

ORIGINAL ARTICLE

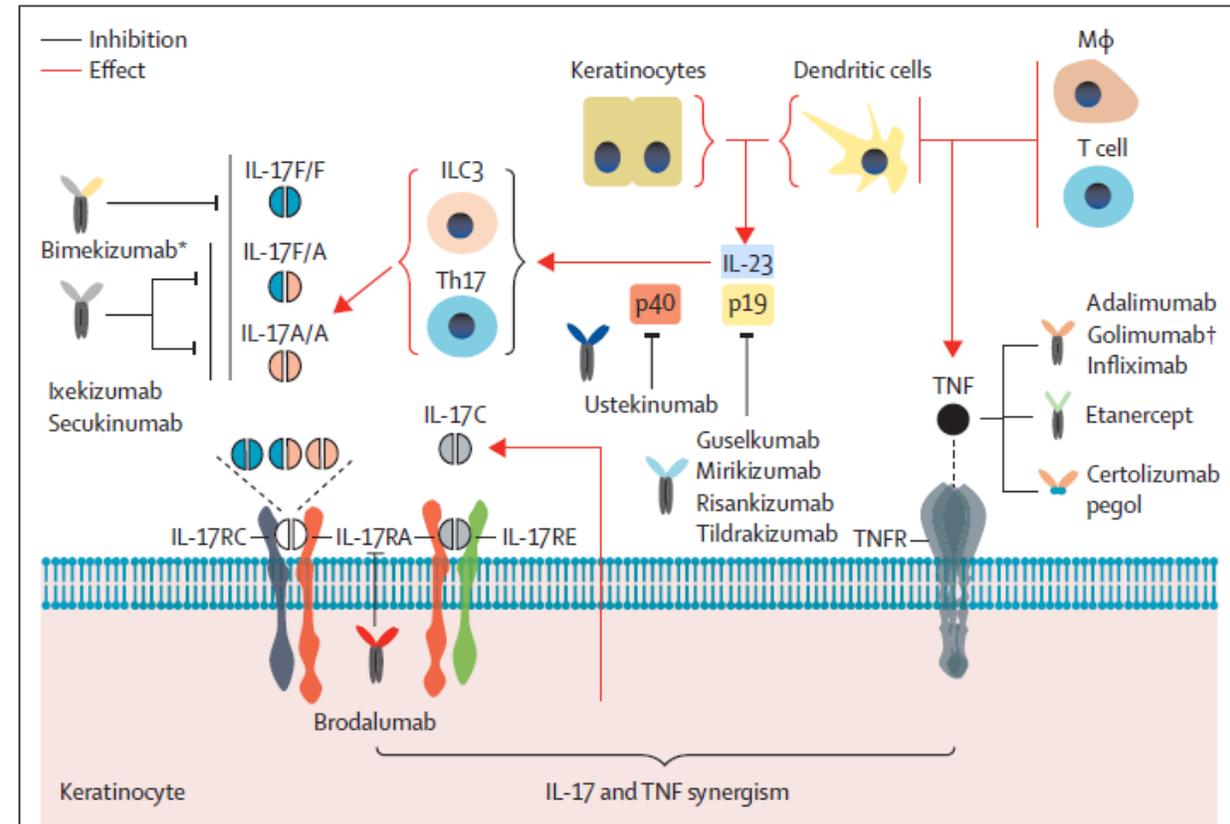
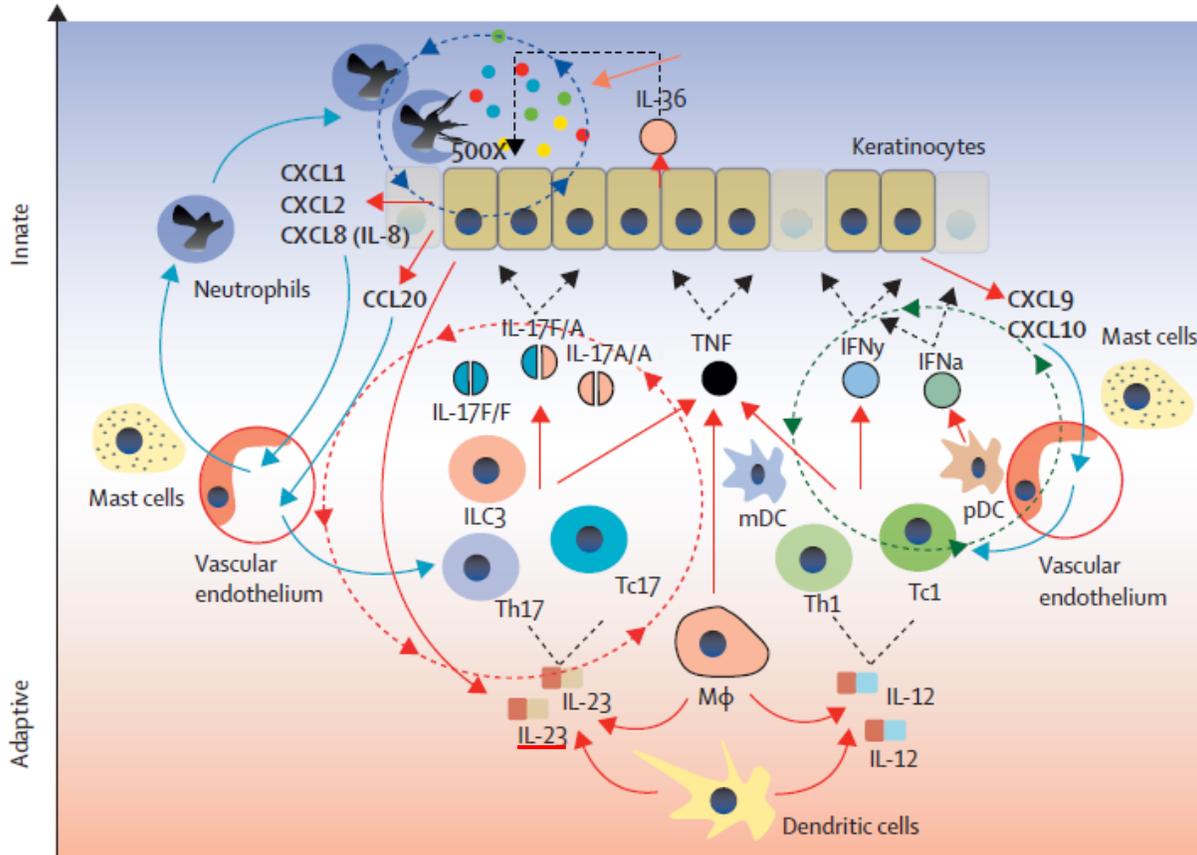
Oral Icotrokinra for Plaque Psoriasis in Adults and Adolescents

Robert Bissonnette, M.D.,¹ Jennifer Soung, M.D.,^{2,3} Adelaide A. Hebert, M.D.,⁴
Andrew E. Pink, M.D., Ph.D.,⁵ Andreas Pinter, M.D., Ph.D.,⁶
Angela Y. Moore, M.D.,⁷⁻¹¹ Yuling Shi, M.D., Ph.D.,^{12,13} Wen-hui Wang, M.D.,¹⁴
Darryl P. Toth, M.D.,¹⁵ Megan Miller-Kassamali, M.P.H.,¹⁶ Joseph Cafone, M.D.,¹⁶
Jingzhi Jiang, M.S.,¹⁷ Shu Li, Ph.D.,¹⁶ Cynthia M.C. DeKlotz, M.D.,¹⁶
Fabio Nunes, M.D.,¹⁶ and Mark G. Lebwohl, M.D.¹⁸

N Engl J Med 2025; 393: 1784-95. PMID 41191940

Journal Club 2026/01/27 竹内 遼

尋常性乾癬はIL-17、IL-23が亢進



- 尋常性乾癬ではIL-17、IL-23が亢進
→Th17、Tc17細胞(IL-17を産生する細胞障害性T細胞)が活性化

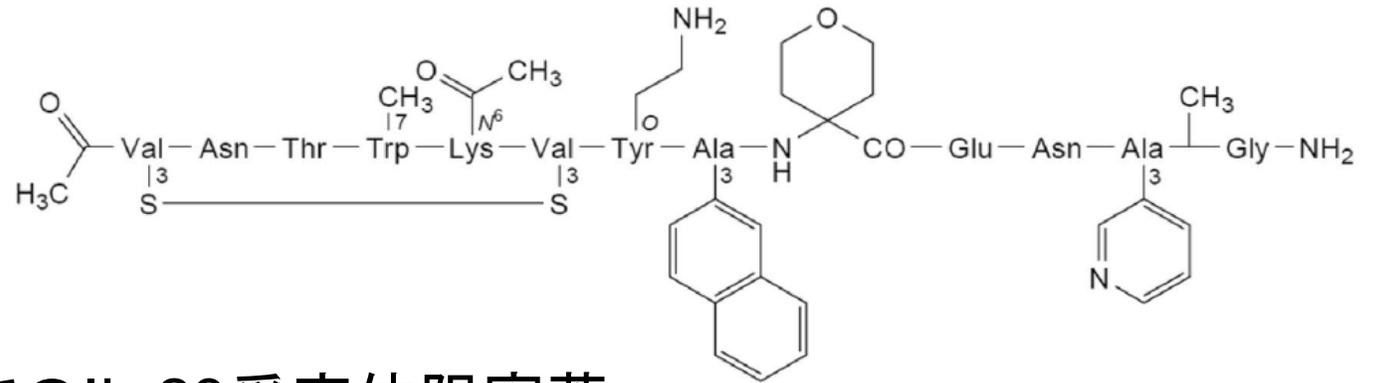
- IL-17、IL-23を標的とする抗体製剤は多く作られてきたが、IL-23受容体を標的とした阻害薬はこれまでにない

Lancet 2021; 397: 1301–15.

Icotrokinra: IL-23受容体を阻害する経口ペプチド

scientific reports

OPEN  JNJ-77242113, a highly potent, selective peptide targeting the IL-23 receptor, provides robust IL-23 pathway inhibition upon oral dosing in rats and humans



- Icotrokinraはp3まで進んだ初めてのIL-23受容体阻害薬
- IcotrokinraはIL-23受容体に結合することで抗体製剤であるグセルクマブ(抗IL-23p19)と同等の結合性(解離定数: 7.1 pM)(グセルクマブ 解離定数 35 pM)

MAbs. 2021 Aug 30; 13(1): 1964420.

- Icotrokinraは環状ペプチドで消化管のプロテアーゼで分解されにくい
→経口ペプチドであるが、消化管で分解されにくく、少量でも効く設計にすることによって高い治療効果を実現

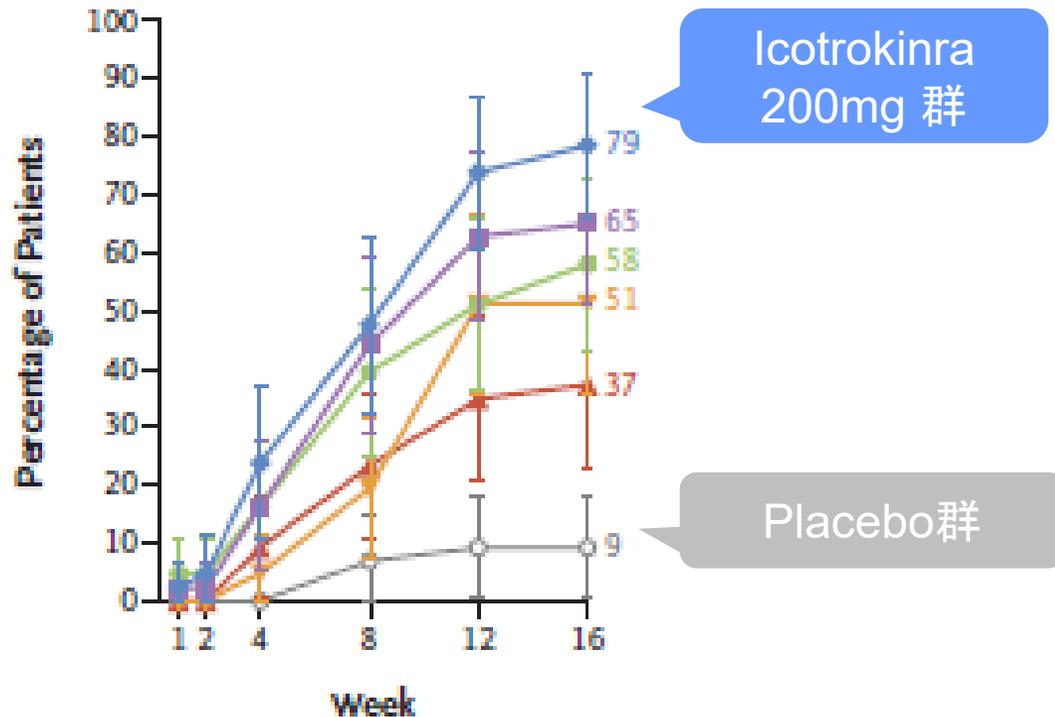
Sci Rep. 2024 Jul 30; 14(1): 17515.

Icetrokinraは中等症～重症の尋常性乾癬に対して有効(FRONTIER1)

ORIGINAL ARTICLE

An Oral Interleukin-23–Receptor Antagonist Peptide for Plaque Psoriasis

Robert Bissonnette, M.D., Andreas Pinter, M.D., Laura K. Ferris, M.D., Ph.D.,
Sascha Gerdes, M.D., Phoebe Rich, M.D., Ronald Vender, M.D.,
Megan Miller, M.P.H., Yaung-Kaung Shen, Ph.D., Arun Kannan, Ph.D.,
Shu Li, Ph.D., Cynthia DeKlotz, M.D., and Kim Papp, M.D., Ph.D.



Icetrokinraの中等症～重症の
尋常性乾癬 p2b RCT
(FRONTIER1)

16週におけるPASI 75を達成した
患者の割合

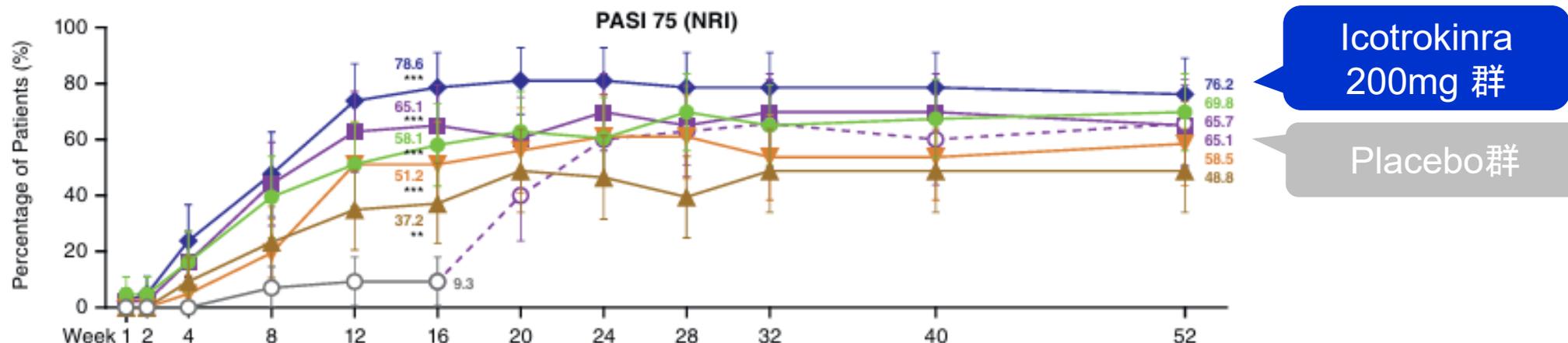
Icetrokinra 200mg群 79%

Placebo群 9%

Icotrekinraは尋常性乾癬に対して52週においても有効(FRONTIER2)

FRONTIER-2: A phase 2b, long-term extension, dose-ranging study of oral JNJ-77242113 for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis

FRONTIER1の52週までの extension study (FRONTIER2)



52週におけるPASI 75を達成した患者の割合
Icotrekinra 200mg群 76.2%

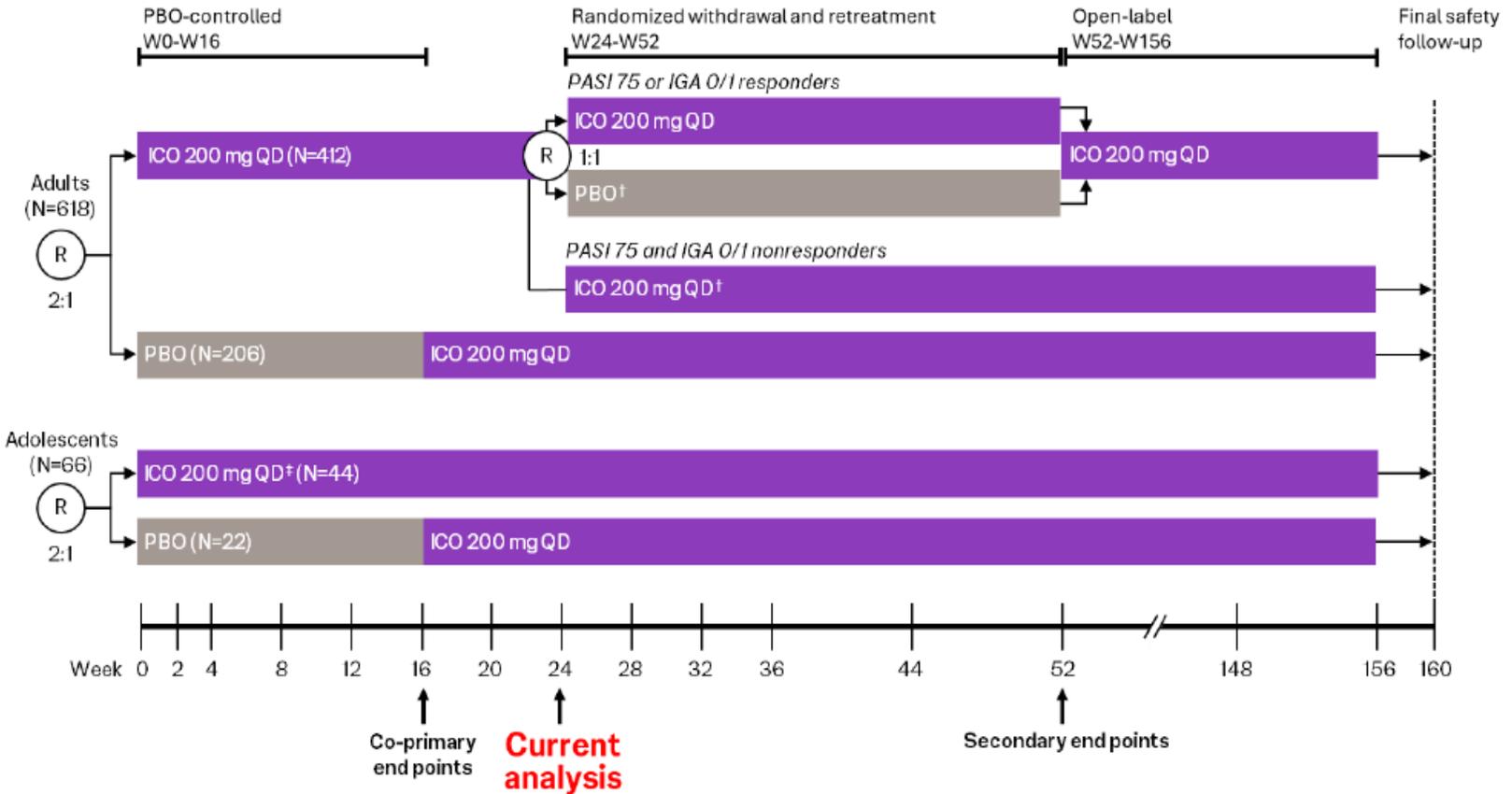
Methods

P 12歳以上の中等症~重症の尋常性乾癬

I Oral Icotrokinra

C placebo

O 16週におけるIGA 0/1 response, PASI 90 responseの患者の割合



16週 24週

Methods: End Point

Primary End Point:

16週における

- IGA 0/1 response
- PASI 90 response

Secondary End Point:

16週における

- IGA 0 response
- PASI 75/100 response
- PSSD、DLQIなどのPRO
- 有害事象など

Methods: IGAとPASI

IGA(Investigator's Global Assessment)

- 0 Clear
- 1 Almost Clear
- 2 Mild
- 3 Moderate
- 4 Severe

IGA 0/1 response

本論文において

IGAが0あるいは1かつ2段階以上改善

紅斑、肥厚、鱗屑から判断

長所: 時間がかからない

短所: 主観的

J Dermatolog Treat 2015; 26: 23-31.

PASI(Psoriasis Area and Severity Index)

頭部、上肢、体幹、下肢に分けて評価

頭部 10%、上肢 20%、体幹 30%、下肢 40%

紅斑(E)、肥厚(I)、鱗屑(D)を0~4で評価

皮疹の表面積(A)が0~100%を0~6で評価

PASI

$$\begin{aligned} &= 0.1 \times A(\text{頭部})(E(\text{頭部})+I(\text{頭部})+D(\text{頭部})) \\ &+ 0.2 \times A(\text{上肢})(E(\text{上肢})+I(\text{上肢})+D(\text{上肢})) \\ &+ 0.3 \times A(\text{体幹})(E(\text{体幹})+I(\text{体幹})+D(\text{体幹})) \\ &+ 0.4 \times A(\text{下肢})(E(\text{下肢})+I(\text{下肢})+D(\text{下肢})) \end{aligned}$$

0~72(最重症)で評価

PASI 75/90/100 response

治療前からPASIが75/90/100%改善

Arch Dermatol 1989;125:235-240.

Methods: PSSDとDLQI

PSSD:

Psoriasis Symptoms and Signs Diary

Symptoms

かゆみ、痛み、刺すような痛み、灼熱感
皮膚のはり

Signs

皮膚の乾燥、ひび割れ、鱗屑、剥離、発赤
水疱

各10点で合計点を100点満点に換算

J Eur Acad Dermatol Venereol.
2018 Apr 10; 32(9): 1515–1522.

DLQI:

Dermatology Life Quality Index

下記の質問で、もっともよくあてはまるものに1つだけ○をつけてください。

1	ここ1週間、皮膚にかゆみや痛み(ひりひり、びりびり、ずきずきするような)を感じましたか	非常に(3点)	かなり(2点)	少し(1点)	全くない(0点)	
2	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、恥ずかしく思ったり、まわりの人の目が気になったりすることがありましたか	非常に(3点)	かなり(2点)	少し(1点)	全くない(0点)	
3	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、買い物や家事、家の仕事をするのに支障がありましたか	非常に(3点)	かなり(2点)	少し(1点)	全くない(0点)	この質問は私に当てはまらない(0点)
4	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、服装に影響がありましたか	非常に(3点)	かなり(2点)	少し(1点)	全くない(0点)	この質問は私に当てはまらない(0点)
5	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、人付き合いや自由時間の過ごし方に影響がありましたか	非常に(3点)	かなり(2点)	少し(1点)	全くない(0点)	この質問は私に当てはまらない(0点)
6	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、スポーツをするのに支障がありましたか	非常に(3点)	かなり(2点)	少し(1点)	全くない(0点)	この質問は私に当てはまらない(0点)
7	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、仕事や勉強がまったくできないことがありましたか	はい(3点)	いいえ(0点)	この質問は私に当てはまらない(0点)		
	「いいえ」と答えた方のみにおうかがいします ここ1週間、皮膚の状態のせいで、仕事や勉強の効率が落ちるようなことがありましたか	かなり(2点)	少し(1点)	全くない(0点)		
8	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、夫(あるいは妻)、恋人、親しい友人、身内や親戚の人たちとの関係がうまくいかないことがありましたか	非常に(3点)	かなり(2点)	少し(1点)	全くない(0点)	この質問は私に当てはまらない(0点)
9	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、性生活に支障がありましたか	非常に(3点)	かなり(2点)	少し(1点)	全くない(0点)	この質問は私に当てはまらない(0点)
10	ここ1週間、皮膚の治療や手入れのために、たとえば家が散らかったり、治療や手入れに時間がかかりすぎるなどの問題がありましたか	非常に(3点)	かなり(2点)	少し(1点)	全くない(0点)	この質問は私に当てはまらない(0点)

https://www.psoriasis-cimzia.jp/md/img/material/pts_DLQIJ_EARP.pdf より引用

Methods: Participants

■ 主なInclusion criteria

- 12歳以上
- 中等度~重症の尋常性乾癬
体表面積 $\geq 10\%$
PASI ≥ 12
IGA ≥ 3
- 26週以上前に診断
- 光線療法や全身治療の適応あり

■ Exclusion criteria

- IL-23阻害薬の有害事象歴あるいは治療失敗歴
(IL-12/23阻害薬: ustekinumabの治療失敗歴は使用可能)
- 非尋常性乾癬、薬剤誘発性乾癬

Results: 患者背景

Characteristic	Icetrokinra (N=456)	Placebo (N=228)	Total (N=684)
Age — yr	42.4±16.3	43.2±16.6	42.6±16.4
Male sex — no. (%)	291 (64)	156 (68)	447 (65)
Race or ethnic group — no. (%)†			
American Indian, Alaska Native, Native Hawaiian, or Pacific Islander	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Asian	110 (24)	57 (25)	167 (24)
Black	6 (1)	2 (<1)	8 (1)
White	329 (72)	165 (72)	494 (72)
Body-mass index‡	29.2±6.9	29.3±7.0	29.3±7.0
Duration of psoriasis — yr	17.3±13.9	16.6±12.7	17.1±13.5
PASI total score§	19.4±7.1	20.8±8.1	19.9±7.5
IGA score — no. (%)¶			
3, Moderate plaque psoriasis	341 (75)	173 (76)	514 (75)
4, Severe plaque psoriasis	115 (25)	55 (24)	170 (25)
Percentage of affected body-surface area	24.6±14.3	27.1±16.2	25.5±15.0
Scalp-specific IGA score — no./total no. (%)**			
3, Moderate scalp psoriasis	268/451 (59)	116/227 (51)	384/678 (57)
4, Severe scalp psoriasis	76/451 (17)	49/227 (22)	125/678 (18)
PSSD symptom score††	50.1±25.8	49.4±25.4	49.9±25.6
PSSD itch score	6.2±2.5	6.3±2.4	6.2±2.4
DLQI score‡‡	11.4±6.7	11.0±6.4	11.3±6.6
Previous use of systemic therapy for psoriasis — no. (%)§§			
Conventional nonbiologic systemic therapy¶¶	217 (48)	109 (48)	326 (48)
Biologic therapy	148 (32)	85 (37)	233 (34)
Phototherapy	136 (30)	67 (29)	203 (30)
Nonconventional nonbiologic systemic therapy***	37 (8)	17 (7)	54 (8)

年齢は43歳程度、男性が65%程度

罹患期間は中央値が17年程度

PASIが20程度、IGAは3が75%程度、BSAが25%程度

csDMARDs50%程度、bDMARDs35%程度

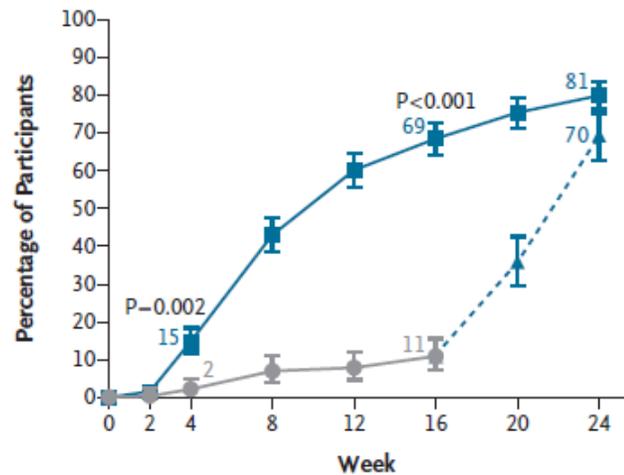
Results: Primary End Point

End Point	Icotrokinra (N=456)	Placebo (N=228)	Difference (95% CI) <i>percentage points</i>	Adjusted P Value†
Coprimary end points				
IGA 0/1 response at wk 16 — no. (%)	295 (65)	19 (8)	56.4 (50.4–61.7)	<0.001
PASI 90 response at wk 16 — no. (%)	226 (50)	10 (4)	45.1 (39.5–50.4)	<0.001

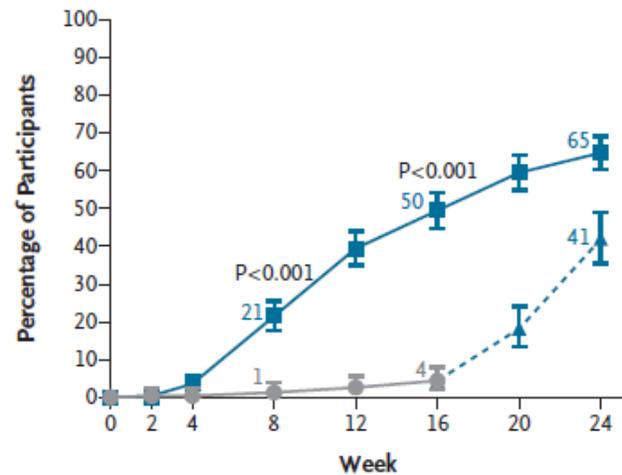
Icotrokinra群は16週におけるIGA0/1 response、PASI 90 responseの患者の割合に関してPlacebo群よりも有意に多かった

Results: 16週までのPASI、IGAの推移

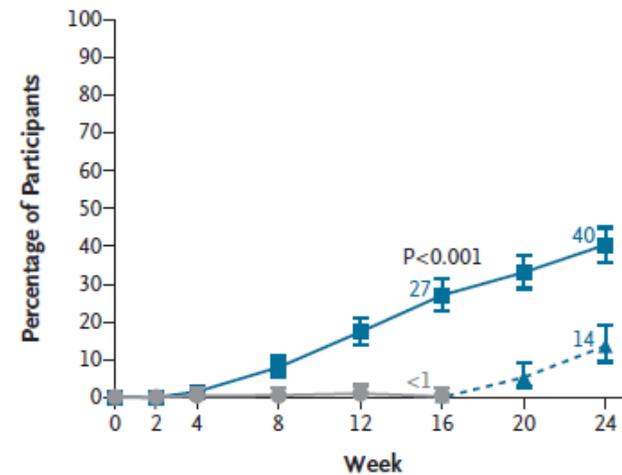
A PASI 75 Response



B PASI 90 Response



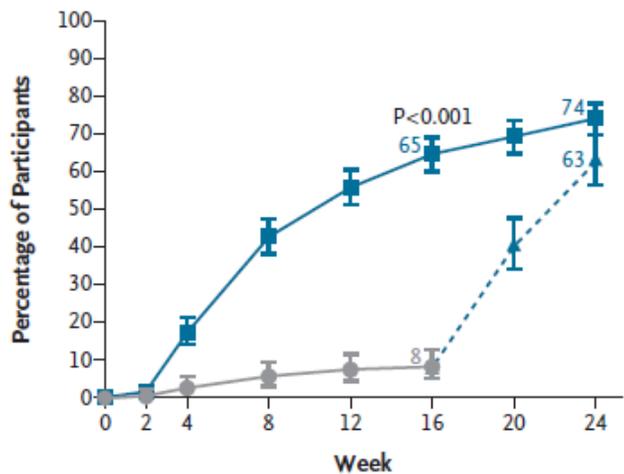
C PASI 100 Response



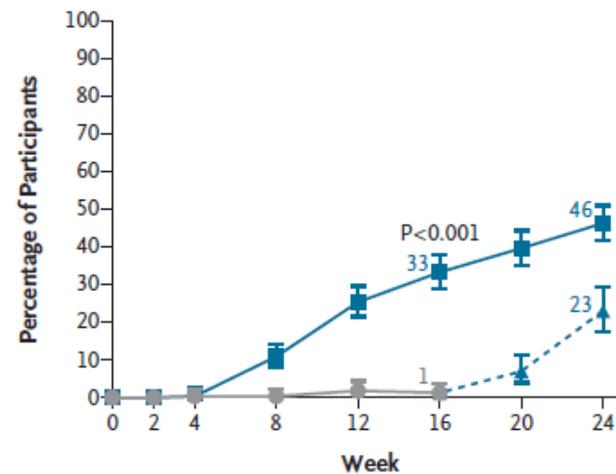
Icotrokinra群

Placebo群

D IGA 0/1 Response



E IGA Score of 0



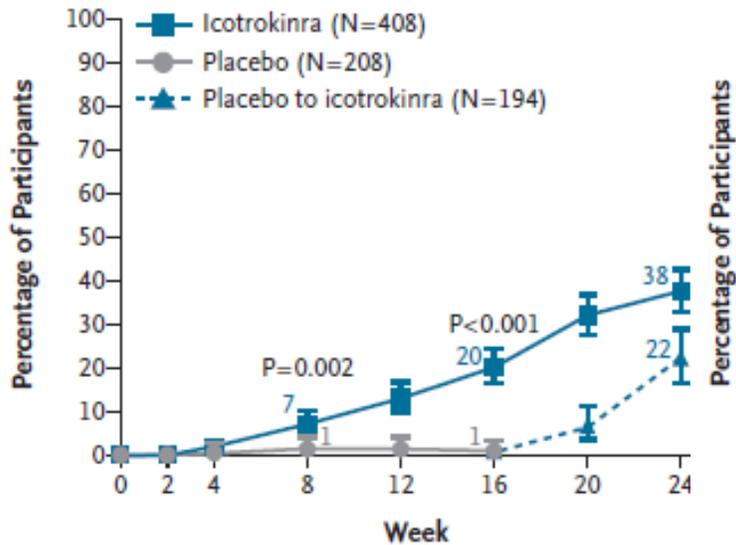
Icotrokinra群

Placebo群

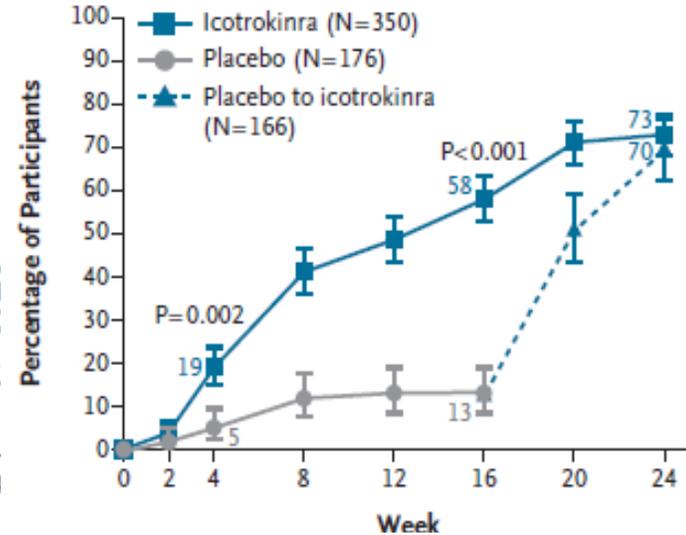
Icotrokinra群は16週までPASI 75/90/100 response、IGA0/1 response、IGA0の患者の割合に関してPlacebo群よりも有意に多かった

Results: 16週までのPROの推移

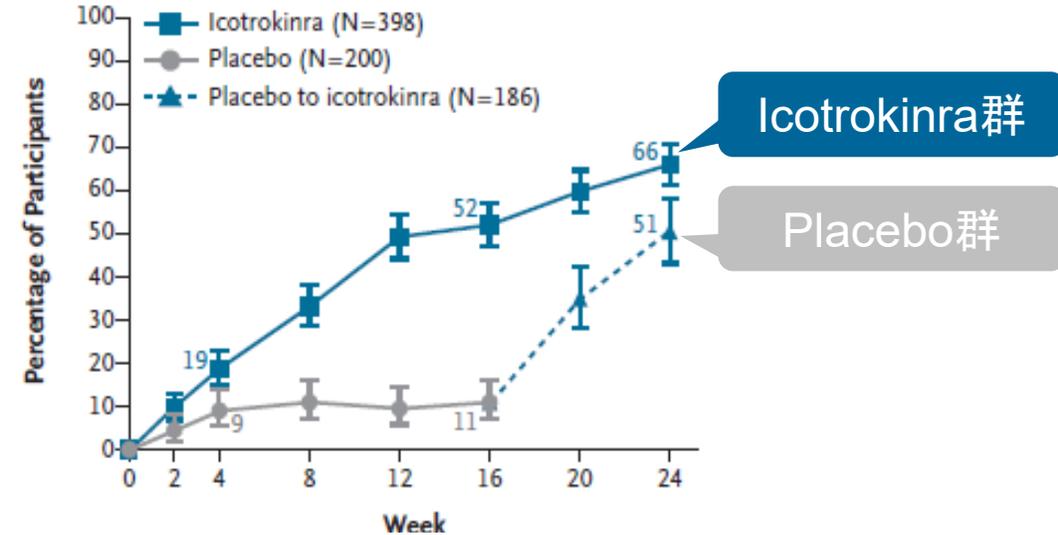
PSSD symptom scoreが0の患者の割合



PSSD Itch scoreが臨床的意義のある改善を認める患者の割合



DLQI scoreが0あるいは1の患者の割合



Ictrokinra群は16週まで上記の3つのPROの指標すべてに関してPlacebo群より有意に高かった

Results: 有害事象

Variable	Icotrokinra, Weeks 0–16 (N=456)	Placebo, Weeks 0–16 (N=228)	Placebo to Icotrokinra, Weeks 16–24 (N=213)*	Icotrokinra, Weeks 0–24 (N=456)
Mean duration of follow-up — wk	15.9	15.8	8.2	23.6
Total participant-yr of follow-up	139.2	68.9	33.3	206.3
At least 1 adverse event — no. (%)†	225 (49)	112 (49)	53 (25)	253 (55)
No. per 100 participant-yr (95% CI)‡	234.5 (203.9–265.2)	239.8 (195.4–284.3)	182.4 (133.3–231.6)	199.1 (174.6–223.6)
Most common adverse events (≥5%) — no. (%)				
Nasopharyngitis	31 (7)	15 (7)	5 (2)	37 (8)
Upper respiratory tract infection	30 (7)	16 (7)	6 (3)	34 (7)
Headache	19 (4)	2 (<1)	0	21 (5)
Adverse event leading to discontinuation — no. (%)	6 (1)	1 (<1)	1 (<1)	6 (1)
No. per 100 participant-yr (95% CI)‡	4.3 (1.6–9.4)	1.5 (0.0–8.1)	3.0 (0.1–16.8)	2.9 (1.1–6.4)
Serious adverse event — no. (%)	6 (1)§	6 (3)§	1 (<1)¶	11 (2)¶
No. per 100 participant-yr (95% CI)‡	4.3 (1.6–9.4)	8.8 (3.2–19.2)	3.0 (0.1–16.8)	5.4 (2.7–9.6)
Gastrointestinal adverse event — no. (%)	26 (6)	13 (6)	1 (<1)	34 (7)
No. per 100 participant-yr (95% CI)‡	19.4 (12.7–28.5)	19.6 (10.5–33.6)	3.0 (0.1–16.8)	17.3 (12.0–24.2)
Infection — no. (%)†	107 (23)	51 (22)	21 (10)	131 (29)
No. per 100 participant-yr (95% CI)‡	89.2 (72.3–106.2)	85.5 (62.0–109.0)	66.3 (38.0–94.7)	77.6 (64.3–90.9)
Serious infection — no. (%)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
No. per 100 participant-yr (95% CI)‡	0.7 (0.0–4.0)	0.0 (0.0–4.4)	0.0 (0.0–9.0)	0.5 (0.0–2.7)
Cancer — no. (%)	2 (<1)	0	0	2 (<1)
No. per 100 participant-yr (95% CI)‡	1.4 (0.2–5.2)	0.0 (0.0–4.4)	0.0 (0.0–9.0)	1.0 (0.1–3.5)
Active tuberculosis — no. (%)	0	0	0	0

Icotrokinra群でも有害事象は大きく変化なし

Discussion

- IL-23受容体阻害経口ペプチドであるIcotrokinraが中等症~重症の尋常性乾癬に有効
- 経口療法は生物学的製剤の注射よりも利点はあるが、尋常性乾癬においてこれまでの経口治療は生物学的製剤よりも有効性が低かった
- Icotrokinraは生物学的製剤と同等の標的特異性で同等の臨床効果をもつ初めての経口ペプチド

Limitation

- 非応答データの補完により欠損データに対処した。この手法は標準誤差を過小評価し、群間差の推定に影響を与える可能性がある
- 本試験では、IL-23を標的とする生物学的製剤による過去の治療失敗歴または関連有害事象を有する者を除外したため、選択バイアスが生じる可能性がある
- Placebo群は16週目にPlaceboからicotrokinraへ移行することを臨床試験参加者は認識しており、16週目以降Placebo群が急速に効果を発現した可能性がある