



クローン病におけるグセルクマブの臨床的位置づけ：

GALAXI 試験に基づく最新エビデンス

仲瀬裕志¹⁾／佐々木絢子²⁾／吉越真一³⁾／坂本武彦⁴⁾／久松理一⁵⁾

● 要旨

クローン病（CD）では、長期予後の改善を目指し段階的に設定した目標に向けて治療を進める treat-to-target アプローチが提唱されている。グセルクマブ（GUS）は完全ヒト型抗 IL-23p19 モノクローナル抗体製剤であり、IL-23 の p19 サブユニットと IL-23 産生骨髄系細胞の CD64 受容体の双方に結合し、IL-23 シグナルを抑制する。既存治療又は生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動期 CD 患者を対象に、GUS の有効性及び安全性を検証した国際共同第 3 相試験（GALAXI-2/3 試験）において、共主要評価項目及び主な副次評価項目の達成割合は GUS 群でプラセボ群と比べて有意に高かった。また、新たな安全性シグナルは認められなかった。さらに他の臨床試験を含めたサブ解析では、生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性不良であった症例や、小腸病変や狭窄を伴う症例において、GUS 群でウステキヌマブ群よりも高い有効性が示された。これらの結果は多様な背景の CD 患者に対する GUS の有効性を示すものであるが、長期安全性・有効性や IL-23p19 阻害薬のクラス内での位置づけについてさらなる検討が必要である。

キーワード：クローン病，生物学的製剤，臨床試験，IL-23p19 サブユニット

はじめに：

炎症性腸疾患の治療目標とアンメットニーズ

クローン病（CD）及び潰瘍性大腸炎に代表される炎症性腸疾患（IBD）の長期予後を改善するための治療戦略として、段階的に設定した目標に向けて治療を進める treat-to-target（T2T）アプローチが提唱されている¹⁾²⁾。IBD における治療目標設定に対するコンセンサスである STRIDE- II では、短期及び中期の治療目標として臨床症状やバイオマ

ーカーに基づく臨床的改善及び臨床的寛解を、長期の治療目標として内視鏡的寛解や quality of life（QoL）の正常化を掲げ、目標達成の有無により治療内容を見直すことが推奨されている¹⁾²⁾。

CD では臨床所見と粘膜炎症の乖離が起これるため、疾患活動性や治療効果を評価する際には、臨床所見と内視鏡所見の両者に基づき総合的に判断する必要がある³⁾。内視鏡的寛解の中で特に深い寛解である粘膜治癒（内視鏡で潰瘍を認めない状態）を達成した患者の予後が良好であることが知られてお

1) 札幌医科大学 医学部 内科学講座 消化器内科学分野

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 メディカルアフェアーズ本部 イムノロジー部 メディカルサイエンスリエゾングループ

4) 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

5) 杏林大学 医学部 消化器内科学教室

責任著者名及び連絡先：久松理一〔杏林大学 医学部 消化器内科学 〒181-8611 東京都三鷹市新川 6 丁目 20-2

電話番号：0422-47-5511 E-mail：thisamatsu@ks.kyorin-u.ac.jp〕

り、近年実施された CD を対象とする臨床試験においても重要な評価項目となっている⁴⁾。一方で、多くの臨床試験では回腸末端までの観察による下部消化管内視鏡により病勢評価が実施されるため、深部小腸の病変が十分に評価されていないことが指摘されている⁵⁾⁶⁾。また、抗 TNF- α 抗体製剤（抗 TNF 製剤）の一次無効例や二次無効例⁷⁾等の難治症例にも治療効果を有する薬剤が求められている。

ネットワークメタアナリシスでは、新規 IL-23 阻害薬であるミリキズマブ（MIR）、リサンキズマブ（RIS）、グセルクマブ（GUS）や抗 TNF 製剤であるインフリキシマブやアダリムマブが CD の臨床的寛解及び内視鏡的寛解の達成に有用であることが示されている⁸⁾。また中等症から重症の活動性 CD において、GUS は既存の治療薬と比べて臨床所見と内視鏡所見を有意に改善することが報告されている⁹⁾。

本稿では、中等症から重症の活動期 CD 患者を対象に GUS の有効性及び安全性を検証した国際共同第 3 相試験（GALAXI-2 試験及び GALAXI-3 試験）¹⁰⁾を含む主要な臨床試験とそれらの事後解析の結果を紹介し、CD 患者に対して GUS を用いた T2T 戦略を実践する際の留意点について考察する。

GUS の作用機序

IL-23 は樹状細胞やマクロファージ等の抗原提示細胞で産生されるサイトカインで、CD 患者の腸管マクロファージでは IL-23 の産生が亢進していることが報告されている¹¹⁾。IL-23 は p40 サブユニットと p19 サブユニットの二量体から構成されるが、この IL-23p19 に特異的な抗体製剤として、本邦では 2025 年 10 月時点で RIS、MIR、GUS の 3 剤が CD に対して承認されている^{12)~14)}。

GUS は p19 サブユニットに特異的に結合することにより、IL-23 を介した生物学的作用を抑制するヒト型免疫グロブリン G1 λ モノクローナル抗体である。GUS は 2 つの作用機序（dual-acting）を有することが想定されている¹⁵⁾¹⁶⁾。1 つ目は、IL-23 の p19 サブユニットに結合することで、IL-23 シグナルを抑制する機序である（図 1A 左）。2 つ目は、野生型 Fc ドメインを介して IL-23 産生骨髓系細胞膜上に発現する CD64 受容体に結合し、同細胞から分泌された IL-23 の p19 サブユニットに Fab ドメ

インを介して結合することで、IL-23 シグナルを抑制する機序である（図 1A 右）¹⁵⁾¹⁶⁾。後者の作用は他の IL-23p19 抗体製剤にはない GUS 特有の機序と考えられる¹⁵⁾。

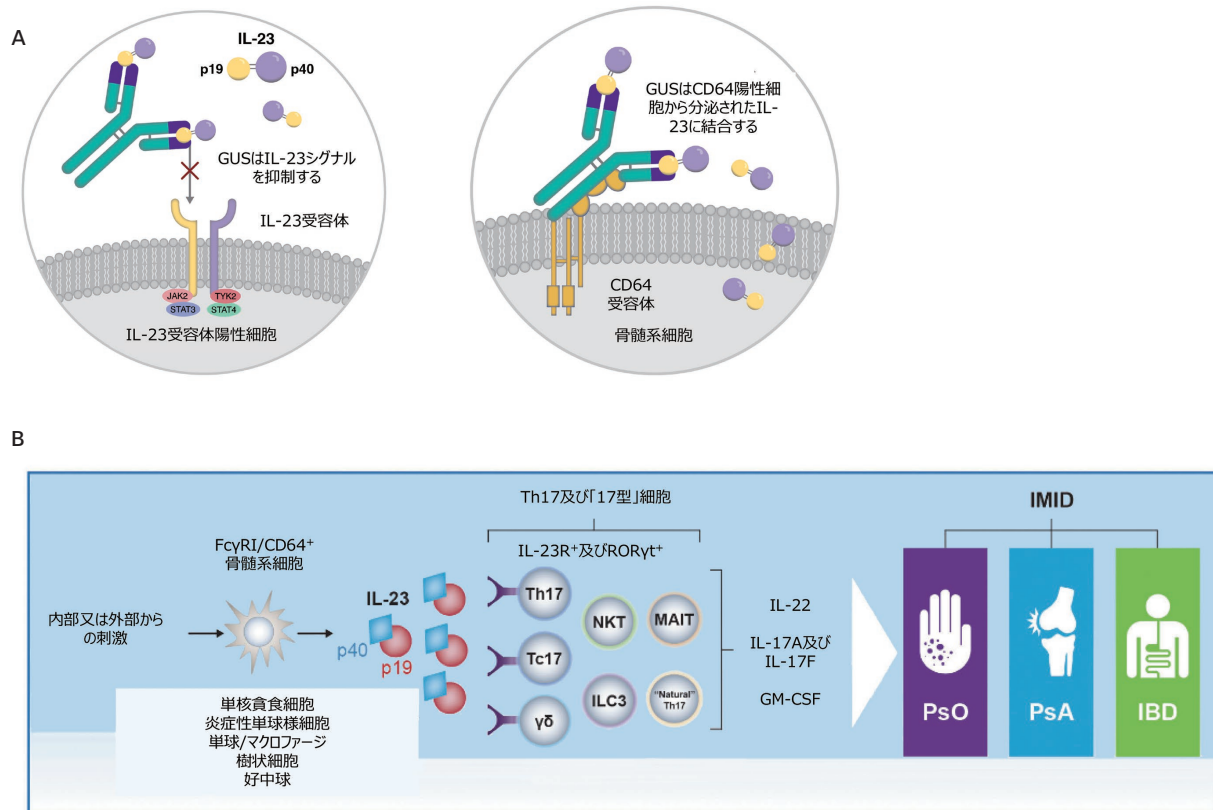
IBD、乾癬、乾癬性関節炎に代表される免疫介在性炎症性疾患の病態形成には、IL-23 の下流にある炎症性 T 細胞の Th17 細胞とそこから分泌される IL-17A/IL-17F 等の炎症性サイトカインが関与していることが報告されている（図 1B）¹⁷⁾¹⁸⁾。IBD 患者の腸管には、内視鏡的な粘膜治癒に至った後も IL-17 産生 Th17 細胞が存在することが報告されており¹⁹⁾、IL-23/Th17 系は IBD の寛解維持に関わる主要経路と考えられる。さらに Th 細胞を介した免疫反応は線維化を促進し、CD の狭窄病変に関連する可能性が報告されている²⁰⁾。GUS は、IL-23/Th17 系の制御によって CD における慢性炎症及び線維化を抑制することが期待される薬剤である。

GALAXI-2/3 試験の概要

1. 試験デザインと評価項目

GALAXI-2/3 試験は、既存治療（コルチコステロイド、免疫調節薬）又は生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性不良の中等症から重症の活動期 CD 患者を対象に、GUS の有効性及び安全性を検証した多施設共同、プラセボ及び実薬対照、無作為化二重盲検、並行群間比較、第 3 相試験である¹⁰⁾。

GALAXI-2/3 試験では、参加者は GUS 群（維持療法の用法・用量が異なる 2 群）、ウステキヌマブ（UST）群、プラセボ群に 2 : 2 : 2 : 1 の割合で割り付けられ、プラセボ群において 12 週時点で改善が認められなかった参加者を除き、割り付けられた群の治療を 48 週時まで継続した（treat-through 試験、図 2）。UST は完全ヒト型抗 IL-12/23p40 モノクローナル抗体製剤であり、日本では尋常性乾癬、乾癬性関節炎、CD、潰瘍性大腸炎に対して承認されている薬剤である²¹⁾。GUS 群では、GUS 200 mg を 0、4 及び 8 週目に点滴静注で投与した後、16 週目から 100 mg を 8 週ごとに皮下注（GUS100 群）又は 12 週目から 200 mg を 4 週ごとに皮下注（GUS200 群）で投与した。UST 群では、0 週目に UST 6 mg/kg を点滴静注で投与した後、8 週目から 90 mg を 8 週ごとに皮下注で投与した。



- (A) GUSには2つの作用機序が想定されている。IL-23のp19サブユニットに結合することでIL-23シグナルを抑制する機序(左)、野生型Fcドメインを介してIL-23産生骨髄系細胞のCD64受容体に結合するとともに、同細胞から分泌されたIL-23のp19サブユニットにFabドメインを介して結合することで、IL-23シグナルを抑制する機序(右)。
- (B) 免疫介在性炎症性疾患の病態形成には、IL-23の下流にある炎症性T細胞であるTh17細胞とそこから分泌されるIL-17A/IL-17F等の炎症性サイトカインが重要な役割を果たしている。

FcγRI: 高親和性受容体, GM-CSF: 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子, GUS: グセルクマブ, IBD: 炎症性腸疾患, IL: インターロイキン, IL-23R: IL-23受容体, ILC: 自然リンパ球, IMID: 免疫介在性炎症性疾患, MAIT: 粘膜関連不変T細胞, NKT: ナチュラルキラーT細胞, PsA: 乾癬性関節炎, PsO: 尋常性乾癬, RORγt: レチノイン酸受容体関連オーファン受容体ガンマt, Tc17: IL-17+ CD8+ T細胞, Th: ヘルパーT細胞

【出典】

《図1A》松岡克善 (2024) 生物学的製剤治療歴別のクローン病患者に対するグセルクマブとウスティヌマブの有効性: GALAXI試験. 第15回日本炎症性腸疾患学会, 東京.

《図1B》Krueger JG, et al. IL-23 past, present, and future: a roadmap to advancing IL-23 science and therapy. Front Immunol 2024; 15: 1331217.

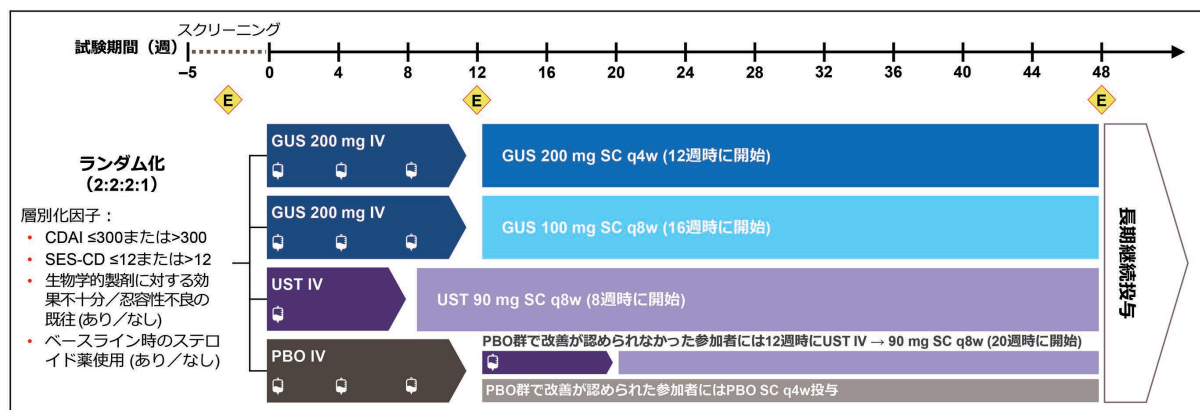
図1 GUSの作用機序

共主要評価項目には、「12週時の臨床的改善及び48週時の臨床的寛解」と「12週時の臨床的改善及び48週時の内視鏡的改善」の2つが設定され、逸脱症例や欠測データがある症例をノンレスポnderとして補完する non-responder imputation が事前に規定された¹⁰⁾。GALAXI-2/3試験における評価の定義を表1に示す。全体集団に加え、生物学的製剤の使用歴のない集団(BIO-naïve)及び生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性不良の集団

(BIO-IR)において評価が行われた。

2. GUSの有効性と安全性の概要

GALAXI-2/3試験の併合解析における全体集団(1,021例)と日本人集団(48例)のベースラインの参加者背景を表2に示す¹⁰⁾²²⁾。全体集団の各群の平均Crohn's Disease Activity Index (CDAI) スコアは293.1～296.3, 平均Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) スコアは12.5～13.3で、内視鏡的重症例(SES-CDスコア>16)



中等症から重症の活動期 CD 患者を対象とする多施設共同、プラセボ及び実薬対照、無作為化二重盲検、並行群間比較、第3相試験である GALAXI-2/3 試験において、参加者は用法・用量が異なる2つの GUS 群、UST 群、プラセボ群に2:2:2:1の割合で割り付けられ、プラセボ群で12週時に改善が認められなかった参加者を除き、割り付けられた群の治療を48週時まで継続した (treat-through 試験)。

CAI: クローン病活動指数, E: 内視鏡検査, GUS: グセルクマブ, IV: 点滴静注, PBO: プラセボ, q4w: 4週ごと, q8w: 8週ごと, SC: 皮下注, SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, UST: ウステキスマブ

【出典】

仲瀬裕志 (2025) 日本人の中等症から重症の活動期クローン病患者に対するグセルクマブの有効性と安全性: GALAXI 2&3 試験. JDDW2025, 神戸.

図2 GALAXI-2/3 試験の試験デザイン

表1 評価の定義 (GALAXI-2/3 試験)

評価	定義
臨床的改善	CAI スコアがベースラインから100以上低下又は CDAI スコア150未満
臨床的寛解	CAI スコア150未満
内視鏡的改善	SES-CD スコアがベースラインから50%以上改善又は SES-CD スコアが2以下
内視鏡的寛解	SES-CD スコアが4以下でベースラインから少なくとも2低下, かついずれの項目においても1を超えない
Deep remission	臨床的寛解かつ内視鏡的寛解

CAI: Crohn's Disease Activity Index, SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease

が25.8%～29.1%含まれていた。小腸型の割合は18.9%～27.0%, BIO-IR の割合は49.7%～53.6%であった。一方, 日本人集団の各群の平均 CDAI スコアは270.2～299.8, 平均 SES-CD スコアは13.4～16.3で, 内視鏡的重症例 (SES-CD スコア >16) が29.4%～53.8%含まれていた。小腸型の割合は0.0%～20.0%であった。BIO-IR の割合は53.8%～88.2%で, BIO-IR の内訳の大部分は抗TNF 製剤に対する効果不十分/忍容性不良 (TNF-IR) であった。日本人集団は全体集団と比較して, 平均 SES-CD スコアが高く, 内視鏡的重症例の割合が高い一方, 小腸型の割合は低く, BIO-IR の割

合が高いという特徴が見られた。

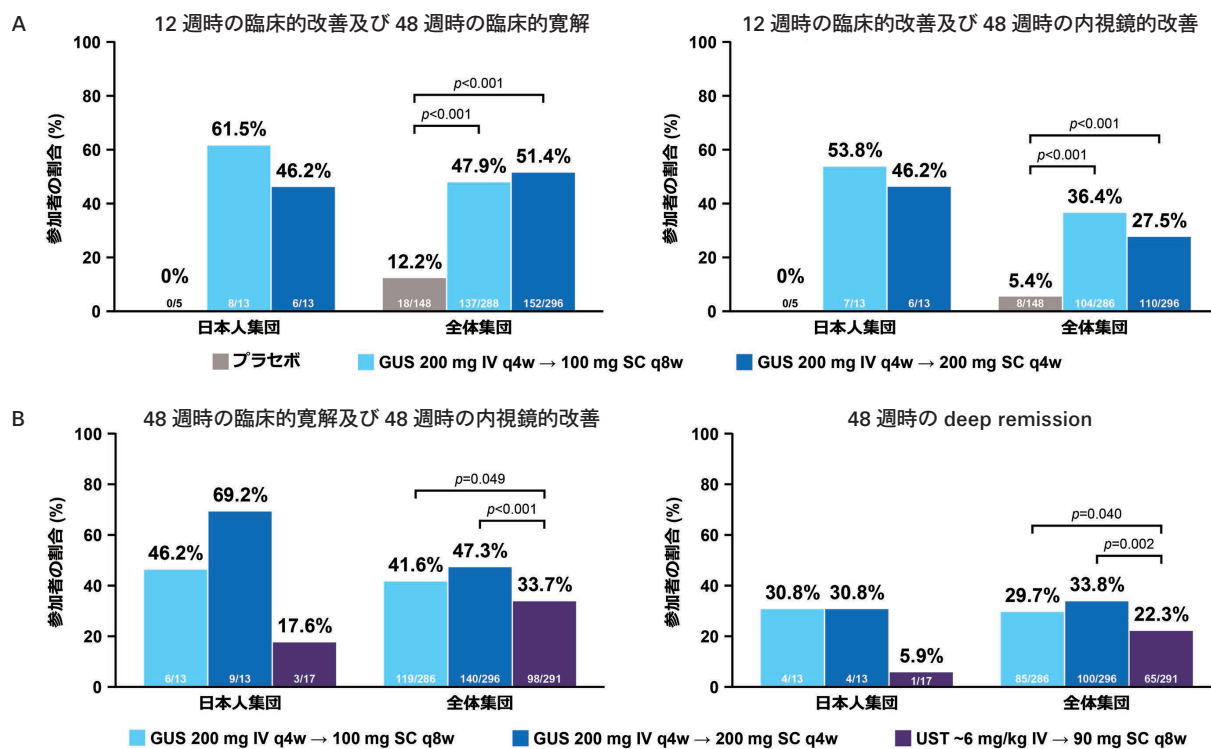
GALAXI-2/3 の併合解析における全体集団において, 共主要評価項目である「12週時の臨床的改善及び48週時の臨床的寛解」及び「12週時の臨床的改善及び48週時の内視鏡的改善」の達成割合は, GUS 群においてプラセボ群よりも有意に高かった (図3A)¹⁰⁾。部分集団である日本人集団では投与群間の統計学的比較を行うことはできないが, GUS 群の61.5% (GUS100群) 及び46.2% (GUS200群) が「12週時の臨床的改善及び48週時の臨床的寛解」を達成し, 53.8% (GUS100群) 及び46.2% (GUS200群) が「12週時の臨床的改善及び48週

表2 参加者背景 (GALAXI-2/3 試験)

	全体集団 N = 1,021				日本人集団 N = 48			
	プラセボ	GUS		UST	プラセボ	GUS		UST
		200 mg SC q8w	200 mg SC q4w			200 mg SC q8w	200 mg SC q4w	
主要解析対象集団, N	148	286	296	291	5	13	13	17
年齢, 歳, 平均 (SD)	34.8 (12.15)	36.0 (12.24)	36.9 (13.27)	37.4 (13.20)	40.2 (11.95)	33.4 (13.22)	39.8 (15.31)	44.1 (16.21)
男性, n (%)	88 (59.5)	154 (53.8)	178 (60.1)	168 (57.7)	3 (60.0)	7 (53.8)	10 (76.9)	13 (76.5)
地域: アジア, n (%)	35 (23.6)	69 (24.1)	56 (18.9)	53 (18.2)	5 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	17 (100.0)
体重, kg, 中央値 (最小値 - 最大値)	62.05 (28.0-124.0)	65.35 (35.0-134.7)	65.95 (38.8-123.3)	67.20 (36.5-129.4)	58.30 (56.1-68.8)	55.90 (43.4-78.5)	56.10 (38.8-101.0)	61.20 (39.5-80.8)
BMI, kg/m ² , 中央値 (最小値 - 最大値)	22.10 (12.7-42.6)	22.42 (13.8-39.6)	22.54 (13.9-39.8)	22.84 (14.2-42.6)	22.85 (19.4-25.7)	19.65 (16.6-25.5)	20.28 (15.8-32.2)	21.96 (16.5-28.3)
CD 罹病期間, 年, 平均 (SD)	7.15 (7.5)	7.12 (6.7)	7.07 (7.2)	7.31 (7.5)	8.02 (8.4)	6.03 (5.4)	9.47 (11.5)	7.28 (8.9)
CDAI スコア, 平均 (SD)	293.4 (52.7)	296.3 (54.3)	295.9 (52.7)	293.1 (52.0)	270.2 (26.4)	285.4 (50.3)	299.8 (44.9)	295.8 (56.7)
SES-CD スコア, 平均 (SD)	13.3 (7.5)	13.2 (7.43)	12.5 (7.24)	12.9 (7.04)	13.4 (6.11)	16.3 (5.75)	15.3 (6.02)	13.7 (6.21)
SES-CD スコアに基づく 内視鏡的重症度, n (%)	中等症, 7 ~ 16 重症, > 16	164 (57.3) 81 (28.3)	147 (49.7) 79 (26.7)	159 (54.6) 75 (25.8)	2 (40.0) 2 (40.0)	7 (53.8) 6 (46.2)	4 (30.8) 7 (53.8)	11 (64.7) 5 (29.4)
中央判定医による 病変部位, n (%)	小腸のみ (小腸型) 大腸のみ (大腸型) 小腸と大腸 (小腸大腸型)	31 (20.9) 62 (41.9) 55 (37.2)	80 (27.0) 112 (37.8) 104 (35.1)	55 (18.9) 116 (39.9) 120 (41.2)	1 (20.0) 3 (60.0) 1 (20.0)	0 (0.0) 8 (61.5) 5 (38.5)	2 (15.4) 4 (30.8) 7 (53.8)	3 (17.6) 6 (35.3) 8 (47.1)
CRP, mg/L, 中央値 (IQR)	5.1 (1.5-15.8)	7.7 (2.6-21.8)	6.2 (2.7-21.3)	7.2 (2.4-19.4)	1.9 (1.1-2.1)	2.9 (1.5-12.3)	8.3 (1.4-11.4)	5.6 (2.9-12.0)
> 3 mg/L, n (%)	96 (64.9)	208 (72.7)	210 (70.9)	202 (69.4)	1 (20.0)	6 (46.2)	8 (61.5)	12 (70.6)
便中カルプロテクチン, $\mu\text{g/g}$, 中央値 (IQR)	992.0 (255.0-2555.0)	999.0 (404.0-2085.0)	1045.5 (323.0-2065.0)	882.5 (338.5-1853.5)	2111.0 (944.0-2999.0)	1854.5 (1013.0-3029.5)	1004.0 (323.0-1688.0)	1355.0 (636.0-2198.5)
> 250 $\mu\text{g/g}$, n (%) ^a	111 (75.5)	235 (83.0)	234 (79.6)	229 (80.6)	4 (80.0)	12 (100.0)	10 (76.9)	16 (100.0)
生物学的製剤の使用歴なし (BIO-naïve), n (%)	61 (41.2)	116 (40.6)	128 (43.2)	121 (41.6)	2 (40.0)	5 (38.5)	3 (23.1)	2 (11.8)
生物学的製剤に対する効果不十分/忍容性不良 (BIO-IR), n (%)	78 (52.7)	153 (53.5)	147 (49.7)	156 (53.6)	3 (60.0)	7 (53.8)	9 (69.2)	15 (88.2)
抗 TNF 製剤 1 剤以上, n (%) ^b	76 (97.4)	149 (97.4)	143 (97.3)	147 (94.2)	3 (100.0)	7 (100.0)	9 (100.0)	14 (93.3)
抗 TNF 製剤 2 剤以上, n (%) ^b	23 (29.5)	31 (20.3)	31 (21.1)	46 (29.5)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (22.2)	9 (60.0)
ベドリズマブ ^c , n (%) ^a	13 (16.7)	25 (16.3)	18 (12.2)	31 (19.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (13.3)
経口コルチコステロイド, n (%)	51 (34.5)	109 (38.1)	106 (35.8)	109 (37.5)	2 (40.0)	3 (23.1)	5 (38.5)	3 (17.6)

^a: ベースライン測定値のある参加者における割合。^b: %は BIO-IR における割合。^c: 抗 TNF 製剤 1 剤以上も含む。

BMI: ボディマス指数, CD: クローン病, CDAI: Crohn's Disease Activity Index, CRP: C 反応性蛋白, GUS: グセルクマブ, IQR: 四分位範囲, IV: 点滴静注, q4w: 4 週ごと, q8w: 8 週ごと, SC: 皮下注, SD: 標準偏差, SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, TNF: 腫瘍壊死因子, UST: ウステキヌマブ



- (A) 全体集団における 2 つの共主要評価項目の達成割合は、GUS の両用法・用量群でプラセボ群よりも有意に高かった。難治症例を多く含む日本人集団においても全体集団と同様の傾向が認められた。
- (B) 全体集団における主な副次評価項目の達成割合は、GUS の両用法・用量群で UST 群よりも有意に高かった。日本人集団においても全体集団と同様の傾向が認められた。

GUS : グセルクマブ, IV : 点滴静注, q4w : 4 週ごと, q8w : 8 週ごと, SC : 皮下注, UST : ウステキヌマブ

【出典】

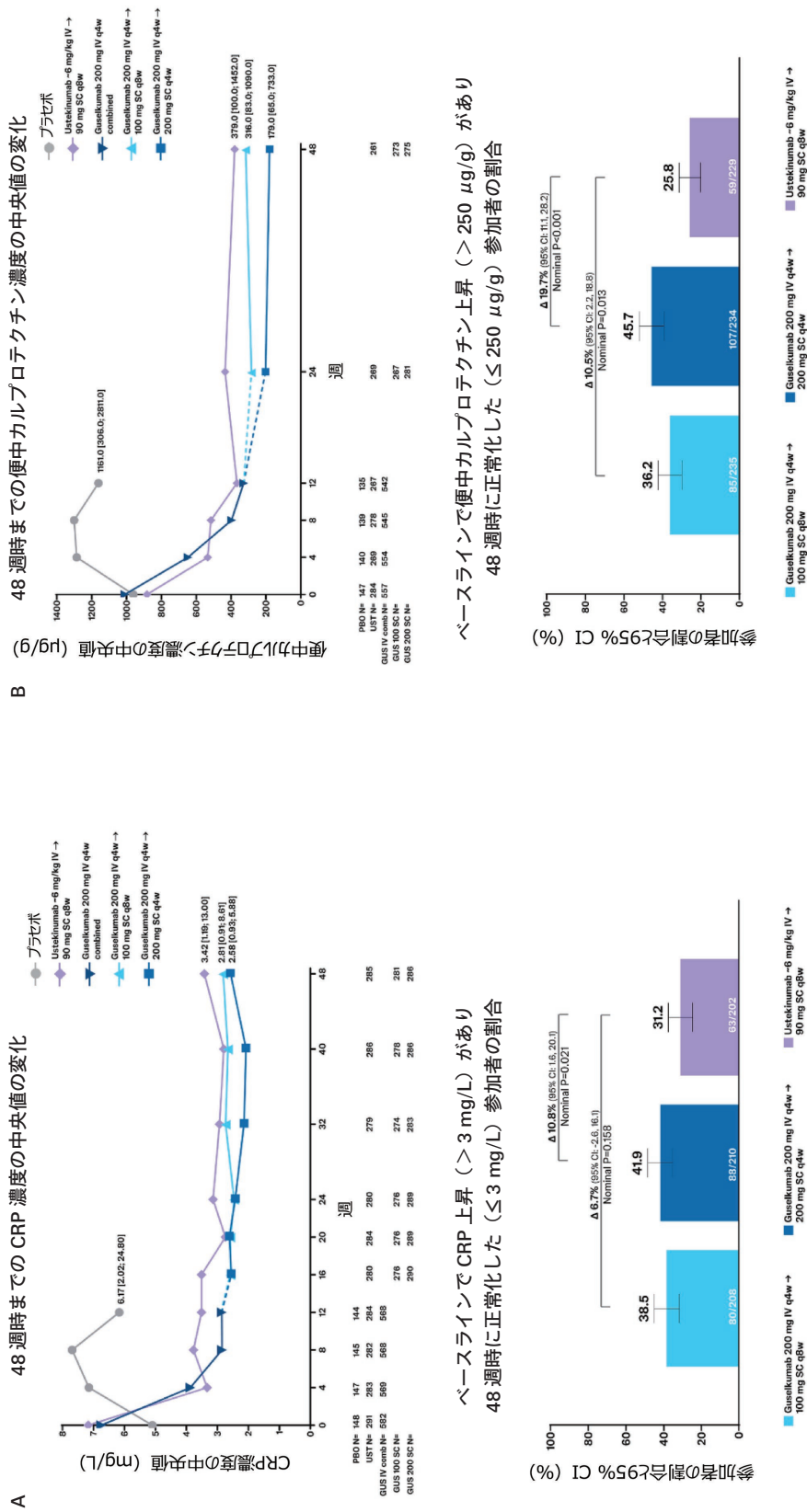
仲瀬裕志 (2025) 日本人の中等症から重症の活動期クローン病患者に対するグセルクマブの有効性と安全性 : GALAXI 2&3 試験. JDDW2025, 神戸.

図 3 GALAXI-2/3 試験における GUS の有効性

時の内視鏡的改善」を達成し、重症例や BIO-IR を多く含む日本人集団においても全体集団と同様の有効性が認められた²²⁾。また GALAXI-2/3 試験の併合解析における全体集団において、主な副次評価項目である「48 週時の臨床的寛解及び 48 週時の内視鏡的改善」及び「48 週時の臨床的寛解かつ内視鏡的寛解 (deep remission)」の達成割合は、GUS の両用法・用量群で UST 群よりも有意に高かった (図 3B)¹⁰⁾。日本人集団では、副次評価項目の達成割合はいずれも、GUS の両群において UST 群よりも数値的に高かった²²⁾。

GALAXI-2/3 試験の併合解析における全体集団で

は、GUS 両群及び UST 群において、炎症バイオマーカーである C 反応性蛋白 (CRP) 濃度 (図 4A 上) は 4 ~ 8 週時まで、便中カルプロテクチン濃度 (図 4B 上) は 12 週時まで経時的に減少し、その後は 48 週時まで維持された¹⁰⁾。ベースラインの CRP 濃度が 3 mg/L を超えていた症例のうち、GUS 群の 38.5 % (GUS100 群) 及び 41.9 % (GUS200 群)、UST 群の 31.2%において 48 週時に CRP 濃度が正常化し (図 4A 下)、ベースラインの便中カルプロテクチン濃度が 250 µg/g を超えていた症例のうち、GUS 群の 36.2% (GUS100 群) 及び 45.7% (GUS200 群)、UST 群の 25.8%において



(A) CRP 濃度は GUS 群及び UST 群で 4 ~ 8 週時までに経時的に減少し、その後は 48 週時まで維持された。下の棒グラフは 48 週時に CRP 濃度が正常化した割合を示す。
(B) 便中カルプロテクチン濃度は GUS 群及び UST 群で 12 週時までに経時的に減少し、その後は 48 週時まで維持された。下の棒グラフは 48 週時に便中カルプロテクチン濃度が正常化した割合を示す。

CI : 信頼区間, CRP : C 反応性蛋白, GUS : グセルクマブ, IV : 点滴静注, PBO : プラセボ, q4w : 4 週ごと, q8w : 8 週ごと, SC : 皮下注, UST : ウステキヌマブ

【出典】

Reprinted from The Lancet, 406 (10501), Panaccione R, Feagan BG, Afzali A, Rubin DT, Reinisch W, Panés J, Danese S, Hisamatsu T, Terry NA, Salese L, Van Rumpelbergh R, Sahoo A, Vetter ML, Yee J, Han C, Frustaci ME, Wan KYY, Yang Z, Johans J, Andrews JM, D'Haens GR, Sands BE; GALAXI 2 & 3 Study Group. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials, 358-375, Copyright 2026, with permission from Elsevier.

図 4 GALAXI-2/3 試験における炎症バイオマーカーの推移

表3 USの安全性 (GALAXI-2/3試験)

	全体集団				日本人集団			
	プラセボ ^a	GUS		UST	プラセボ	GUS		UST
		200 mg IV q4w	6 mg/kg IV			200 mg IV q4w	6 mg/kg IV	
		100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	90 mg SC q8w		100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	90 mg SC q8w
主要解析対象集団, N	148	286	299	291	5	13	13	17
平均追跡調査期間, 週	21.4	46.2	46.6	45.4	31.7	47.8	48.2	42.9
追跡調査の総人年, 人年	60.8	253.0	264.6	253.0	3.5	17.4	12.0	16.9
AEが1件以上発現した参加者, %	53.4	76.6	77.7	78.7	100.0	92.3	84.6	76.5
追跡調査100人年当たりのAE数	478.9	321.4	354.2	345.8	1037.8	378.44	466.03	383.7
重篤なAEが1件以上発現した参加者, %	10.8	10.5	7.1	11.7	40.0	15.4	0	17.6
治験薬の投与中止に至ったAEが1件以上発現した参加者, %	8.8	7.0	6.4	7.6	20.0	7.7	7.7	5.9
重篤な感染症が1件以上発現した参加者, %	1.4	0.3	1.0	3.8	40.0	0	0	5.9

^a: プラセボにランダム化された参加者に、プラセボ投与期間中に発現した有害事象のみ含む。

AE: 有害事象, CD: クローン病, GUS: グセルクマブ, IV: 点滴静注, q4w: 4週ごと, q8w: 8週ごと, SC: 皮下注, UST: ウステキスマブ

48週時に便中カルプロテクチン濃度が正常化した(図4B下)。

さらに治療内容の変化について、ベースラインでコルチコステロイドを内服していた症例のうち、48週時にコルチコステロイドを中止することができた症例の割合は、GALAXI-2試験ではGUS群の72% (39/54例, GUS100群) 及び84% (46/55例, GUS200群), UST群の63% (35/56例) が、GALAXI-3試験ではGUS群の71% (39/55例, GUS100群) 及び67% (34/51例, GUS200群), UST群の72% (38/53例) であった¹⁰⁾。

48週までの有害事象(AE)、重篤なAE、重篤な感染症等に関して、GUSの両群における発現割合はプラセボ群及びUST群における発現割合と比べて特記すべき点はなく、GUSに関する新たな安全性シグナルも検出されなかった(表3)¹⁰⁾²²⁾。

3. BIO-IRに対するGUSの有効性

難治症例とされるBIO-IRに対するGUSの有効性を検証するためのサブ解析では、BIO-IR集団において全体集団と同様にGUSによる臨床的所見及び内視鏡所見の改善が示された(図5)¹⁰⁾。BIO-IR集団において、GUS100群及びGUS200群をUST群と比較した場合の調整された治療効果の差(95%信頼区間)は、「48週時の内視鏡的改善」では11.2% (0.6%, 21.8%) 及び15.4% (4.8%, 26.0%) (図5A), 「48週時の内視鏡的寛解」では7.8% (−1.8%, 17.4%) 及び8.3% (−1.4%, 17.9%)

(図5B), 「48週時の臨床的寛解及び48週時の内視鏡的改善」では11.3% (0.9%, 21.6%) 及び15.1% (4.6%, 25.5%) (図5C), 「48週時のdeep remission」では8.4% (−0.8%, 17.6%) 及び7.3% (−1.8%, 16.4%) (図5D) であった。さらに日本人BIO-IR集団を対象とする48週時のサブ解析では、「48週時の臨床的寛解及び48週時の内視鏡的改善」の達成割合は、GUS200群でUST群よりも数値的に高かった(図5E)²²⁾。

4. 血中の炎症関連タンパク質の変化

治療に伴う血中の炎症関連タンパク質の変化を評価するために、Olink Target 96 Inflammation パネルを用いてベースライン、12週時、48週時の血清を解析した。GALAXI-2/3試験参加者のうち、GUS100群(118例), GUS200群(113例), UST群(117例), プラセボ群(61例)が解析の対象となった。ベースラインと12週時の比較では、GUS群(GUS100群とGUS200群のデータを統合)及びUST群でoncostatin M (OSM), IL-17, IL-24を含む炎症関連タンパク質がプラセボ群と比較して有意に低下した(図6A)²³⁾。ベースラインと48週時の比較では、GUS200群でGUS100群よりも炎症関連タンパク質の低下が顕著であった(図6B)。抗TNF製剤に対するBIO-IR (TNF-IR) 集団では、12週時にはGUS群においてのみIL-17AとOSMが低下し(図6C), 48週時にはGUS100群及びGUS200群でUST群よりもIL-17AとOSMが大き

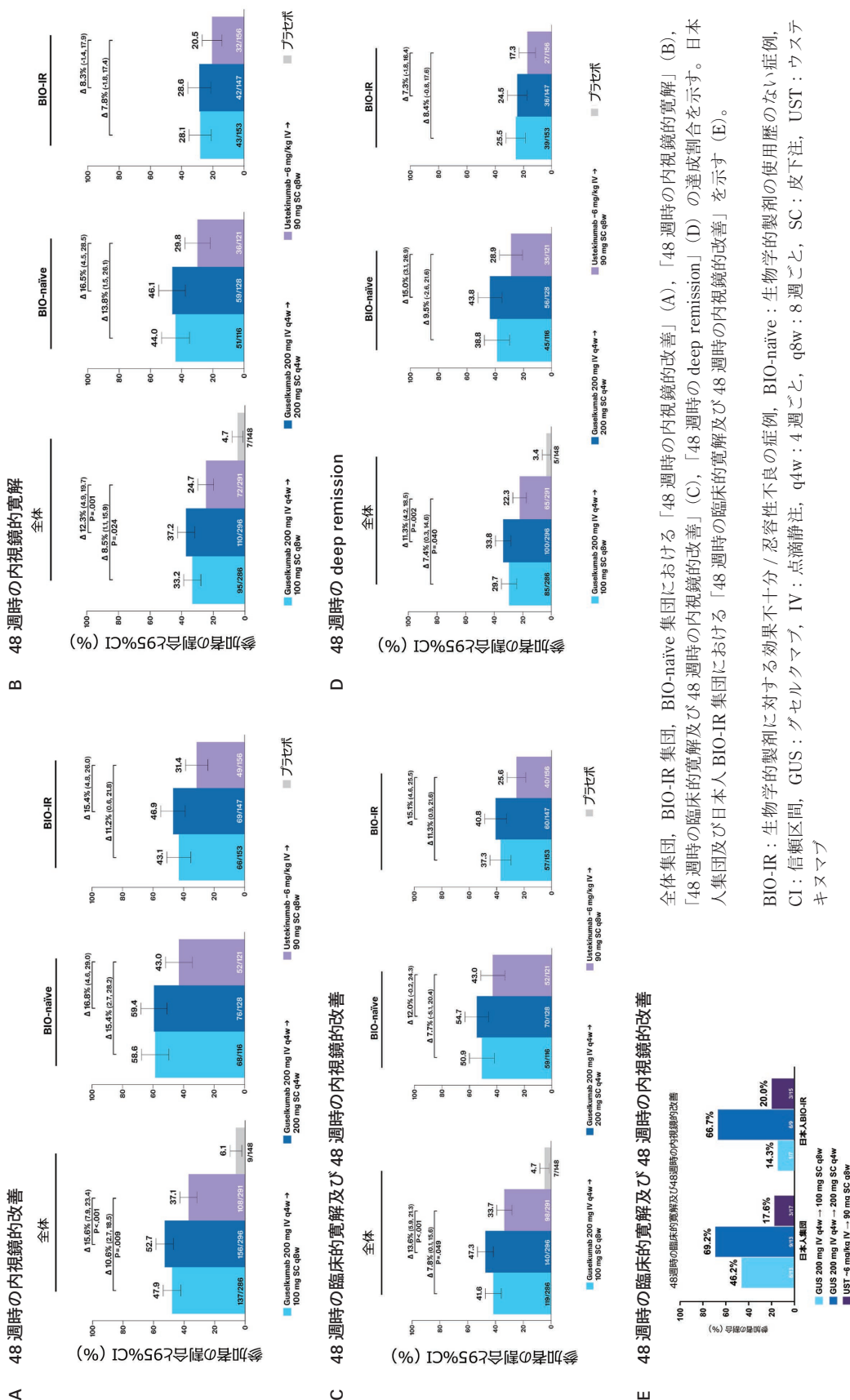


図5 BIO-IR と BIO-naïve における GUS の有効性

【第五】

Reprinted from The Lancet, 406 (10501), Panaccione R, Feagan BG, Afzali A, Rubin DT, Reinisch W, Panés J, Danese S, Hisamatsu T, Terry NA, Salese L, Van Rumpelbergh R, Sahoo A, Vetter ML, Yee J, Han C, Frustaci ME, Wan KYY, Yang Z, Johanns J, Andrews JM, D'Haens GR, Sands BE, GALAXI 2 & 3 Study Group. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials, 358-375, Copyright 2026, with permission from Elsevier.

〔図5E〕 日本人の中等症から重症の活動期クローン病患者に対するグセルクマブの有効性と安全性: GALAXI 2 & 3試験, JDDW2025, 神戸. を改変 (日本人データのみを抽出)

く低下した(図6D)。OSMはIL-6サイトカインファミリーの一つであり、IBD患者の腸管ではOSMの発現が増加し²⁴⁾、CD患者では治療前の血漿OSM濃度はTNF-IRと関連すること²⁵⁾が報告されている。GUSによるOSMの低下は、TNF-IRの素因を持つ集団に対してGUSが有効であることを支持するものである。

病型によるGUSの治療効果の違い

CDの小腸病変と大腸病変では、病理像、臨床像、既存治療に対する反応性等が大きく異なることから²⁶⁾、罹患部位による病型に分けて、GUSの治療効果を評価する必要がある。以下に、病型によるGUSの治療効果の違いについて、国内外の臨床試験の事後解析の結果をもとに概説する。

1. 内視鏡クラスタリングを利用した病型分類による治療効果の違い(GALAXI-1/2/3試験、GRAVITI試験の事後解析)

GALAXI-1/2/3試験及びGRAVITI試験の参加者を対象に、内視鏡クラスタリングを利用した病型分類と治療効果の関係を調べる探索的研究が実施された²⁷⁾。GRAVITI試験は中等症から重症の活動期CD患者を対象に、導入及び維持治療としてGUSを皮下投与した場合の有効性及び安全性を検討した多施設共同、プラセボ対照、無作為化二重盲検、並行群間比較、第3相試験である²⁸⁾。またGALAXI-1試験はGALAXI-2/3に先立って行われた第2相用量探索試験である²⁹⁾³⁰⁾。

回腸末端、上行結腸、横行結腸、下行/S状結腸、直腸におけるベースラインSES-CDスコアに基づく階層的クラスタリングと機械学習分類モデルにより、7つのサブタイプ(回腸型、回腸優位型、上行結腸優位型、結腸中心型、結腸型、小腸結腸型、下行結腸優位型)が同定された(図7A)²⁷⁾。このサブタイプに狭窄の有無等の臨床所見を追加して3つのグループ(小腸大腸/大腸型、小腸型、狭窄上行結腸型)に分けたうえで、12週時及び48週時の内視鏡的寛解の達成率をGUS群、UST群、プラセボ群で比較した(図7B)。12週時、GUS群は全グループにおいてプラセボ群よりも内視鏡的寛解の達成率が高かったが、UST群の達成率はグループ2(小腸型)及びグループ3(狭窄上行結腸型)においてプラセボ群と同等であった。48週時、GUS

両群はUST群に比べて内視鏡的寛解の達成率が高かった。さらにベースラインで狭窄を認めたグループ2及び3の症例を対象に、12週時の内視鏡的改善の有無によりSES-CDの狭窄サブスコアの変化率を比較したところ、GUS群において内視鏡的改善が認められた症例での狭窄サブスコアの有意な低下が認められた(図7C)。これらの所見から、小腸病変や狭窄を伴う病変におけるUSTに対するGUSの優位性が示唆された。

2. 分子レベルでの治療効果の評価(GALAXI-2/3試験の事後解析)

GALAXI-2/3試験の事後解析として、ベースラインのモントリオール分類に基づく病型別に、血清と組織の炎症マーカーの解析が実施された(図8)³¹⁾。IL-23及びIL-12経路に関連するIFN- γ は、小腸型、小腸大腸型、大腸型のいずれにおいてもGUS群とUST群の両群で低下した(図8A上)。IL-23経路に関連するIL-17A及びIL-22は、小腸大腸型及び大腸型ではGUS群とUST群の両群で低下したが、小腸型ではGUS群においてのみ低下した(図8A中下)。さらに回腸末端の組織サンプル(ベースラインと48週時)を用いたトランスクリプトーム解析では、GUS群では炎症プロセスの抑制及び上皮化プロセスの亢進が認められたが、UST群ではそれらの変化は見られなかった(図8B)。これらの所見は、CDの罹患部位によりGUSとUSTの治療効果が異なる可能性、特に小腸の病変におけるGUSのUSTに対する優位性を分子レベルで示唆するものであった。

3. バルーン内視鏡を用いた深部小腸病変の評価(CRD3003試験)

CDの小腸病変は腹痛や下痢などの臨床症状につながりにくく見逃されやすいが⁵⁾、小腸病変を有する患者は大腸病変を有する患者に比べて穿孔等の合併症や手術に至るリスクが高いことが報告されている²⁶⁾。したがって、症状の有無にかかわらず、積極的に小腸病変を評価することが重要である。一方、深部小腸(回腸近位・空腸)の病変は通常の下部消化管内視鏡では観察が難しく、バルーン内視鏡を用いる必要がある。深部小腸の観察に用いる診断的バルーン内視鏡について、穿孔のリスクはCDと他の疾患で同等であり³²⁾、CDの再燃予測⁵⁾、手術リスクの評価⁶⁾、狭窄の拡張³³⁾に有用であることが報告

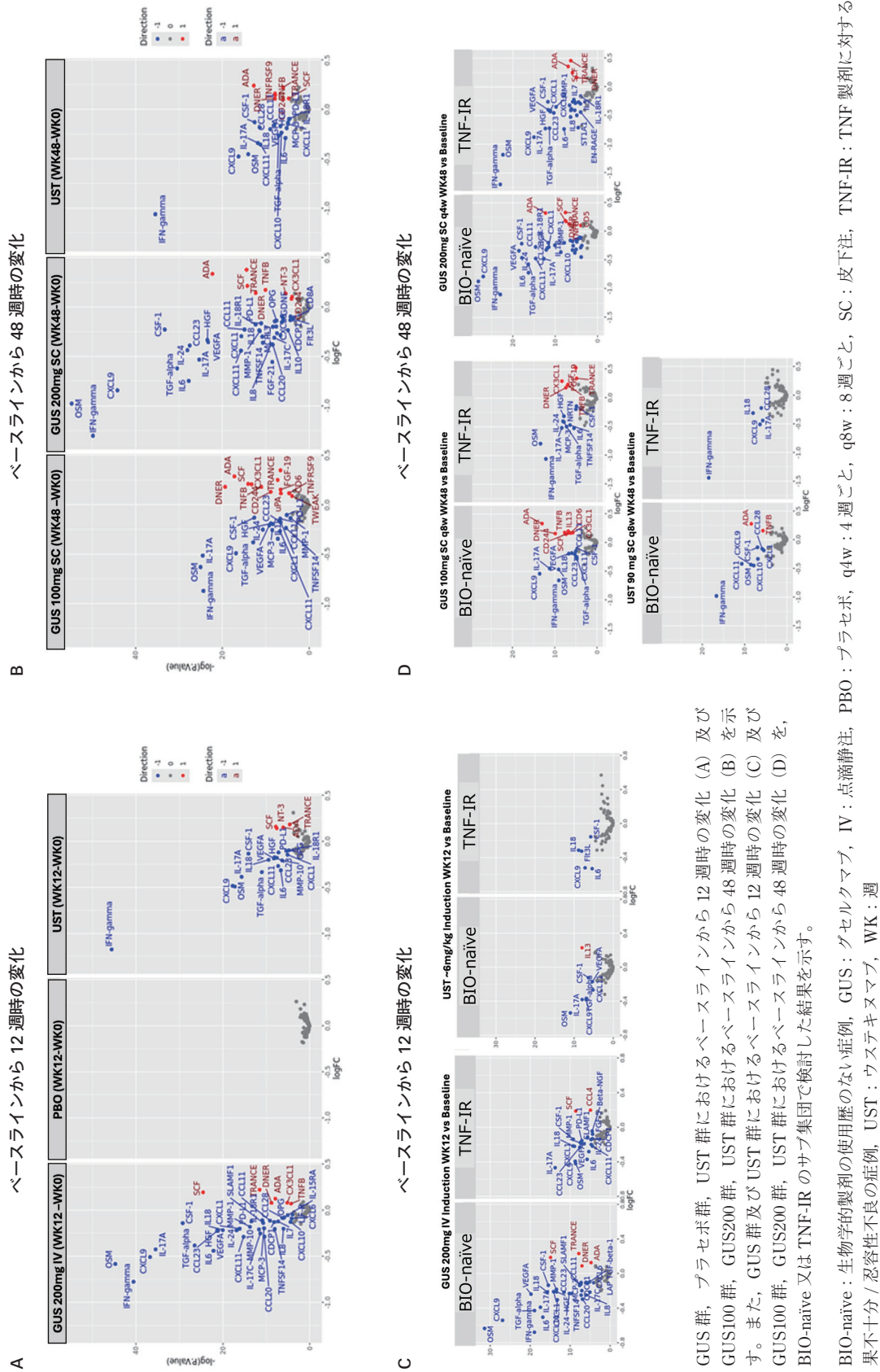
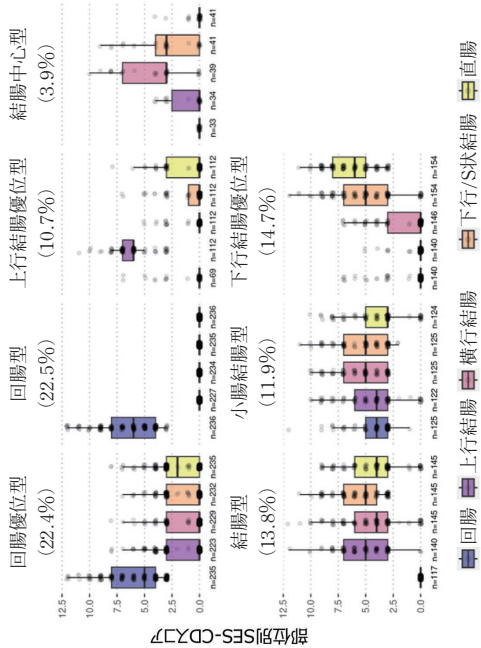


図 6 血中の炎症関連タンパク質の変化

A データ駆動型内視鏡クラスタリング (全体に対する%)



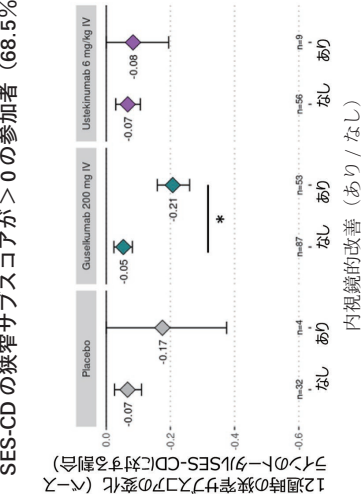
B 12 週時の内視鏡的寛解率



48 週時の内視鏡的寛解率



C グループ2及び3の中でベースラインの SES-CD の狭窄サブスコアが >0 の参加者 (68.5%)



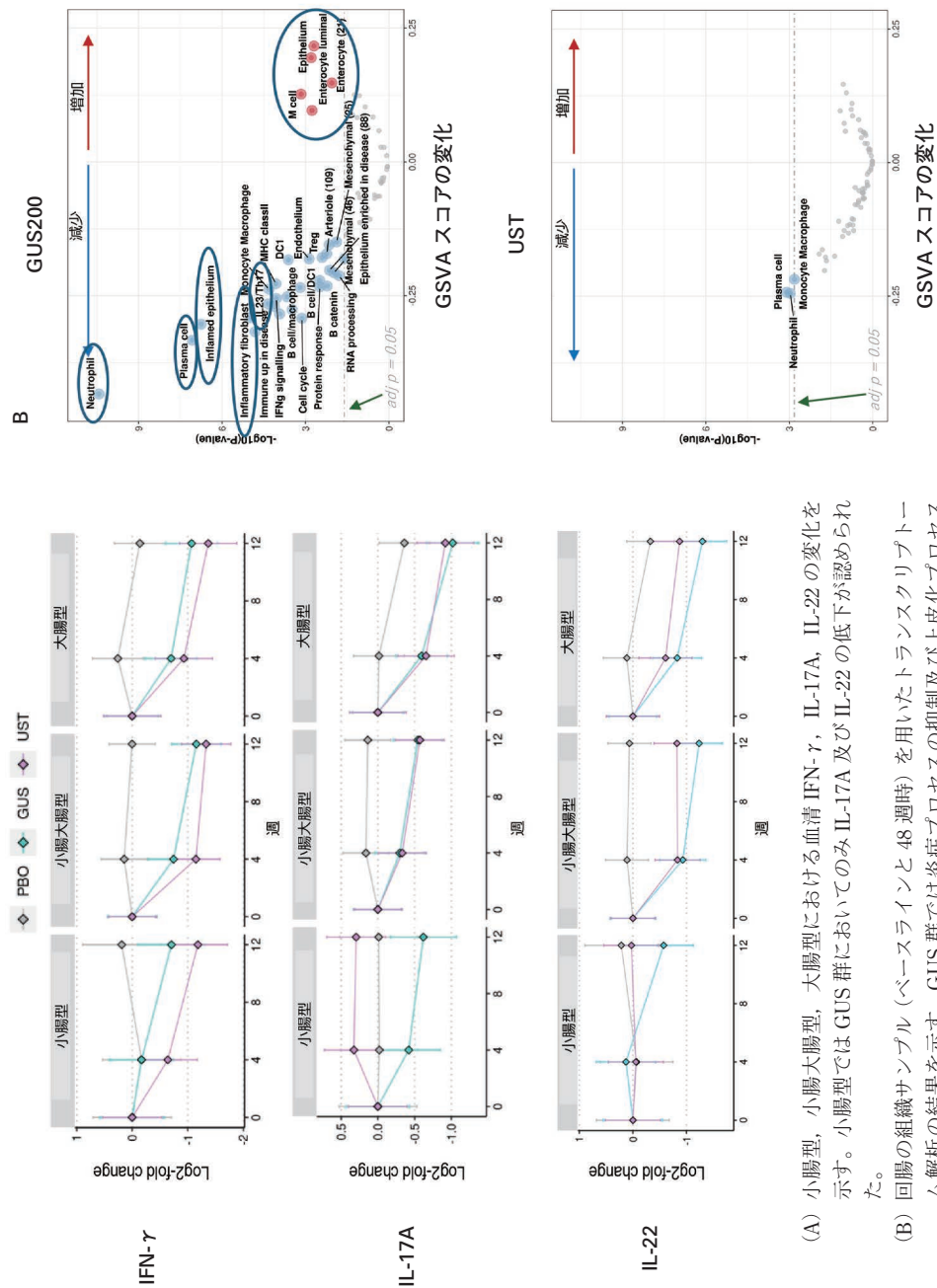
- (A) SES-CD スコアに基づく階層的クラスタリングと機械学習分類モデルにより、7 つのサブタイプ (回腸型、回腸優位型、上行結腸優位型、結腸中心型、結腸型、小腸結腸型、下行結腸優位型) が同定された。
- (B) 3 つのグループ (小腸大腸 / 大腸型、小腸型、狭窄上行結腸型) における、12 週時及び 48 週時の内視鏡的寛解達成率をプラセボ群、GUS 群、UST 群で比較した。
- (C) ベースラインで狭窄を認めたグループ2 及び3 の症例を対象に、12 週時の内視鏡的改善の有無により SES-CD の狭窄サブスコアの変化率をプラセボ群、GUS 群、UST 群で比較した。GUS 群においてのみ内視鏡的改善に伴う狭窄サブスコアの有意な低下が認められた。

CI : 信頼区間, GUS : グセルクマブ, IV : 点滴静注, SES-CD : Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, UST : ウステキシマブ

【出典】

Dylan Richards (2025) Characterization of Serum Inflammatory Proteins in Response to guselkumab or ustekinumab Induction and Maintenance Dosing in Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Analysis of GALAXI Ph3. Digestive Disease Week® (DDW), San Diego.

図7 内視鏡クラスタリングを利用した病型分類



(A) 小腸型、小腸大腸型、大腸型における血清 IFN- γ 、IL-17A、IL-22 の変化を示す。小腸型では GUS 群においてのみ IL-17A 及び IL-22 の低下が認められた。

(B) 回腸の組織サンプル（ベースラインと 48 週時）を用いたトランスクリプトーム解析の結果を示す。GUS 群では炎症プロセスの抑制及び上皮化プロセスの亢進が認められた。

GSVA : Gene Set Variation Analysis, GUS : グセルクマブ, IFN : インターフェロン, IL : インターロイキン, PBO : プラセボ, UST : ウステキヌマブ

【出典】

Dylan Richards (2025) Molecular differentiation of guselkumab and ustekinumab in moderately to severely active Crohn's disease: Post hoc analysis of the GALAXI 2 and 3 phase 3 studies. ueg week, Berlin.

図 8 分子レベルでの治療効果の評価

表4 バルーン内視鏡による小腸病変の評価 (CRD3003 試験)

		スコア			ベースラインからの変化		
		n	平均 (SD)	中央値 (最小値, 最大値)	n	平均 (SD)	中央値 (最小値, 最大値)
pmSES-CD	ベースライン 48 週時	15	8.0 (3.8)	8.0 (0, 14)	15	- 2.8 (4.5)	- 1.0 (- 9, 4)
		15	5.2 (3.4)	5.0 (0, 13)			
回腸末端の mSES-CD	ベースライン 48 週時	15	4.3 (2.6)	5.0 (0, 9)	15	- 1.1 (2.9)	- 2.0 (- 5, 4)
		15	3.2 (2.6)	4.0 (0, 7)			
回腸近位の mSES-CD	ベースライン 48 週時	15	3.7 (2.6)	3.0 (0, 9)	15	- 1.7 (3.2)	- 3.0 (- 7, 3)
		15	2.0 (2.7)	0.0 (0, 8)			

mSES-CD : modified Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease,

pmSES-CD : partially modified Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SD : 標準偏差

表5 バルーン内視鏡施行例における内視鏡評価と CDAI の比較 (CRD3003 試験)

		回腸近位の mSES-CD		回腸末端の mSES-CD		pmSES-CD		CDAI	
症例	L1 (回腸型)	BL	W48	BL	W48	BL	W48	BL	W48
1		0	3	3	0	3	3	266	120
2		3	4	4	4	7	8	271	247
3	✓	3	3	5	0	8	3	107	95
4		4	0	6	3	10	3	65	27
5		9	4	0	4	9	8	134	0
6		4	0	9	6	13	6	201	111
7		3	0	5	7	8	7	248	235
8		3	0	4	0	7	0	139	115
9	✓	6	8	1	0	7	8	143	148
10		4	7	6	6	10	13	186	96
11		3	0	3	0	6	0	233	97
12	✓	7	0	6	4	13	4	224	176
13		6	1	8	4	14	5	162	34
14		0	—	5	6	5	—	213	126
15		0	0	0	4	0	4	261	0

BL : ベースライン, CDAI : Crohn's Disease Activity Index,

mSES-CD : modified Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease,

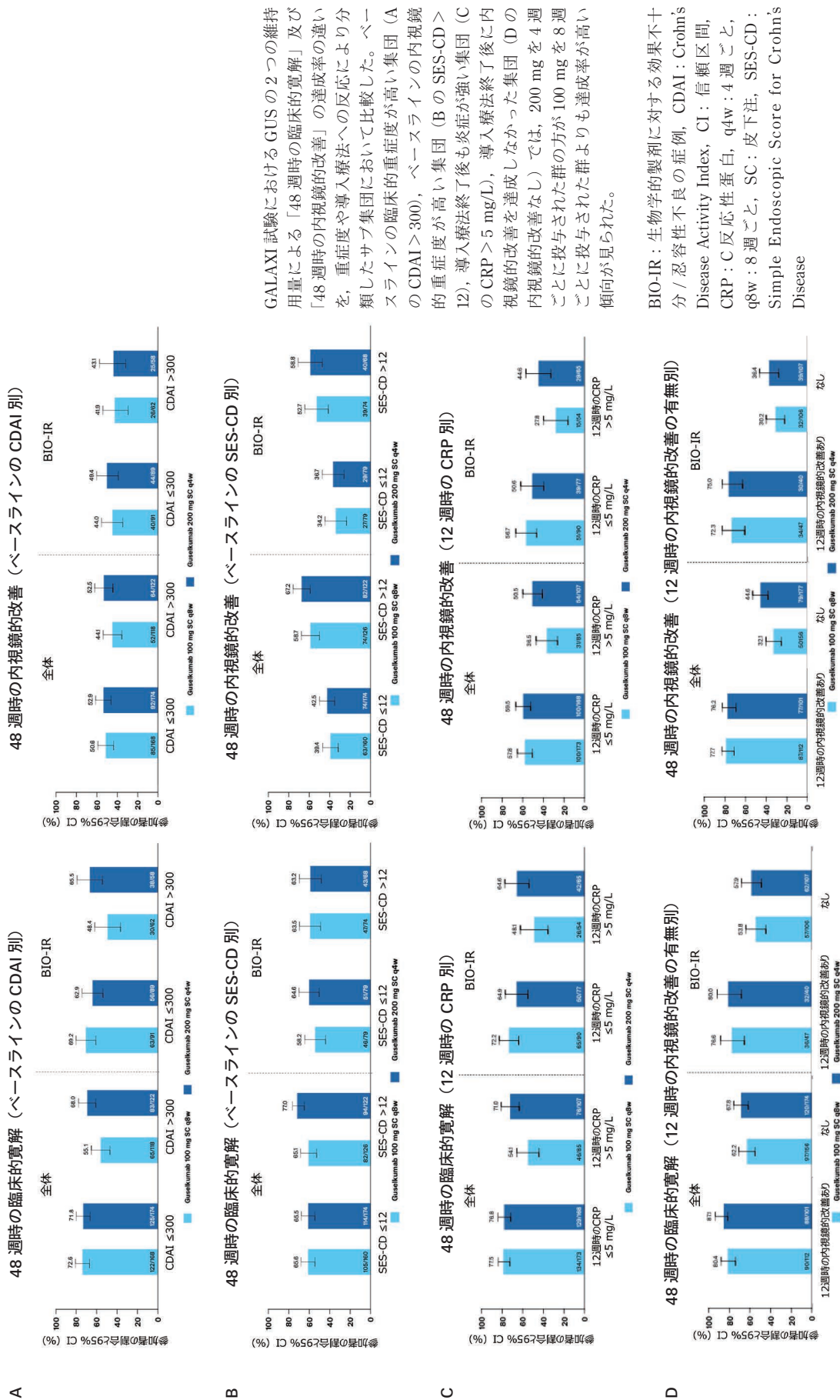
pmSES-CD : partially modified Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, W : 週

されている。

CRD3003 試験は、中等症から重症の活動期 CD 患者を対象とする多施設共同、非盲検非対照、第3相試験で、日本人に対する GUS の安全性及び有効性を評価する目的で実施された³⁴⁾。参加者は GUS 200 mg を 0, 4, 及び 8 週目に点滴静注で投与され、12 週目から 44 週目は GUS 200 mg を 4 週ごとに皮下注で投与された。本試験の探索的評価として、全参加者 38 例のうち小腸に活動性病変がある 15 例 (TNF-IR 6 例を含む) において、バルーン内

視鏡を用いた深部小腸の観察が実施された³⁴⁾。評価には、modified SES-CD (mSES-CD : SES-CD から狭窄サブスコアを除き、空腸、回腸近位部、回腸末端に適応させたスコアの合計) を用いたが、下部消化管側からのバルーン内視鏡で空腸評価が可能であった参加者が存在しなかったため、mSES-CD から空腸評価を除いた指標である partially modified SES-CD (pmSES-CD) による事後解析を行った³⁴⁾。

48 週時の評価で、mSES-CD スコアは回腸末端及び回腸近位部のいずれにおいてもベースラインから



【出典】
Anita Afzali (2025) Guselkumab maintenance dose regimens in patients with high disease activity and severity: subgroup analysis of participants with moderately to severely active Crohn's disease in the GALAXI Phase 3 Studies. ueg week, Berlin.

図9 GUS の用法・用量の比較

低下し、pmSES-CD スコアの平均(標準偏差)は8.0(3.8)から5.2(3.4)に低下し、変化の平均(標準偏差)は-2.8(4.5)であった(表4)。内視鏡的改善(ベースラインのpmSES-CD スコアが4以上かつ48週時のpmSES-CD スコアがベースラインから50%以上低下)を達成したのは46.7%(7/15例)、潰瘍消失(ベースラインのpmSES-CD スコアが4以上かつ48週時のpmSES-CD スコアが4未満)を達成したのは26.7%(4/15例)、粘膜治癒(ベースラインのpmSES-CD スコアが4以上かつ48週時のpmSES-CD スコアが0)を達成したのは13.3%(2/15例)であった。pmSES-CD スコアとCDAIが乖離している症例も存在することから(表5)、CDAI スコアのみでは小腸病変の病勢を過小評価し得ることが示唆された。これらの結果から、GUSが既存の生物学的製剤では効果が得られにくい回腸病変に対する治療選択肢となり得ることが示唆されたが、対照群のない小規模の探索的解析に基づくものであり、今後の検証が必要である。

実臨床で GUS 治療を実施する際の留意点

1. 治療効果の評価

CDの病勢評価には、臨床所見及び内視鏡所見に加えて、炎症バイオマーカーが有用である¹²⁾。炎症バイオマーカーの一つである便中カルプロテクチン濃度は、CRP 濃度や白血球数と比べてSES-CDとの相関が高いという報告³⁵⁾や、内視鏡的寛解と軽症の活動期CDの鑑別に有用であるという報告³⁶⁾がある。便中カルプロテクチンの基準値については一定のコンセンサスがないが、潰瘍のない症例(SSES-CD 0~2)の便中カルプロテクチン濃度の中央値は236.6 µg/gと報告されている³⁶⁾。またGALAXI-2/3試験では、ベースラインの便中カルプロテクチン濃度が上昇(>250 µg/g)していたGUS群の参加者において、48週時に約40%が250 µg/g以下を達成したことが示されている(図4B)¹⁰⁾。

2. GUS の維持療法の選択

GALAXI-2/3試験では、GUS 200 mgを点滴静注で導入した後の維持療法として、100 mgを8週ごとに皮下注で投与する群(GUS100群)と200 mgを4週ごとに皮下注する群(GUS200群)が設定されていた¹⁰⁾。この2つの用法・用量の有効性を比較

した事後解析³⁷⁾において、ベースラインの臨床的重症度が高い集団(図9AのCDAI > 300)、ベースラインの内視鏡的重症度が高い集団(図9BのSES-CD > 12)、導入療法終了後も炎症が強い集団(図9CのCRP > 5 mg/L)、導入療法終了後に内視鏡的改善を達成しなかった集団(図9Dの未達成)では、GUS200群の方がGUS100群よりも48週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善の達成率が高い傾向が見られた。BIO-IRの症例においても概ね同様の傾向が見られた。

これらの結果から、各症例の治療開始時の疾患活動性及びGUSの導入療法の効果に応じて、医師の裁量で維持療法の用法・用量を選択できることが示された。例えば、12週までに十分な治療効果が得られなかった症例(CRP高値又は内視鏡的改善未達成)には初回の維持療法として200 mg 4週ごとを選択し、効果が得られた症例には100 mg 8週ごとを選択する、あるいは100 mg 8週ごとの維持療法で効果減弱が認められた症例に対して200 mg 4週ごとの維持療法に変更するといった、患者の状態に応じた治療選択が可能である。

おわりに：まとめと今後の展望

本稿では、CDに対するGUSの作用機序や有効性について、国内外の第3相臨床試験及びその事後解析の結果をもとに概説した。小腸病変、狭窄を伴う病変に対しても、GUSが有効である可能性が示された。さらに、バルーン内視鏡を用いて深部小腸病変を正確に評価することの重要性も示唆された。今後は、実臨床におけるGUSの長期安全性・有効性やIL-23p19阻害薬のクラス内でのGUSの位置づけについてさらなる検討が必要と考えられる。

謝 辞

本論文の作成にあたりご支援をいただいたアスカコーポレーション株式会社の木下祐加氏に謝意を表します。

利 益 相 反

本試験はヤンセンファーマ株式会社の支援をうけた。仲瀬裕志は、アッヴィ合同会社、田辺三菱製薬株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、武田薬品工業株式会社、第一三共株式会社、吉利アド・サイエンシズ、株式会社JIMRO、EAファーマ株式会社より講演料を受領、一般社団法人日本炎症性腸疾患学会の理事長、一般財団法人日本消化器病学会の理事、持田製薬株式会社、株式会社JIMRO、杏林製薬

株式会社, ミヤリサン製薬株式会社より寄附教授職を受領している。佐々木絢子, 吉越真一, 坂本武彦はヤンセンファーマ株式会社の社員である。久松理一は, 田辺三菱製薬株式会社, EA ファーマ株式会社, アッヴィ合同会社, 株式会社JIMRO, ゼリア新薬工業, 日本化薬株式会社, 武田薬品工業株式会社, ファイザー株式会社, ボストン・サイエンティフィック・コーポレーション, 持田製薬株式会社, 明治ホールディングス株式会社より研究助成, EA ファーマ株式会社, アッヴィ合同会社, ヤンセンファーマ株式会社, ファイザー株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, 株式会社JIMRO, 持田製薬株式会社, プリストル・マイヤーズ スクイブ, イーライリリー・アンド・カンパニー, ギリアド・サイエンシズ, アビバックス, 中外製薬株式会社, MSD 株式会社, サノフィ株式会社よりコンサルティング料, EA ファーマ株式会社, アッヴィ合同会社, ヤンセンファーマ株式会社, ファイザー株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, 株式会社JIMRO, 持田製薬株式会社, プリストル・マイヤーズ スクイブ, イーライリリー・アンド・カンパニー, ギリアド・サイエンシズ, 日本化薬株式会社, 杏林製薬株式会社より講演料を受領している。

参 考 文 献

- 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**: 1570-1583.
- Dignass A, Rath S, Kleindienst T, Stallmach A. Review article: Translating STRIDE-II into clinical reality - Opportunities and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2023; **58**: 492-502.
- Sands BE, Danese S, Chapman JC, et al. Mucosal and Transmural Healing and Long-term Outcomes in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2025; **31**: 857-877.
- Neurath MF, Vieth M. Different levels of healing in inflammatory bowel diseases: mucosal, histological, transmural, barrier and complete healing. *Gut* 2023; **72**: 2164-2183.
- Takabayashi K, Hosoe N, Kato M, et al. Significance of endoscopic deep small bowel evaluation using balloon-assisted enteroscopy for Crohn's disease in clinical remission. *J Gastroenterol* 2021; **56**: 25-33.
- Na JE, Hong SN, Kim JE, et al. Can balloon-assisted enteroscopy predict disease outcomes in patients with small-bowel Crohn's disease? *BMC Gastroenterol* 2023; **23**: 331.
- Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Tumour necrosis factor inhibitors in inflammatory bowel disease: the story continues. *Ther Adv Gastroenterol* 2021; **14**: 17562848211059954.
- Shehab M, Alrashed F, Alrashidi A, et al. Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics and Small Molecules in the Induction and Maintenance of Remission in Crohn's Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2025; **62**: 472-482.
- Disher T, Naessens D, Sanon M, et al. One-Year Efficacy of Guselkumab Versus Advanced Therapies for the Treatment of Moderately to Severely Active Crohn's Disease: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther* 2025; **42**: 2708-2727.
- Panaccione R, Feagan BG, Afzali A, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. *Lancet* 2025; **406**: 358-375.
- Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, et al. Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN-gamma axis. *J Clin Invest* 2008; **118**: 2269-2280.
- アッヴィ合同会社. スキリージ点滴静注 [添付文書]. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/3999450>. (最終アクセス日: 2026年6月10日)
- 日本イーライリリー株式会社. オンボー点滴静注 [添付文書]. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/2399407>. (最終アクセス日: 2026年6月10日)
- ヤンセンファーマ株式会社. トレムフィア点滴静注/皮下注 [添付文書]. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/3999446>. (最終アクセス日: 2026年6月10日)
- 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.
- Valdiserra G, Di Salvo C, Fornai M, Antonioli L. Commentary: Guselkumab binding to CD64(+) IL-23-producing myeloid cells enhances potency for neutralizing IL-23 signaling. *Front Immunol* 2025; **16**: 1604337.
- Schmitt H, Neurath MF, Atreya R. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. *Front Immunol* 2021; **12**: 622934.
- Krueger JG, Eyerich K, Kuchroo VK, et al. IL-23 past, present, and future: a roadmap to advancing IL-23 science and therapy. *Front Immunol* 2024; **15**: 1331217.
- Siebert K, Faro T, Köhler N, et al. Endoscopic healing in pediatric IBD perpetuates a persistent signature

- defined by Th17 cells with molecular and microbial drivers of disease. *Cell Rep Med* 2025; **6**: 102236.
- 20) Hayashi Y, Nakase H. The Molecular Mechanisms of Intestinal Inflammation and Fibrosis in Crohn's Disease. *Front Physiol* 2022; **13**: 845078.
- 21) ヤンセンファーマ株式会社. ステラーラ点滴静注 [添付文書]. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/3999431>. (最終アクセス日: 2026年6月10日)
- 22) 仲瀬裕志, 松岡克善, 吉越真一ほか. 日本人の中等症から重症の活動期クローン病患者に対するグセルクマブの有効性と安全性: GALAXI 2&3 試験. 第33回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2025); 神戸, 日本; 抄録 (消P-77).
- 23) Richards D, Liu J, Zeeman M, et al. Characterization of serum inflammatory proteins in response to guselkumab or ustekinumab induction and maintenance dosing in moderately to severely active Crohn's disease: analysis of GALAXI Ph3. Presented at: the 20th Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO); February 19-22, 2025; Berlin, Germany.
- 24) Verstockt S, Verstockt B, Machiels K, et al. Oncostatin M Is a Biomarker of Diagnosis, Worse Disease Prognosis, and Therapeutic Nonresponse in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2021; **27**: 1564-1575.
- 25) Minar P, Lehn C, Tsai YT, et al. Elevated Pretreatment Plasma Oncostatin M Is Associated With Poor Biochemical Response to Infliximab. *Crohns Colitis* 2019; **1**: otz026.
- 26) Atreya R, Siegmund B. Location is important: differentiation between ileal and colonic Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; **18**: 544-558.
- 27) Richards D, Seridi L, Sohn K, et al. Su1861: Endoscopic patient clustering to investigate differential treatment effects of guselkumab and ustekinumab in Crohn's disease: post-hoc analysis of GALAXI and GRAVITI trials. Presented at: Digestive Disease Week (DDW); May 3-6, 2025; San Diego, CA.
- 28) Hart A, Panaccione R, Steinwurz F, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction and Maintenance in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the Phase 3 GRAVITI Study. *Gastroenterology* 2025; **169**: 308-325.
- 29) Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, et al. Guselkumab for the Treatment of Crohn's Disease: Induction Results From the Phase 2 GALAXI-1 Study. *Gastroenterology* 2022; **162**: 1650-1664 e8.
- 30) Danese S, Panaccione R, Feagan BG, et al. Efficacy and safety of 48 weeks of guselkumab for patients with Crohn's disease: maintenance results from the phase 2, randomised, double-blind GALAXI-1 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024; **9**: 133-146.
- 31) Richards D, Sohn K, Zeeman M, et al. Molecular differentiation of guselkumab and ustekinumab in moderately to severely active Crohn's disease: Post hoc analysis of the GALAXI 2 and 3 phase 3 studies. Presented at: United European Gastroenterology Week (UEGW); October 4-7, 2025; Berlin, Germany.
- 32) Arulanandan A, Dulai PS, Singh S, et al. Systematic review: Safety of balloon assisted enteroscopy in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2016; **22**: 8999-9011.
- 33) Halloran BP, Jamil LH, Lo SK, et al. Double-Balloon Endoscopy in Crohn Disease: A Tertiary Referral Center Experience. *Inflamm Bowel Dis* 2021; **27**: 1248-1255.
- 34) Omori T, Ohtsuka K, Watanabe K, et al. Efficacy of guselkumab for small bowel lesions using balloon assisted enteroscopy: a phase 3, open-label, multicenter study. Presented at: United European Gastroenterology Week (UEGW); October 4-7, 2025; Berlin, Germany. Abstract MP583.
- 35) Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 162-169.
- 36) E Penna FGC, Rosa RM, da Cunha PFS, et al. Faecal calprotectin is the biomarker that best distinguishes remission from different degrees of endoscopic activity in Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2020; **20**: 35.
- 37) Afzali A, Hisamatsu T, Rubin DT, et al. MP582: Guselkumab maintenance dose regimens in patients with high disease activity and severity: subgroup analysis of participants with moderately to severely active Crohn's disease in the GALAXI Phase 3 Studies. Presented at: United European Gastroenterology Week (UEGW); October 4-7, 2025; Berlin, Germany.

Guselkumab in Clinical Practice for Crohn's Disease: Insights from the GALAXI Trials

Hiroshi NAKASE¹⁾ / Ayako SASAKI²⁾ / Shinichi YOSHIGOE³⁾ /
Takehiko SAKAMOTO⁴⁾ / Tadakazu HISAMATSU⁵⁾

1) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,

Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Hokkaido, Japan

2) IMM TA, Immunology, Medical Affairs Division, J&J Innovative Medicine, Tokyo, Japan

3) Medical Science Liaison, Immunology, Medical Affairs Division, J&J Innovative Medicine, Tokyo, Japan

4) Clinical Science IMM, IMM TA, R&D, J&J Innovative Medicine, Tokyo, Japan

5) Department of Gastroenterology and Hepatology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan

Corresponding Author: Tadakazu Hisamatsu; Department of Gastroenterology and Hepatology,

Kyorin University School of Medicine 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan

Phone: +81-422-47-5511 E-mail: thisamatsu@ks.kyorin-u.ac.jp

Abstract

In the treatment of Crohn's disease (CD), the treat-to-target approach, characterized by prespecified, time-bound therapeutic targets aiming to improve long-term outcomes, is advocated. Guselkumab (GUS) is a human anti-IL-23p19 monoclonal antibody that inhibits IL-23 signaling by binding to both the p19 subunit of IL-23 and CD64 on IL-23-producing myeloid cells. In GALAXI-2 and GALAXI-3, international phase 3 studies to assess the efficacy and safety of GUS in people with moderately to severely active Crohn's disease who had a history of inadequate response or intolerance to prior non-biologic or biologic therapies, a significantly higher proportion of participants in the GUS group achieved the coprimary endpoints and major secondary endpoints than in the placebo group. No new safety signals were identified. In sub-analyses including findings from subsequent studies, GUS showed greater efficacy than ustekinumab in participants with a history of inadequate response or intolerance to prior biologic therapies, those with small intestine lesions, and those with strictures. These findings indicate the efficacy of GUS in people with CD across diverse backgrounds, but more studies are needed to establish its long-term safety and effectiveness, as well as to compare it with other IL-23p19 inhibitors.

Key words: Crohn's disease, biological products, clinical trial, interleukin-23 subunit p19, guselkumab