The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Obexelimab for the Treatment of IgG4-Related Disease

E. Della-Torre,[1,2] M.C. Baker,[3] W. Zhang,[4] C.A. Perugino,[5] G. Katz,[5] Y. Tanaka,[6] A. Khosroshahi,[7] A. Kleger,[8] N. Schleinitz,[9] F. Martinez-Valle,[10] H. Schulze-Koops,[11] S. Nakayamada,[6] V. Rebours,[12] K. Okazaki,[13] L. Dong,[14] M. Carruthers,[15] L.Y.C. Chen,[16] L. Frulloni,[17] A. Meysami,[18-20] H. Takahashi,[21] M. Kawano,[22] Y. Liu,[23] T. Saeki,[24] M. Ebbo,[9] T. Alexander,[25,26] A. González García,[27] O. Karadag,[28] M. Maślińska,[29] S.M. Quinn,[30] A. Poma,[30] A. Wells,[30] T.J. Greene,[30] J.H. Stone,[5] and E.L. Culver,[31] for the INDIGO Trial Investigators*

N Engl J Med. 2026;395(13):1273-1284. doi:10.1056/NEJMoa2601337

膠原病Journal Club
2026.10.20 高瀬 雄大

背景 - IgG4-RDの既存治療と課題

・IgG4-RD：全身諸臓器を侵しうる慢性の免疫介在性線維炎症性疾患.
・活性化したB細胞集団は疾患活動性, 治療反応性と相関 ⇒ B細胞標的治療の発案

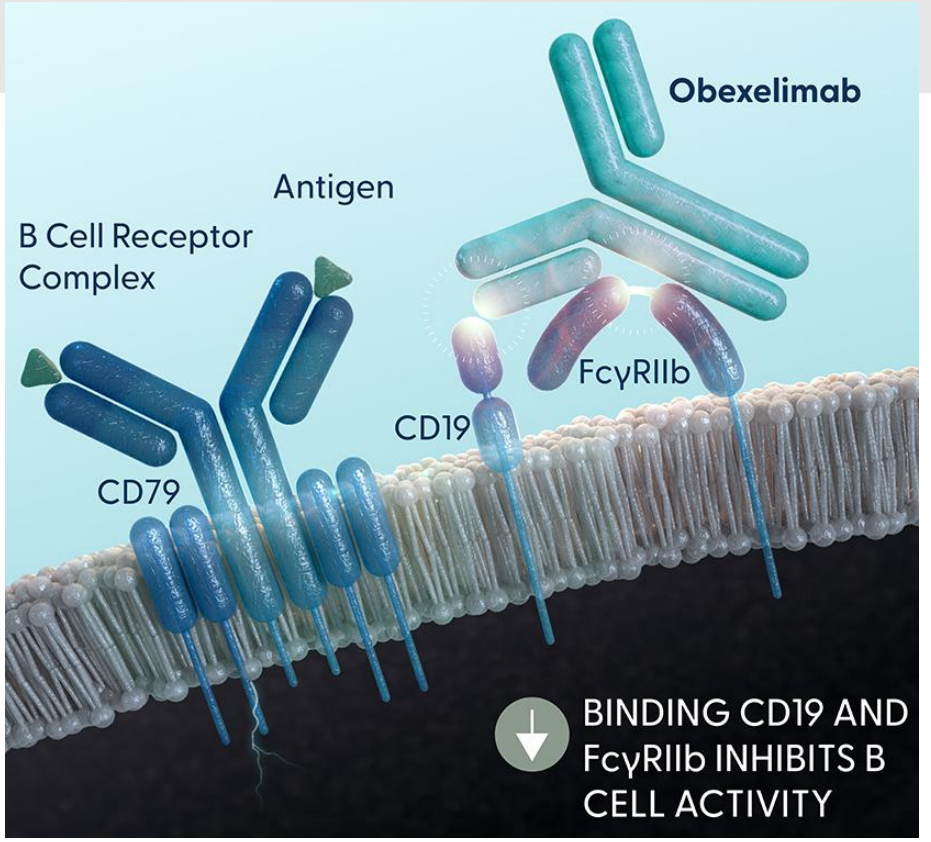
治療	機序	特徴・課題
GC	抗炎症	第一選択だが中止後30～60%が再燃. 長期使用で毒性蓄積.
Rituximab	抗CD20 (B細胞除去)	保険適用外使用が多い. 長期のB細胞枯渇による感染・低γグロブリン血症のリスク.
Inebilizumab	抗CD19 (B細胞除去, ADCC)	2025年に世界初のIgG4-RD適応取得.

⇒　寛解維持/臓器機能を温存しつつ, 感染リスク/GC依存を最小化する
新しい選択肢が求められている.

GC：グルココルチコイド
ADCC：抗体依存性細胞傷害

背景 - Obexelimabの作用機序

- CD19とFcγRIIb (抑制性Fc受容体) を共関与させるヒト化二機能性モノクローナル抗体.
- 免疫複合体がBCRとFcγRIIbを同時架橋すると起こる生理的な抑制シグナルを人工的に再現.



画像：Zenas BioPharma ホームページより引用

- B細胞の増殖・分化, サイトカイン分泌, 抗体産生, 抗原提示を広く阻害.
- 抗体依存性・補体依存性の細胞傷害を誘導しない

  ⇒ B細胞を**“除去”せず“部分的に減少”**させるのみ (Rituximab / Inebilizumabとの差).

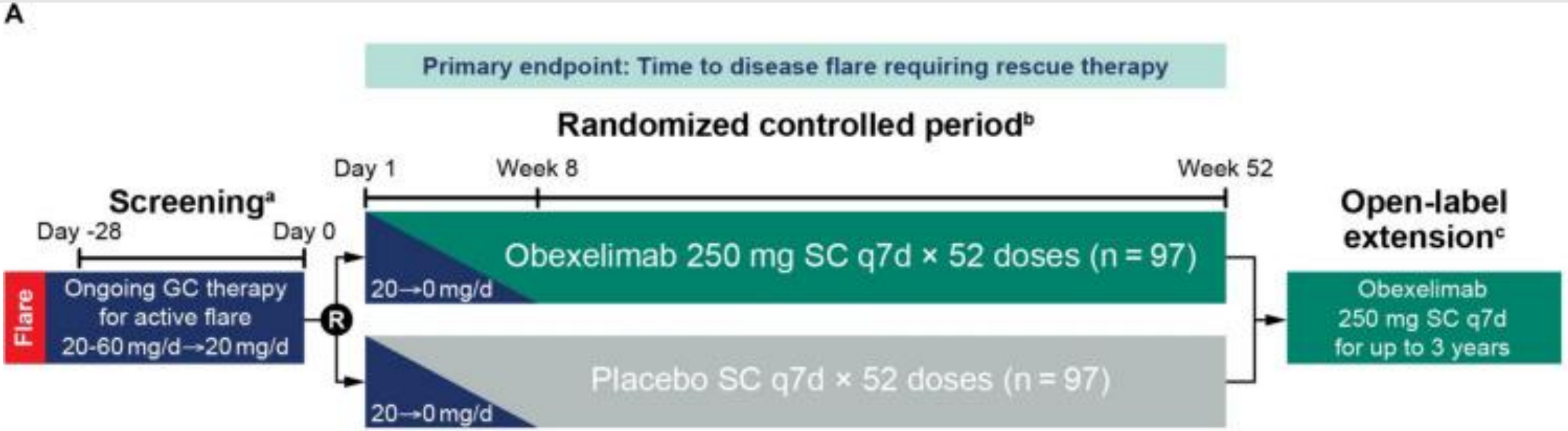
- 中止後は速やかに回復 (第2相試験では中止6週間で約75%まで回復).

Perugino CA et al. *Lancet Rheumatol*. 2023.

目的

活動性IgG4-RDにおいて, Obexelimab 250 mg 週1回皮下投与は
プラセボと比較して
① 再燃リスクを低下させるか
② GC曝露を減少させるか　　を検証する.

試験デザイン



- 第III相, 多施設 (19ヵ国114施設), 二重盲検, 無作為化, プラセボ対照試験.
- 1:1でObexelimab群/プラセボ群に無作為化.
  層別化：罹患臓器数 1 or 2以上, 新規 or 再発.
- 両群ともGC治療後, 8週までに漸減, 中止. 以降はレスキュー時のみ使用可.

以降ステロイドのmgはプレドニゾロン (PSL) 換算

参加・除外基準

組み入れ基準

- 18歳以上.
- 1臓器以上の病変があり,
  ACR-EULAR分類基準を満たす.
- **スクリーニング時に活動性あり**
  ＝GC開始, または10mg/日以下の
  安定量からの増量が必要な状態.
- 独立委員会が分類基準の充足を確認.

除外基準

- 活動性感染症.
- スクリーニング前4週間以内に
  60 mg/日を超えるGC使用.
- 無作為化6ヵ月以内のB細胞除去療法・
  その他免疫調節薬の使用.

評価項目

主要評価項目　レスキュー治療を要する初回再燃までの期間
(治験医師+独立判定委員会の二重判定)

主要な副次評価項目 (階層的検定)

① 治験医師判定による初回再燃までの期間.
② レスキューを要した再燃の総数
③ 52週時点の完全寛解率
(再燃なし・再燃治療なし・
Responder Index 0 or 活動性なし).
④ 52週までのGCレスキューの累積量.

追加の副次評価項目

・Glucocorticoid Toxicity Index (GTI)
Cumulative Worsening Score
(0～410点, 高いほど重症)
によるGC関連毒性の評価
・B細胞数, 血清IgG4値
・安全性 (有害事象発生率)

Responder Index：治療による臓器活動性の変化とIgG4値でスコアリング

統計解析

- 主要評価項目：無作為化因子で層別したCox比例ハザードモデルで解析.
  層別log-rank検定を実施.

- 主要評価項目＋4つの主要な副次評価項目は階層的に検定を実施.
  (決めた順番に検定を行い上位の項目が有意だった場合に下位の項目を検証)

ベースライン特性

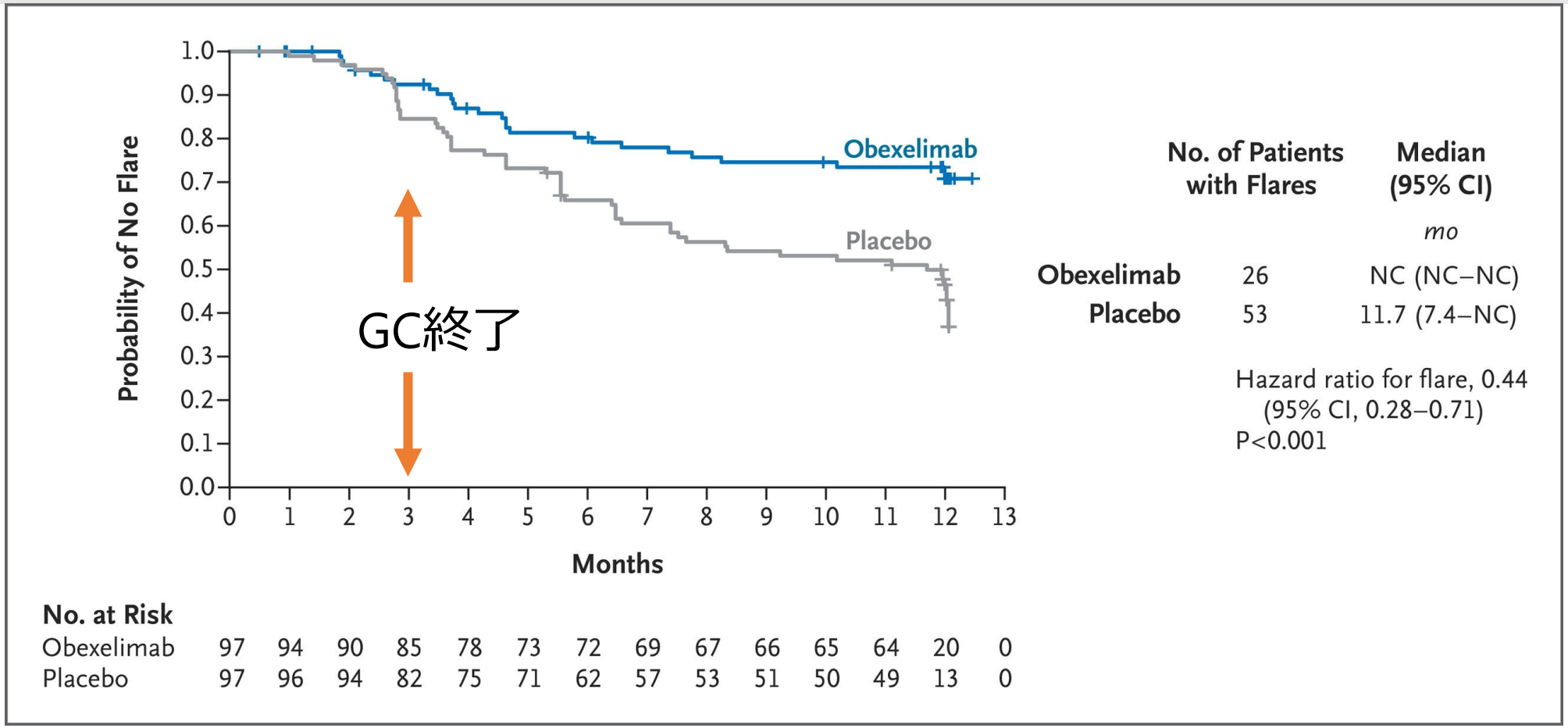
○全体

- 平均年齢59.1歳
- 男性66.5%.
- 人種：アジア人が56.7%.
- 再発66.5% / 新規診断例33.5%.
- 罹患臓器：
  唾液腺(64.9%) > 涙腺(53.1%) > 膵(46.9%) > リンパ節(44.8%).
- 93.3%が2臓器以上に病変あり.

Table 1. Demographic and Baseline Clinical Characteristics (Safety Analysis Population).*

Characteristic	Obexelimab (N=97)	Placebo (N=97)	Total (N=194)
Age — yr	59.6±13.4	58.7±12.0	59.1±12.7
Male sex — no. (%)	65 (67.0)	64 (66.0)	129 (66.5)
Race or ethnic group — no. (%)†			
Asian	59 (60.8)	51 (52.6)	110 (56.7)
White	27 (27.8)	39 (40.2)	66 (34.0)
Other	11 (11.3)	7 (7.2)	18 (9.3)
Geographic region — no. (%)			
Asia	51 (52.6)	48 (49.5)	99 (51.0)
United States or Canada	24 (24.7)	16 (16.5)	40 (20.6)
Europe	19 (19.6)	28 (28.9)	47 (24.2)
Latin America‡	3 (3.1)	5 (5.2)	8 (4.1)
Body-mass index§	24.8±4.3	25.4±5.3	25.1±4.8
IgG4-related disease manifestation — no. (%)			
Recurrent	64 (66.0)	65 (67.0)	129 (66.5)
Newly diagnosed	33 (34.0)	32 (33.0)	65 (33.5)
Number of organs involved — no. (%)			
1	6 (6.2)	7 (7.2)	13 (6.7)
2 to 4	59 (60.8)	58 (59.8)	117 (60.3)
>4	32 (33.0)	32 (33.0)	64 (33.0)
Most commonly affected organs — no. (%)			
Salivary glands	60 (61.9)	66 (68.0)	126 (64.9)
Lacrimal glands	54 (55.7)	49 (50.5)	103 (53.1)
Pancreas	45 (46.4)	46 (47.4)	91 (46.9)
Lymph nodes	41 (42.3)	46 (47.4)	87 (44.8)
Disease duration — yr¶	3.1±4.2	2.5±3.2	2.8±3.7
Median ACR–EULAR score (IQR)‖	38 (30–45)	38 (31–44)	38 (30–45)
Median peak IgG4 level (IQR) — mg/dl	511.0 (255.3–982.0)	747.0 (278.0–1450.0)	624.8 (270.0–1297.6)
Previous rituximab use — no. (%)	12 (12.4)	11 (11.3)	23 (11.9)

主要評価項目 - 初回再燃までの期間



・レスキュー治療を要する初回再燃までの期間はObexelimab群で有意に延長.
ハザード比0.44, フレア発生率Obexelimab群26.8% / プラセボ群54.6%.

主要副次項目 – 再燃までの期間/再燃発生率/寛解/GC量

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

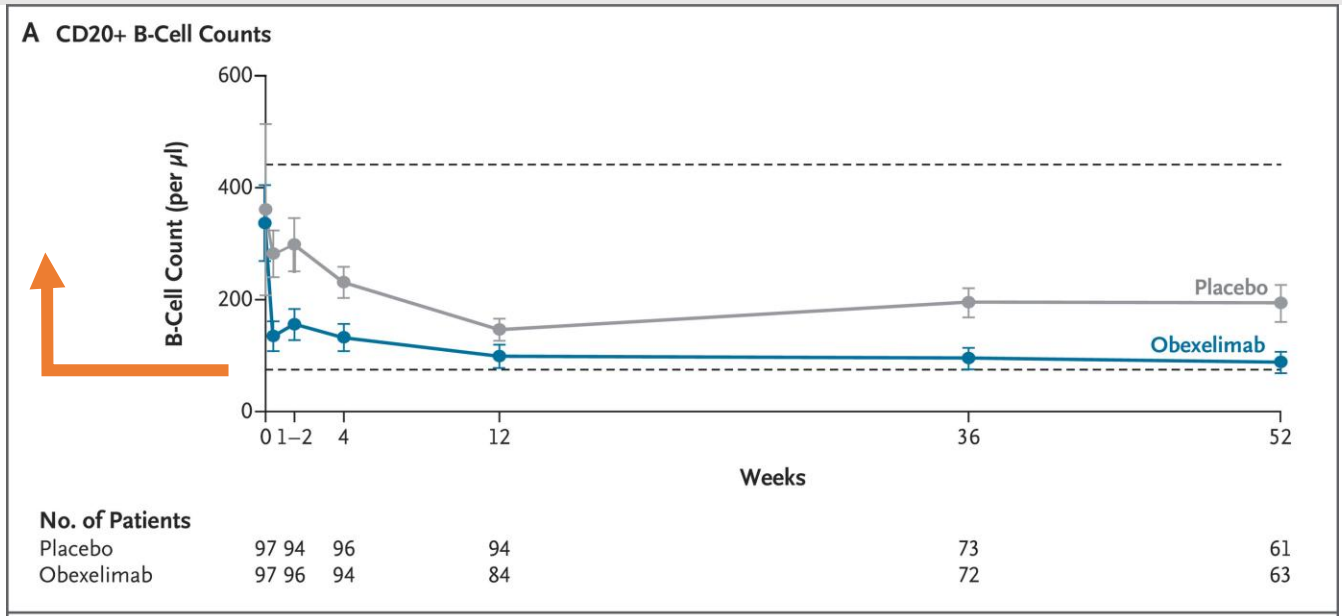
End Point	Obexelimab (N=97)	Placebo (N=97)	Effect vs. Placebo (95% CI)	P Value
Primary: time to the first adjudicated IgG4-related disease flare that required rescue therapy — no. (%)†	26 (26.8)	53 (54.6)	0.44 (0.28 to 0.71)‡	<0.001
Key secondary				
Time to the first IgG4-related disease flare that required rescue therapy — no. (%)§	26 (26.8)	56 (57.7)	0.41 (0.26 to 0.66)‡	<0.001
No. of adjudicated IgG4-related disease flares that required rescue therapy — adjusted annualized flare rate (95% CI)¶	0.34 (0.21 to 0.53)	0.70 (0.47 to 1.03)	0.48 (0.32 to 0.74)¶	<0.001
Percentage of patients with complete remission at wk 52 (95% CI)‖	37.1 (27.5 to 47.5)	19.6 (12.2 to 28.9)	17.7 (5.4 to 30.0)**	0.005
Cumulative dose of glucocorticoid rescue therapy for IgG4-related disease — mg††	329.5±200.8	929.8±198.9	−600.3 (−1011.1 to −189.5)††	0.004

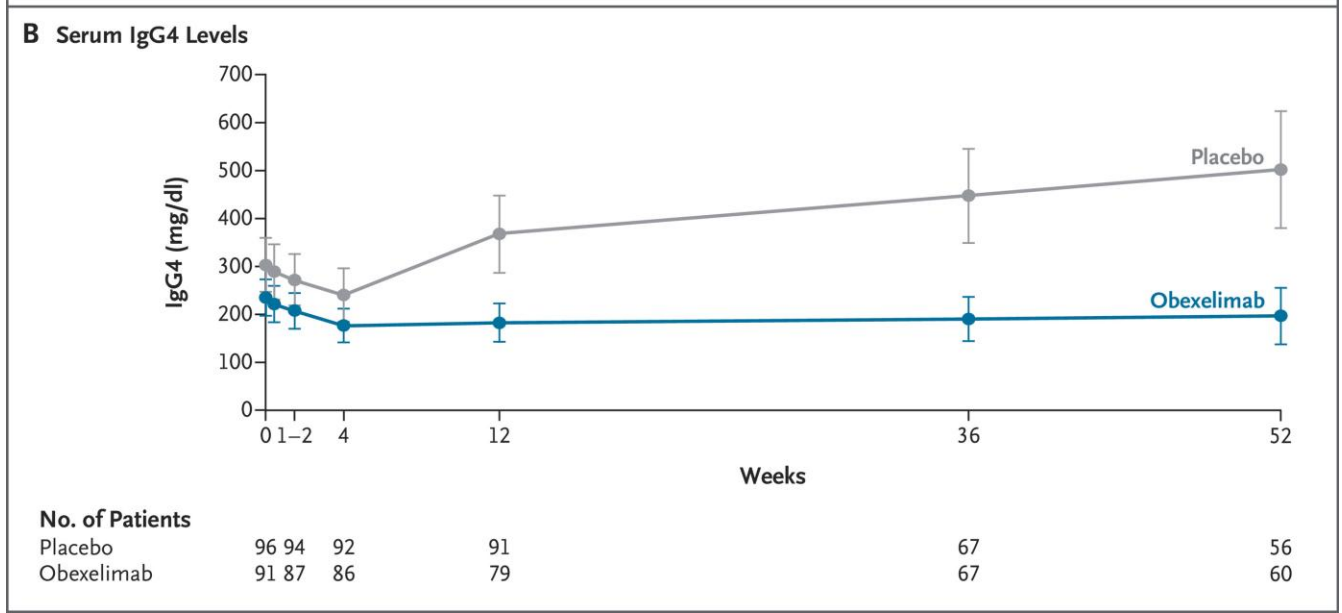
- 4項目全てでプラセボに対する優越性を達成 (Obexelimab vs プラセボ).
- 再燃発生率：0.34件/年 vs 0.70件/年
- 完全寛解率：37.1% vs 19.6%
- レスキューGC累積量：329.5 mg vs 929.8 mg

薬力学データ - B細胞数・血清IgG4

- CD20陽性B細胞数：
  Obexelimab群で低下するが,
  基準範囲下限 (74/μL) は下回らない.
  ⇒ 完全除去ではなく"部分抑制"

- 血清IgG4値：
  両群ともGC導入期は低下.
  52週時点でObexelimab群は低値維持,
  プラセボ群は増加.





安全性/有害事象

- 有害事象発生率は同様.
- Obexelimab群で多い：
  関節痛, 上気道炎, 過敏症, 下痢, 発熱, 蕁麻疹.
- Grade3以上・重篤な有害事象は
  むしろプラセボ群で多い.
- 死亡：

プラセボ群1例 (心血管イベント, 試験治療と無関係), Obexelimab群0例.

- がん：

Obexelimab群3例 (扁平上皮癌, 前立腺癌, 腎細胞癌), プラセボ群0例.

Table 3. Common Adverse Events and Adverse Events of Special Interest (Safety Analysis Population).*

Event	Obexelimab (N=97)	Placebo (N=97)	Total (N=194)
		no. of patients (%)	
Most common adverse events†			
Arthralgia	19 (19.6)	11 (11.3)	30 (15.5)
Nasopharyngitis	18 (18.6)	14 (14.4)	32 (16.5)
Upper respiratory tract infection	15 (15.5)	22 (22.7)	37 (19.1)
Insomnia	13 (13.4)	10 (10.3)	23 (11.9)
Back pain	11 (11.3)	12 (12.4)	23 (11.9)
Diarrhea	11 (11.3)	6 (6.2)	17 (8.8)
Injection-site erythema	8 (8.2)	6 (6.2)	14 (7.2)
Eczema	7 (7.2)	5 (5.2)	12 (6.2)
Injection-site pruritus	7 (7.2)	4 (4.1)	11 (5.7)
Pyrexia	7 (7.2)	3 (3.1)	10 (5.2)
Cough	6 (6.2)	7 (7.2)	13 (6.7)
Dizziness	6 (6.2)	3 (3.1)	9 (4.6)
Fatigue	6 (6.2)	9 (9.3)	15 (7.7)
Mania	6 (6.2)	6 (6.2)	12 (6.2)
Nausea	6 (6.2)	5 (5.2)	11 (5.7)
Edema peripheral	6 (6.2)	6 (6.2)	12 (6.2)
Urticaria	6 (6.2)	1 (1.0)	7 (3.6)
Serious adverse events	10 (10.3)	18 (18.6)	28 (14.4)
Adverse events of special interest	22 (22.7)	15 (15.5)	37 (19.1)
Hypersensitivity‡	16 (16.5)	11 (11.3)	27 (13.9)
Cancer§	3 (3.1)	0	3 (1.5)
Infection¶	2 (2.1)	4 (4.1)	6 (3.1)
Injection-site reaction‖	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)

考察

- ObexelimabはIgG4-RD患者の再燃リスクを有意に低下させ, GC曝露を減少させた.

- CD19×FcγRIIb共関与によりB細胞を"除去せず機能抑制"する独自の作用機序.
- Rituximab / Inebilizumabと異なり, 長期の感染症/低γグロブリン血症リスクが低い可能性 ⇒ 延長試験で検証中.

- GTIで測定したGC関連毒性もObexelimab群で有意に軽減
  ⇒ GC節減が実際の有害事象減少に結びついているか.

- 皮下自己注射製剤. 長期維持が前提のIgG4-RDにおいて負担軽減メリット.

limitation

- 観察期間が52週間と短く, 長期的な効果の持続性, 安全性, 経済的影響は評価できない.
- がんを含む長期安全性評価にはサンプルサイズ・観察期間とも不十分.
  ⇒ 3年間の非盲検延長試験で追加データを収集中.

- 完全寛解率はobexelimab群でも37.1%にとどまり, 過半数は完全寛解に至っていない.

- 無作為化にも関わらず, 両群間で人種・地域分布に不均衡
  (Obexelimab群でアジア人が多い) ⇒ 一般化可能性に留意.

結論

- 活動性IgG4-RDを対象とした第III相RCT.
- Obexelimab (抗CD19×FcγRIIb, B細胞"抑制"薬) は, プラセボと比較して
  再燃リスクを有意に低下, GC曝露を減少させた.
- 重篤な有害事象のリスクは増加させなかった.
- 独自の作用機序を有し, 自己投与可能な皮下製剤であるB細胞阻害薬として,
  ObexelimabはIgG4-RDの選択肢に価値ある追加をもたらす可能性.

- 今後の焦点：3年間の非盲検延長試験による
  長期有効性・安全性 (B細胞回復, 感染症, 悪性腫瘍 etc) の検証.