



# 潰瘍性大腸炎における Dual-acting を有する IL-23p19 サブユニット阻害薬グセルクマブの治療成績と臨床的位置づけ

藤井俊光<sup>1)</sup> / 佐々木絢子<sup>2)</sup> / 百瀬 敦<sup>3)</sup> / 久松理一<sup>4)</sup>

## ● 抄録

潰瘍性大腸炎 (UC) は再燃寛解を繰り返し QOL と長期予後に影響する。近年は内視鏡的寛解・組織学的寛解を目標とする Treat to Target (T2T) 戦略が提唱され、生物学的製剤や JAK 阻害薬などの advanced therapy (ADT) が導入されたが、依然として一定割合で治療改善が得られない。グセルクマブは IL-23 p19 に高親和性で結合する完全ヒト型抗体で、IL-23 中和に加え CD64 陽性骨髄系細胞上の Fc  $\gamma$  受容体 I を介して炎症局所の IL-23 を捕捉する dual-acting が特徴である。本稿では国際共同第 II b/ III 相 QUASAR 試験を中心に有効性・安全性を概説する。導入期 12 週時点では臨床的寛解率がプラセボ 8% に対しグセルクマブ 200 mg 静注 23% と有意に高く、内視鏡的・組織学的指標や炎症バイオマーカーも改善した。維持期 44 週時点でも臨床的寛解率は 200 mg 皮下 4 週毎 50%、100 mg 皮下 8 週毎 45% でプラセボ 19% を上回り、内視鏡的・組織学的アウトカムでも一貫した効果を示した。日本人サブグループでも同様の傾向が確認された。安全性は導入・維持ともにプラセボと概ね同様であり、T2T 達成に資する新規作用機序の選択肢として UC 治療における位置づけが期待される。

キーワード：潰瘍性大腸炎，グセルクマブ，IL-23 p19 抗体，QUASAR 試験，Treat to Target

## 潰瘍性大腸炎の治療の現状とグセルクマブ

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) は、消化管で慢性的な炎症が起こる原因不明の炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) であり、大腸粘膜を直腸から連続性、びまん性に侵し、びらんや潰瘍を形成する<sup>1)~3)</sup>。代表的な症状として、長引く下痢や腹痛、直腸出血、便意切迫や疲労を伴い、再燃と寛解を繰り返すため、患者の QOL が長期にわたり損なわれる<sup>1)4)</sup>。青年後期および成人初期に診断されることが多いが、近年は高齢発症者の UC が

増加していることが報告されており、いずれの年齢層でも発症する可能性があることに注意が必要である<sup>5)6)</sup>。

UC の薬物療法は長らく 5- アミノサリチル酸 (5-ASA) とステロイドが中心であり、これらの薬剤を使用することで、患者の臨床症状の改善を目指してきた。しかし、難治性進行性の疾患である特徴を考慮して、短期的な症状の改善に加えて長期的なアウトカム改善の重要性に対する認識が高まっており、「UC 患者が生涯通常的生活を送れる」というゴールの達成を目指した治療戦略の必要性が提唱さ

1) 東京科学大学大学院医歯学総合研究科 消化器連携医療学

2) ヤンセンファーマ株式会社 メディカルアフェアーズ本部 イムノロジー部 イムノロジーグループ

3) ヤンセンファーマ株式会社 研究開発本部 クリニカルサイエンス統括部 臨床開発部 免疫疾患領域

4) 杏林大学医学部 消化器内科学

責任著者連絡先：杏林大学医学部 消化器内科学 久松理一 (〒181-8611 東京都三鷹市新川 6 丁目 20-2)

Tel : 0422-47-5511 E-mail : thisamatsu@ks.kyorin-u.ac.jp

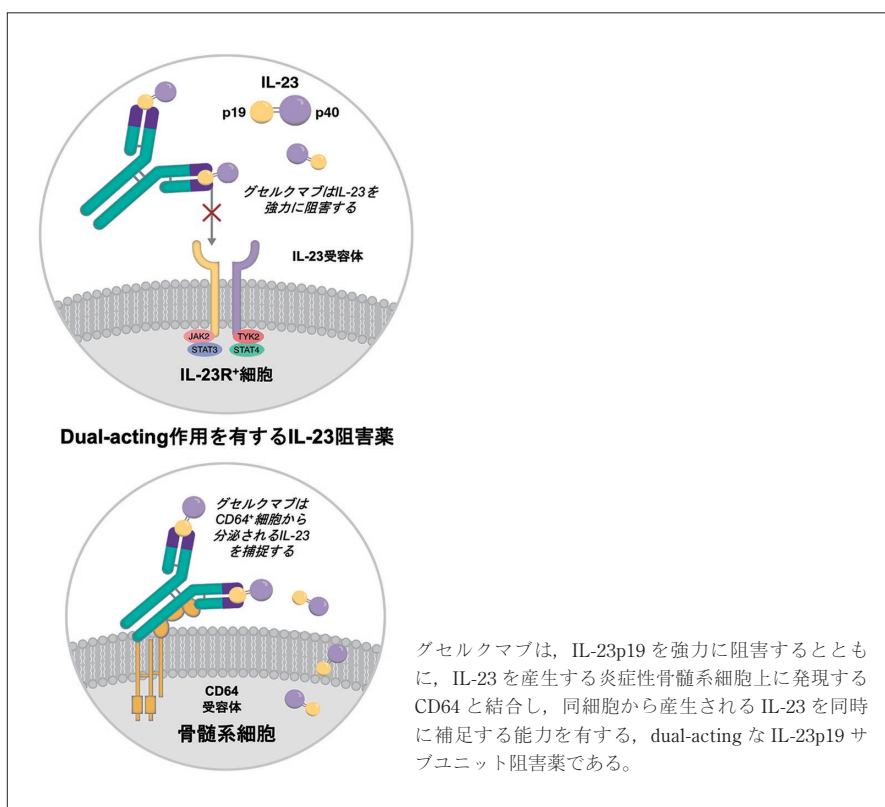


図1 グセルクマブの薬理作用

れ始めている。こうした背景を元に、他の慢性疾患と同様に UC でも注目され始めているのが、長期予後の改善のために具体的な目標設定を設定する“Treat to Target”という考え方である<sup>7)</sup>。具体的な目標設定とは、糖尿病であれば HbA1c、高血圧症であれば血圧の目標値などが該当する。UC においては、内視鏡的寛解やその先にある組織学的寛解を達成することで、長期予後が改善できるというエビデンスが蓄積されてきていることから<sup>8)9)</sup>、これらの指標が Target になりうるのではないかと考えられ始めている。

近年、生物学的製剤や Janus kinase (JAK) 阻害剤等の advanced therapy (ADT) の開発が進んでおり、難治性 UC でも治療の選択肢が増えてきている。しかし、このような治療の進歩にも関わらず、依然として UC 患者の 1/3 は、ADT で治療反応が認められないことが課題となっている<sup>10)</sup>。更に、寛解が認められた患者においても、10% は効果が減弱することが報告されており<sup>11)12)</sup>、全ての患者に対して Treat to Target を実現していくために、異なる作用機序を有する新たな薬剤の開発が期待されている。

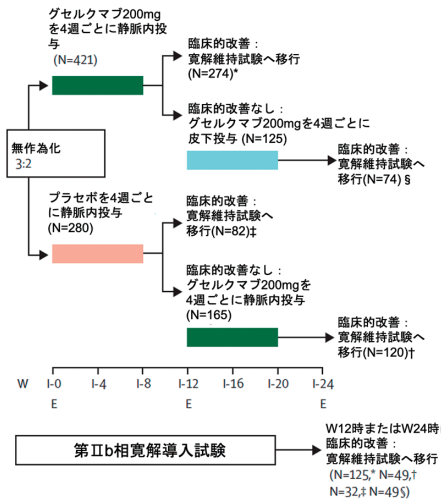
グセルクマブは、サイトカインのヒト IL-23 の p19 サブユニットと高い親和性および特異性で結合する完全ヒト型免疫グロブリン GI  $\lambda$  モノクローナル抗体である。グセルクマブは IL-23 活性を中和するだけでなく、炎症組織での IL-23 の主な産生細胞である骨髄系細胞上に発現する免疫グロブリン Fc  $\gamma$  受容体 I (CD64) に結合し、産生された IL-23 を産生細胞の近傍で捕捉する dual-acting を有することが特徴である (図 1)<sup>13)</sup>。本稿では、グセルクマブの有効性および安全性を評価した QUASAR 試験において、海外の症例を含む全体集団および、日本人サブグループにおける結果をそれぞれ概説する。

#### グセルクマブの臨床成績～ QUASAR 試験～

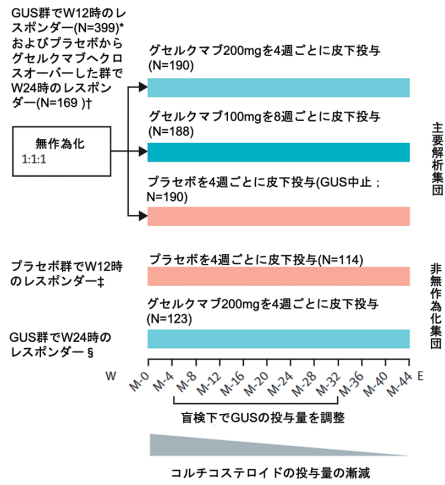
QUASAR 試験 (寛解導入試験および寛解維持試験) は、既存治療や ADT で効果不十分、あるいはこれらの治療に忍容性がない中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした、日本を含む国際共同第 II b/ III 相無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験である<sup>14)</sup>。本試験はグセルクマブの短期的な有効性だけでなく長期的な有効性と安全性を示した重要な試

QUASARプログラム

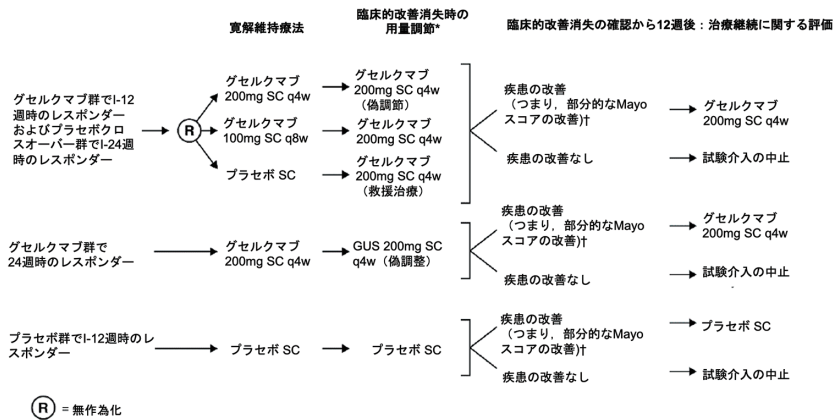
第Ⅲ相寛解導入試験



第Ⅲ相寛解維持試験



寛解維持試験における用量調節



母集団数には、ベースラインの modified Mayo スコアが5～9の患者のみが含まれる。臨床的改善は、盲検化された地域の内視鏡医が割り当てた Mayo 内視鏡サブスコアを用いたインタラクティブウェブレスポンスシステムのデータに基づいている。導入試験から4つの患者群が維持試験に参加した：\*グセルクマブ群のうち寛解導入12週時のレスポンス（無作為化）、†プラセボからグセルクマブへクロスオーバーした群のうち寛解導入24週時のレスポンス（無作為化）、‡プラセボ群のうち寛解導入12週時のレスポンス（非無作為化）、および§グセルクマブ群で寛解導入24週時のレスポンス（非無作為化）。無作為化した患者のうち、寛解維持試験8週時から32週時の間に臨床的改善消失の基準を満たした患者は、次のとおりの盲検下での用量調整の対象となった：プラセボ皮下投与からグセルクマブ200mgの4週ごと皮下投与に変更（救援治療）、グセルクマブ100mgの8週ごと皮下投与からグセルクマブ200mgの4週ごと皮下投与に変更（偽用量調節）。QUASAR 第Ⅲ相寛解導入試験および寛解維持試験の詳細な試験デザイン図および Lancet. 2025;405 (10472) :33-49. の appendix の p44 および p50 に掲載されている。

E = endoscopy (内視鏡)。I = induction (寛解導入)。M = maintenance (寛解維持)。W = week (週)。

\*臨床的改善消失に対する用量調節を開始するのは、M-8週時からM-32週時までとする。

†部分的 Mayo スコアの寛解導入試験ベースライン時から2点以上の減少

臨床的フレアは、寛解維持試験のベースライン時から部分 Mayo スコアが2点以上増加し、かつ部分 Mayo スコアが4点以上である、または部分 Mayo スコアが7点以上であると定義された。臨床的改善は、寛解導入試験のベースライン時から modified Mayo スコアが30%以上かつ2点以上の減少、かつ直腸出血サブスコアがベースラインから1点以上減少、または直腸サブスコアが0または1であると定義された。

I, induction (寛解導入); M, maintenance (寛解維持); q4w, every 4 weeks (4週間隔); q8w, every 8 weeks (8週間隔); SC, subcutaneous (皮下投与)

図2 試験デザイン

験である。なお、QUASAR 試験は3つの試験から構成されており、やや複雑な試験デザインであることから、本稿ではQUASAR 試験の研究デザインと試験結果について詳説する。

### 1. 試験デザイン

QUASAR 試験は、第II b相・第III相寛解導入試験および、第III相寛解維持試験の3試験から構成された(図2)。対象は18歳以上で既存治療(6-メルカプトプリン、アザチオプリンまたはコルチコステロイド薬)またはADT(TNF  $\alpha$ 阻害薬、ベドリズマブまたはトファシニブ)で効果不十分、あるいは忍容性がない、中等症から重症の活動期UC患者である。具体的には、modified Mayoスコアが5~9、Mayo直腸出血サブスコアが1以上、かつMayo内視鏡サブスコアが2以上の症例を対象とした。

第II b相寛解導入試験では、被験者をグセルクマブ400 mg 静脈(IV)投与群、グセルクマブ200 mg IV投与群、プラセボ群に1:1:1に無作為化し、0、4、8週時に各治験薬を投与した。第II b相寛解導入試験の中間解析結果から、グセルクマブの両用量群で有効性が認められたものの用量反応性が認められなかったことから、グセルクマブの導入用量として200 mgを選択した。第III相寛解導入試験では、被験者をグセルクマブ200 mg IV群とプラセボIV群に3:2で無作為化、第II b相寛解導入試験と同様に0、4、8週時に各治験薬を投与した。主要評価項目は12週時における臨床的寛解であり、1) Mayo排便回数サブスコアが0または1でベースラインから増加していない、2) Mayo直腸出血サブスコアが0、3) Mayo内視鏡サブスコアが0または1で易出血性が認められない、の全てを満たすことと定義した。また、副次評価項目として、modified Mayoスコアがベースライン時から30%以上かつ2点以上減少するとともに、直腸出血サブスコアが1点以上減少するか、直腸出血サブスコアが0または1になった場合を臨床的改善と定義し、経時的に評価した。

第III相寛解維持試験には、第II b相および第III相の寛解導入試験の対象症例のうち、下記の基準を満たした症例を解析とした。まず、第II b相寛解導入試験および第III相寛解導入試験のグセルクマブ群で12週時に臨床的改善が認められた399例(第II b相、125例;第III相、274例)が、第III相寛解

維持試験に移行した。また、両試験のプラセボ群のうち12週時に臨床的改善が認められなかった患者には、12、16、20週時にグセルクマブ200 mgをIV投与し、24週時に臨床的改善が認められた169例(第II b相、49例;第III相、120例)が第III相寛解維持試験に移行した。これらの臨床的改善が認められた計568例をグセルクマブ200 mg皮下投与(SC)4週間隔群、グセルクマブ100 mg SC8週間隔群、またはプラセボSC群に1:1:1で再度無作為化し、グセルクマブの有効性を検証した。なお、ベースライン時に経口コルチコステロイドを投与されていた患者は、寛解導入試験実施中は一定用量を維持し、寛解維持試験への組入れ時にコルチコステロイドの1日投与量の漸減を開始した。

第II b相寛解導入試験および第III相寛解導入試験のプラセボ群で12週時に臨床的改善が認められた114例(第II b相、32例;第III相、82例)と、グセルクマブ群で12週時点では臨床的改善が認められなかったためグセルクマブ200 mg SCを投与され、その結果24週時に臨床的改善が認められた123例(第II b相、49例;第III相、74例)は、無作為化を行わない寛解維持試験に移行した(非無作為化集団)。プラセボ群で12週時点の臨床的改善が認められた症例には維持投与としてプラセボSCを4週間隔で投与、グセルクマブ群で24週時点の臨床的改善が認められた症例にはグセルクマブ200 mg SCを4週間隔で投与を行った。

寛解維持試験の主要評価項目は44週時の臨床的寛解であった。有効性および安全性の評価を完了し、治験薬の継続投与のベネフィットが得られると判断された患者は、長期継続投与試験に移行した。有効性および安全性の主要解析対象は、ベースライン時のmodified Mayoスコアが5~9で治験薬を1回以上投与された患者集団とした。

### 2. 患者背景

第III相寛解導入試験の有効性の主要解析集団は701例で、プラセボ群は280例、グセルクマブ200 mg群は421例であった。ベースライン時の人口統計学的特性、疾患特性および治療歴は投与群間で類似していた。平均罹病期間は7.5(SD:7.3)年、Modified Mayoスコアが7~9の患者が64%、Mayo内視鏡サブスコア3の患者が68%と、半数以上が重症の活動期UC患者であり、全大腸炎型の患

者は48%であった。ベースライン時に経口コルチコステロイドを使用していた患者は43%、免疫抑制剤を使用していた患者は21%であった。生物学的製剤またはJAK阻害剤で効果不十分または忍容性がない患者は49%、両剤の使用歴がない患者は48%であった。

第Ⅲ相寛解導入試験の対象症例のうち、日本人サブグループ<sup>15)</sup>におけるベースライン時の人口統計学的特性、疾患特性および治療歴は、海外を含む全体集団の特性と類似していた。主要解析集団は58例で、プラセボ群は25例、グセルクマブ200 mg群は33例であった。全体集団と同様に、半数以上が重症の活動期UC患者であった〔平均罹病期間7.0 (SD : 7.4) 年, Modified Mayoスコア7~9の割合62%, Mayo内視鏡サブスコア3の割合71%〕。全大腸型の患者は28%であった。ベースライン時に経口コルチコステロイドを使用していた患者は17%、免疫抑制剤を使用していた患者は43%であった。生物学的製剤またはJAK阻害剤で効果不十分または忍容性がない患者の割合は55%、両剤の使用歴がない患者は45%であった。

### 3. 第Ⅲ相寛解導入試験の結果

海外を含む全体集団における12週時の臨床的寛解率は、グセルクマブ200 mg群では23% (95/421例)であり、プラセボ群8% (22/280例)と比較して統計学的に有意に高く、主要評価項目を達成した(図3A)。ADTに対する効果不十分または忍容性不良の有無によるサブグループ解析では、ADTの効果不十分または忍容性不良があったサブグループにおける臨床的寛解率は、グセルクマブ200 mg vs プラセボ (12.5% vs 3.7%;  $p < 0.001$ )であり、ADTの効果不十分または忍容性不良がなかったサブグループでも、グセルクマブ200 mg vs プラセボ (32.4% vs 11.8%;  $p < 0.001$ )と、いずれのサブグループにおいてもグセルクマブ200 mg群ではプラセボ群と比較して臨床的寛解率が高かった<sup>16)</sup>。同様に、臨床的改善率についても、ADTの効果不十分であった群でグセルクマブ200 mg vs プラセボ (32.4% vs 11.8%;  $p < 0.001$ )であり、そうでない群でグセルクマブ200 mg vs プラセボ (71.4% vs 35.4%;  $p < 0.001$ )と、いずれのサブグループにおいてもグセルクマブ200 mg群ではプラセボ群と比較して臨床的寛解率・改善率が高かった。12

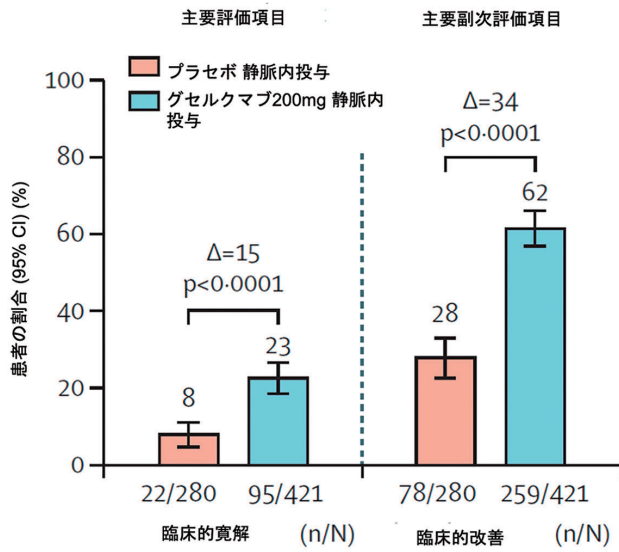
週時、グセルクマブ200 mg群は、内視鏡的および組織学的評価項目(内視鏡的改善, 内視鏡的寛解, 内視鏡的・組織学的粘膜改善, 組織学的改善, 組織学的寛解)の全てにおいて、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた(図3B)。

グセルクマブ200 mg群では、“symptomatic response”が認められた患者の割合が1週時からプラセボ群に比べて有意に高くなり、その割合は12週時まで経時的に増加した(図4A)。同様に、“symptomatic remission”が認められた患者の割合は、4週時からグセルクマブ200 mg群がプラセボ群に比べて有意に高くなり、12週時まで経時的に増加した。このように、グセルクマブにおけるUCの症状に対する効果は、非常に早期から認められることが明らかになった。また、生物学的製剤/JAK阻害剤の使用歴のない患者、および生物学的製剤/JAK阻害剤で効果不十分または忍容性がない患者のいずれにおいても、グセルクマブ200 mg群はプラセボ群と比較してsymptomatic responseの経時的な改善が認められた(図4B)。「Mayo排便回数サブスコア0または1」「Mayo直腸出血サブスコア0」を達成した割合については、グセルクマブ200 mg群がプラセボ群に比べて有意な改善が認められ、効果は12週時まで維持された(図4C)。また、「Mayo排便回数サブスコア0」かつ「Mayo直腸出血サブスコア0」で定義される“deep symptomatic remission”を達成した患者の割合も、8週時および12週時にはグセルクマブ200 mg群ではプラセボ群より有意に高く、効果は12週時まで維持された(図4D)。

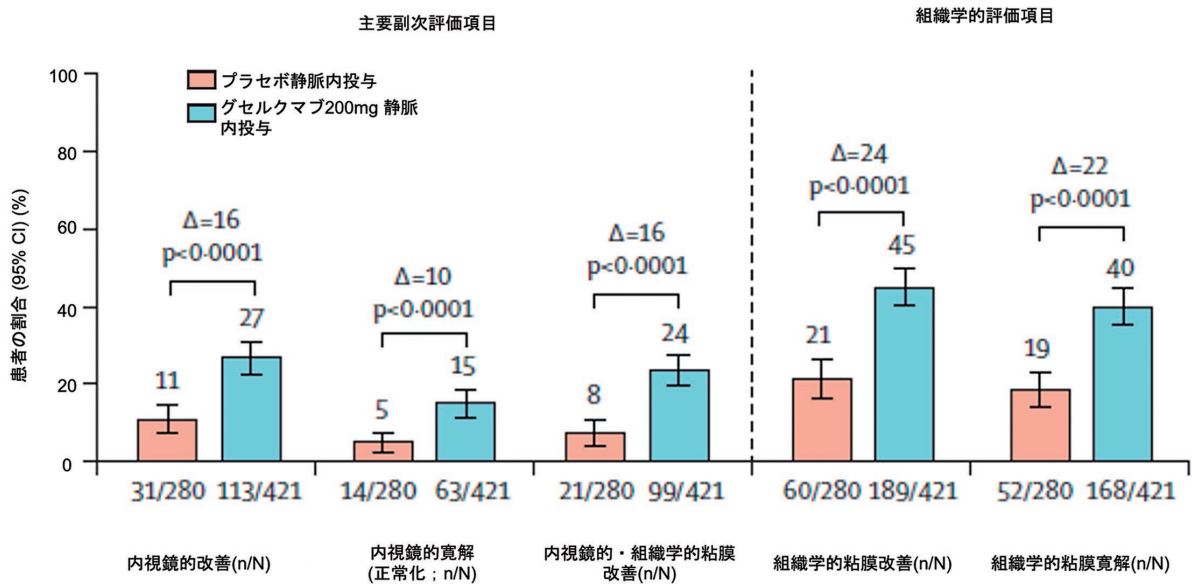
CRP値および便中カルプロテクチン値は、グセルクマブ群では、4週時からプラセボ群と比較して有意に低下し、低下は12週時まで維持された。ベースライン時にCRP高値だった患者のうち、12週時に正常化(3 mg/L以下)を達成した割合はグセルクマブ群では40.3%とプラセボ群の16.3%に比べて有意に高く、便中カルプロテクチン高値(>250 mg/kg)であった患者が正常化を達成した割合も、グセルクマブ群では29.4%とプラセボ群の17.3%に比べて有意に高かった。

グセルクマブ寛解導入試験で12週時に臨床的改善が認められなかった患者に対して、12週時、16週時、20週時にグセルクマブ200 mgを皮下投与し

A) 臨床的評価項目



B) 内視鏡的および組織学的評価項目

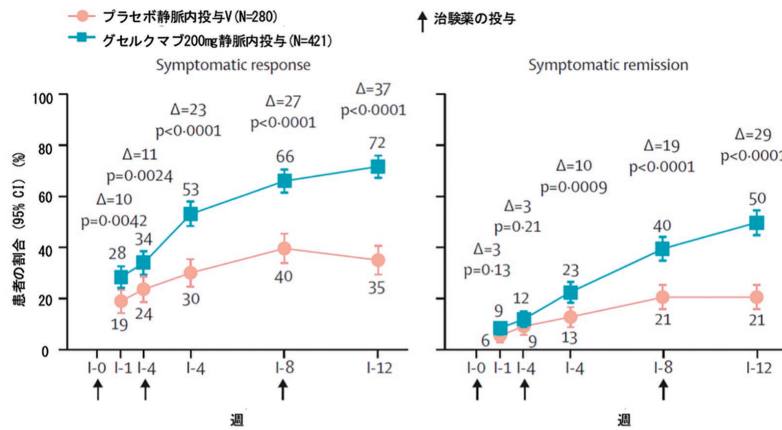


GUS とプラセボのすべての評価項目における比較は、内視鏡的寛解（検定階層に基づく名目上の  $p < 0.0001$ ）、組織学的改善、組織学的寛解、および symptomatic response/remission に関する評価項目以外において、多重性が制御されていた。多重性が制御されていない評価項目に関する p 値は名目上のものである。調整済み治療群間差（95% CI）は以下のとおりであった：臨床的寛解 15%（95% CI：10～20）、臨床的改善 34%（27～41）、内視鏡的改善 16%（11～21）、内視鏡的寛解 10%（6～14）、組織学的・内視鏡的粘膜改善 16%（11～21）、組織学的改善 24%（17～30）、組織学的寛解 22%（15～28）、IBDQ 寛解 22%（15～29）、fatigue response 20%（13～26）、I-1 週時における symptomatic response 10%（3～16）、I-2 週時 11%（4～17）、I-4 週時 23%（16～30）、I-8 週時 27%（20～34）、I-12 週時 37%（30～44）、I-1 週時における symptomatic remission 3%（-1～7）、I-2 週時 3%（-2～8）、I-4 週時 10%（4～15）、I-8 週時 19%（13～26）、I-12 週時 29%（23～36）。

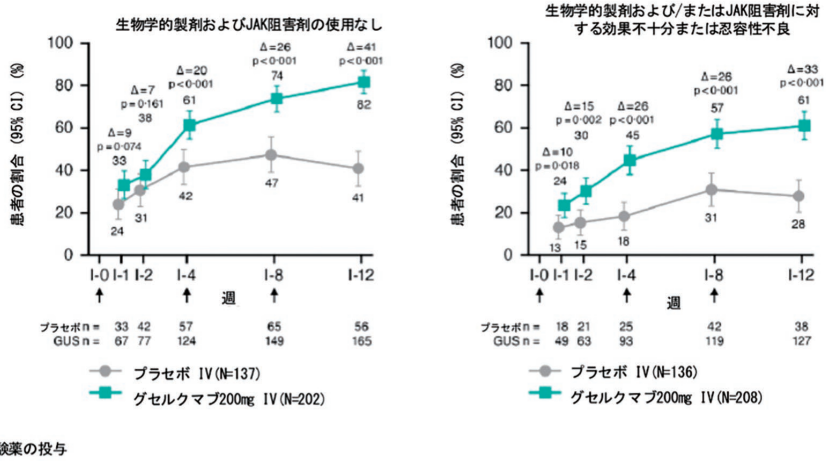
CI = 信頼区間, GUS = グセルクマブ, I = 寛解導入, IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IV = 静脈内投与

図3 第三相寛解導入試験の臨床的評価項目, 内視鏡的・組織学的評価項目

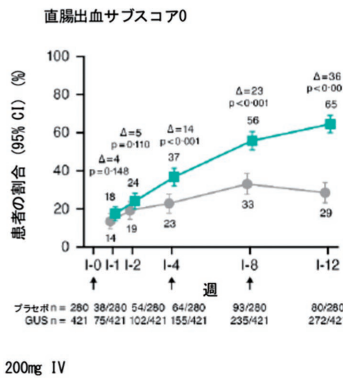
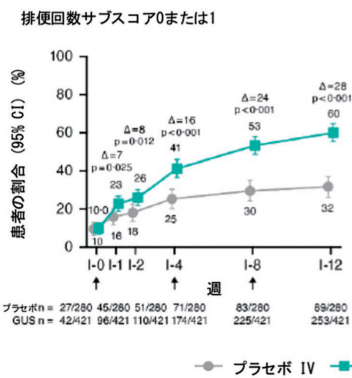
A) Symptomatic な評価項目



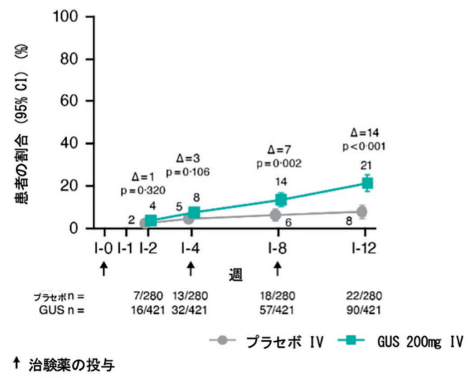
B) Symptomatic response: サブグループ解析



C) 排便回数、直腸出血



D) Deep symptomatic remission



↑ 治験薬の投与

GUS とプラセボのすべての評価項目における比較は多重性が制御されていたが、内視鏡的寛解 (検定階層に基づく名目上の  $p < 0.0001$ )、組織学的改善、組織学的寛解、および symptomatic response/remission に関する評価項目は例外である。ただし I-2, 4, 12 週時における symptomatic remission は、多重性が制御された主要副次評価項目であった。多重性が制御されていない評価項目に関する p 値は名目上のものである。I-12 週までの symptomatic response および I-1 週時における symptomatic remission は事後解析である。

CI = 信頼区間, GUS = ゲセルクマブ, I = 寛解導入, IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IV = 静脈内投与

図 4 症状に関する副次評価項目

表1 日本人サブグループにおける第III相寛解導入試験の結果

測定項目	プラセボ	GUS 200 mg IV
主要解析対象集団, N	25	33
臨床的寛解, n (%)	2 (8.0)	9 (27.3)
臨床的改善, n (%)	7 (28.0)	21 (63.6)
内視鏡的改善, n (%)	2 (8.0)	9 (27.3)
内視鏡的寛解, n (%)	2 (8.0)	6 (18.2)
組織学的・内視鏡的粘膜改善, n (%)	2 (8.0)	9 (27.3)
組織学的改善, n (%)	9 (36.0)	19 (57.6)
組織学的寛解, n (%)	7 (28.0)	16 (48.5)
IBDQ 寛解, n (%)	9 (36.0)	22 (66.7)
Fatigue Response, n (%)	6 (24.0)	11 (33.3)

GUS = グセルクマブ, IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IV = 静脈内投与

平井郁仁, 猿田雅之, 本谷 聡, ほか. 日本人潰瘍性大腸炎患者に対するグセルクマブの効果: QUASAR 導入・維持試験のサブグループ解析. 第16回日本炎症性腸疾患学会 学術集会; 2025年8月22-23日; 札幌市. より作図

た結果, 24週時に55% (66/120例) が臨床的改善を示した。このように, 短期的な効果が認められなかった症例に対して, グセルクマブ200mgを4週間隔で追加皮下投与していく治療の臨床的なベネフィットが示された。

日本人サブグループにおける12週時の結果を表1に示す<sup>15)</sup>。臨床的寛解達成割合はグセルクマブ200mg群では27% (9/33例), プラセボ群では8% (2/25例)であった (表1)。少数例であるため検定は行われていないものの, いずれの評価項目も日本人サブグループと全体集団とで一貫性のある結果であった。

#### 4. 第III相寛解維持試験の結果

全体集団における寛解維持試験のベースラインの主要解析集団の疾患特性は, 投与群間で類似していた (表2)。ベースライン時のmodified Mayoスコアの平均値 (SD) は2.5 (1.53), CRPの中央値は1.5 mg/L, 便中カルプロテクチンの中央値は303.5 mg/kgであった<sup>17)</sup>。前述の通り, 寛解維持試験はグセルクマブ投与により臨床的改善を達成した症例を対象としたが, その中でも寛解維持試験開始時点で臨床的寛解まで達成していた患者の割合は34.2%, 内視鏡的改善が認められていた患者の割合は39.1%であった<sup>17)</sup>。

日本人サブグループにおけるベースラインの主要解析集団の疾患特性も, 全体集団と同様に投与群間

で類似していた (表3)<sup>15)</sup>。こうした患者背景の症例に対して, グセルクマブ200mg SC 4週間隔, グセルクマブ100mg SC 8週間隔, そしてプラセボSCの3群のアウトカムを追跡した。

全体集団において, 主要評価項目である寛解維持試験44週時の臨床的寛解率は, グセルクマブ200mg SC 4週間隔群では50%, グセルクマブ100mg SC 8週間隔群では45%と, プラセボSC群における19%と比較していずれも有意に高く, 主要評価項目を達成した。全ての重要な副次評価項目 (ステロイドフリーでの寛解, 臨床的寛解の維持, 臨床的改善の維持, 内視鏡的改善, 内視鏡的寛解, 内視鏡的・組織学的粘膜改善, IBDQ寛解, fatigue response) においてグセルクマブ投与群はプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善を示した (図5A, B)。

全体集団では, 寛解維持試験44週時において, 臨床的寛解を達成したグセルクマブ群180例のうち, 124例 (69%) が内視鏡的寛解を達成した。寛解維持試験の開始時点では, 3群全てにおいて約80%の患者がグセルクマブによる寛解導入療法で“symptomatic remission”が得られていたが, これが寛解維持試験44週時まで維持されていた割合は, グセルクマブ200mg SC 4週間隔群で69%, グセルクマブ100mg SC 8週間隔群で70%と, プラセボ群の37%と比較して高かった (図5C)。寛

表2 寛解維持ベースライン時の患者特性

	無作為化集団 プラセボ SC (GUS 中止)	GUS 100 mg SC q8w	GUS 200 mg SC q4w
主要解析対象集団, N	190	188	190
臨床的寛解, n (%)	59 (31)	66 (35)	69 (36)
内視鏡的改善, n (%)	68 (36)	75 (40)	79 (42)
内視鏡的寛解 (正常化), n (%)	39 (21)	41 (22)	47 (25)
IBDQ 寛解, n (%) <sup>a</sup>	142 (76)	134 (71)	128 (68)
Mayo スコア (0~12), 平均 (SD)	3.3 (2.0)	3.2 (1.9)	3.2 (1.8)
modified Mayo スコア (0~9), 平均 (SD)	2.5 (1.6)	2.6 (1.5)	2.5 (1.5)
Partial Mayo スコア (0~9), 平均 (SD)	1.7 (1.3)	1.6 (1.2)	1.6 (1.2)
CRP (mg/L), 中央値 (IQR)	1.5 (0.6 ; 4.0)	1.4 (0.4 ; 4.0)	1.4 (0.6 ; 3.4)
> 3mg/L, n (%)	63 (33)	63 (34)	56 (29)
便中カルプロテクチン, n	188	185	187
中央値 (IQR), $\mu\text{g}/\text{kg}$	306.5 (82.5 ; 1077.0)	308 (71.0 ; 1310.0)	281 (89.0 ; 1233.0)
> 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , n (%)	102 (54)	101 (55)	97 (52)
アルブミン (g/L), 中央値 (IQR)	46.0 (44.0 ; 48.0)	46.0 (44.0 ; 48.0)	46.0 (43.0 ; 48.0)
寛解維持ベースライン時に 傾向コルチコステロイドを投与していた患者 (ブデソニドおよびベクロメタゾン ジプロピオン酸エステル以外), n	63	59	69
用量 (mg/日), 平均 (SD)	17.3 (6.7)	15.1 (6.1)	14.9 (5.5)

全患者の寛解導入ベースライン時のスコアは5~9であった。

<sup>a</sup> プラセボ SC (GUS 中止) : N = 188, GUS 200 mg SC 4 週間隔 : N = 189。

臨床的寛解は Mayo 排便回数サブスコアが0または1で、寛解導入ベースライン時から増加がなく、Mayo 直腸出血サブスコアが0, Mayo 内視鏡サブスコアが0または1で、内視鏡検査で易出血性が認められないことと定義される。内視鏡的改善は、Mayo 内視鏡サブスコアが0または1で、内視鏡検査で易出血性が認められないことと定義される。内視鏡的寛解は、Mayo 内視鏡サブスコアが0と定義される。IBDQ 寛解は、IBDQ スコアが170点以上と定義される。Mayo スコア (0~12) は、直腸出血サブスコア (0~3), 排便回数サブスコア (0~3), 医師による評価 (0~3), Mayo 内視鏡サブスコア (0~3) と定義される。modified Mayo スコア (0~9) は、直腸出血サブスコア (0~3), 排便回数サブスコア (0~3), Mayo 内視鏡サブスコア (0~3) と定義される。Partial Mayo スコア (0~9) は、直腸出血サブスコア (0~3), 排便回数サブスコア (0~3), 医師による評価 (0~3) と定義される。評価された腸管外症状は、関節炎/関節痛, アフト性口内炎, 結節性紅斑, 虹彩炎/ぶどう膜炎, 原発性硬化性胆管炎, および壊疽性膿皮症であった。

GUS = グセルクマブ, IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IQR = 四分位範囲, q4w = 4 週毎, q8w = 8 週毎, SC = 皮下投与, SD = 標準偏差。

Rubin DT, et al. Lancet. 2025; 405 (10472) : 33-49. より転載

寛解維持試験においても、生物学的製剤/JAK 阻害剤の治療歴にかかわらず、44 週時におけるプラセボ SC 群と比較したグセルクマブ群の高い有効性が示された (図 5D)。寛解維持試験 44 週時に、組織学的寛解および内視鏡的改善の複合アウトカムを達成した患者の割合は、グセルクマブ 200 mg SC 4 週間隔群で 47%、グセルクマブ 100 mg SC 8 週間隔群で 41%、プラセボ SC 群で 16%と、グセルクマブはいずれもプラセボ群よりも有意に高かった。更に、組織学的にも内視鏡的にも粘寛解が得られた患

者の割合は、グセルクマブ 200 mg SC 4 週間隔群で 33%、グセルクマブ 100 mg SC 8 週間隔群で 31%、プラセボ SC 群で 11%であり、グセルクマブ群では約 1/3 の患者で組織学的・内視鏡的寛解が得られることが明らかになった。

寛解導入試験 24 週時に臨床的改善が認められ、寛解維持試験に移行した 123 例は、「非無作為化集団」としてグセルクマブ 200 mg を SC 4 週間隔で投与を受けた。この集団は同じく寛解維持試験に参加した前述の「無作為化集団」に比較して、寛解導

表3 日本人サブグループにおける寛解維持ベースライン時の患者特性

	プラセボ SC (GUS 中止)	GUS 100 mg SC q8w	GUS 200 mg SC q4w
主要解析対象集団, N	14	14	24
臨床的寛解, n (%) <sup>a</sup>	5 (35.7)	5 (35.7)	9 (37.5)
内視鏡的改善, n (%) <sup>b</sup>	5 (35.7)	5 (35.7)	10 (41.7)
内視鏡的寛解, n (%) <sup>c</sup>	3 (21.4)	3 (21.4)	6 (25.0)
IBDQ 寛解, n (%) <sup>d</sup>	14 (100.0)	12 (85.7)	20 (83.3)
Modified Mayo スコア (0~9), 平均 (SD)	1.9 (1.1)	2.8 (2.0)	2.6 (1.5)
CRP (mg/L), 中央値 (IQR)	0.3	0.4	0.4
>3mg/L, n (%)	0	1 (7.1)	4 (16.7)
便中カルプロテクチン (mg/kg), 中央値 (IQR)	150.5 (85.0 ; 251.0)	125.5 (15.0 ; 538.0)	170 (80.0 ; 1506.0)
>250 μg/g, n (%)	4 (28.6)	6 (42.9)	11 (47.8)

<sup>a</sup> 臨床的寛解: Mayo 排便回数サブスコアが0または1で, ベースラインから増加しておらず, Mayo 直腸出血サブスコアが0, Mayo 内視鏡サブスコアが0または1で易出血性が認められないこと

<sup>b</sup> 内視鏡的改善: Mayo 内視鏡サブスコアが0または1で易出血性が認められないこと

<sup>c</sup> 内視鏡的寛解 (正常化): Mayo 内視鏡サブスコアが0

<sup>d</sup> IBDQ 寛解: IBDQ 総スコアが170以上

GUS = グセルクマブ, IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IQR = 四分位範囲, q4w = 4週毎, q8w = 8週毎, SC = 皮下投与, SD = 標準偏差.

平井郁仁, 猿田雅之, 本谷 聡, ほか. 日本人潰瘍性大腸炎患者に対するグセルクマブの効果: QUASAR 導入・維持試験のサブグループ解析. 第16回日本炎症性腸疾患学会 学術集会; 2025年8月22-23日; 札幌市.

入試験での臨床的改善に時間がかかった症例であり, ベースライン時点での炎症が強く寛解導入試験では臨床的寛解が得られなかった症例が多かった。この集団において, 寛解維持試験 44 週時に臨床的改善の維持ができた症例は 67.5%, 臨床的寛解が認められた症例は 30.1%であり, 治療効果が得られるのに時間がかかる “delayed responder” においても, グセルクマブは一定の長期的な有効性を示した。

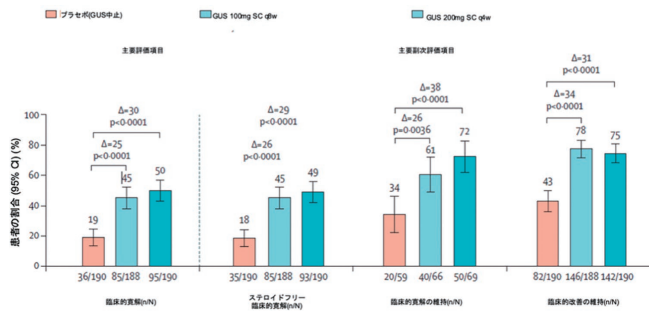
日本人サブグループにおける結果を表 4 に示す<sup>15)</sup>。主要評価項目である寛解維持試験 44 週時の臨床的寛解率は, グセルクマブ 200 mg SC 4 週間隔群, グセルクマブ 100 mg SC 8 週間隔群ともに 50%, プラセボ SC 群は 21%であった。いずれの評価項目も日本人サブグループと全体集団とで一貫性のある結果であった。

### 5. QUASAR 導入試験の検体を用いた分子細胞学的検討

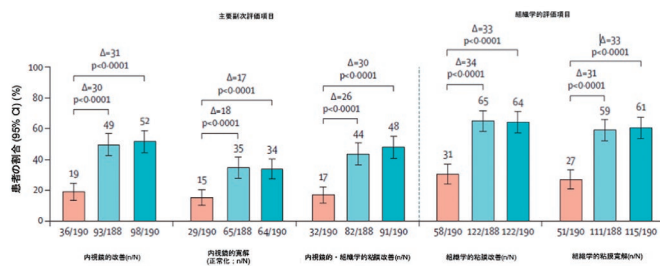
QUASAR 試験では, UC における臨床的有効性に加えて, 第 II b 相寛解導入試験の被験者から得た検体を用いて細胞・分子レベルでの有用性についても検討された<sup>18)</sup>。その結果, 血清中の炎症性サイ

トカイン (IL-22, IL-17A, IFN $\gamma$ ) のいずれにおいてもグセルクマブ群では投与 4 週時から低下し, 12 週時にはさらに低下した (図 6A)。更に, IL23/Th17, 好中球, 炎症系骨髄系細胞等の発現に關与する炎症性の遺伝子モジュールについてはグセルクマブ投与により発現が低下した一方で, 上皮細胞, 腸内分泌細胞, 杯細胞の発現に關与する遺伝子モジュールの発現は増加することが確認された (図 6B)。図 6C のグラフはフローサイトメトリーで評価した CD45 + 細胞に対する CD66 + の割合を示しており, プラセボ群で組織学的・内視鏡的粘膜改善が認められなかった症例や, グセルクマブ群で組織学的・内視鏡的粘膜改善が認められなかった症例では CD66 + 細胞の有意な減少は認められなかった一方で, グセルクマブ群で組織学的・内視鏡的粘膜改善が認められた症例では CD66 + 細胞の有意な減少が認められた。結腸組織の顕微鏡写真においても, グセルクマブ投与 12 週時点で好中球が減少し, 腸上皮細胞の転写活性が増加することが確認された。このように, グセルクマブは炎症性単球および線維芽細胞の減少や, バリア完全性に關与する杯細胞の増加を通じて, 組織の治癒を促進するような環境をも

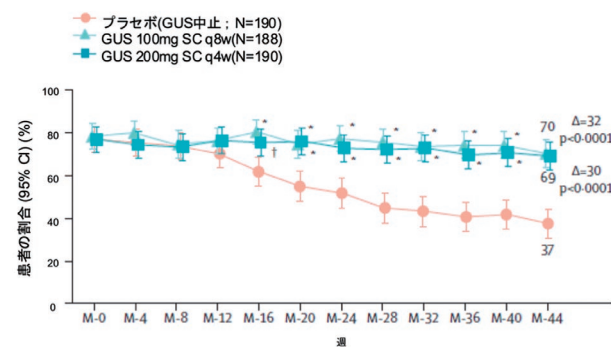
A) 寛解維持試験 44 週時における主要評価項目と主要副次評価項目



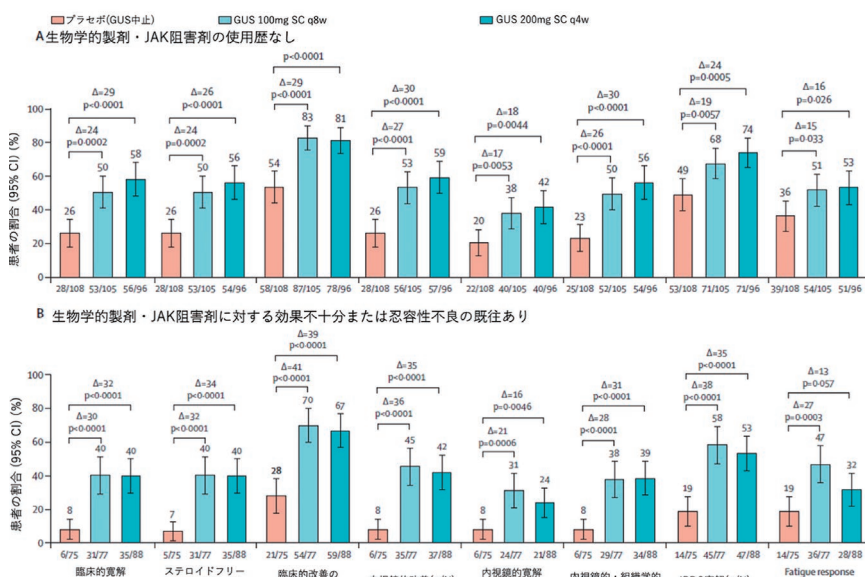
B) 寛解維持試験 44 週時における内視鏡的および組織学的評価項目



C) Symptomatic Remission



D) サブグループ解析



A) ~ C) GUS およびプラセボに関する比較では、組織学的改善、組織学的寛解、および symptomatic remission 以外の評価項目において、多重性が制御されていたが。ただし、M-44 週時における symptomatic remission は多重性が制御された主要副次評価項目であった。GUS 100 mg SC q8w および GUS 200 mg SC q4w における調整済み治療群間差 (95% CI) はそれぞれ以下のとおりであった：臨床的寛解：25% (95% CI : 16 ~ 34) 30% (21 ~ 38)；ステロイドフリー臨床的寛解：26% (17 ~ 34), 29% (21 ~ 38)；臨床的寛解の維持：26% (9 ~ 42), 38% (23 ~ 54)；臨床的改善の維持：34% (24 ~ 43), 31% (22 ~ 40)；内視鏡的改善：30% (21 ~ 38), および 31% (22 ~ 40)；内視鏡的寛解：18% (10 ~ 27), 17% (9 ~ 25)；組織学的・内視鏡的粘膜改善：26% (17 ~ 34), 30% (21 ~ 38)；組織学的改善：34% (24 ~ 43), 33% (23 ~ 42)；組織学的寛解：31% (22 ~ 41), 33% (24 ~ 42)；IBDQ 寛解：26% (17 ~ 36), 26% (16 ~ 35)；fatigue response：20% (11 ~ 30), 13% (3 ~ 22)；symptomatic remission (M-44 週時)：32% (23 ~ 41), 30% (21 ~ 40)。

D) すべて名目上の p 値を示す。全患者の寛解導入ベースライン時の modified Mayo スコアは 5 ~ 9 であった。

\*プラセボと比較して名目上の p < 0.0001, †プラセボと比較して名目上の p = 0.0066

CI = 信頼区間, GUS = グセルクマブ, IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, M = 寛解維持, NHI = Nancy Histological Index, q4w = 4 週間隔, q8w = 8 週間隔, RHI = Roberts Histopathology Index, SC = 皮下投与。

図 5 第三相寛解維持試験の結果

表4 日本人サブグループにおける第Ⅲ相寛解維持試験の結果

	プラセボ SC (GUS 中止)	GUS 100 mg SC q8w	GUS 200 mg SC q4w
主要解析対象集団, N	14	14	24
臨床的寛解, n (%)	3 (21.4)	7 (50.0)	12 (50.0)
ステロイドフリー臨床的寛解, n (%)	3 (21.4)	7 (50.0)	12 (50.0)
臨床的寛解の維持, n (%) <sup>a</sup>	2 (40.0)	3 (60.0)	6 (66.7)
臨床的改善の維持, n (%)	7 (50.0)	13 (92.9)	17 (70.8)
Symptomatic remission, n (%)	7 (50.0)	12 (85.7)	18 (75.0)
内視鏡的改善, n (%)	3 (21.4)	8 (57.1)	12 (50.0)
組織学的・内視鏡的粘膜改善, n (%)	2 (14.3)	8 (57.1)	12 (50.0)
内視鏡的寛解	1 (7.1)	7 (50.0)	7 (29.2)
IBDQ 寛解, n (%)	8 (57.1)	12 (85.7)	16 (66.7)

<sup>a</sup> プラセボ SC (GUS 中止): N = 5, GUS 100 mg SC q8w: N = 5, GUS 200 mg SC q4w: N = 9。

GUS = グセルクマブ, IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IV = 静脈内投与

平井郁仁, 猿田雅之, 本谷 聡, ほか. 日本人潰瘍性大腸炎患者に対するグセルクマブの効果: QUASAR 導入・維持試験のサブグループ解析. 第16回日本炎症性腸疾患学会 学術集会; 2025年8月22-23日; 札幌市.

たらずことが示唆された<sup>16)</sup>。

## 6. 安全性

第Ⅲ相寛解導入試験における有害事象の発現率は、グセルクマブ 200 mg 群、プラセボ群のいずれも 49% であり、両群間で類似していた。グセルクマブ群において発現率が 5% 以上であった主な有害事象は、貧血 (5%)、COVID-19 (5%) であった。投与中止に至った有害事象の発現率はグセルクマブ群では 2%、プラセボ群では 4%、重篤な有害事象の発現率はグセルクマブ群では 3%、プラセボ群では 7% であった。

寛解維持試験において、全体集団における有害事象の発現率はグセルクマブ 200 mg 4 週間隔群では 71%、グセルクマブ 100 mg 8 週間隔群では 66%、プラセボ群では 66% であり、こちらも 3 群間で類似していた。主な有害事象は、グセルクマブ 200 mg 4 週間隔群では UC (14%)、COVID-19 (13%)、関節痛 (6%)、頭痛 (5%)、上気道感染 (5%) であり、グセルクマブ 100 mg 8 週間隔群では COVID-19 (14%)、UC (11%)、関節痛 (6%)、プラセボ群では UC (25%)、COVID-19 (12%)、上咽頭炎 (6%)、頭痛 (5%) であった。投与中止に至った有害事象の発現率はグセルクマブ 200 mg 4 週間隔群では 5%、グセルクマブ 100 mg 8 週間隔群では 4%、プラセボ群では 7%、重篤な有害事象の発現率はグセルクマブ 200 mg 4 週間隔群では 6%、グセルクマブ 100 mg 8 週間隔群では 3%、

プラセボ群では 5% であった。

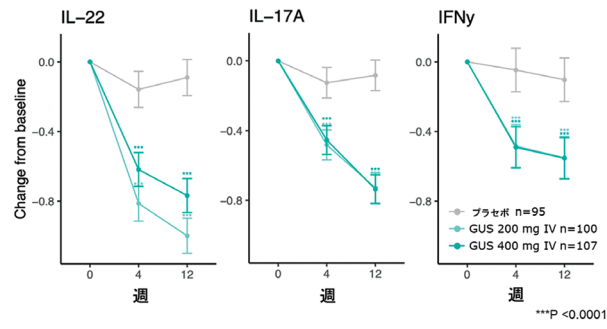
日本人サブグループにおける有害事象の発現率はグセルクマブ 200 mg q4w 群では 88%、グセルクマブ 100 mg q8w 群では 57%、プラセボ群では 86% であった。

いずれの試験でも、報告された重篤な有害事象のほとんどは、グセルクマブとの因果関係は関連なしとみなされた。現在、長期継続投与試験を実施中であり、4 年間の有効性および安全性を検討予定である<sup>19)</sup>。

## ま と め

UC において、粘膜の組織学的寛解が長期予後の改善と関連しており<sup>8)9)</sup>、組織学的・内視鏡的評価による寛解を達成した患者では 1 年以上の良好な予後が期待される<sup>7)</sup> ことから、これらの指標が Treat to Target の治療目標として使用することが提唱されている。グセルクマブは QUASAR 試験において、寛解導入試験、寛解維持試験の両方で、臨床的寛解・改善だけでなく、この組織学的・内視鏡的寛解に対する効果が示された点が特徴的である。これらのアウトカムに対する高い有効性が示されたことから、臨床的寛解に加えて、内視鏡的・組織学的寛解も全て満たす理想的な状態の達成まで目指せる可能性も期待されており、長期試験が進行中である。また、2026 年 2 月に UC に対する皮下注導入療法<sup>20)</sup> も承認され、医療機関ならびに患者の希望に

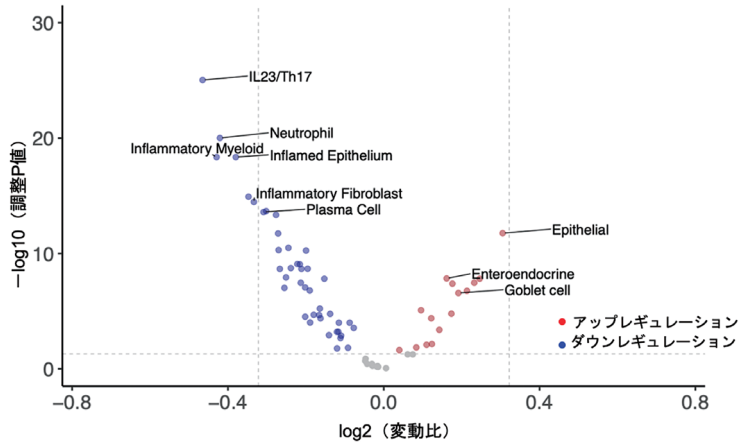
A) 炎症誘発性血清タンパク質への影響



All-comer analysis

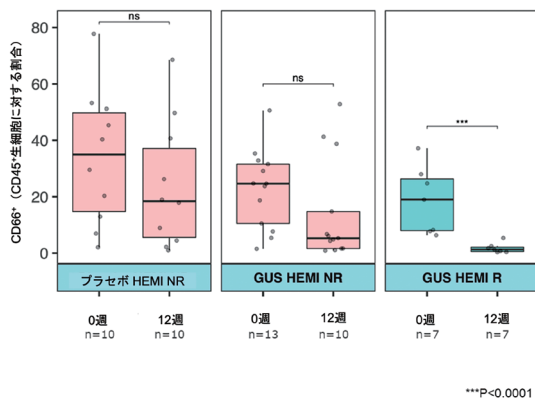
B) 炎症に関連する遺伝子発現への影響

遺伝子モジュールの発現の差

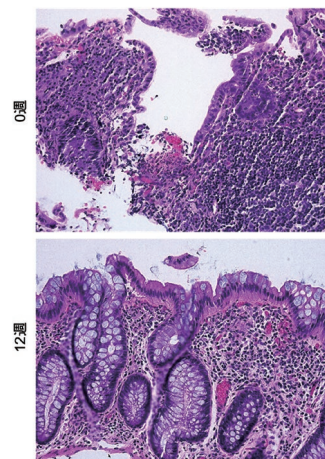


C) 好中球の除去作用 (結腸組織)

結腸組織における好中球 (フローサイトメトリー)



GUS



GUS = グセルクマブ, GSVA = 遺伝子セット変動解析, HEMI = 組織学的・内視鏡的粘膜炎改善, IL = インターロイキン, NR = ノンレスポンドー, ns = 有意差なし, R = レスポンドー

図6 グセルクマブの分子細胞学的有用性

合わせて投薬方法も選択可能になった。

《謝辞》本論文のメディカルライティングは株式会社 MeDiCU が支援した。

### 利益相反

QUASAR 試験はヤンセン・リサーチ・アンド・ディベロップメント社の資金提供を受けて実施された。本論文の作成ならびに投稿に関わる費用は、J&J Innovative Medicine が負担した。藤井俊光は、アッヴィ、アルフレッサ、ベーリンガーインゲルハイム、ブリストル・マイヤーズ スクイブ、セルジーン、セルトリオン、EA ファーマ、ギリアド、ヤンセン、キッセイ薬品工業、日本イーライリリー、メビックス、サノフィ、武田薬品工業より研究費を受領している。また、アッヴィ、ベーリンガーインゲルハイム、ブリストル・マイヤーズ スクイブ、EA ファーマ、ヤンセン、キッセイ薬品工業、杏林製薬、田辺三菱製薬、持田製薬、日医工、日本化薬、ファイザー、大鵬薬品工業、武田薬品工業、ゼリア新薬工業より講演料を受領している。久松理一は田辺三菱製薬、EA ファーマ、アッヴィ、ヤンセンファーマ、ファイザー、日医工、イーライリリー、ギリアド・サイエンシズ、ブリストル・マイヤーズ スクイブ、持田製薬、ジムロ、武田薬品工業より講演料を受領している。佐々木絢子、百瀬 敦はヤンセンファーマ株式会社の社員である。

### 文 献

- 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松班) 令和6年度 分担研究報告書. 2025.
- Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev*. 2004; **3**(5): 394-400.
- Ordás I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012; **380**(9853): 1606-1619.
- Impact on Daily Life, and Reluctance to Consult Medical Professionals: Results from a Japanese Internet Survey. *Inflamm Intest Dis*. 2020; **5**(1): 27-35.
- Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004; **126**(6): 1504-1517.
- Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, et al. Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2019; **54**(12): 1070-1077.
- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021; **160**(5): 1570-1583.
- Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; **14**(9): 1245-1255. e8.
- Parkes G, Ungaro RC, Danese S, et al. Correlation of mucosal healing endpoints with long-term clinical and patient-reported outcomes in ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 2023; **58**(10): 990-1002.
- Fiorino G, D'Amico F, Italia A, et al. JAK inhibitors: Novel developments in management of ulcerative colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018; **32-33**: 89-93.
- Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; **21**(1): 182-197.
- Singh S, George J, Boland BS, et al. Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2018; **12**(6): 635-643.
- Sachen KL, Hammaker D, Sarabia I, et al. Guselkumab binding to CD64+ IL-23-producing myeloid cells enhances potency for neutralizing IL-23 signaling. *Front Immunol*. 2025; **16**: 1532852.
- Rubin DT, Allegretti JR, Panés J, et al. Guselkumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (QUASAR): phase 3 double-blind, randomised, placebo-controlled induction and maintenance studies. *Lancet*. 2025; **405**(10472): 33-49.
- 平井郁仁, 猿田雅之, 本谷 聡, ほか. 日本人潰瘍性大腸炎患者に対するグセルクマブの効果: QUASAR 導入・維持試験のサブグループ解析. 第16回日本炎症性腸疾患学会 学術集会; 2025年8月22-23日; 札幌市.
- Bressler B, Peyrin-Biroulet L, Allegretti JR, et al. The Efficacy of Induction Treatment With Guselkumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Phase 3 QUASAR Induction Study Results at Week 12 by Prior Advanced Therapy History. *United European Gastroenterol J*. 2023; **11**(S8): 1-1542. Presented at: UEG Week; October 14-17, 2023; Copenhagen, Denmark.
- Rubin DT, Allegretti JR, Panés J, et al. The efficacy and safety of guselkumab as maintenance therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from the phase 3 QUASAR maintenance study. [DDW abstract 759]. *Gastroenterology*. 2024; **166**(6)

- (suppl 1). Presented at: Digestive Disease Week; May 18-21, 2024; Washington, DC, USA.
- 18) Sridhar S, Hart A, Venkat S, et al. OP23 Guselkumab induction restores intestinal immune homeostasis and promotes epithelial repair in moderately to severely active Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2024; **18**(Suppl1): i41. Presented at: Congress of ECCO; February 21-24, 2024; Stockholm, Sweden.
- 19) Lichtenstein GR, Allegretti JR, Rubin DT, et al. Efficacy And Safety Of Guselkumab For Ulcerative Colitis Through Week 92 Of The Quasar Long-Term Extension Study. [Poster presentation Su1856]. *Gastroenterology*. 2025; **169**(1)(suppl). Presented at: Digestive Disease Week; May 3-6, 2025; San Diego, USA.
- 20) Long M, Allegretti JR, Danese S, et al. Efficacy and safety of subcutaneous guselkumab induction therapy in participants with moderately to severely active ulcerative colitis (ASTRO): a double-blind, treat-through, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2026; **11**(4): 284-298.
-

## Treatment Outcomes and Clinical Positioning of Guselkumab, a Dual-Acting Interleukin-23 p19 Subunit Inhibitor, in Ulcerative Colitis

Toshimitsu FUJII<sup>1)</sup> / Ayako SASAKI<sup>2)</sup> / Atsushi MOMOSE<sup>3)</sup> / Tadakazu HISAMATSU<sup>4)</sup>

1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Institute of Science Tokyo

2) Immunology, Medical Affairs Division, J&J Innovative Medicine

3) Clinical Science IMM, IMM TA, R&D, J&J Innovative Medicine

4) Department of Gastroenterology and Hepatology, Kyorin University School of Medicine

### Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a chronic relapsing inflammatory bowel disease that substantially impairs quality of life and long-term outcomes. Although treat-to-target strategies emphasizing endoscopic and histologic remission and the introduction of advanced therapies, including biologics and Janus kinase inhibitors, have improved disease control, a considerable proportion of patients show inadequate response or loss of response, highlighting the need for additional mechanisms of action. Guselkumab is a fully human monoclonal antibody targeting the interleukin (IL)-23 p19 subunit; in addition to neutralizing IL-23, it binds Fc  $\gamma$  receptor I (CD64) on IL-23-producing myeloid cells, enabling “dual-acting” inhibition within inflamed tissue. This review summarizes the efficacy and safety of guselkumab in moderately to severely active UC, focusing on the global phase IIb/III QUASAR study. In the phase III induction study, clinical remission at week 12 was achieved in 23% of patients receiving intravenous guselkumab 200 mg versus 8% with placebo, with early symptomatic improvement and significant benefits in endoscopic and histologic endpoints and inflammatory biomarkers. In the phase III maintenance study, clinical remission at week 44 was maintained in 50% of patients receiving subcutaneous guselkumab 200 mg every 4 weeks and 45% receiving 100 mg every 8 weeks compared with 19% with placebo; key secondary outcomes including endoscopic and histological endpoints were consistently improved. Results were consistent in the Japanese subgroup. Safety profiles during induction and maintenance were broadly comparable to placebo. Guselkumab therefore represents a promising new option to help achieve treat-to-target goals in UC.

**Key words:** Ulcerative colitis, Guselkumab, IL-23 p19 antibody, QUASAR study, Treat to Target

**Corresponding author:** Tadakazu HISAMATSU

Department of Gastroenterology and Hepatology, Kyorin University School of Medicine

6-20-2 Shinkawa, Mitaka-shi, Tokyo 181-8611 Japan

Tel:0422-47-5511 E-mail: thisamatsu@ks.kyorin-u.ac.jp