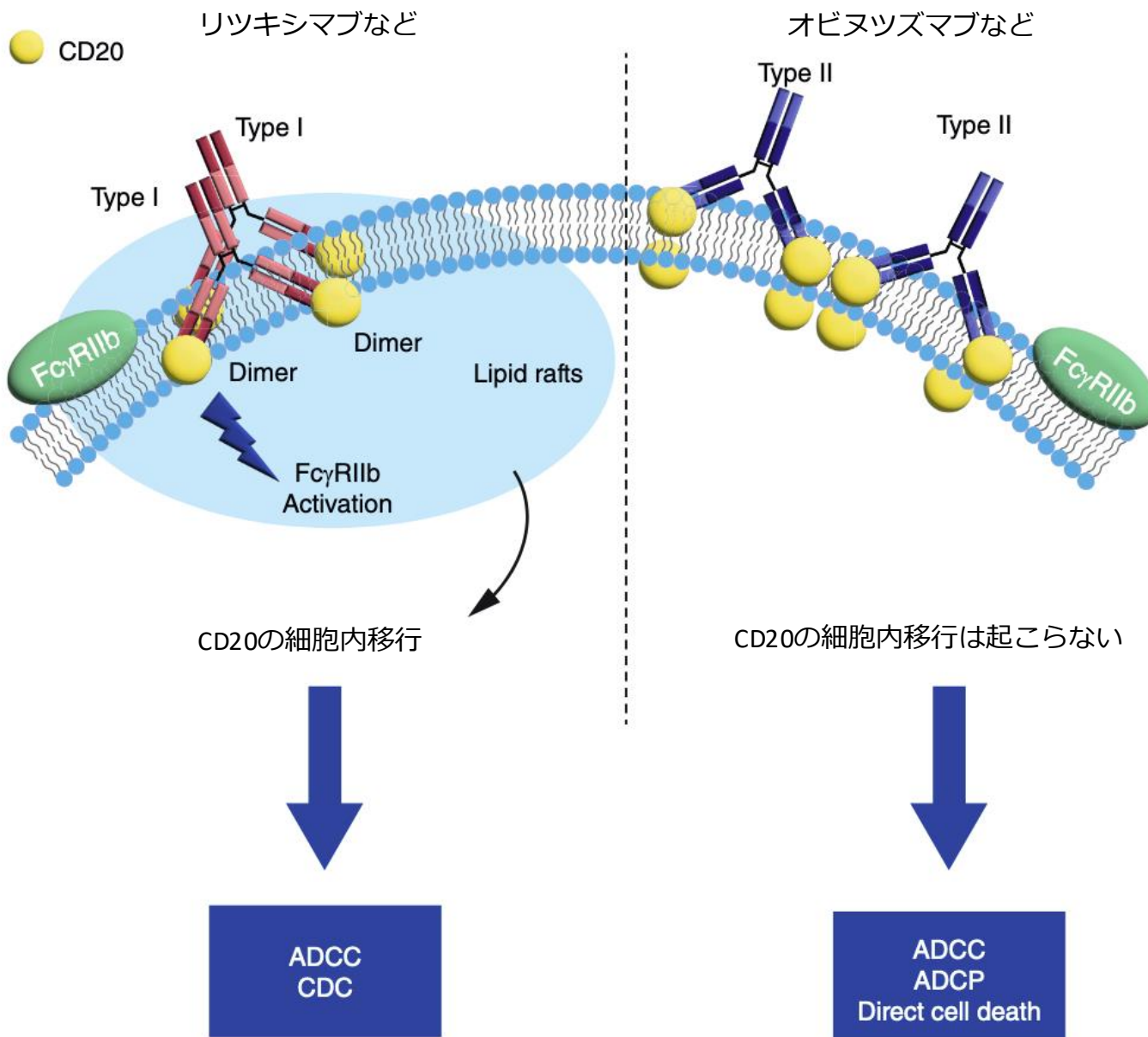
■ FcγR III 依存性機序

- ・ 標的としたBcellをNK細胞やマクロファージ上のFcγR IIIと交差反応させADCPとADCCを介しオプソニン化されたBcellの細胞死を起こす

■ FcγR III 非依存性機序

- ・ Bcell表面のCD20に結合するとCD20が脂質ラフト (lipid raft) にクラスター化され、CDCとアポトーシスによる細胞死を増加させる
- ・ クラスター化した複合体はBcell表面の抑制性FcγRIIbとの相互作用により迅速に細胞内に取り込まれADCCとADCPへの利用が制限される

背景 —抗CD20抗体（Type I vs Type II）—



■ Type I : RTXなど

- CD20分子をlipid raftsにclusteringする¹⁾
- 上記プロセスで強力なCDCを発揮²⁾

■ Type II : オビヌツズマブなど

- FcγRIIbとのlipid raft形成やCD20の細胞内移行は起こらない³⁾
- CDCを介した細胞死が制限されるがCD20と抗体の複合体の細胞内取り込みが減少し、ADCCが促進されBcellの除去効果は全体として改善¹⁾

[1] Nat Rev Rheumatol. 2025;21(2):111-126.]

[2] MAbs. 2013;5(1):22-33.]

[3] Future Oncol. 2022;18(26):2943-2966.]

背景 ー抗CD20抗体（Type I vs Type II）ー

■ Type I

- ・ RTX（キメラ抗体）：LUNAR試験で有効性示せず
- ・ オクレリズマブ（ヒト化抗体）：単一施設でSLE患者12/14例でBcell除去達成、6M LNの6/12例で寛解¹⁾
- ・ オファツムマブ（完全ヒト化抗体）：BELONG試験（Ⅲ/Ⅳ型LN、Phase3 RCT）は重篤な感染症で中止かつ有効性示せず²⁾

■ Type II

- ・ オビヌツズマブ（OBZ）（ガザイバ®）（糖鎖改変型ヒト化抗体）¹⁾、CLLと濾胞性リンパ腫治療薬として承認済み
- ・ OBZはFc領域の糖鎖改変によりFcγRIIIへの親和性が高まりRTXと比較しADCCとADCPが強化²⁾ ³⁾
- ・ OBZはRTXとの直接比較でFcγRIIIを介したNK細胞活性化とADCCを通じBcell除去が改善されより強力に直接的な細胞死を誘導することが示されている¹⁾

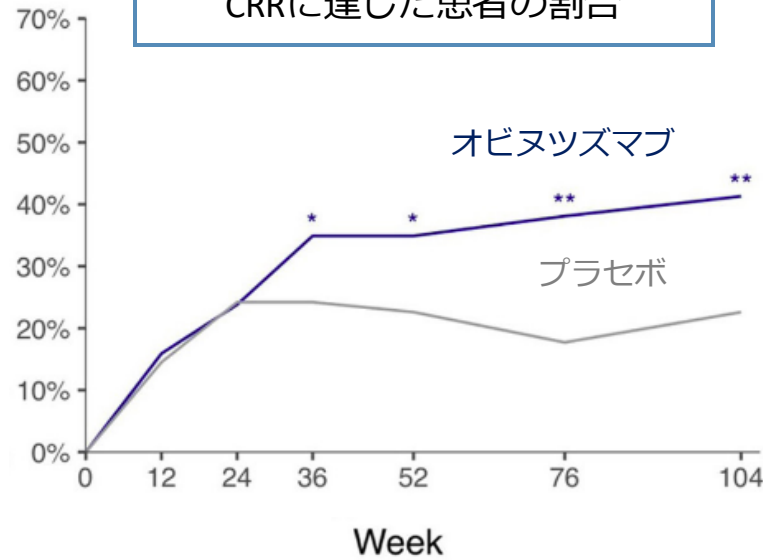
[1) Nat Rev Rheumatol. 2025 Feb;21(2):111-126.]

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

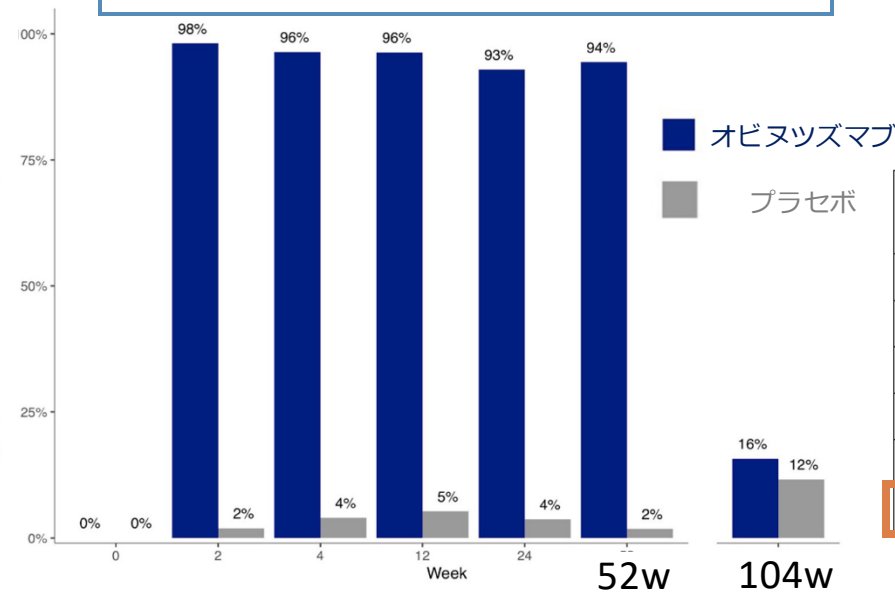
[3) Future Oncol. 2022;18(26):2943-2966.]

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

CRRに達した患者の割合



B細胞除去率 (CD19+Bcell $\leq$ 5 cell/ μ L)



NOBILITY試験とLUNAR試験におけるBcell除去率 (CD19+Bcell $\leq$ 5 cell/ μ L)

CD19 Measurement	NOBILITY	LUNAR
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)

- Phase2、二重盲検、プラセボ対照RCT、104w、Ⅲ/Ⅳ±Ⅴ型LN (UPCR >1、eGFR $\geq$ 30 ml/min/1.73m²) の患者125人
- 標準治療：MMF 2-2.5g/day + GC (mPSL 1~3g iv + PSL 0.5g/kg/day→12wまでに7.5mg/day)
- オビヌツズマブ (OBZ) 群 (n=63)：標準治療 + OBZ 1000mg (day1, 2w, 24w, 26w)、プラセボ群 (n=62)：標準治療 + プラセボ
- 結果：主要評価項目のCRRで52w, 76w, 104wでOBZ群が有意に高い
- OBZ群はLUNAR試験のRTXと比較してCD19+Bcellの除去効果が長期間 (6M (26w) で投与終了も効果は2y (104w)) 持続
- OBZ群はプラセボ群と比較し重篤な有害事象、重篤な感染症を増加させなかった
- より長く深いBcell除去が腎病変がCRRとなるために必要な可能性がさらに示唆された
- 事後解析：OBZ群はLN再燃や腎予後不良 (治療失敗、血清Cr倍増、死亡の複合評価) に至る時間を遅らせ、eGFR低下を抑制¹⁾

[1) Arthritis Rheumatol. 2024;76(2):247-254.]

REGENCY試験 —PICO—

■ Phase3、二重盲検、プラセボ対照ランダム化比較試験、15カ国の多施設、登録期間：2020年7月～2023年3月 ■

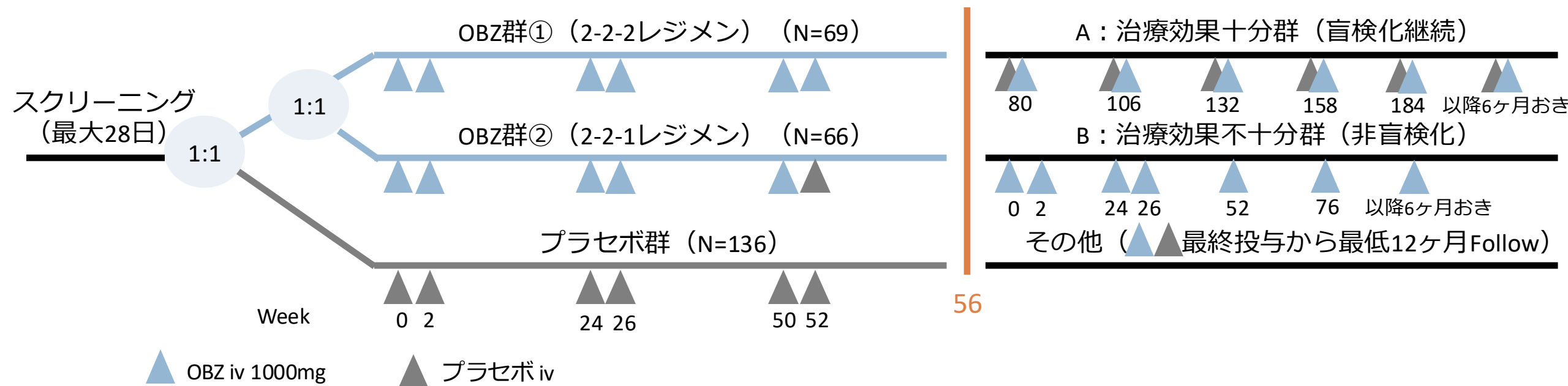
P : 18～75歳、2019年EULAR/ACR分類基準を満たす生検でⅢ/Ⅳ±Ⅴ型の活動性LN

I : オビヌツズマブ（OBZ）1000mg × 5～6回＋プレドニゾン＋MMF

C : プラセボ＋プレドニゾン＋MMF

O : 76wのCRR（UPCR < 0.5、eGFR ≥ Baselineの85%維持、介入イベントなし）

主要解析



REGENCY試験 ー併用薬剤（グルココルチコイド）ー

- **プレドニゾン**：Day14まで0.5mg/kg/dayで開始、
12wまでに7.5mg/day、24wまでに5mg/dayを目標に下記スケジュールで減量
- スクリーニングから初回OBZ/プラセボ投与の1日前までに、活動性LNの治療として
少なくとも1回mPSL iv（250～1000 mg）または同等の治療を受けていることが必要
- 上記の4週間の期間中のmPSL ivまたは同等の治療は最大3 gまで許可

Table S1. Standardized Oral Prednisone Dosing Schedule Through Week 80.

Time Period	Prednisone dose (mg Per Day)*			
Days 2 to 14	30	40	50	60
Week 2	25	30	40	50
Week 4	25	25	30	40
Week 6	20	20	20	30
Week 8	15	15	15	20
Week 10	10	10	10	10
Week 12	7.5	7.5	7.5	7.5
Weeks 24 to 80	5	5	5	5

■ **MMF** : 2.0– 2.5 g/dayで使用

■ 以下Exclusion Criteria より

- ・スクリーニング期間中またはスクリーニング前9カ月以内の抗CD20療法
- ・スクリーニング期間中またはスクリーニング前2カ月以内に
CY、TAC、CyA、VOC、BEL、ANI、JAKi、BTKi、TYK2iの投与

REGENCY試験 —Inclusion Criteria ・ Exclusion Criteria—

■ 主なInclusion Criteria

- ・ 18歳から75歳
- ・ SLEのACR分類基準を満たす
- ・ 活動性III/IV±V型LN がスクリーニング中 or スクリーニング前6ヵ月以内の腎生検で確認
- ・ 24時間採尿によるUPCR ≥ 1
- ・ 抗核抗体（ANA）陽性（HEp-2細胞でのANA力価が1:80以上、または同等のANA検査陽性が1回以上）

■ 主なExclusion Criteria

- ・ eGFR $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、透析や移植が必要な末期腎臓病
- ・ 糸球体の50%以上の硬化
- ・ RPGNを示唆する所見：
糸球体の50%以上の半月体形成、スクリーニング前2ヶ月間に血清Cr2倍上昇、RPGNであるとの医師判断
- ・ 活動性感染症

REGENCY試験 一評価項目一

■ 主要評価項目

- ・ 76wのCRR（UPCR < 0.5、eGFR $\geq$ Baselineの85%維持、介入イベントなし）

※介入イベント＝レスキュー治療（GCのみは除く）、治療失敗、死亡、早期試験離脱

■ キーとなる副次評価項目

- ・ 64～76wでプレドニゾン ≤ 7.5 mgかつ76wのCRR、76wのUPCR < 0.8かつ介入イベントなし

■ その他の副次評価項目

- ・ Baselineから76wまでのeGFRの変化、76wまでの死亡または腎関連イベント
- ・ 50wの総合的腎臓反応（ORR）（CRR or 部分腎反応（PRR））
- ・ Baselineから76wまでのFACIT-Fスコアの変化（スコアは0～52の範囲で高いほど疲労が少ない）

※PRRは以下全てを満たすこと：

BaselineからUPCR 50%以上減少、UPCR < 1未満（BaselineのUPCR ≥ 3 の場合 < 3）、
eGFR $\geq$ Baselineの85%維持、介入イベントなし

REGENCY試験 —統計解析—

- 76wのCRRがOBZ投与群に50%、プラセボ投与群に30%で起こると仮定しOBZ投与群とプラセボ投与群に1：1の割合で無作為に割り付けた252例のサンプルで両側有意水準0.05で20%の群間差を検出する検出力が90%になると計算
- 解析集団：Intention-to-Treat (ITT)
- 主要・副次評価項目はOBZ群とプラセボ群間比較（2つのオビヌツズマブ群間比較なし）
- 主要評価項目
 - ・ 解析：Cochran-Mantel-Haenszel検定（地域と人種で層別化）
 - ・ 欠損データ：多重補完（FCS法、介入イベントのない患者データに基づき100セットの代入データを作成、介入イベントを経験した患者はnon-responderとして補完）
- 副次評価項目（64～76wでプレドニゾン ≤ 7.5 mgかつ76wのCRR、76wのUPCR < 0.8 かつ介入イベントなし、合併症、死亡、腎関連イベントなし、50wのORR）
 - ・ 解析：Cochran-Mantel-Haenszel検定（地域と人種で層別化）
 - ・ 欠損データ：多重補完
- Baselineから76wまでのeGFR、FACIT-FスコアはBaseline値と層別化因子を調整した共分散分析（ANCOVA）
- サブグループ解析
 - ・ 調整後の差の割合と信頼区間を用いて報告
 - ・ 欠測データ：多重補完
- 主要評価項目と副次評価項目は固定順序とフォールバック法で多重性を制御

REGENCY試験 —結果（試験完遂）—

スクリーニング対象者 (N = 513)

ランダム化 (n = 271)

除外 (n = 242)

UPCR < 1 (n = 96)、腎生検でⅢ/Ⅳ型LNなし (n = 40)、管理上またはその他の理由 (n = 13)
研究プロトコルに従うことができない (n = 13)、定義された検査値基準 (n = 10)
重度腎機能障害 (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²、透析、腎移植の必要性) (n = 10)
重大な感染症 (n = 8)、結核感染 (n = 7)、腎生検で糸球体の50%以上の硬化 (n = 6)、
患者または法的保護者がインフォームドコンセントに署名しなかった (n = 8)
その他の除外理由 ≤ 5人 (n = 31)

OBZ群割り付け (ITT、n = 135)

- ・ 2-2-2レジメン (n = 69)
- ・ 2-2-1レジメン (n = 66)

OBZ投与 (安全性集団、n = 136)

- ・ 2-2-2レジメン (n = 69)
- ・ 2-2-1レジメン (n = 67)

治療中止 (n = 29)

有害事象 (n = 7)、死亡 (n = 3)、妊娠 (n = 2)、
その他 (n = 2)、有効性不足 (n = 6)、
医師判断 (n = 4)、患者による中止 (n = 5)

76w完遂 (n = 122)

- ・ 2-2-2レジメン (n = 63)
- ・ 2-2-1レジメン (n = 59)

76wまでの離脱 (n = 13)

2-2-2レジメン (n = 6)
— 患者による中止 (n = 6)
2-2-1レジメン (n = 7)
— 死亡 (n = 3)
— 試験薬の非遵守 (n = 1)
— 患者による中止 (n = 3)

プラセボ群割り付け (ITT、n = 136)

プラセボ投与
(安全性集団、n = 132)

治療中止 (n = 38)

有害事象 (n = 2)、死亡 (n = 1)
有効性不足 (n = 22)、その他 (n = 2)
医師判断 (n = 6)、患者による中止 (n = 5)

76w完遂 (n = 120)

76wまでの離脱 (n = 16)

有害事象 (n = 1)
死亡 (n = 1)
追跡不能 (n = 1)
その他 (n = 2)
医師判断 (n = 5)
患者による中止 (n = 6)

REGENCY試験 —結果（患者背景）—

Characteristic	OBZ群 (n = 135)	プラセボ群 (n = 136)
Age — yr	33.0±10.5	32.7±10.0
Female sex — no. (%)	114 (84.4)	115 (84.6)
Race or ethnic group — no. (%)†		
American Indian or Alaska Native	25 (18.5)	26 (19.1)
Asian	9 (6.7)	7 (5.1)
Black or African American	20 (14.8)	20 (14.7)
White	65 (48.1)	64 (47.1)
Multiple	11 (8.1)	9 (6.6)
Unknown	4 (3.0)	6 (4.4)
Not reported	1 (0.7)	4 (2.9)
Race — no. (%)†		
Black	15 (11.1)	17 (12.5)
Other	120 (88.9)	119 (87.5)
Ethnic group — no. (%)†		
Hispanic or Latino	71 (52.6)	85 (62.5)
Not Hispanic or Latino	54 (40.0)	48 (35.3)
Not stated	9 (6.7)	1 (0.7)
Unknown	1 (0.7)	2 (1.5)
Median serum creatinine level (range) — mg/dl	0.79 (0.34 to 3.75)	0.74 (0.27 to 4.39)
Median eGFR (range) — ml/min/1.73 m ²	107 (15 to 164)	109 (13 to 166)
Median UPCR (range)‡	2.13 (0.2 to 21.6)	2.76 (0.1 to 13.3)
Anti-dsDNA positive at >120 IU/ml — no. (%)	57 (42.2)	61 (44.9)
C3 complement level <0.9 g/liter — no. (%)	77 (57.0)	76 (55.9)
C4 complement level <0.1 g/liter — no. (%)§	32 (23.7)	42 (31.1)
Median serum albumin (range) — g/liter	35 (16 to 46)	35 (15 to 46)
Previously diagnosed lupus nephritis — no. (%)	81 (60.0)	76 (55.9)
Median SLEDAI-2K score (range)¶	10 (4 to 83)	12 (2 to 35)

■ Baselineの患者背景に群間差はなし

■ LNの有病率が高く、合併症や死亡のリスク
が高い人種・民族を含み十分に多様性がある

- ・アジア系（5.9%）
- ・黒人 or アフリカ系アメリカ人（14.8%）
- ・ヒスパニックor ラテン系（57.6%）

■ Cr：OBZ群 0.79 mg/dL、プラセボ群 0.74 mg/dL

■ UPCR：OBZ群 2.13、プラセボ群 2.76

■ 抗ds-DNA抗体 > 120 IU/ml：OBZ群：42.2%、プラセボ群：44.9%

■ SLEDAI-2K：OBZ群：10、プラセボ群：12

REGENCY試験 — 結果（主要評価項目・副次評価項目） —

End Point	OBZ群 (n = 135)	プラセボ群 (n = 136)	調整後リスク差 (95% CI)	P Value※
Primary end point				
76wのCRR % (95% CI)	46.4 (38.0 to 54.9)	33.1 (25.2 to 41.0)	13.4 (2.0 to 24.8)	0.02
Key secondary end points				
64～76wでプレドニゾン ≤7.5 mgかつ 76wのCRR % (95% CI)	42.7 (34.3 to 51.1)	30.9 (23.1 to 38.7)	11.9 (0.6 to 23.2)	0.04
76wのUPCR < 0.8かつ介入イベントなし % (95% CI)	55.5 (47.1 to 64.0)	41.9 (33.6 to 50.2)	13.7 (2.0 to 25.4)	0.02
Change in the eGFR from baseline to wk 76 — ml/ min/1.73 m ² †‡	2.31±2.71	-1.54±2.71	3.84 (-1.83 to 9.51)	
76wまでの死亡または腎関連イベント % (95% CI)	18.9 (12.1 to 25.6)	35.6 (27.5 to 43.8)	-16.8 (-27.4 to -6.2)	
Overall renal response at wk 50 — % (95% CI)¶ ¶¶	59.1 (50.8 to 67.4)	50.7 (42.2 to 59.2)	8.4 (-3.4 to 20.1)	
Baselineから76wまでのFACIT-Fスコアの変化 ポイント	1.8±1.2	3.1±1.2	-1.4 (-3.9 to 1.2)	

でOBZ群のプラセボ群に対する有意差が示された

でOBZ群がプラセボ群より死亡/腎関連イベントが少ない有意な傾向が示された

で疲労の軽減が両群で同程度起こったことが示された

REGENCY試験 一結果一

死亡を唯一の介入イベントとした場合の主要評価項目であるCRRの探索的解析結果

	OBZ群 (n = 135)	プラセボ群 (n = 136)	調整後リスク差 (95% CI)
76wのCRR % (95% CI)	48.4 (39.8 to 57.1)	36.0 (27.8 to 44.3)	12.7 (1.0 to 24.4)

- 主要評価項目であるCRRと同様にOBZ群のプラセボ群に対する良好な結果

REGENCY試験 —結果（介入イベントの発生率）—

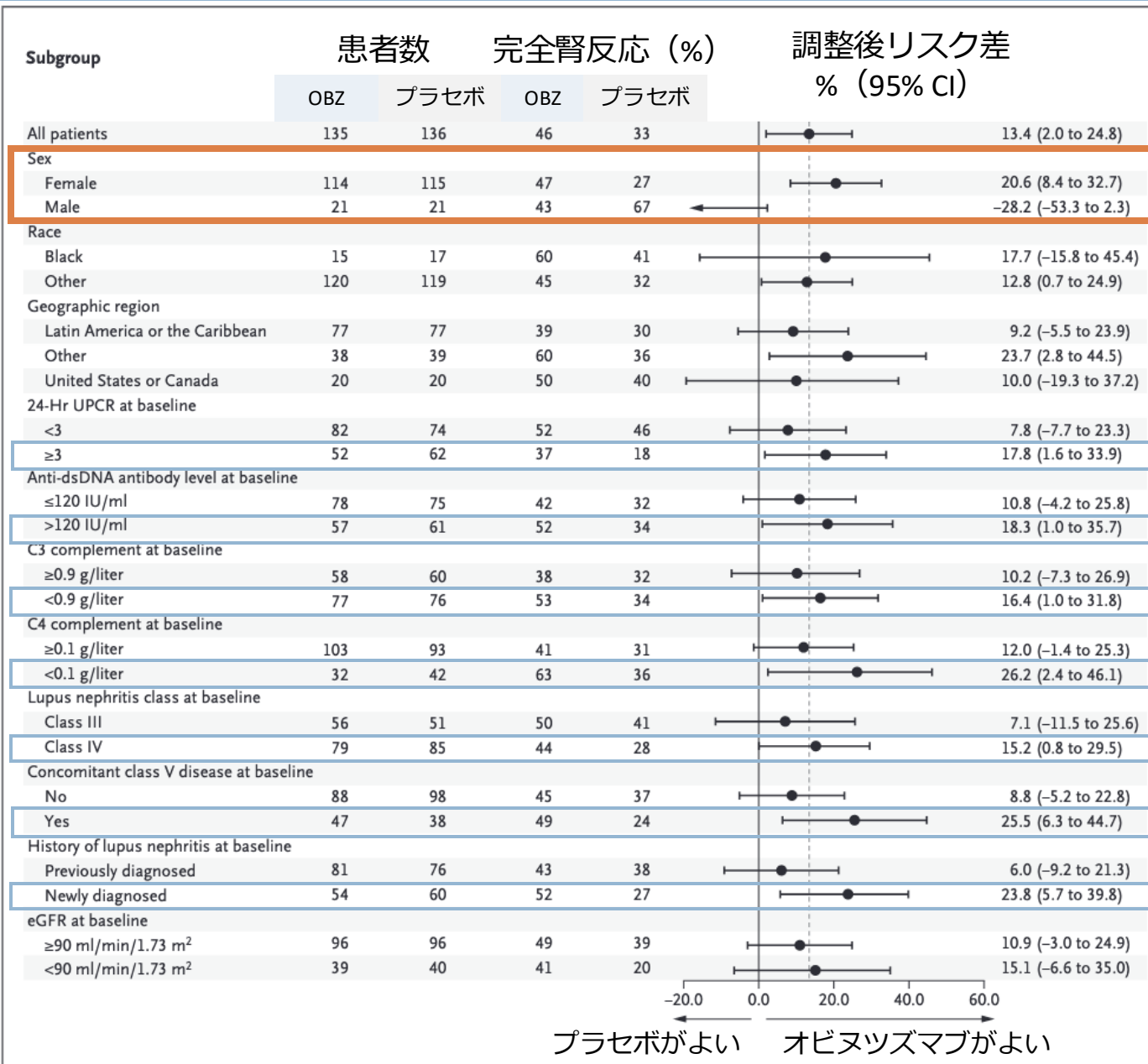
76週目での介入イベントの発生率

Event	OBZ群 (n = 135)	プラセボ群 (n = 136)
Patients with ≥1 intercurrent event — no. (%)	15 (11.1)	34 (25.0)
Treatment failure	5 (3.7)	24 (17.6)
Chronic dialysis	0	1 (0.7)
Clinically significant, sustained worsening in UPCR and/or eGFR from week 24	5 (3.7)	22 (16.2)
End-stage kidney disease	0	2 (1.5)
Rescue therapy excluding glucocorticoid-only rescue	4 (3.0)	20 (14.7)
Rescue therapy	8 (5.9)	24 (17.6)
Glucocorticoid-only rescue therapy	5 (3.7)	11 (8.1)
Death	3 (2.2)	1 (0.7)
Early study withdrawal	9 (6.7)	13 (9.6)
Adverse event	0	1 (0.7)
Death	3 (2.2)	1 (0.7)
Lost to follow-up	0	1 (0.7)
Other	0	2 (1.5)
Physician decision	0	3 (2.2)
Withdrawal by patient	6 (4.4)	5 (3.7)

■ プラセボ群ではOBZ群と比較して

- 介入イベントが多い：25.0% vs 11.1%
- 治療失敗が多い：17.6% vs 3.7%
- レスキュー治療が多い：17.6% vs 5.9%

REGENCY試験 —結果（サブグループ解析）—



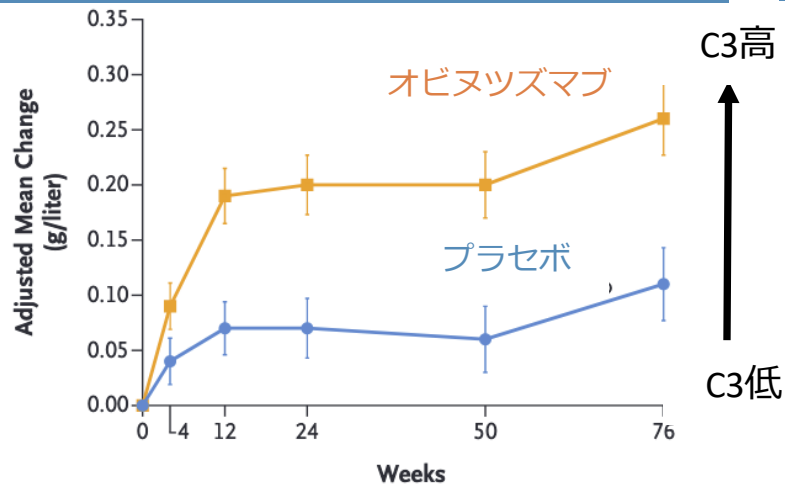
■ 男性（21人の少数グループ）は
プラセボ群で76wのCRRが多く
CRRに関する効果に男女間で差あり

■ 以下のサブグループでは
76wのCRRはOBZ群で良好な傾向
—IV型LN、V型LN合併、Baseline時UPCR ≥3、
血清学的活性（Baseline時C3 or C4低値、
高抗dsDNA抗体）有り、新規のLN診断—

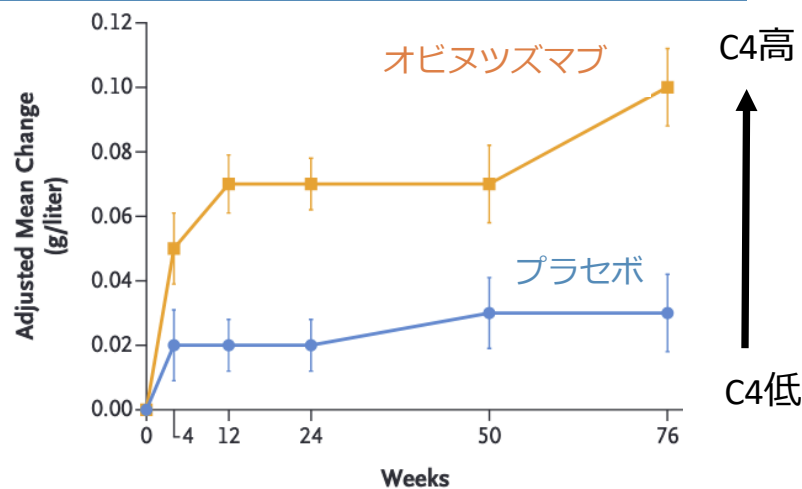
■ 異なるOBZ投与レジメンでの
76wのCRRは有意差なし
— 2-2-2 vs 2-2-1：46.9% vs 45.5% —

REGENCY試験 ー結果（血清学的活動性指標）ー

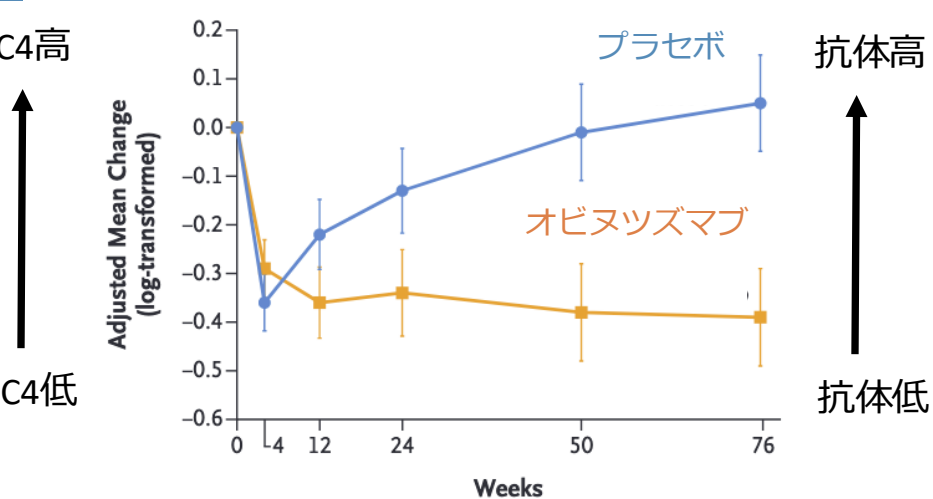
BaselineからのC3値の調整後平均変化



BaselineからのC4値の調整後平均変化



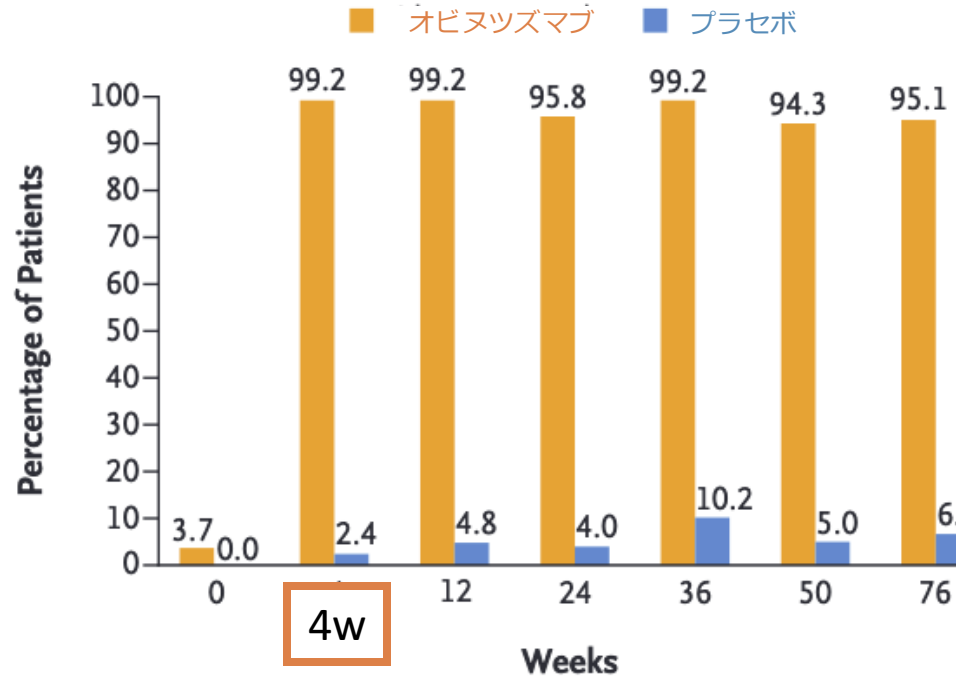
Baselineからの抗ds-DNA抗体価の調整後平均変化



■ BaselineからのC3、C4、抗ds-DNA抗体の調整後平均変化は全てOBZ群でプラセボ群より大きく改善

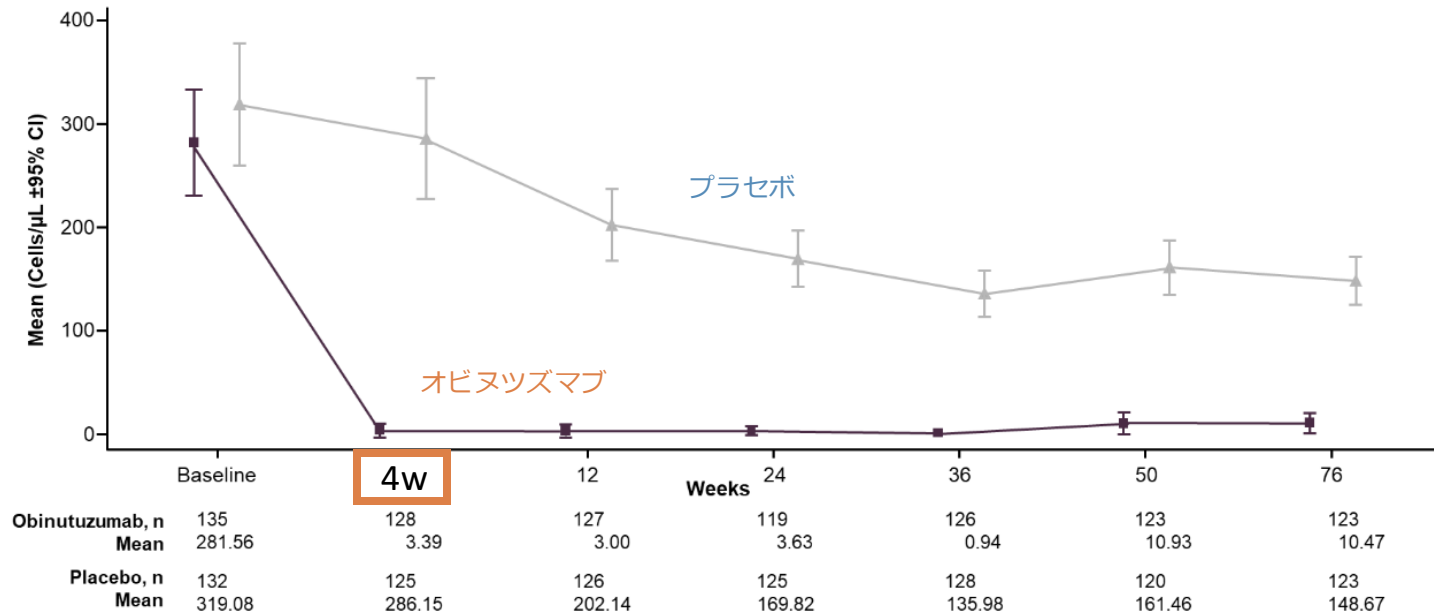
REGENCY試験 —結果（末梢血CD19+Bcell）—

末梢血Bcellが枯渇した患者の経時的割合（%）



No. of Patients 135 132 128 125 127 126 119 125 126 128 123 120 123 120

末梢血CD19+Bcellの平均値



■ 末梢血Bcellが枯渇した患者はOBZ群がプラセボ群より多く

4w（2回目投与後2w）ですでに最大の効果かつ効果は維持された

※末梢血Bcell枯渇 = 末梢血CD19+Bcell $\leq$ 10 cells/ μ L

REGENCY試験 — 結果（有害事象） —

Event	OBZ群 (n = 136)	プラセボ群 (n = 132)	Total (N = 268)
Any adverse event — no. (%)	126 (92.6)	117 (88.6)	243 (90.7)
Total no. of adverse events	748	665	1413
Any serious adverse event — no. (%)	44 (32.4)	24 (18.2)	68 (25.4)
Total no. of serious adverse events	68	35	103
Deaths — no. (%)†	3 (2.2)	1 (0.8)	4 (1.5)
Adverse event leading to trial withdrawal — no. (%)	0	0	0
Serious adverse events occurring in ≥5 patients — no. (%)			
Covid-19-related pneumonia	7 (5.1)	0	7 (2.6)
Pneumonia	4 (2.9)	3 (2.3)	7 (2.6)
Urinary tract infection	4 (2.9)	2 (1.5)	6 (2.2)
Covid-19	4 (2.9)	1 (0.8)	5 (1.9)
Gastroenteritis	3 (2.2)	2 (1.5)	5 (1.9)
Acute kidney injury	3 (2.2)	2 (1.5)	5 (1.9)
Adverse events occurring in ≥1 patient — no. (%)			
Grade ≥3 adverse event	44 (32.4)	22 (16.7)	66 (24.6)
Infection	98 (72.1)	81 (61.4)	179 (66.8)
Adverse event leading to discontinuation of obinutuzumab or placebo	10 (7.4)	5 (3.8)	15 (5.6)
Adverse event with fatal outcome	3 (2.2)	2† (1.5)	5 (1.9)
Infection as a serious adverse event	23 (16.9)	10 (7.6)	33 (12.3)
Serious adverse event leading to discontinuation of obinutuzumab or placebo	8 (5.9)	4 (3.0)	12 (4.5)
Adverse events of special interest — no. (%)			
Infusion-related reaction	21 (15.4)	15 (11.4)	36 (13.4)
Grade ≥3 infection	21 (15.4)	9 (6.8)	30 (11.2)
Any hepatitis B reactivation or progressive multifocal leukoencephalopathy	0	0	0
Drug-related neutropenia	17 (12.5)	5 (3.8)	22 (8.2)
Drug-related thrombocytopenia	1 (0.7)	0	1 (0.4)
Gastrointestinal perforation	0	0	0
Worsening of preexisting cardiac condition	0	2 (1.5)	2 (0.7)
Potential drug-induced liver failure meeting Hy's law criteria	0	0	0
Suspected transmission of an infectious agent by obinutuzumab or placebo	0	0	0

■ 有害事象全体：群間差なし

■ 重篤な有害事象：OBZ群に多い（OBZ群32.4%、プラセボ群18.2%）

■ 死亡：OBZ群 3人（COVID-19関連肺炎2人、ネフローゼ症候群1人）
プラセボ群 1人（COVID-19）

■ OBZ群で多い重篤な有害事象：COVID-19関連イベント、UTI、肺炎、胃腸炎

■ COVID-19関連イベントを除外すると重篤な感染症は
OBZ群：16.9→11.0%に減少、プラセボ群：7.6%で変化なし

■ infusion reaction、Grade3以上の感染症、薬剤関連好中球減少症は
OBZ群でプラセボ群より多い

■ 体重減少1件と死亡4件を除いたOBZ群の重篤な有害事象と
全薬剤関連好中球減少症は76wまでに回復または回復傾向にあった

REGENCY試験 一考察（有効性） 一

- オビヌツズマブと標準治療の併用はプラセボと標準治療の併用よりCRRを有意に増加
- 高疾患活動性のBaselineの特徴（UPCR >3、C3 or C4低値、抗ds-DNA抗体高値、IV型LN、V型LN併存）を有するサブグループにおいてCRRを示した患者の群間差はより大きくNOBILITY試験の結果と一致
- NOBILITY試験でeGFRの有意な改善が見られたが、本試験ではeGFRの改善は有意ではなかったが、104wのeGFRエンドポイントに関する所見はまだ得られていない
- プラセボ群のCRRは女性より男性が約40%高かったがこの差は男性患者数が少なかったため

- オビヌツズマブの糖鎖改変型Type II 抗CD20抗体はより強力な直接的な細胞死、FcRを介したADCCおよびADCP作用を引き起こす
- 非ヒト霊長類とヒトでオビヌツズマブ投与後に末梢血中Bcell除去が増強されるだけでなく、組織常在性Bcellの高度な除去が示されている
- B細胞性悪性疾患において、オビヌツズマブはRTXと比較して優れたBcell除去効果を示し、CLLではオビヌツズマブの有効性がRTXを上回った
- CAR-T療法の初期結果でLNにおいて深いBcell除去が有益な可能性が示唆されている

REGENCY試験 — 考察（有害事象） —

- OBZ群はプラセボ群より感染症（主に呼吸器感染症）を含む重篤な有害事象および好中球減少症の発生率が有意に高かった
- 新たな有害事象はなかった
- 重篤な有害事象としての感染症の一部はCOVID-19関連だが他の感染症も観察された
- 本試験はWHOのCOVID-19パンデミック宣言4ヶ月後に登録を開始し、COVID-19関連の重篤な有害事象は、ワクチンや抗ウイルス療法が十分に普及する前の本試験初期で発生し、本試験後半ではCOVID-19関連の重篤な有害事象は発生しなかった
- 登録にCOVID-19関連感染と死亡率の高い地域が含まれていた
- COVID-19パンデミック以前のPhase2 NOBILITY試験では、OBZはプラセボに比べ重篤な有害事象、重篤な感染症、死亡が少なかった（ただしOBZ総投与量はREGENCY試験よりも少なかった（4g vs 5～6g））
- コロナワクチン接種はMMFと抗CD20療法を併用する患者において検討すべき
- 抗CD20療法を受けている多発性硬化症のコロナワクチン接種患者は未接種患者に比べて重篤な感染症の発生率が低かった
- OBZで治療を受けた濾胞性リンパ腫患者においてコロナワクチン接種はCOVID-19関連有害事象を軽減した
- MMFはCOVID-19ワクチン接種に対する液性・細胞性免疫応答を低下させ、抗CD20療法は主に抗体応答を減弱させるが血液悪性腫瘍患者および多発性硬化症患者ではT細胞介在性応答は維持される
- 本試験ではMMFにOBZを追加した場合、COVID-19のリスク増加の可能性が示され、このリスクは治療決定において考慮する必要がある

- オビヌツズマブ群はプラセボ群と比較しGCの一日投与量が少ないが76wでのCRRを増加させた
- オビヌツズマブ群で76wに長期的な腎機能改善の指標である尿蛋白が有意に減少した
- 本試験とNOBILITY試験の結果はオビヌツズマブによる深いBcell除去がLNに対する有効な治療法であるという仮説を支持する