

QUASAR study, ASTRO studyより考える UC治療におけるGuselkumabの勘所

酒見 亮介^{1) 2)}

1) さけみ内科・内視鏡IBDクリニック 2) 戸畑共立病院消化器病センター

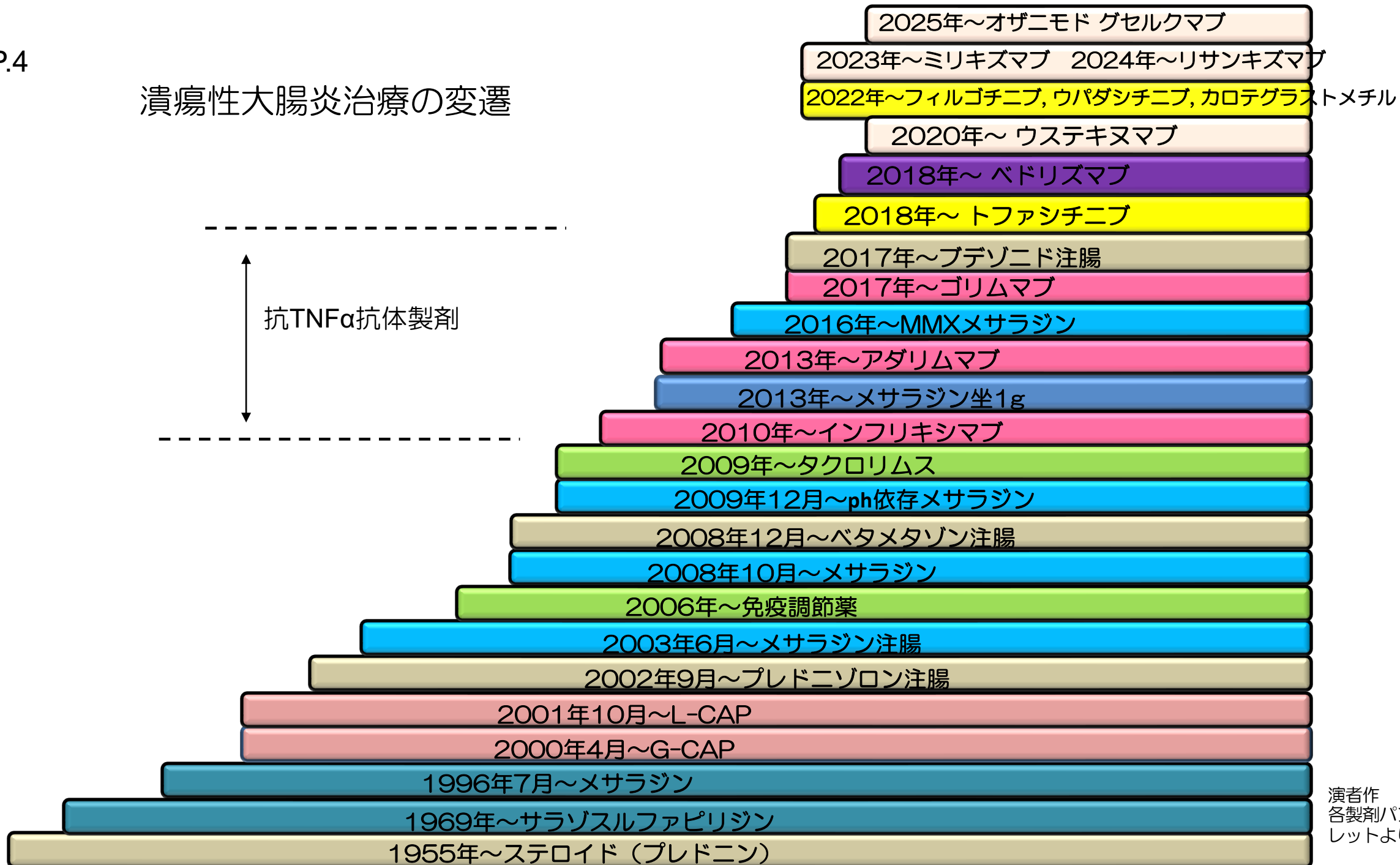
< Today's agenda >

- IL-23と炎症性腸疾患の病態について
- Guselkumabの国際共同第3相臨床試験の結果（QUASAR, ASTRO）
- Guselkumabを用いて寛解維持されている難治性潰瘍性大腸炎の一例

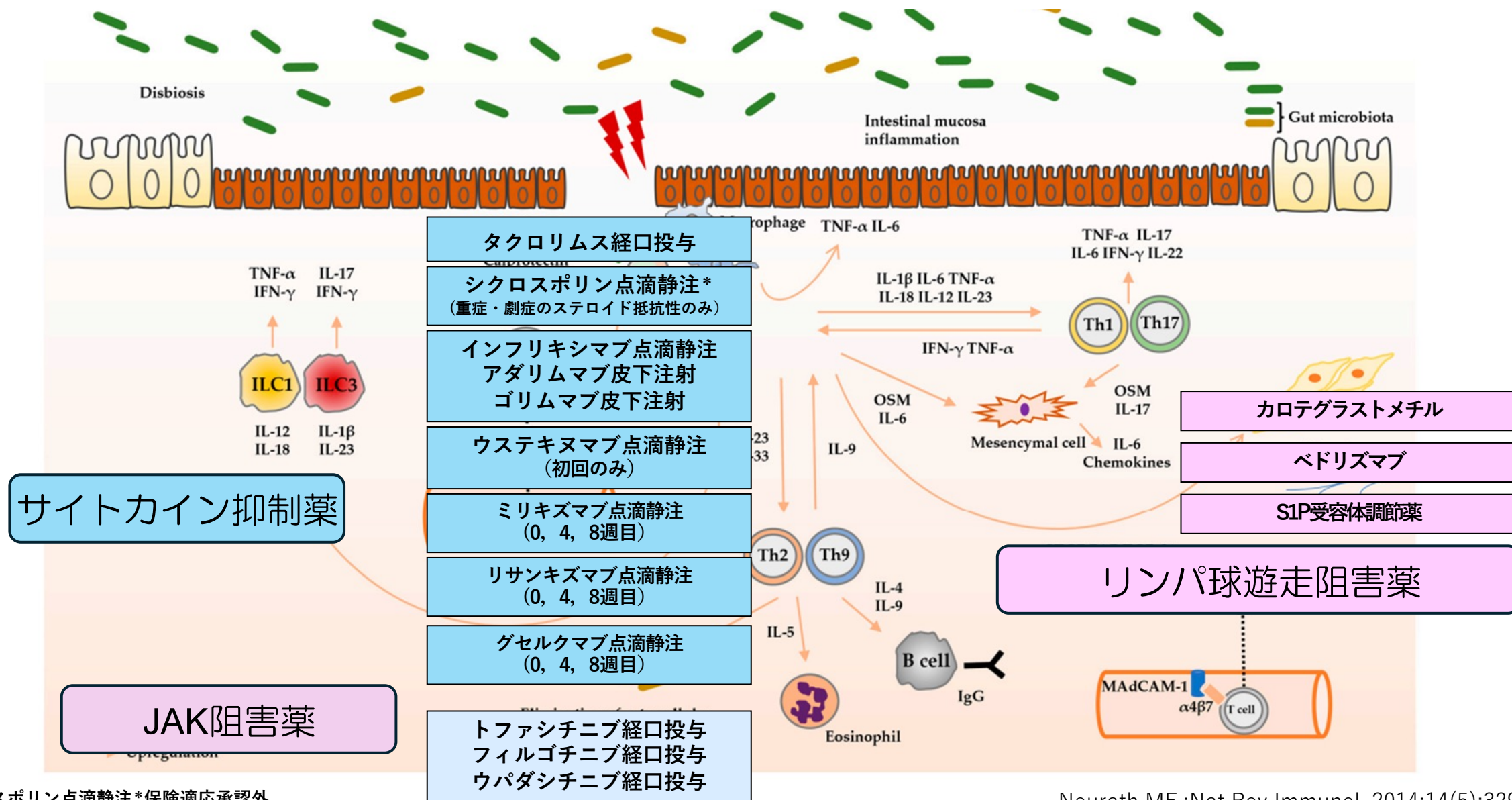
< Today's agenda >

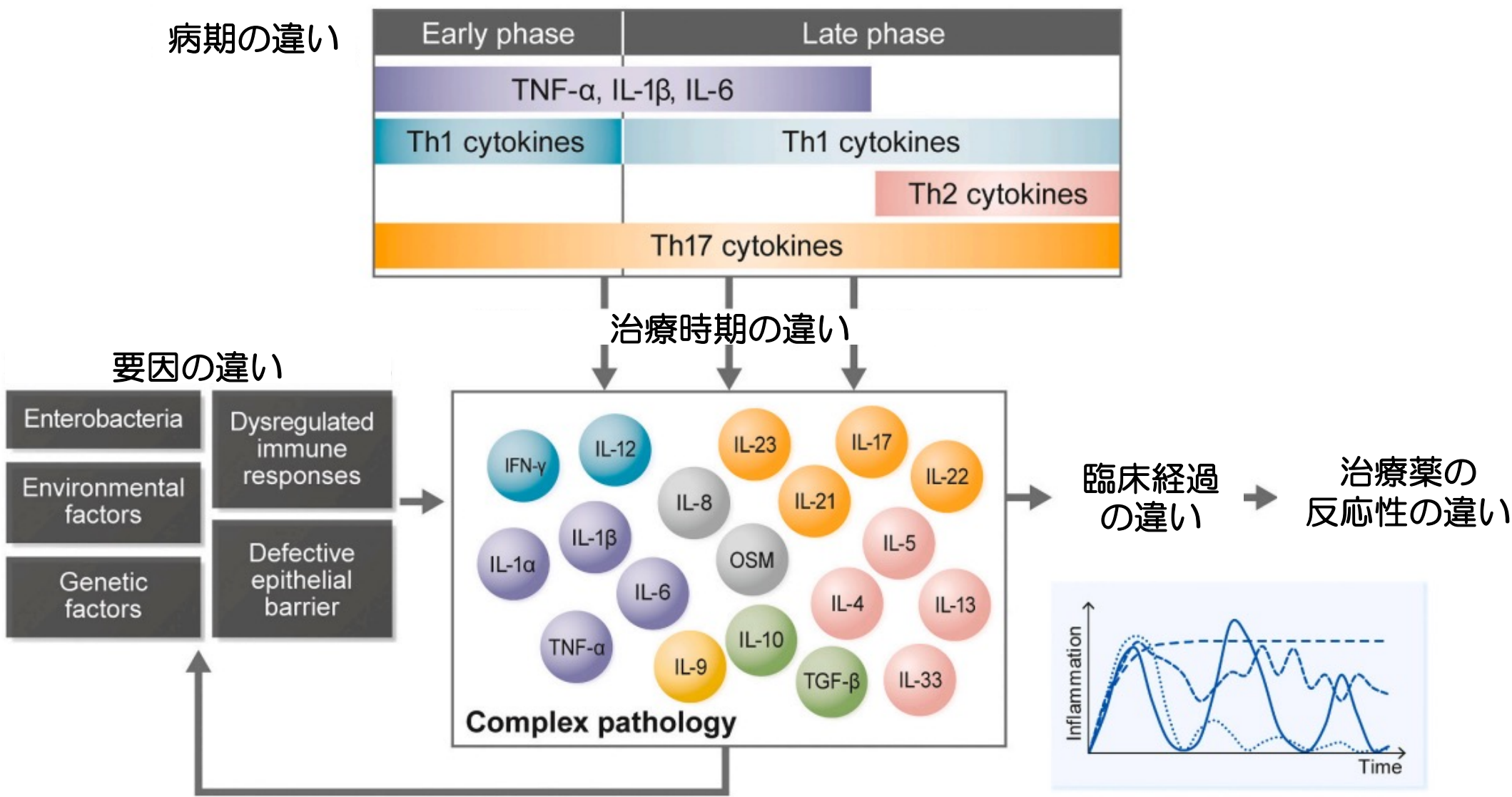
- IL-23と炎症性腸疾患の病態について
- Guselkumabの国際共同第3相臨床試験の結果（QUASAR, ASTRO）
- Guselkumabを用いて寛解維持されている難治性潰瘍性大腸炎の一例

潰瘍性大腸炎治療の変遷



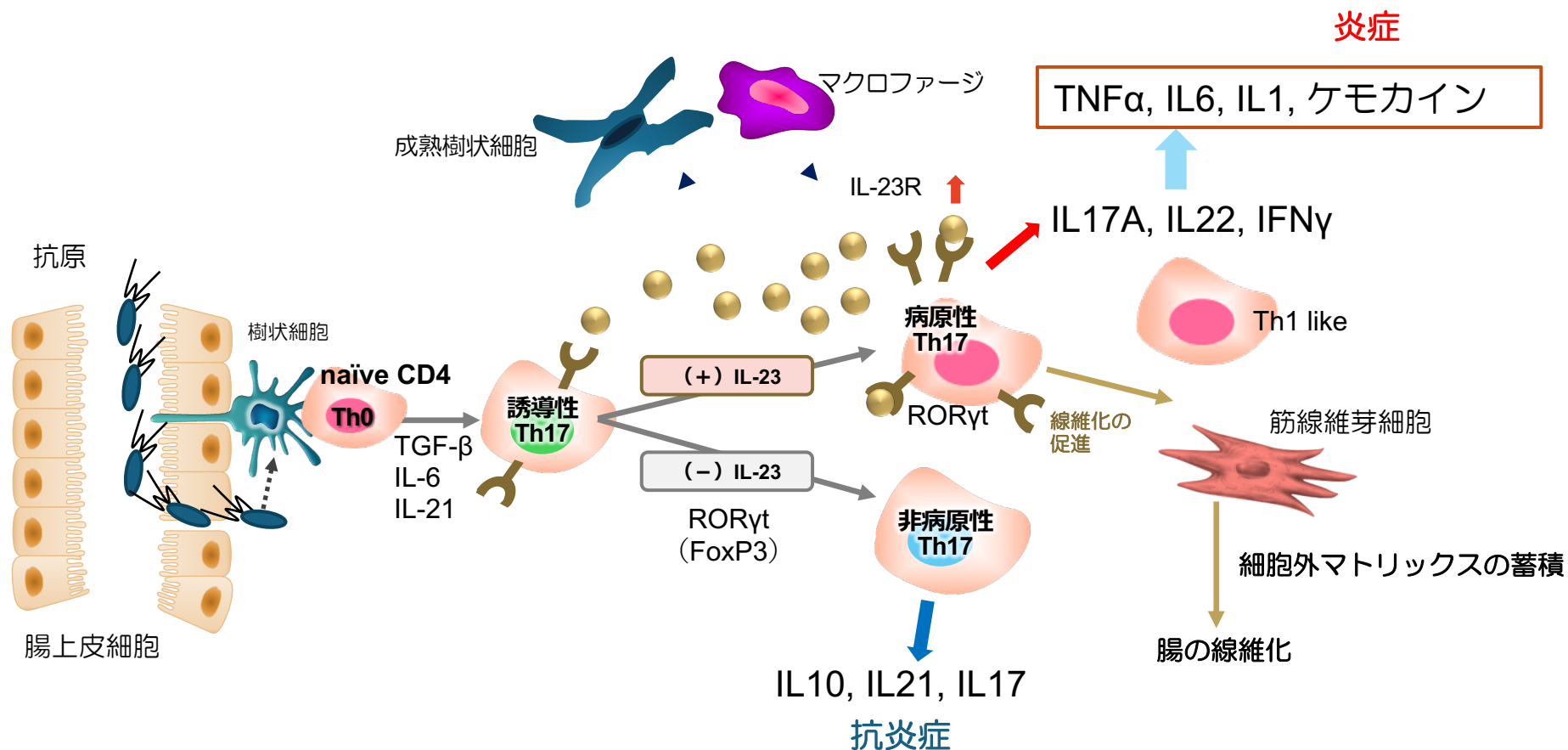
The role of cytokines that contribute to the pathophysiology of UC



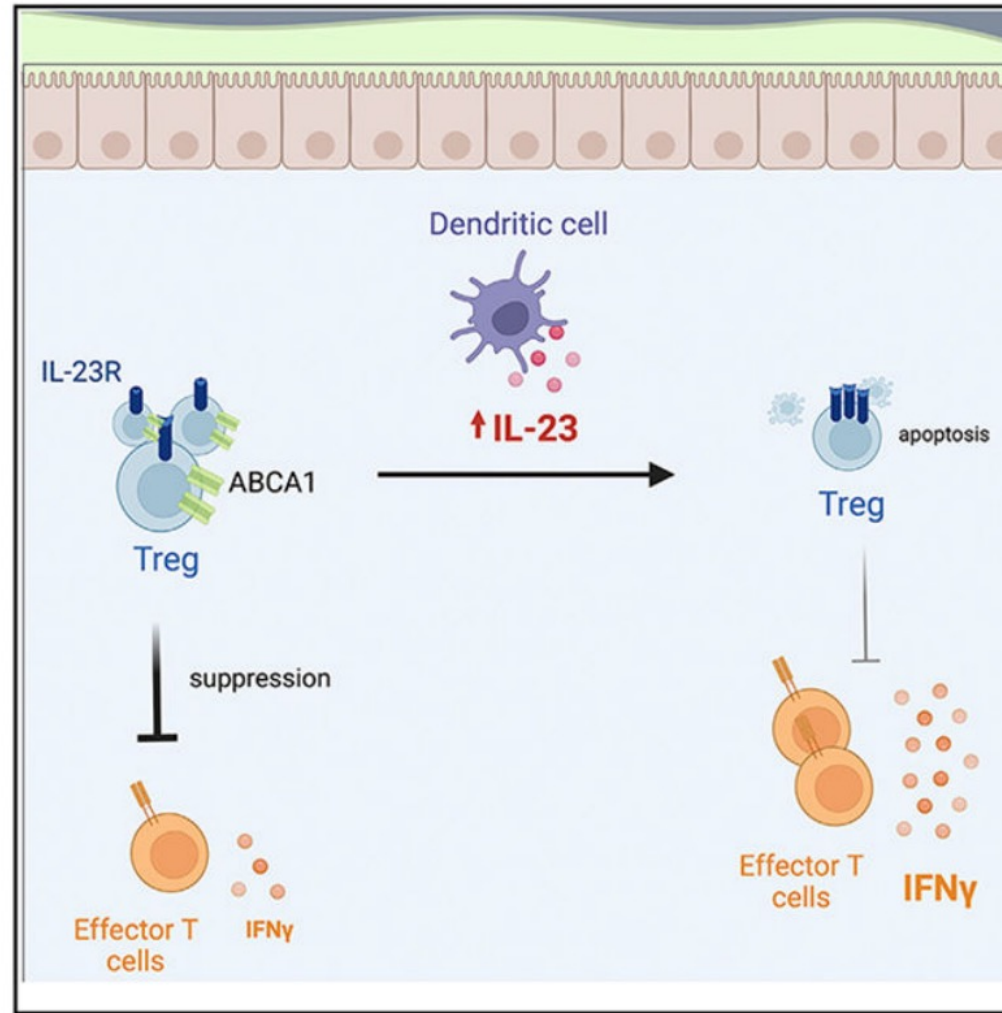


IL-23と炎症性腸疾患の関係

IL-23はTh17の産生を促進し、炎症性サイトカイン、筋線維芽細胞の放出を引き起こすことで炎症性腸疾患を悪化させる¹⁻⁵⁾。

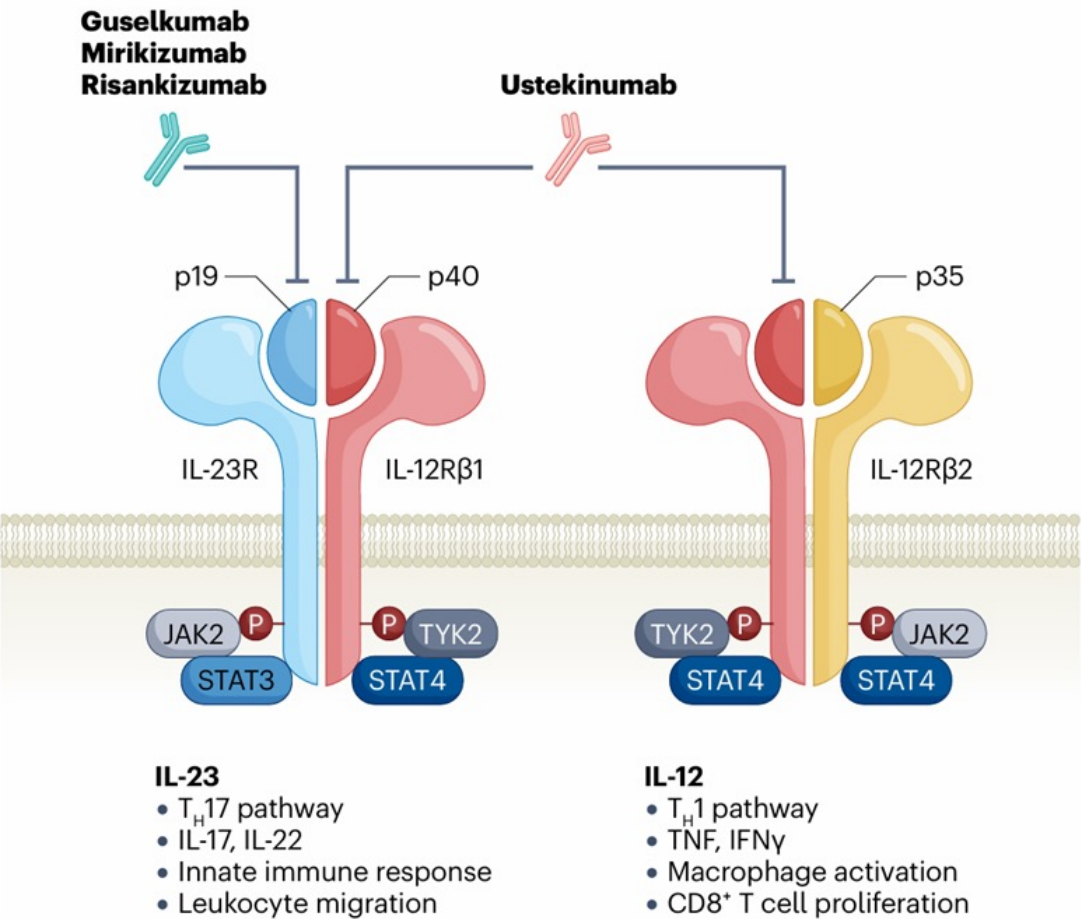


Interleukin-23 receptor signaling impairs the stability and function of colonic regulatory T cell



the cytokine interleukin-23 specifically negatively regulates suppressive function and survival of intestinal regulatory T cells in mice.

Are all the IL-23 blockers the same in inflammatory bowel disease?



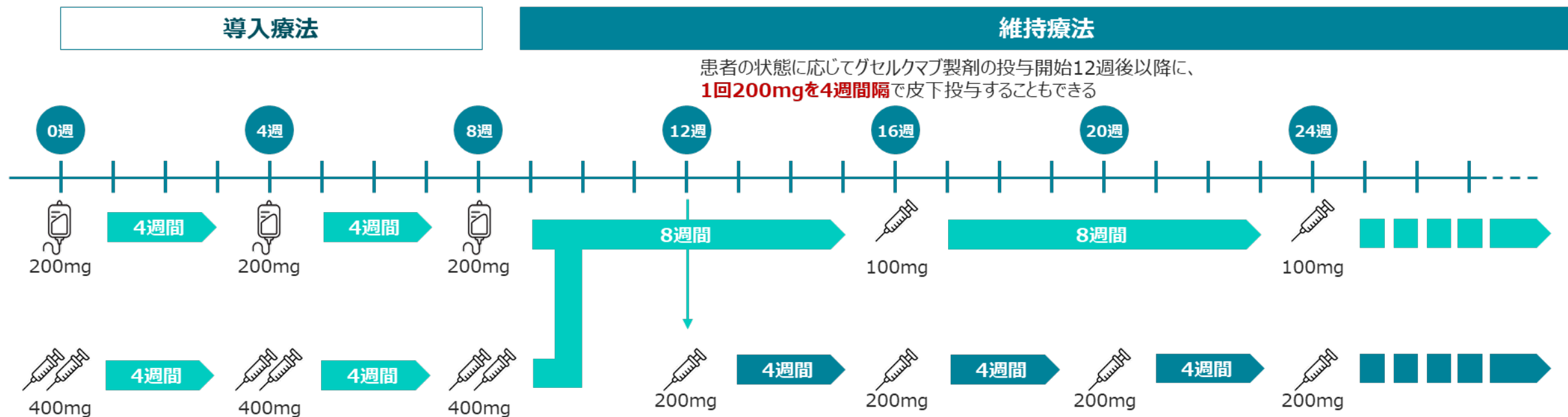
トレムフィア スキリージ オンボー ステラール

Supplementary Table 1				
	Guselkumab	Risankizumab	Mirikizumab	Ustekinumab
Selectivity	IL23	IL23	IL23	IL12 and IL23
Binding affinity KD (pM)	3.6 pM	3.1 pM	21 pM	106 pM
t1/2	Mean clearance 0.479 L/day. Mean half-life 18 days.	Mean clearance 0.30 L/day. Mean half-life 21 days.	Mean clearance 0.0229 L/hr. Mean half-life 9.3 days.	Mean clearance 2.34 mL/day/kg. Mean half-life 21 days.
Immunogenicity	5% ADA and nAb (up to 52 weeks of treatment).	3% ADA and nAb (up to 64 weeks).	23% ADA and nAb (up to 12 months).	3% ADA and nAb (up to 44 weeks).
Route of administration	SC IV → SC SC → SC currently being investigated for IBD	IV → SC	IV → SC	IV
Isotype	IgG1	IgG1	IgG4	IgG1κ
Fc domain	Native/wild type	Mutated	Mutated	Native/wild type

< Today's agenda >

- IL-23と炎症性腸疾患の病態について
- Guselkumabの国際共同第3相臨床試験の結果（QUASAR, ASTRO）
- Guselkumabを用いて寛解維持されている難治性潰瘍性大腸炎の一例

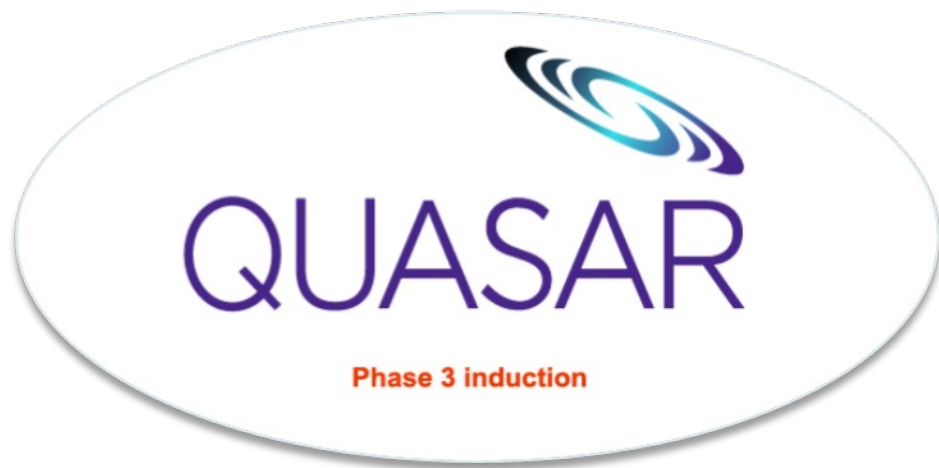
<トレムフィアの投与スケジュール>



初めの3回を点滴で投与するか、皮下投与するか選択できる

3回の投与の後は4週毎か8週毎に投与（皮下投与）するかを選択する

＜潰瘍性大腸炎に対するトレムフィアの臨床試験＞



点滴静注での導入による
プラセボとの二重盲検ランダム化比較試験

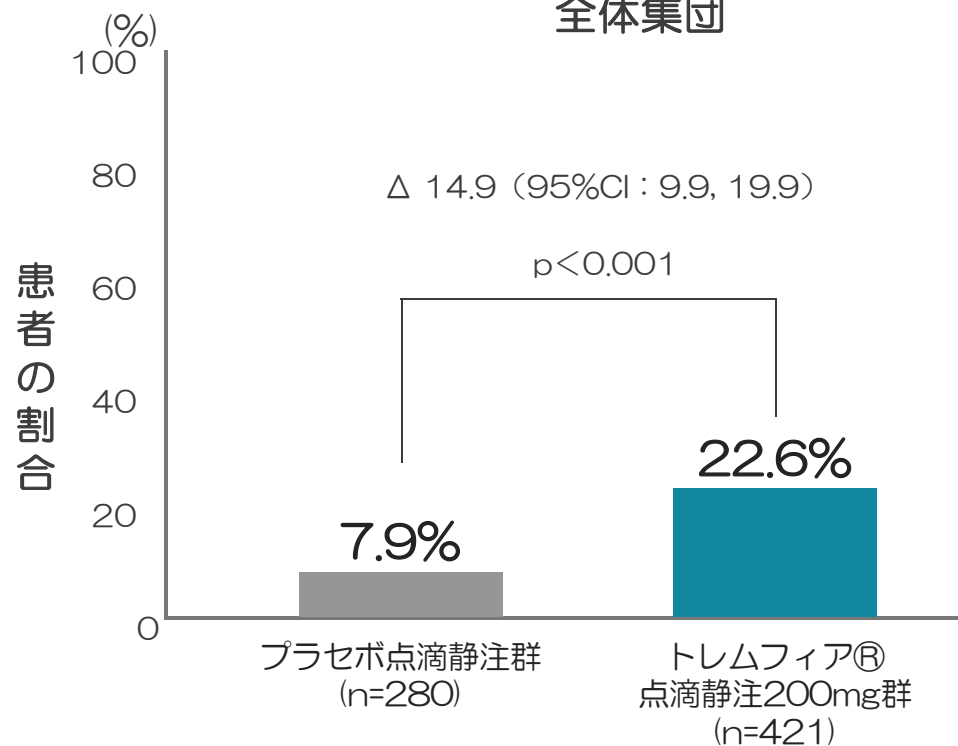


皮下注での導入による
プラセボとの二重盲検ランダム化比較試験

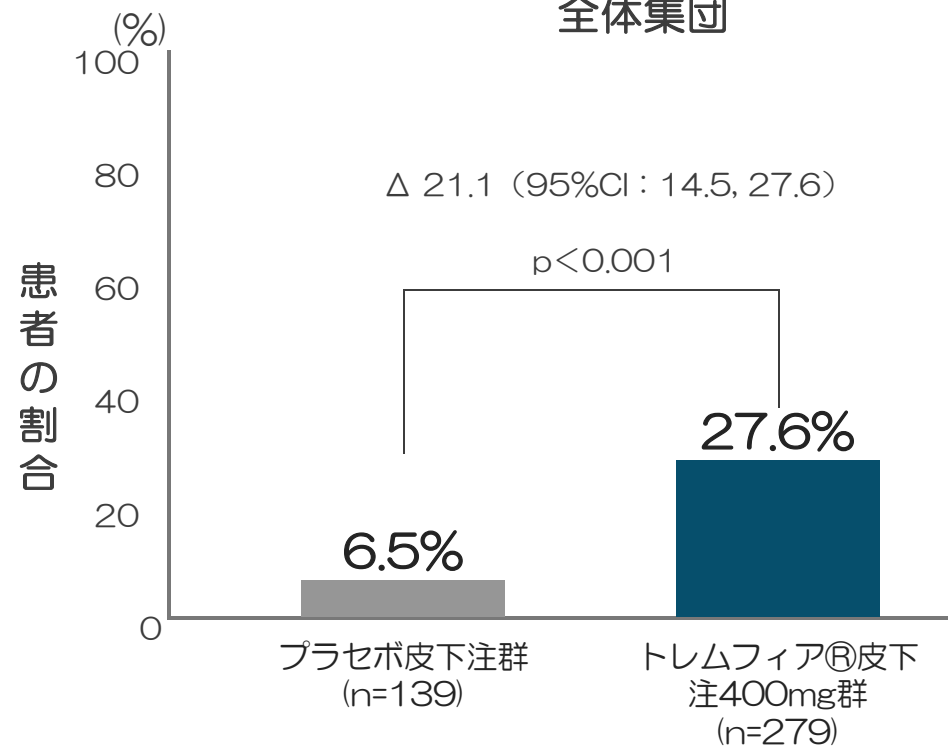
12週時点の臨床的寛解 (Clinical Remission)

QUASAR試験／ASTRO試験 比較

QUASAR試験（寛解導入試験）
全体集団



ASTRO試験
全体集団



<QUASAR study ASTRO studyの12週時有効性比較>

Endpoint	QUASAR (iv induction)	ASTRO (sc induction)
臨床的寛解	22.6%	27.6%
症候的寛解	49.8%	51.3%
臨床的改善	61.4%	65.6%
内視鏡的改善	26.8%	37.3%

12週後のMES0.1達成は+10%

<QUASAR study ASTRO studyの12週時有効性比較>

<AT療法 failure>

Endpoint	QUASAR (iv induction)	ASTRO (sc induction)
臨床的寛解	12.5%	16.1%
症候的寛解	38.5%	41.1%
臨床的改善	51.4%	57.1%
内視鏡的改善	14.9%	24.1%

AT failureにおいて+10%

Symptomatic improvement with intravenous guselkumab induction therapy is observed early in patients with moderately to severely active Ulcerative Colitis: post-hoc analysis of QUASAR

Figure 1. LS mean change from baseline in Mayo SFS (A) and RBS (B) during the first 14 days of IV induction therapy with GUS 200 mg q4w vs placebo in QUASAR.

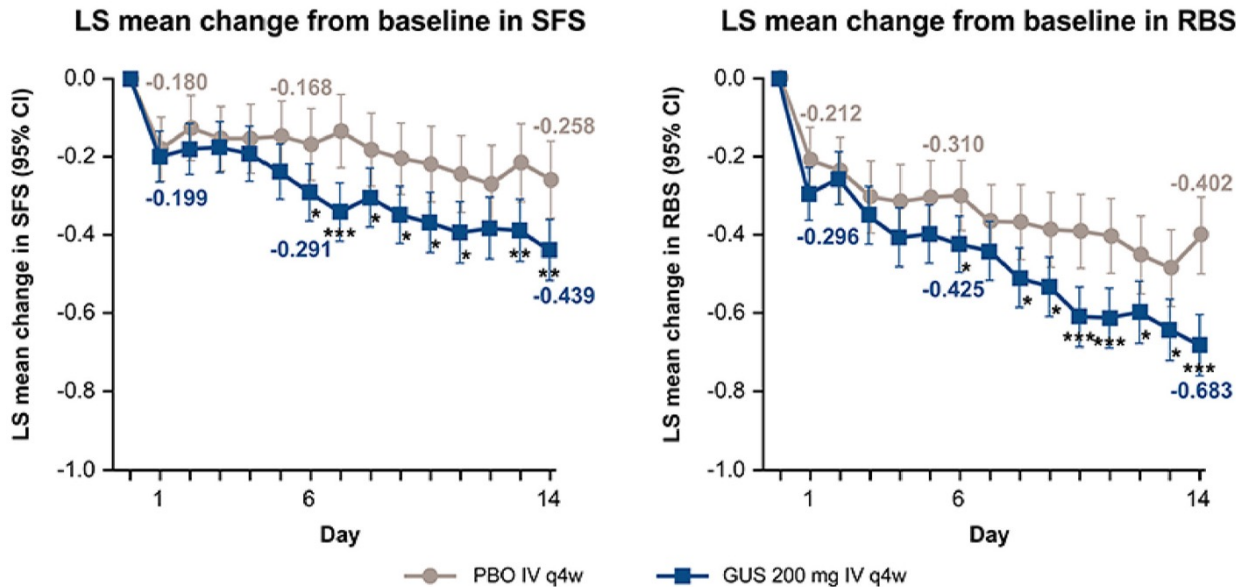
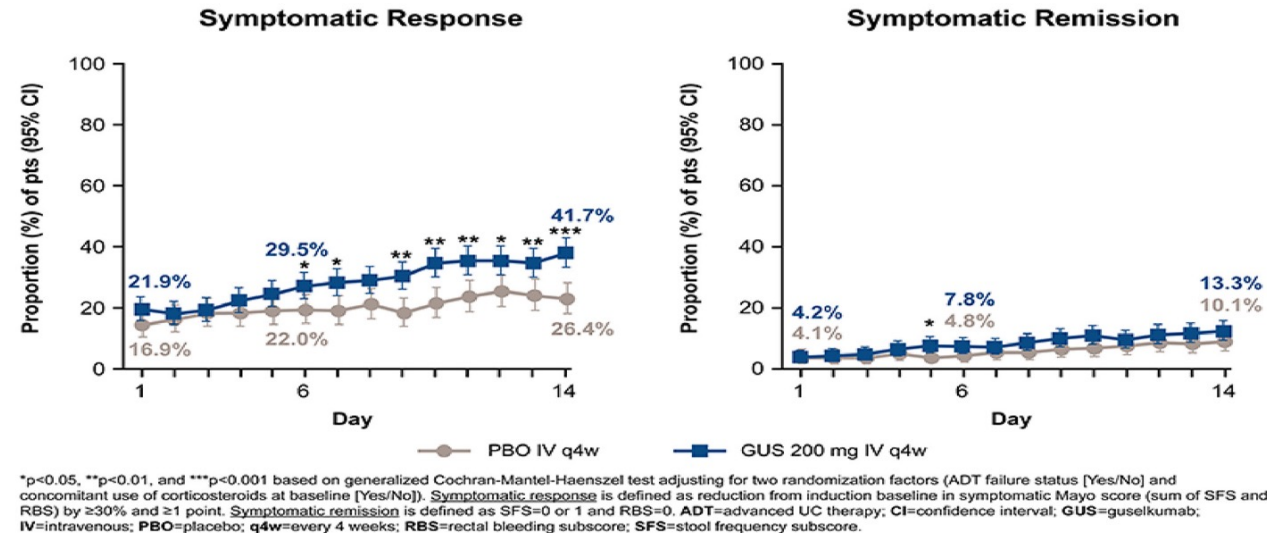


Figure 2. Time course of achieving symptomatic response (A) and symptomatic remission (B) during the first 14 days of IV induction therapy with GUS 200 mg q4w vs PBO in QUASAR.



6日目から排便、血便スコアが有意に改善

<各試験の安全性：導入期12週まで>

		ASTRO試験		QUASAR試験※1	
		プラセボ皮下注群	トレムフィア®皮下注 400mg群	プラセボ点滴静注群	トレムフィア®点滴静注 200mg群
調査症例数		139	279	385	522
平均追跡期間、週		12.2	12.3	12.0	12.2
平均投与回数、回		3.0	3.0	2.9	2.9
死亡に至った有害事象※2、n (%)		1 (0.7%) ・1例：交通事故 (治験薬と関連なし)	0	1 (0.3%) ・1例：自然死、心停止 (治験薬と関連なし)	1 (0.2%) ・1例：急性心筋梗塞 (治験薬との関連多分なし)
発現症例数 (%)		73 (52.5%)	110 (39.4%)	201 (52.2%)	253 (48.5%)
重症度、n (%)	軽度	42 (30.2%)	62 (22.2%)	104 (27.0%)	162 (31.0%)
	中等度	24 (17.3%)	43 (15.4%)	72 (18.7%)	78 (14.9%)
	高度	7 (5.0%)	5 (1.8%)	25 (6.5%)	13 (2.5%)

P.18

QUASAR試験（寛解維持試験）

主要評価項目：44週時点の臨床的寛解（Clinical Remission）

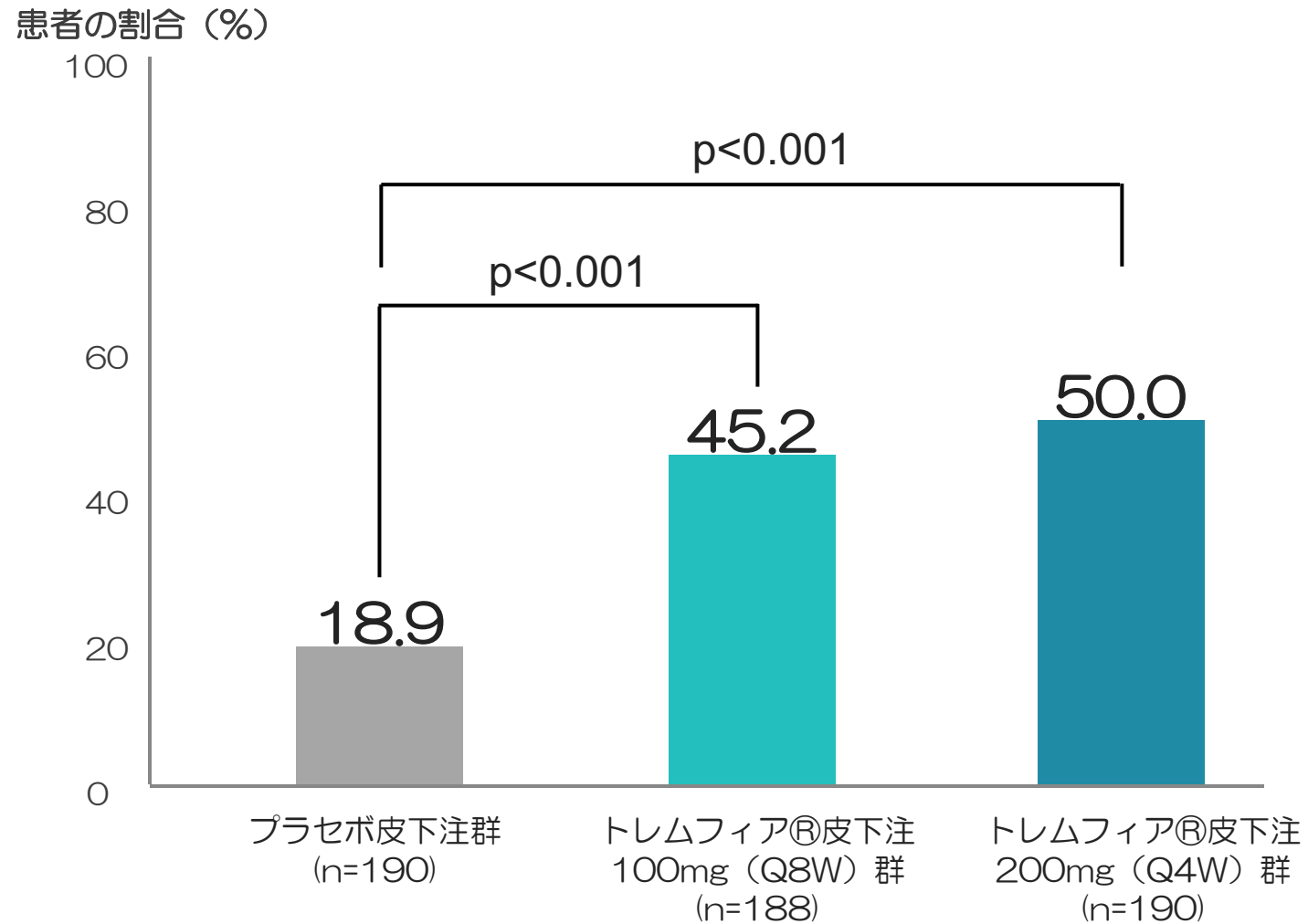


Table. Key efficacy endpoints at maintenance W44 in subgroups of pts from QUASAR defined by extent of UC disease (limited to left side of colon vs extensive) at I-0 and inflammatory burden (serum CRP ≤3 vs >3mg/L) at M-0

	Extent of UC disease						Serum CRP					
	Limited to left side of colon			Extensive			≤3mg/L			>3mg/L		
	GUS withdrawal (PBO) (N=95)	GUS 100mg SC Q8W (N=109)	GUS 200mg SC Q4W (N=107)	GUS withdrawal (PBO) (N=95)	GUS 100mg SC Q8W (N=79)	GUS 200mg SC Q4W (N=83)	GUS withdrawal (PBO) (N=127)	GUS 100mg SC Q8W (N=125)	GUS 200mg SC Q4W (N=134)	GUS withdrawal (PBO) (N=63)	GUS 100mg SC Q8W (N=63)	GUS 200mg SC Q4W (N=56)
Clinical remission	26.3%	42.2%*	40.2%*	11.6%	49.4%‡	62.7%‡	21.3%	52.8%‡	50.7%‡	14.3%	30.2%*	48.2%‡
Maintenance of clinical remission ^a	45.2% (14/31)	56.1% (23/41)	64.1% (25/39)	21.4% (6/28)	68.0%‡ (17/25)	83.3%‡ (25/30)	41.5% (17/41)	63.5%* (33/52)	67.3%* (35/52)	16.7% (3/18)	50.0% (7/14)	88.2%‡ (15/17)
Endoscopic improvement	26.3%	47.7%†	42.1%*	11.6%	51.9%‡	63.9%‡	21.3%	56.8%‡	51.5%‡	14.3%	34.9%*	51.8%‡
HEMI	24.2%	43.1%†	40.2%*	9.5%	44.3%‡	57.8%‡	18.9%	51.2%‡	48.5%‡	12.7%	28.6%*	46.4%‡
Endoscopic remission	22.1%	31.2%	25.2%	8.4%	39.2%‡	44.6%‡	18.1%	40.0%‡	34.3%†	9.5%	23.8%*	32.1%†

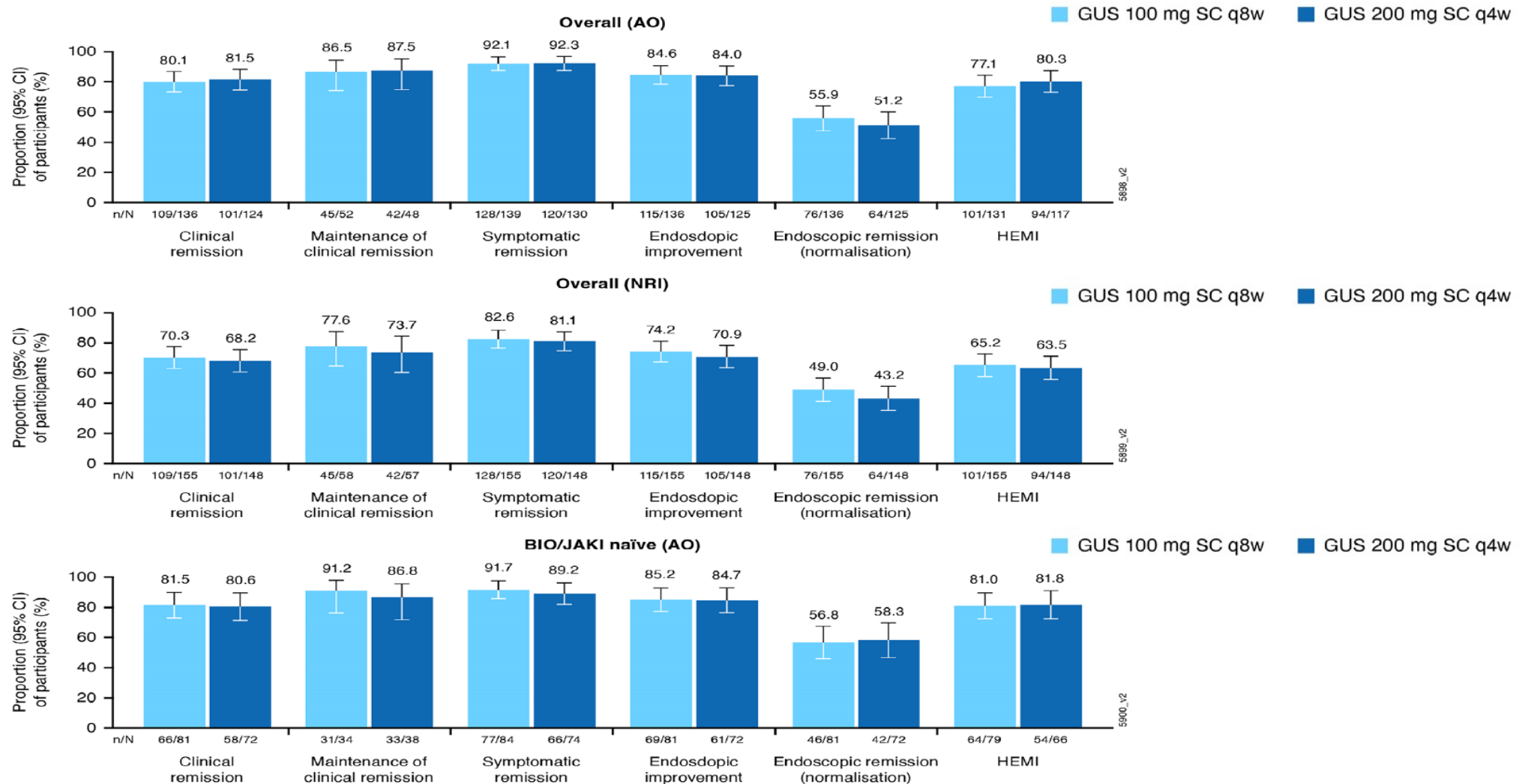
Includes pts with modified Mayo score of 5-9 at induction baseline who achieved clinical response to GUS induction and were re-randomized at maintenance study entry.
*P<0.05, †P<0.01, ‡P<0.001 vs PBO (nominal P values), based on the Cochran-Mantel Haenszel test stratified by clinical remission status at maintenance baseline and induction treatment, except for maintenance of clinical remission where P values were based on Fisher's exact test.
^aDenominator includes only pts with clinical remission at baseline.
Clinical remission is defined as a subscore of 0 or 1 with no friability. Endoscopic improvement is defined as achieving endoscopic improvement. Endoscopic remission is defined as an endoscopy subscore of 0.

全大腸炎: Q4>Q8+10数%

CRP>0.3: Q4>Q8+15%

Efficacy and safety of guselkumab for ulcerative colitis through week 140 of the QUASAR long-term extension study

Figure. Efficacy at LTE Week 140 (LTE GUS-randomised Population)



< Today's agenda >

- IL-23と炎症性腸疾患の病態について
- Guselkumabの国際共同第3相臨床試験の結果（QUASAR, ASTRO）
- Guselkumabを用いて寛解維持されている難治性潰瘍性大腸炎の一例

P.22 <症例>

70歳代

約十数年前に前医にて全大腸炎型潰瘍性大腸炎と診断。
PSL長期使用例、免疫調節薬不耐(肝機能障害)。
レミケードにて寛解維持されていたが、薬剤性皮膚障害によりエンタイビオに変更。
エンタイビオにて長期寛解維持されていたが、薬疹により休薬。
休薬後に再燃を来したため、ステラールを投与。有効性を認めたが投与半年で再燃。
コレチメント（ブデソニド）導入も有効性を認めなかった。

- 便回数：7回/day（urgency +）
- 血便：血便なし
- 腹痛：排便時なし
- 腹部圧痛：なし Ht: 167cm, Wt: 62.5kg



p-Mayo score 5

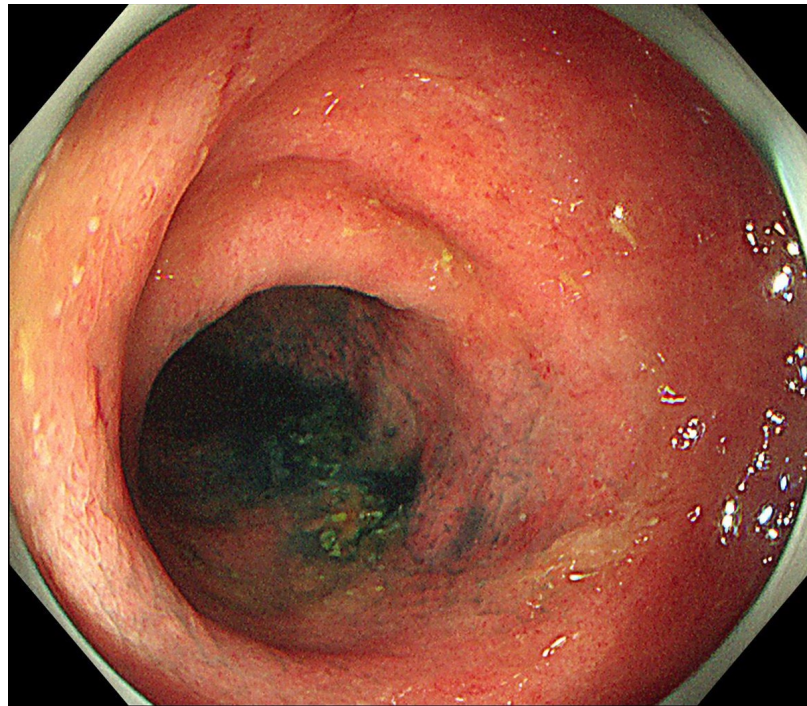
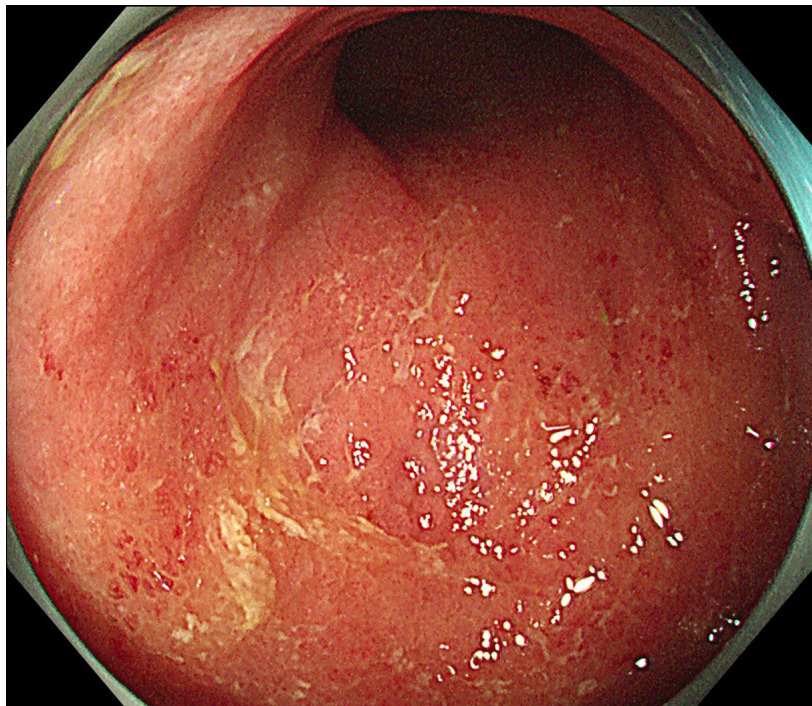
CRP 0.36 mg/dl

Plt 27.8 g/dl

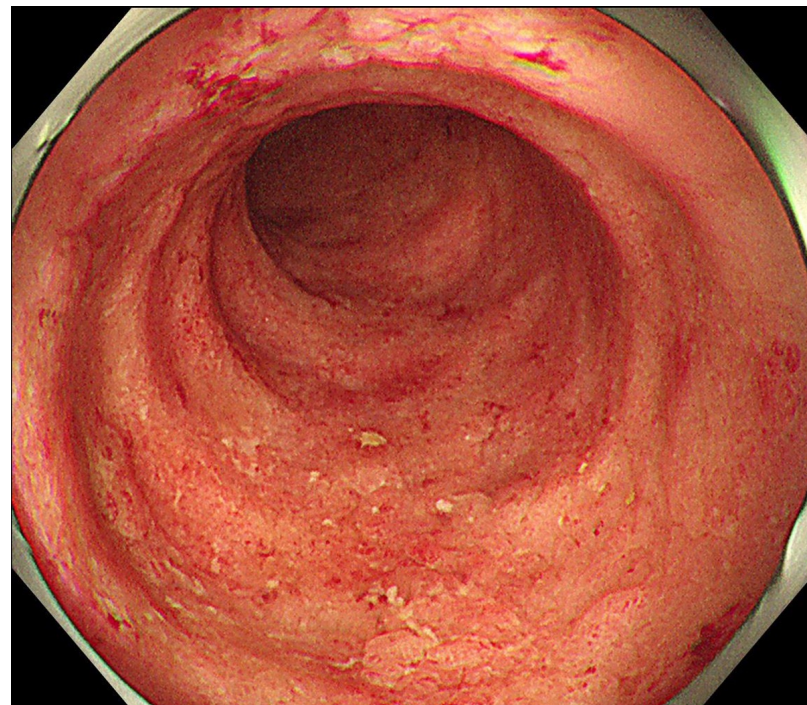
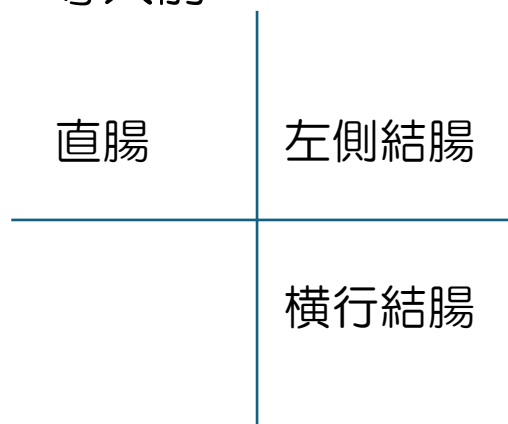
Alb 3.7 g/dl

Hb 13.3 g/dl

P.23

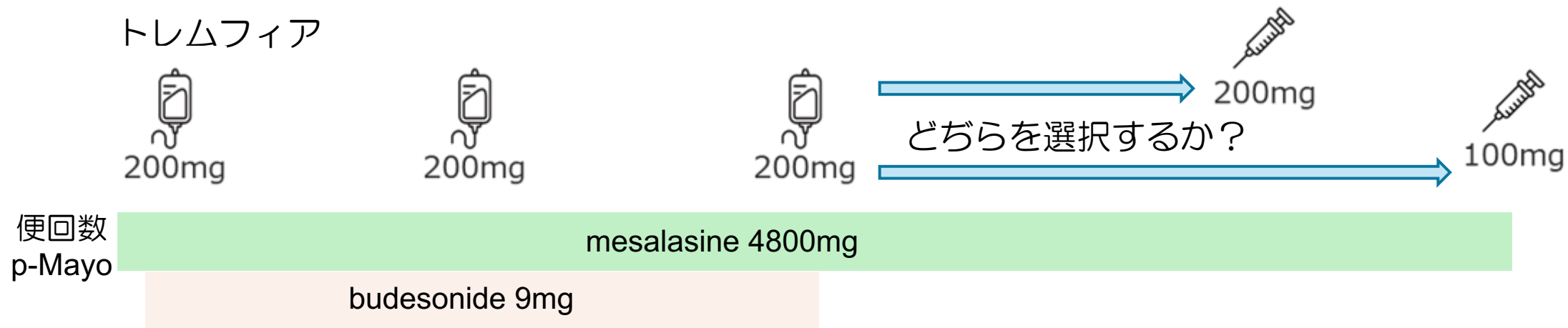


トレムフィア 導入前



P.24

トレムフィア



便回数
p-Mayo

10

CRP 0.36 mg/dl

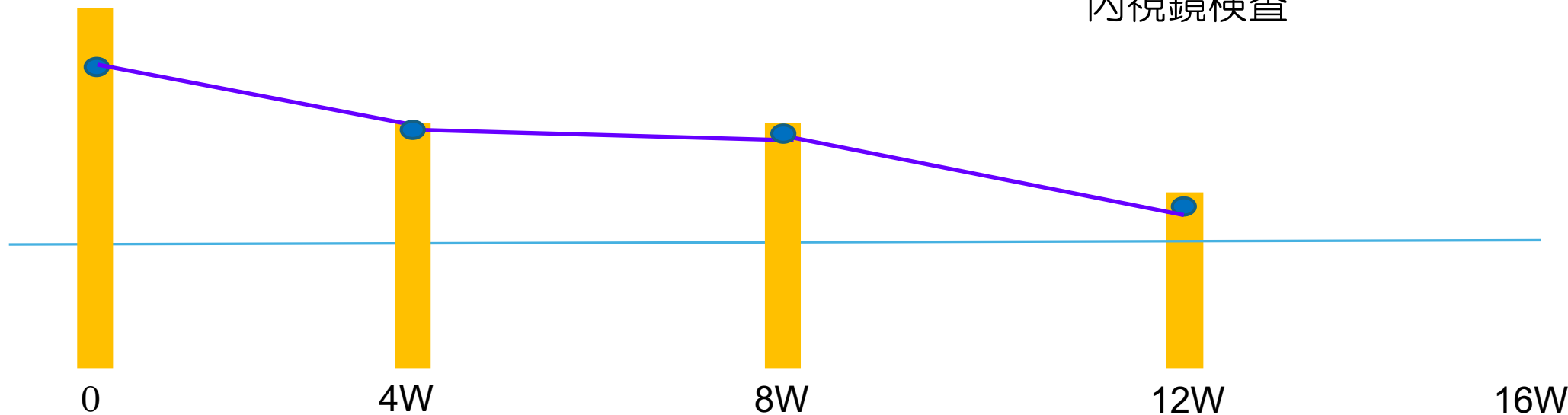
CRP 0.1 mg/dl

CRP 0.0 mg/dl

CRP 0.1 mg/dl

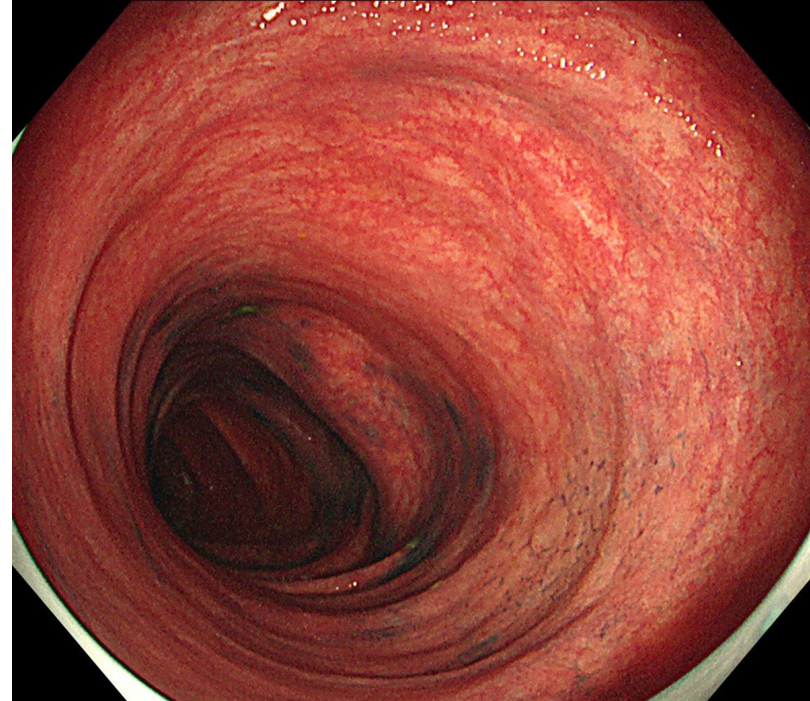
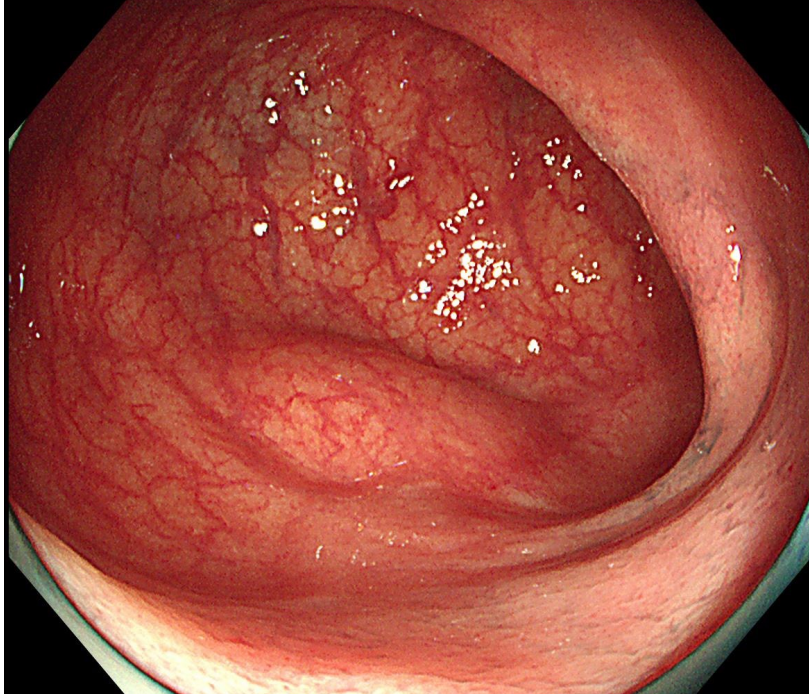
5

内視鏡検査

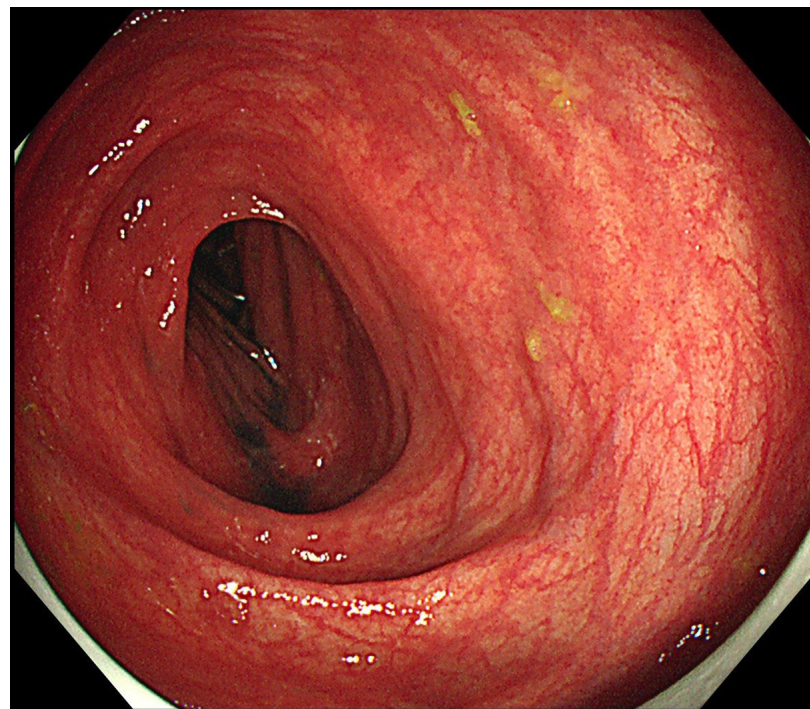
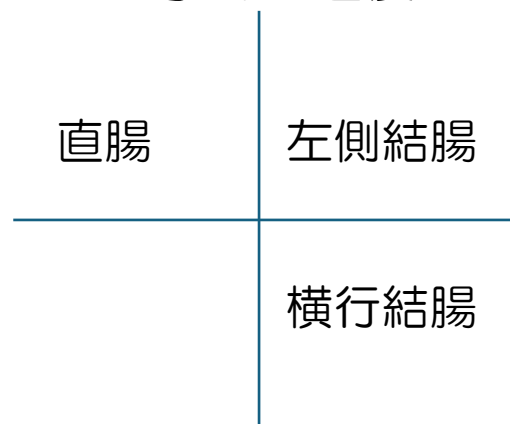


* 紹介した症例は臨床症例の一部であり、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません
副作用無し

P.25



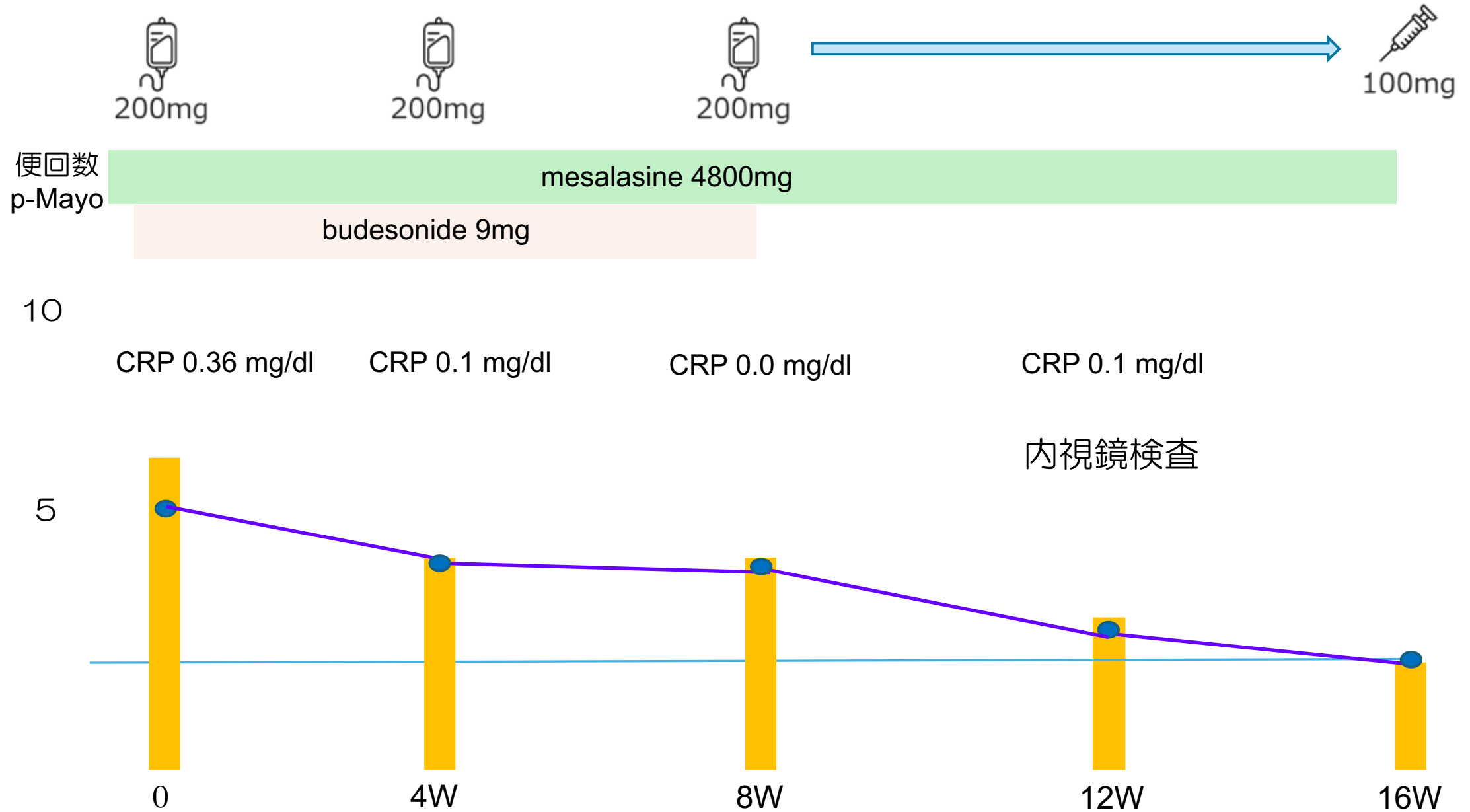
トレムフィア 導入12週後



* 紹介した症例は臨床症例の一部であり、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません
副作用無し

P.26

Guselkumab



* 紹介した症例は臨床症例の一部であり、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません
副作用無し

<まとめ>

- 難治性UCに対してIL-23を制御することは多面的にUC病態の改善に寄与する可能性がある。
- QUASARおよびASTRO studyの結果から難治性UCに対する高い有効性が示され、AT failure群では内視鏡的改善に対してiv製剤よりもsc製剤が有用な可能性が示唆された。
- 全大腸炎型、寛解導入療法後のCRP高値(CRP>0.3mg/dl)では200mgQ4での維持治療が100mgQ8よりも良好な維持効果を示す可能性が示された。