

(**ALLEGORY** trial)

## Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Systemic Lupus Erythematosus

R.A. Furie,<sup>1,2</sup> M. Dall'Era,<sup>3</sup> E.M. Vital,<sup>4,5</sup> J.P. Garg,<sup>6</sup> F. Irazoque Palazuelos,<sup>7</sup>  
A.E. Zuta Santillán,<sup>8</sup> J. Ravelo-Hernández,<sup>9</sup> M.B. Santiago,<sup>10-12</sup>  
B. Zazueta Montiel,<sup>13</sup> S. Botha,<sup>14</sup> P. Leszczyński,<sup>15</sup> V.A. de Souza,<sup>16</sup> S.A. Sicsik,<sup>17</sup>  
L. Bellatin,<sup>18</sup> A. Naidoo,<sup>19</sup> Z. Amoura,<sup>20</sup> M.A. D'Agostino,<sup>21,22</sup> S. Kumar,<sup>23</sup>  
B. Workeneh,<sup>24</sup> J. Rae,<sup>6</sup> H.A. Mao,<sup>25</sup> F. Erblang,<sup>26</sup> O. Meier,<sup>26</sup> J.C. Maller,<sup>6</sup>  
and A.D. Askanase,<sup>27</sup> for the ALLEGORY Trial Investigators\*

[N Engl J Med . 2026 Mar 6. Online ahead of print.]

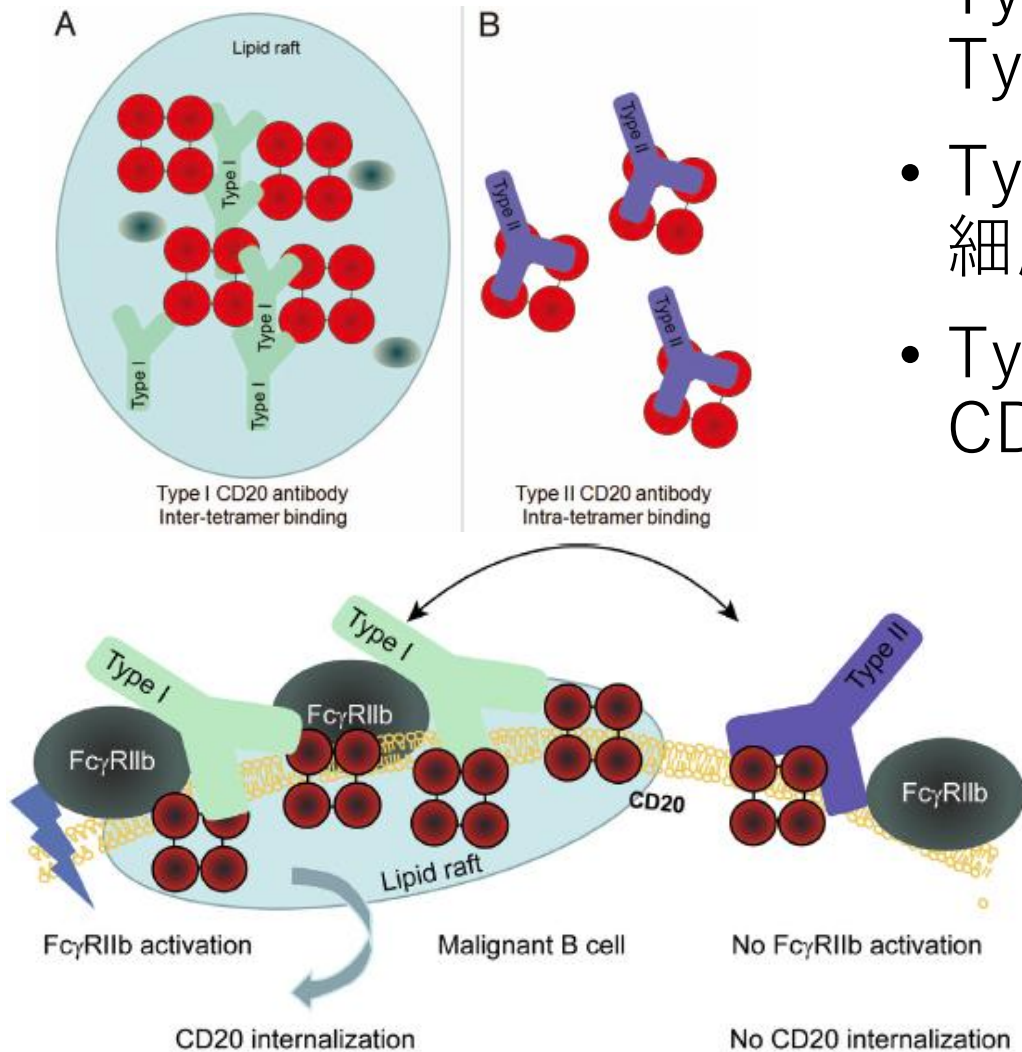
[doi: 10.1056/NEJMoa2516150. ]

# 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.



# Type I 抗体と Type II 抗体の違い



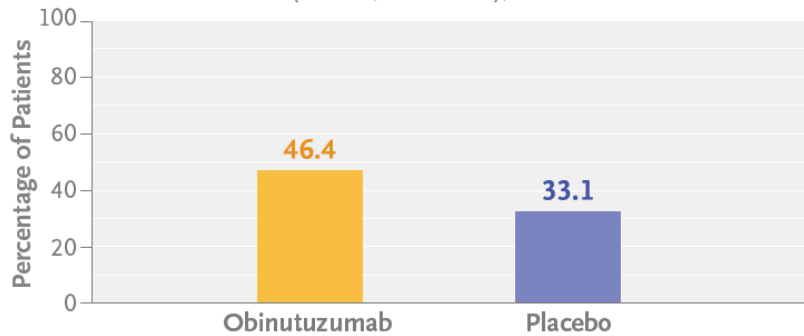
- Type I はCD20 4量体2分子を架橋して結合, Type IIはCD20 4量体1分子と結合する.
- Type I 抗体とCD20の複合体は脂質raftに移行し, 細胞膜上clusteringによりCDCを惹起する.
- Type II 抗体とCD20の複合体はraftに移行せず, CDC活性は減弱している,
- Type I 抗体は, CD20と結合後 FcγRIIbを介して細胞内に移行し, CD20発現低下を誘導し, 薬理効果の制限となりうる.
- Type II 抗体のCD20細胞内移行率は低い.

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

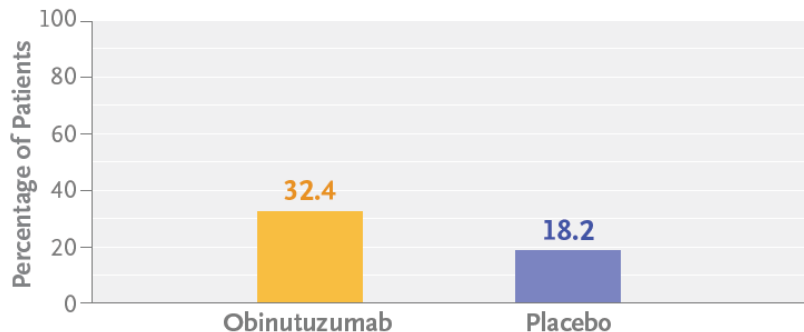
[NEJM 2025;392:1471-83.]

## Complete Renal Response

Adjusted difference, 13.4 percentage points  
(95% CI, 2.0 to 24.8); P=0.02



## Serious Adverse Events



- Double-blind, 多施設(15カ国), phase 3 RCT (p2=NOBILITY)
- 生検LN Class III/IV (±V) (n=271) を1:1でランダム化
- **Placebo群** (n136)
- **Obinutuzumab群** (n135): d1/w2, w24/26, w52 (一部+50w) に1g
- 併用: 全例MMF(2-2.5g)+GC, 12w PSL 7.5mg, 24w 5mg目標
- 主要評価項目 : 76w CRR [UPCR<0.5, eGFR>BL85%, rescue/failure-]
  - **76w CRR:** **OBZ 46.4% vs PC 33.1%** (p=0.02)
  - GC減量達成下CRR: OBZ 42.7% vs PC 30.9% (p=0.04)
  - UPCR<0.8: OBZ 55.5% vs PC 41.9% (p=0.04)
- Subgroup解析 : UPCR>3, LN class IV, V 合併などHADで有効
- B細胞除去 : 76wまで95.1%でB細胞枯渇を維持
- 安全性は, 感染症を中心にOBZはAEが多い (SAE 32.4% vs 18.2%, Grade ≥ 3感染 15.4% vs 6.8%)
- **2025/10 FDAがループス腎炎に対する治療薬として承認**

# ALLEGORY試験：試験デザイン

- Phase 3 二重盲検化 多施設共同 ランダム化 プラセボ比較試験(14カ国)

**P**

- 増殖性/膜性ループス腎炎を合併しない活動性成人SLE患者 (SLEDAI-2k  $\geq 8$ , BILAG A  $\geq 1$  or B  $\geq 2$ ). 303名, 1:1割り付け.

**I**

- Obinutuzumab 1000mg 1日, 2週, 24週, 26週目に点滴注射  
+標準治療

**C**

- Placebo 1日, 2週, 24週, 26週目に点滴注射  
+標準治療

**O**

- Primary end point : 52週のSRI-4 response
- Secondary end point : BICLA response, SRI-6, BILAG flare, PSL $<7.5$ mg率, 血清データ推移, B細胞枯渇率, 安全性

# 組み入れ基準・除外基準

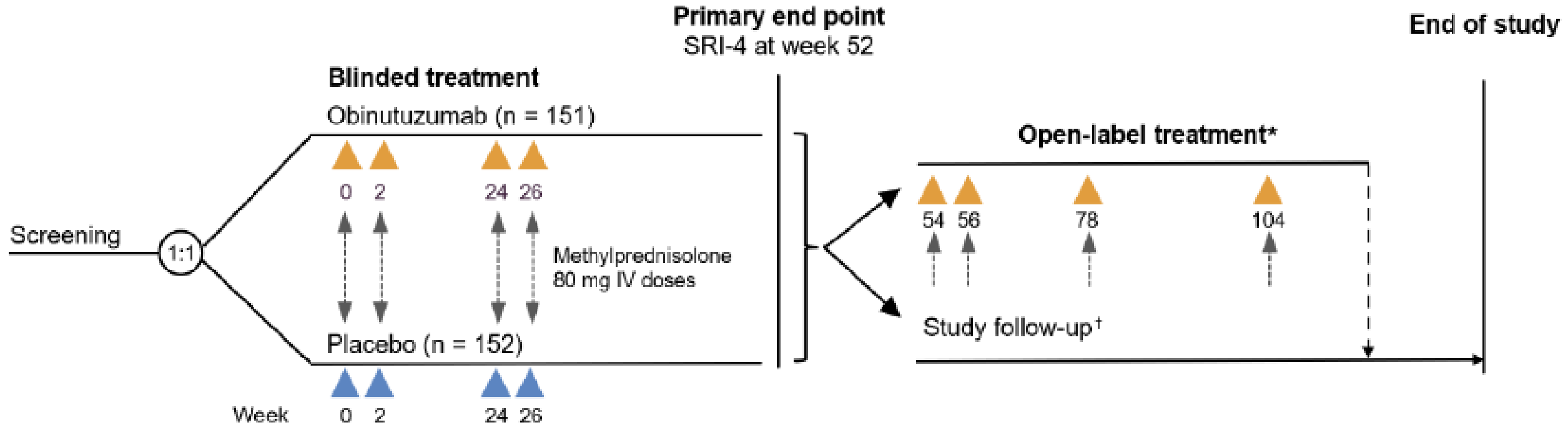
## 組み入れ基準

- 18～75歳
- ACR/EULAR 2019 分類基準
- SLEDAI-2K  $\geq 8$  かつ
- BILAG A  $\geq 1$  or B  $\geq 2$
- 血清学的active (いずれか)
  - ANA  $\geq 80x$
  - anti-dsDNA  $\geq 100$  IU/mL
  - anti-Sm  $\geq 100$  AU/mL
  - 低補体 (C3, C4, CH50)

## 除外基準

- 重度のLN
  - 6か月以内の腎生検でClass III/IV/V
  - UPCR  $\geq 3.5$
  - eGFR  $< 30$
- 活動性または不安定なCNS lupus
- 合併症：MCTD, SSc, 重度APS
- 9か月以内：anti-CD20/CD19治療
- 2か月以内：CY, Tac, CyA, Voc, JAKi, 生物学的製剤 (BEL, ANF, UST, SEC, Atacicept)

# 試験デザインの概要



▲ Obinutuzumab infusion 1000 mg

▲ Placebo infusion

- ランダム化は、以下に基づいて層別化された。
  - BL時の SLEDAI-2k (<12 or ≥12)
  - BL時の PSL量 (<10mg or ≥10mg)

# 併用療法

- GCはObinutuzumabの効果を評価するために最小量にする (PSL  $\leq$  5mg).

Study Visit	Dose of Oral Prednisone or Equivalent				
Day 1 <sup>a</sup>	10	20	30	40	50
Week 2 <sup>a</sup>	7.5	15	25	30	40
Week 4	7.5	15	20	25	30
Week 8	7.5	10	15	20	20
Week 12	5	10	10	15	15
Week 16	5	7.5	7.5	10	10
Week 20	5	7.5	7.5	7.5	7.5
Weeks 24–52	5	5	5	5	5

<sup>a</sup> Methylprednisolone 80 mg IV will be administered as premedication for infusions on Day 1 and Weeks 2, 24, and 26, and is expected to support OCS tapering.

- HCQおよび免疫抑制剤 (AZA, MMF, MTX) はスクリーニング12週前から開始され, 8週間は安定用量の必要がある.
- 12週目までは病状に応じて増量可能だが, 以後52週までは増量はできない.

# ベースライン時の患者の特徴

Characteristic	Obinutuzumab (N= 151)	Placebo (N= 152)
Age — yr	41.1±12.3	41.4±12.6
Female sex — no. (%)	139 (92.1)	135 (88.8)
Race or ethnic group — no. (%)†		
American Indian or Alaska Native	44 (29.1)	42 (27.6)
Asian	4 (2.6)	2 (1.3)
Black	22 (14.6)	25 (16.4)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (0.7)
White	64 (42.4)	62 (40.8)
Multiple	7 (4.6)	11 (7.2)
Unknown or not reported	10 (6.6)	9 (5.9)
Hispanic or Latino ethnic group — no. (%)†	75 (49.7)	86 (56.6)
SLEDAI-2K‡		
Mean global score	13.1±4.4	13.2±4.0
Score of ≥12 — no. (%)§	98 (64.9)	99 (65.1)
BILAG-2004 domain A or B score — no. (%)¶		
Constitutional	4 (2.6)	4 (2.6)
Mucocutaneous	135 (89.4)	145 (95.4)
Neuropsychiatric	2 (1.3)	1 (0.7)
Musculoskeletal	139 (92.1)	144 (94.7)
Cardiorespiratory	7 (4.6)	7 (4.6)
Gastrointestinal	2 (1.3)	0
Ophthalmic	0	0
Renal	16 (10.6)	22 (14.5)
Hematologic	0	2 (1.3)
PGA score	1.9±0.4	1.9±0.4
Baseline treatment for SLE		
Antimalarial: hydroxychloroquine, chloroquine, or quinacrine — no. (%)	121 (80.1)	124 (81.6)
Conventional immunosuppressant — no. (%)	107 (70.9)	102 (67.1)
Azathioprine — no./total no. (%)	40/107 (37.4)	26/102 (25.5)
Methotrexate — no./total no. (%)	32/107 (29.9)	28/102 (27.5)
Mycophenolate mofetil or mycophenolic acid — no./total no. (%)	34/107 (31.8)	44/102 (43.1)
Prednisone (or equivalent) dose of ≥10 mg/day — no. (%)	86 (57.0)	85 (55.9)

- 303名 登録, 1:1ランダム割付
- Obinutuzumab: 151名
- Placebo: 152名
- 平均年齢: 41歳
- 女性 90.4%
- 41.6%が白人
- SLEDAI-2K: 13.1 (高活動性)
- PGA: 1.9
- 皮膚・筋肉病変が主体
- OBZ/PC群間で概ね特徴は均衡.

# 主要・副次評価項目

- 52週 SRI-4 (主要評価項目) :

Obinutuzumab 76.7% [69.8-83.5]

Placebo 53.5% [45.3-61.6]

$P < 0.001$

- 全ての副次評価項目において Obinutuzumab群が優れていた。

- 52週 BICLA response
- 40-52週のPSL<7.5mg
- 52週 SRI-6
- BILAG再燃までの期間

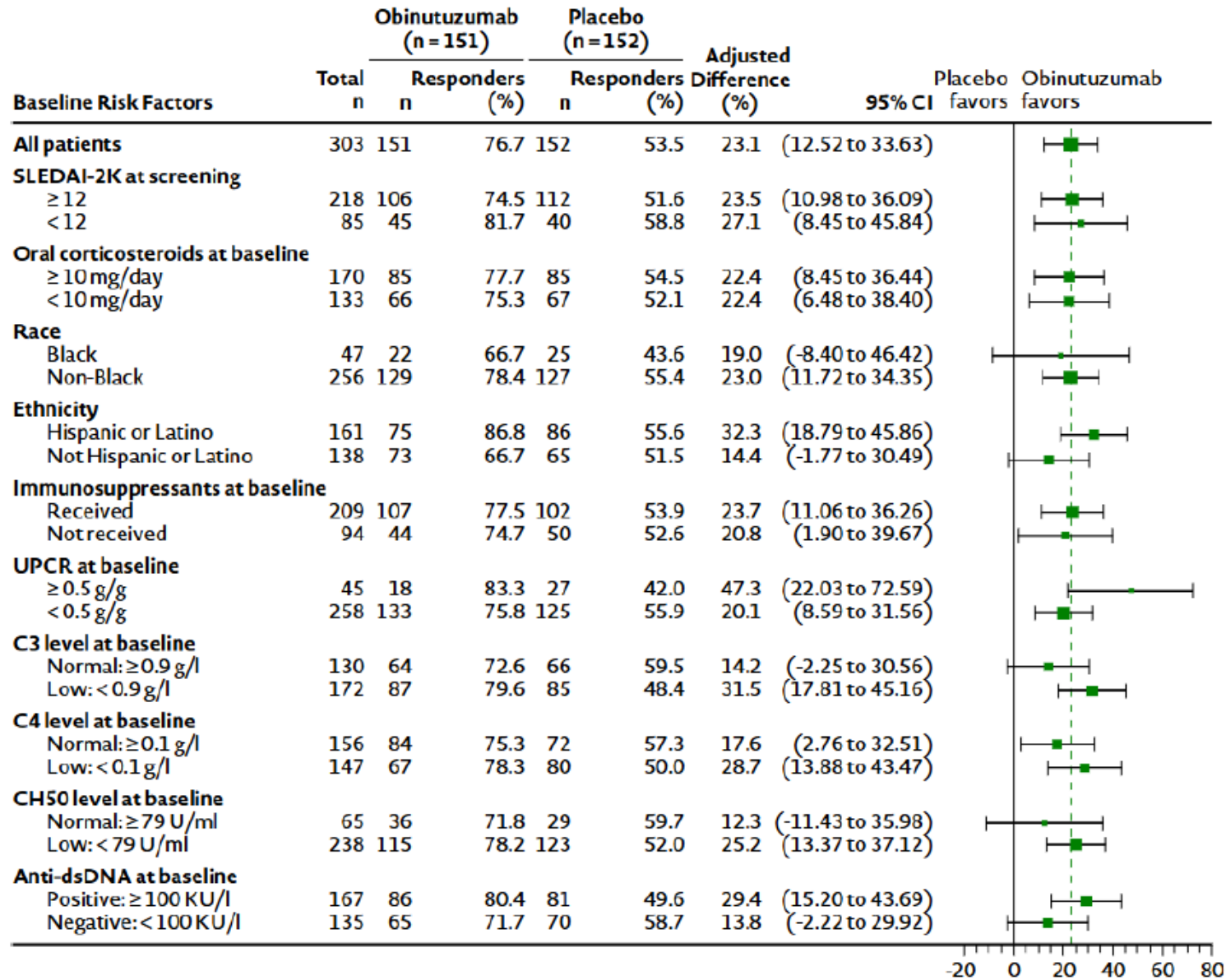
- DORIS寛解: 33.8% vs 13.8%

- LLDAS: 57.6% vs 25.0%

**Table 2. Results for Primary and Secondary Efficacy End Points (Intention-to-Treat Population).**

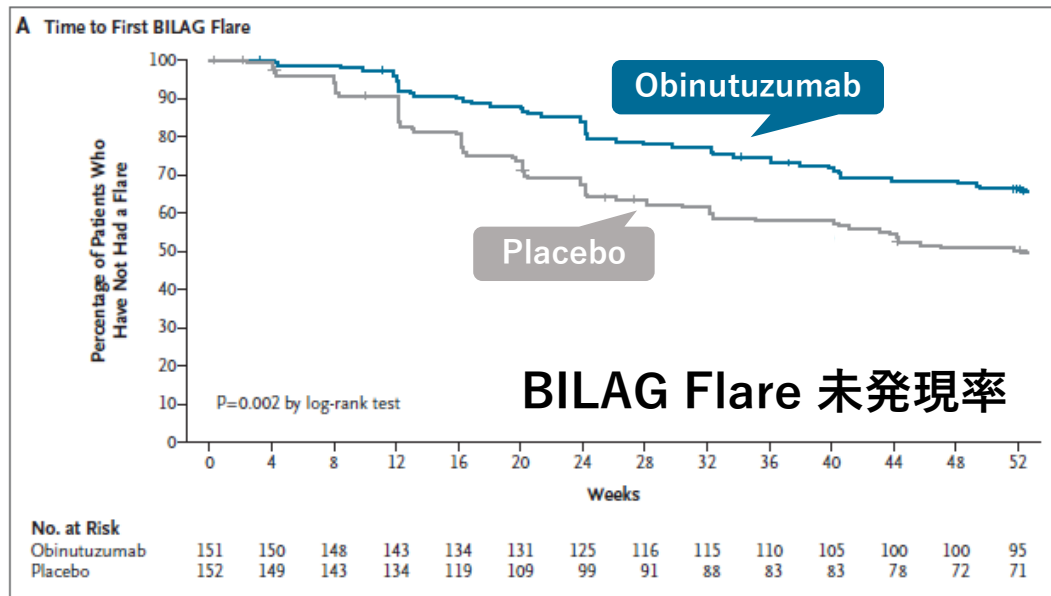
End Point	Obinutuzumab (N=151)*	Placebo (N=152)*	Adjusted Difference or Hazard Ratio (95% CI)*	P Value†
Primary end point: SRI-4 response at wk 52 (95% CI) — %‡	76.7 (69.8–83.5)	53.5 (45.3–61.6)	23.1 (12.5–33.6)	<0.001
Supplementary treatment policy analysis¶	85.4 (79.6–91.2)	68.5 (60.7–76.3)	16.8 (7.1–26.4)	<0.001
Key secondary end points‡				
BICLA response at wk 52 (95% CI) — %	62.0 (54.2–69.8)	40.1 (32.1–48.1)	21.9 (10.8–32.9)	<0.001
Reduction in glucocorticoid dose to ≤7.5 mg/day, sustained from wk 40 to wk 52 (95% CI) — %**	80.0 (71.5–88.5)	54.1 (43.5–64.7)	30.2 (15.3–45.1)	<0.001
SRI-4 response at wk 40, sustained to wk 52 (95% CI) — %††	72.0 (64.6–79.3)	46.4 (38.3–54.6)	25.4 (14.6–36.2)	<0.001
SRI-6 response at wk 52 (95% CI) — %‡‡	68.9 (61.4–76.5)	38.9 (31.0–46.9)	30.0 (19.2–40.7)	<0.001
Median time to first BILAG flare through wk 52 — wk§§	Could not be estimated	52.3	0.58 (0.40–0.82)	0.002
Additional secondary end points¶¶				
DORIS response at wk 52 — %	33.8	13.8	19.9 (10.6–29.2)	
LLDAS at wk 52 — %***	57.6	25.0	32.6 (22.3–43.0)	

# 52週時点のSRI-4のサブグループ解析

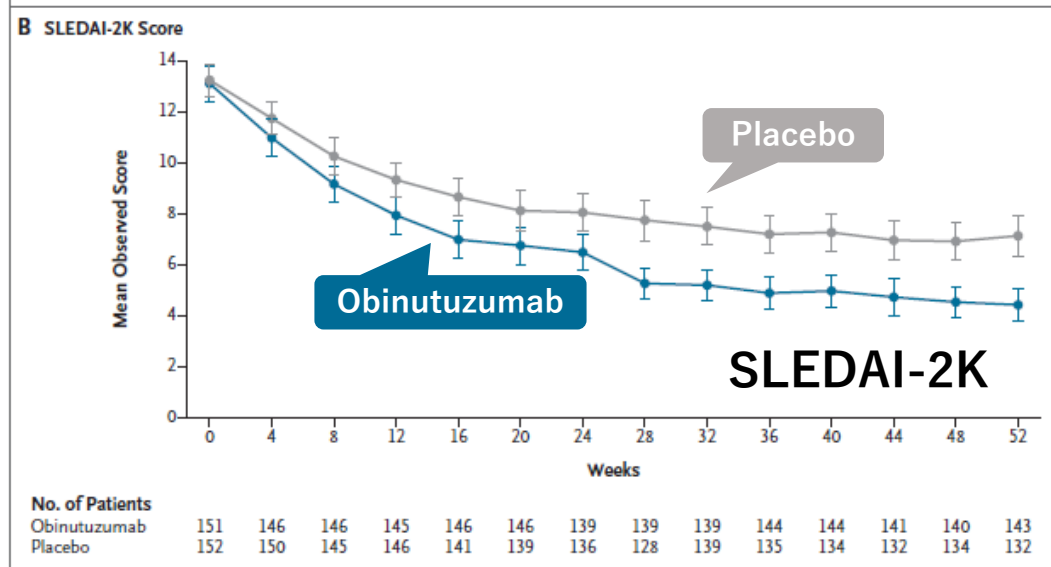


- 高疾患活動性の患者 (SLEDAI-2K ≥12, PSL ≥10mg, 抗dsDNA抗体 ≥100) を含むサブグループで、全体の結果と一致して Obinutuzumab の有効性が示されている。

# BILAG Flare と SLEDAI-2K の推移



- Placebo群では52週までにBILAGの増悪を認めた (33.8% vs 48.7%,  $p=0.002$ ).



- SLEDAI-2Kスコアは低下し, 24週から52週で群間の分離が観察された.

# 血清学的検査値の推移

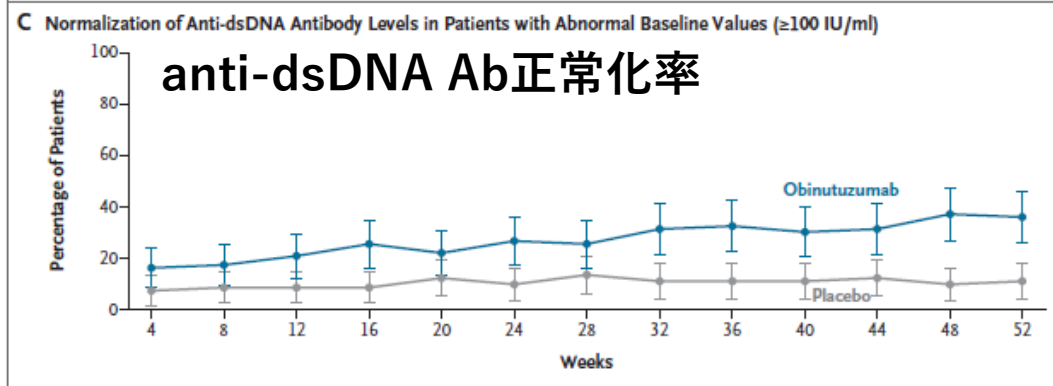
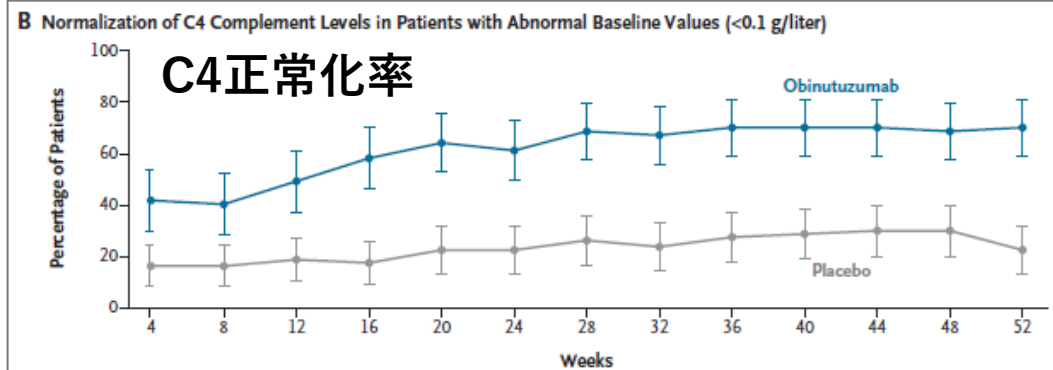
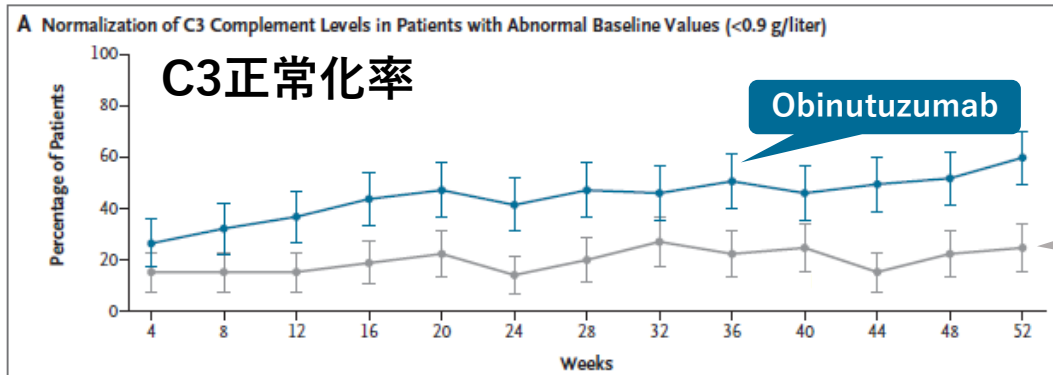
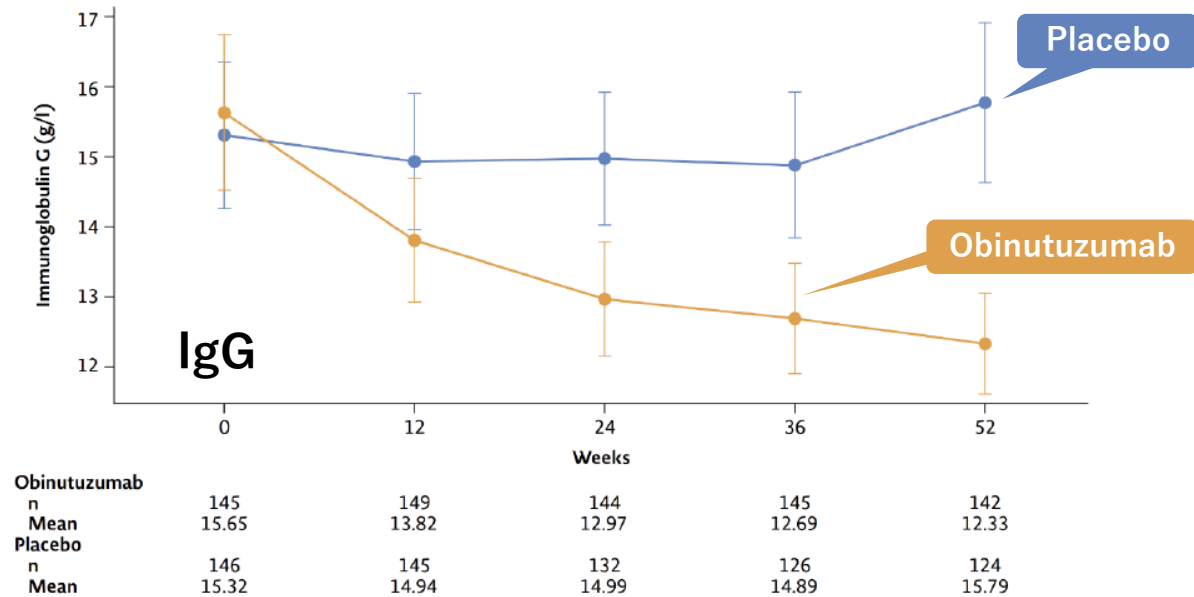
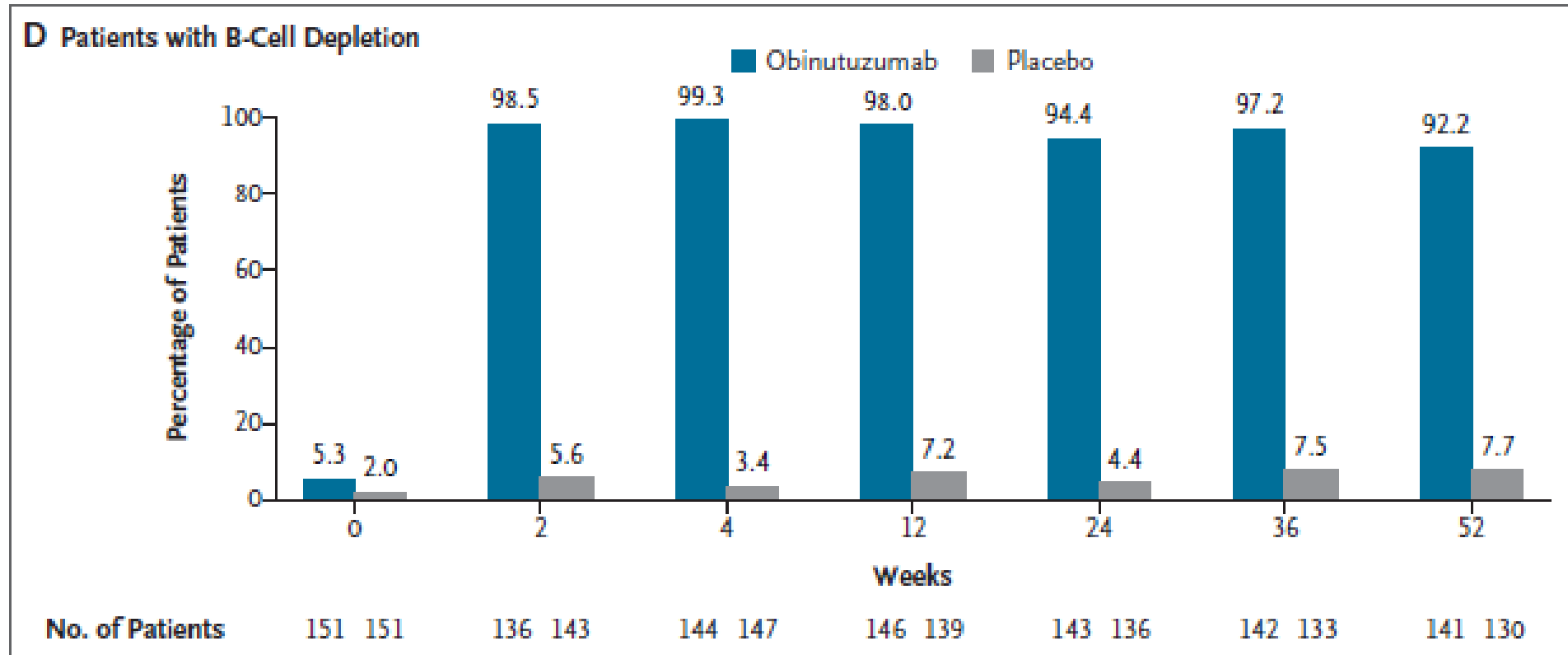


Figure S4. Longitudinal Assessment of IgG Levels.



- C3, C4, 抗dsDNA抗体はObinutuzumab群でより正常化する傾向がみられた。
- IgGは両群とも正常範囲内で維持された。

# B細胞枯渇の推移



- B細胞枯渇 (CD19陽性B細胞  $<10/\mu\text{L}$ ) した患者の割合の推移.
- Obinutuzumab投与2週目で98.5%の患者でB細胞枯渇する.
- 52週間の投与期間を通して, 92.2%の患者でB細胞枯渇が維持された.

# 有害事象

**Table 3. Adverse Events through Week 52 (Safety Population).\***

Event	Obinutuzumab (N=151)	Placebo (N=151)
Any adverse event — no. (%)	134 (88.7)	123 (81.5)
Total no. of adverse events	568	468
Any serious adverse event — no. (%)	24 (15.9)	18 (11.9)
Deaths — no. (%)	1 (0.7)	3 (2.0)
Adverse event leading to withdrawal from trial — no. (%)	1 (0.7)	2 (1.3)
Adverse event of grade 3 or higher — no. (%)	25 (16.6)	21 (13.9)
Infection — no. (%)	103 (68.2)	82 (54.3)
Infection as a serious adverse event — no. (%)	13 (8.6)	7 (4.6)
Adverse event with fatal outcome — no. (%)†	1 (0.7)	5 (3.3)
Adverse event leading to discontinuation of obinutuzumab or placebo — no. (%)	6 (4.0)	6 (4.0)
Serious adverse event leading to discontinuation of obinutuzumab or placebo — no. (%)	3 (2.0)	3 (2.0)
Infusion-related reaction — no. (%)	18 (11.9)	5 (3.3)
Infection of grade 3 or higher — no. (%)	11 (7.3)	7 (4.6)
Any hepatitis B reactivation or progressive multifocal leukoencephalopathy — no. (%)	0	0
Drug-related neutropenia — no. (%)	7 (4.6)	3 (2.0)
Drug-related thrombocytopenia — no. (%)	0	0
Gastrointestinal perforation — no. (%)	0	1 (0.7)
Worsening of preexisting cardiac condition — no. (%)	0	0
Potential drug-induced liver failure meeting Hy's law criteria — no. (%)	0	1 (0.7)
Suspected transmission of an infectious agent by obinutuzumab or placebo — no. (%)	0	0

- 有害事象：OBZが多い  
Obinutuzumab 88.7%  
Placebo 81.5%
- SAE：  
Obinutuzumab 15.9%  
Placebo 11.9%
- SAE（感染症）：OBZが高い  
Obinutuzumab 8.6%  
Placebo 4.6%
- 死亡：  
Obinutuzumab 1名  
Placebo 3名
- OBZは感染症の発生率が高いが管理可能で、既知のprofileと一致していた。

# Discussion

- OBZ+標準治療は、プラセボ+標準治療と比較して52週時点のSRI-4達成率を有意に改善し、BICLA, SRI-6, BILAG flareを含む主要副次評価項目でも優越性を示した。
- DORIS寛解・LLDASもOBZ群の方がより高い傾向があった。
- 本試験のベースラインの疾患活動性が他の試験より高かったにも関わらず、SRI-4達成の群間差は23%と大きく、臨床的意義の高い効果量であった。
- RTXのRCT (SLEやLNを対象) 試験のpost hoc解析では、末梢B細胞を深く除去できた症例の方が有効性が高かった。これは、近年のCD19 CAR-T療法の高い有効性と整合する。
- OBZは迅速かつ持続的なB細胞枯渇を達成しており、深いB細胞除去がSLEの制御に重要であることが示唆された。先行研究では、OBZ投与後に組織内B細胞もほぼ完全に枯渇することが報告されている。
- 感染症および注入時反応はOBZ群で高かったものの、安全性プロファイルは概ね既報と一致し、管理可能であった。

# Limitation

- 重度の活動性ループス腎炎の患者を除外している.
- CNS lupusを除外している.
- 主要解析の期間が52週であり, 長期的な有効性と安全性が不明.
- 組織サンプルを採取しておらず, 組織レベルでのB細胞枯渇と Obinutuzumabの治療効果との関連が不明.