

## 治療指針・ガイドラインの改訂プロジェクト

### 治療の標準化を目指した潰瘍性大腸炎治療指針の改訂

研究分担者	氏名	長沼 誠	所属先	関西医科大学内科学第三講座	役職	教授
研究分担者	氏名	中村志郎	所属先	大阪医科大学第二内科	役職	教授
研究協力者	氏名	深田憲将	所属先	関西医科大学内科学第三講座	役職	講師

研究要旨：令和4年度潰瘍性大腸炎治療指針の改訂を行った。本年度の改訂のポイントは1) 令和4年度に新規保険収載となった治療法の追記（カロテグラストメチル、フィルゴチニブ。ウパダシチニブ）2) 重症例における治療選択の一部修正・追記3) 治療指針・治療フローチャートの修正・追記である

#### 共同研究者

松岡克善（東邦大学医療センター佐倉病院）

小林 拓（北里大学北里研究所病院）

松浦 稔（杏林大学）

猿田雅之（東京慈恵会医科大学）

加藤真吾（埼玉医科大学総合医療センター）

加藤 順（千葉大学大学院医学研究院）

横山薫（北里大学）

石原俊治（島根大学）

小金井一隆（横浜市立市民病院）

内野基（兵庫医科大学）

水落建輝（久留米大学医学部）

虻川大樹（宮城県立こども病院）

深田憲将（関西医科大学）

仲瀬裕志（札幌医科大学）

久松理一（杏林大学）

を検討し、治療指針に反映させることを本プロジェクトの主目的とする

#### B. 研究方法

改訂すべきポイントを取りあげたのち、作成した改訂案についてメール会議およびweb会議によって共同研究者から意見の集約を行った。その後令和4年7月と令和5年1月の2回の班会議報告にて最終的な改訂案の調整を行い、治療指針ガイドラインの改訂プロジェクト責任者の中村先生、研究班代表研究者の久松先生による取りまとめを行い、令和5年3月に令和4年度潰瘍性大腸炎治療指針を公表した。

（倫理面への配慮）

治療指針作成のプロジェクトであり、臨床試験や研究を施行する内容ではないが、倫理面に十分配慮して、作成を行った。

#### A. 研究目的

潰瘍性大腸炎治療指針改訂は、年1回の改訂を目標とするが、主に1) 新規薬剤・治療法の指針への追記・変更を行うこと、2) 現在の指針記載内容で実臨床に合わない内容や海外の指針と照らし合わせて変更・追加した方がよい内容

#### C. 研究結果

令和4年度の治療改訂の主なポイントは以下の通りである。

##### 1 カロテグラストメチル（カログラ<sup>®</sup>錠）の追

加

カロテグラストメチルは経口の $\alpha 4$ インテグリン阻害剤である。国内で行われた第Ⅲ相試験では、5-アミノサリチル酸製剤に効果不十分もしくは不耐であった中等症の潰瘍性大腸炎患者 203 名が、カロテグラストメチル 960mg 1 日 3 回投与もしくはプラセボ投与に割り付けられた。主要評価項目である 8 週目に臨床的反応を示した患者の割合は、プラセボ群では 21%であったのに対して、実薬群では 45%と有意に高率であった(1)。8 週目に内視鏡的寛解を達成できなかった患者は、最大 16 週の薬剤投与延長が可能であった。この延長期間を含めて 24 週目までに臨床的反応を示した患者の割合は実薬群で 49%、プラセボ群で 23%であった。24 週までの投与終了までに内視鏡的寛解もしくは血便消失を達成した患者は、再燃時には実薬の最終投与から 8 週以上の間隔を空けて再投与が可能であった。2 回目の投与を受けた 26 名のうち臨床的反応を示した患者の割合は、再投与 8 週目で 73%であった。安全性では、プラセボと有意な差のある有害事象は認めず、有害事象の程度は大部分で軽度から中等度であった。

以上の成績を踏まえて、5-アミノサリチル酸製剤に不応もしくは不耐の中等症患者に対するカロテグラストによる治療について記載した。

## 2 既存治療不応例に対するフィルゴチニブ（ジセラカ®錠）の追加

インターロイキンをはじめとするサイトカインのシグナル伝達に必須の分子であるヤヌスキナーゼ（Janus kinase, JAK）を阻害することで、サイトカイン刺激後のリンパ球内の細胞内シグナル伝達を抑制し薬効を発揮する JAK 阻害薬の 1 つであり、フィルゴチニブは JAK1 に高い選択性を示す選択的 JAK 阻害薬に分類される。

中等症～重症の活動期潰瘍性大腸炎で生物学的製剤未治療(Biologic-naïve)の 659 例、生物学的製剤既治療(Biologic-experienced)の 689 例(各々

日本人患者 37 例、72 例を含む)を対象とした、国際共同治験（SELECTION 試験）において、寛解導入効果は、主要評価項目である投与開始 10 週目における臨床的寛解率（EBS 寛解； Mayo 内視鏡サブスコア 0 又は 1、直腸出血サブスコア 0、及び排便回数サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少して 0 又は 1 を達成、の全てを満たすもの）については、生物学的製剤未治療および既治療のいずれにおいても、フィルゴチニブ 200mg 投与群における EBS 寛解率はプラセボ群と比較して有意に高いことが報告された(2)。寛解維持効果についても、主要評価項目である 58 週目の臨床的寛解率（EBS 寛解率）は、フィルゴチニブ 200mg 群 37.2%であり、フィルゴチニブ 200mg からのプラセボ切替え群 11.2%に比べ有意に高いことが確認された。安全性については、SELECTION 試験における主な有害事象は上咽頭炎、上気道感染、頭痛などであった。寛解導入試験、維持試験ともに、全ての感染症の頻度はプラセボ群よりもフィルゴチニブ群で高かったが、重篤な感染症の頻度は各群で同程度であった。

以上の成績を踏まえて中等症から重症患者に対するフィルゴチニブによる治療について記載した。

## 3 既存治療不応例に対するウパダシチニブ（リンヴォック®錠）の追加

ウパダシチニブも JAK1 に高い選択性を示す選択的 JAK 阻害薬に分類される。従来薬又は生物学的製剤で効果不十分、効果減弱又は不耐容であった中等症から重症の潰瘍性大腸炎を対象とした寛解導入療法についての国際共同治験（U-ACHIEVE 試験 Substudy 2 および U-ACCOMPLISH 試験）において Adapted Mayo スコア（排便サブスコア、直腸出血サブスコアおよび内視鏡サブスコアの合計）による臨床的寛解率の評価で投与 8 週目の寛解導入率は、ウパダシチニブ 45mg 投与群においてプラセボ群

と比較して優位に高いことが報告された(3)。また、寛解維持効果についての U-ACHIEVE 試験 Substudy 3 において Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率の評価で、投与 52 週時臨床的寛解率はウパダシチニブ 15mg および 30mg のプラセボに対する優越性が確認された。

主な有害事象は U-ACHIEVE 試験 Substudy 2 では上咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ高値、ざ瘡であり、U-ACCOMPLISH 試験ではざ瘡であった。中止となる重大な有害事象はウパダシチニブ 45mg 投与群で低率であった。また、U-ACHIEVE 試験 Substudy 3 では潰瘍性大腸炎の悪化、上咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、関節痛、上気道炎であった。以上の成績を踏まえて中等症から重症患者に対するウパダシチニブによる治療について記載した。

#### 4 重症例における治療法選択の追記

令和 3 年度までの指針では重症例に対する治療法が多く存在しているため、治療選択に苦慮する症例があると考えられていた。AMED 研究希少難治性疾患の診療に直結するエビデンス創出研究（エビデンス創出）「エビデンスに基づいた難治性炎症性腸疾患に対する治療ポジショニングの構築」研究において、本邦 38 施設における入院症例の検討では、重症例に対する第一選択として、大部分の症例でステロイドおよびタクロリムス、第 2 選択としてはタクロリムスおよびインフリキシマブが選択されていることが確認され、その治療効果も治療開始 3 日目で有意に臨床スコアが低下したことが確認された。これまで激症例においてはステロイド強力静注、タクロリムス経口投与、インフリキシマブ点滴静注投与のみが記載され、他の治療法と区別する形で記載されていたが、今年度の改訂では、重症例の中でも臨床症状や炎症反応が強い場合、経口摂取が不可能な劇症に近い症例ではインフリキシマブ、タクロリムス、シクロスポリンの選択が優先的に考慮される

ことを記載し、重症例の中でも一定の基準で治療選択を考慮する内容とした。

#### 5 注釈の整理

2つの JAK 阻害剤が今年度保険収載され、現時点で 3 剤の JAK 阻害剤が並列して記載されるようになった。JAK 阻害剤共通の注意点を下記の通り注釈として追記した。

JAK阻害剤投与中に帯状疱疹を合併することがあるため注意が必要である。さらに心血管系事象のリスク因子を有する患者では、心筋梗塞等の心血管系事象、静脈血栓塞栓症があらわれるおそれがあることに注意する。

また JAK 阻害剤個別およびカロテグラストメチルの注意点についても下記の通り記載した。

トファシチニブとして 1 回 10mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。維持療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1 回 10mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤無効例等）では、1 回 10mg を 1 日 2 回投与することができる。なおトファシチニブを使用する場合、抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤、IL-6 阻害剤、T 細胞選択的共刺激調節剤等の生物学的製剤や、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン等の免疫抑制剤（局所製剤を除く）との併用はしてはならない。

フィルゴチニブとして、通常、成人には 1 回 200mg を 1 日 1 回経口投与する。効果判定時期としては 10 週を目安とし、効果不十分な場合は他の治療法への切り替えを考慮する。維持療法では、患者の状態に応じて 1 回 100mg を 1 日 1 回経口投与にすることができる。なおフィルゴチニブを使用する場合、抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤、インテグリン阻害剤、インターロイキン阻害剤等の生物学的製剤や他の JAK 阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン等の免疫抑制剤（局所製剤を除く）との併用はしてはならない。

ウパダシチニブは、1 回 45mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与するが、効果不十分な場合は、さらに 8 週間つまり最大 16 週間まで 1 回 45mg を 1 日 1 回投与で

きる。維持療法は1回15mgを1日1回経口投与するが、患者の状態に応じて1回30mgを1日1回投与することができる。高度の腎機能障害患者や、強いCYP3A4阻害剤と併用する場合には、導入療法は1回30mgを1日1回投与とし、維持療法は1回30mgを投与してはならない。なおウパダシニブを使用する場合、を併用する場合、抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤、インテグリン阻害剤、インターロイキン阻害剤等の生物学的製剤や他のJAK阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン等の免疫抑制剤（局所製剤を除く）との併用はしてはならない。

カロテグラストメチルを1回960mg、1日3回の食後経口投与を行う。寛解に至った場合は、その時点で投与を終了する。投与期間は6か月までとする。8週間投与しても治療効果が得られない場合には、治療の変更を検討する。寛解維持には用いない。再燃時にカロテグラストメチルを再投与することもできるが、投与終了から8週間以上あける。進行性多巣性白質脳症（PML）の潜在的なリスクがあるため、投与期間を遵守し、免疫抑制剤との併用を避けるなどの注意が必要である。本剤に対する過敏症状の既往、妊婦、重度の肝障害患者は禁忌である。

#### D 考察

本年度は1) 令和4年度に新規に保険適応となった治療法およびそれぞれの薬剤の使用上の注意点2) 重症例の治療選択を中心に改訂を行った。本治療指針が一般医も対象にした内容であることを目指していることも留意して改訂を行った。

#### 4 結論

令和4年潰瘍性大腸炎治療指針改訂を行った。

#### 5 健康危険情報

特になし

#### 6 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Uragami T, Ando Y, Aoi M, Fukui T,

Matsumoto Y, Horitani S, Tomiyama T, Okazaki K, Tsuneyama K, Tanaka H, Naganuma M.

Establishment of a Novel Colitis-Associated Cancer Mouse Model Showing Flat Invasive Neoplasia. Dig Dis Sci 2022 Dec 11 (online ahead)

2) Masuda M, Fukata N, Sano Y, Nishimon S, Aoi M, Tomiyama T, Fukui T, Omiya M, Okazaki K, Naganuma M. Analysis of the initial dose and reduction rate of corticosteroid for ulcerative colitis in clinical practice. JGH Open 2022 6(9):612-620.

3) Naganuma M, Kobayashi T, Kinisaki R, Yamamoto S, Matsuoka K, Kawamoto A, Saito D, Nanki K, Narimatsu K, Shiga H, T, Esaki M, Yoshioka S, Kato S, Saruta M, Tanaka S, Yasutomi E, Yokoyama K, Moriya K, Tsuzuki Y, Ooi M, Fujiya M, Nakazawa A, Abe T, Hisamatsu T. Real-world efficacy and safety of first- and second-advanced therapy in hospitalized patients with ulcerative colitis. (in submission)

4) 中村尚広, 長沼誠 IBD 難治例への対応 薬事 2022; 64(12):2459-2463

5) 佐野泰樹, 本澤有介, 長沼誠 UCにおけるバイオ製剤の選択 臨床消化器内科 2022; 38(4):401-408

6) 佐野 泰樹, 長沼 誠 便マーカー(カルプロテクチン、FIT)の活用法 IBD Res 2022; 16(2):66-71.

#### 2. 学会発表

1) 佐野泰樹、深田憲将、長沼誠 潰瘍性大腸炎内視鏡活動度の相違による各種治療法の有効性の比較 第103回日本消化器内視鏡学会総会シンポジウム 東京

2) 深田憲将、鈴木亮、長沼誠 カプセル内視鏡検査で診断した小腸外病変の検討 第103回

日本消化器内視鏡学会総会シンポジウム 東京

3) 長沼誠 炎症性腸疾患治療指針・ガイドライン改訂のポイント 第128回日本消化器内視鏡学会中国支部例会講演 広島

4) 浦上富生、長沼誠 平坦な浸潤性腫瘍を形成する大腸炎関連癌の新規マウスモデルの確立 第59回日本消化器免疫学会総会

5) 佐野 泰樹、西紋 周平、深田 憲将、福井 寿朗、長沼誠 潰瘍性大腸炎各種治療の寛解率を高めるための工夫 JDDW2022 (消化器病学会) 福岡

6) 長沼誠、国崎玲子、久松理一 多施設コホート研究による潰瘍性大腸炎入院例に対する各種治療法の評価 JDDW2022 シンポジウム (消化器病学会) 福岡

7) 西紋周平、中村尚広、本澤有介、深田憲将、長沼誠 FIT と LRG を用いた寛解期潰瘍性大腸炎における再燃予測の検討 109回日本消化器病学会 近畿支部例会シンポジウム 京都

8) 福田知広、青木康浩、清原裕貴、横山歩、中澤敦、吉松裕介、杉本真也、南木康作、三上洋平、福原佳代子、水野慎太、筋野智久、牟田口真、高林馨、諸星雄一、細田泰雄、緒方晴彦、岩男泰、長沼誠、金井隆典 内視鏡 Mayo スコア 1 の潰瘍性大腸炎患者に対する経口 5-ASA 製剤の増量は臨床的再燃を抑制する 第13回日本炎症性腸疾患学会学術集会ワークショップ 大阪

9) 本澤有介、佐野泰樹、西紋周平、中村尚広、深田憲将、福井寿朗、長沼誠 FIT と LRG を用いた寛解期潰瘍性大腸炎の長期予後の検討について 第13回日本炎症性腸疾患学会学術集会シンポジウム 大阪

10) 徳富佑太郎、本澤有介、佐野泰樹、深田憲将、長沼誠 潰瘍性大腸炎に対する治療薬剤における寛解導入療法の比較検討について 日本消化器病学会近畿支部 第118回例会 京都

11) Uragami T, Andoh Y, Tomiyama T, Fukui T, Naganuma M. Establishment of a novel

colitis-associated cancer mouse model showing flat invasive neoplasia. 11<sup>th</sup> Annual Meeting of the Asian Organization for Crohn's and Colitis. (Tokyo)

12) Naganuma M, Kunisaki R, Hisamatsu T. The efficacy of calcineurin inhibitor, biologics, and JAK inhibitor in hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis. 11<sup>th</sup> Annual Meeting of the Asian Organization for Crohn's and Colitis. Tokyo

13) Naganuma M, Kunisaki R, Yamamoto S, Matsuoka K, Kawamoto A, Saito D, Nanki K, Hokari R, Shiga H, Kobayashi T, Hisamatsu T THE REAL-WORLD EFFECTIVENESS AND SAFETY OF CORTICOSTEROIDS, CALCINEURIN INHIBITOR, BIOLOGICS, AND JAK INHIBITOR IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS. Digestive Disease Week 2022 San Diego

14) 長沼誠 炎症性腸疾患における治療戦略 内科治療を中心に 第15回日本消化管学会ミニシンポジウム基調講演 東京

## 7 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
該当せず
2. 実用新案登録  
該当せず
3. その他  
特になし

## 令和4年度潰瘍性大腸炎治療指針(内科)

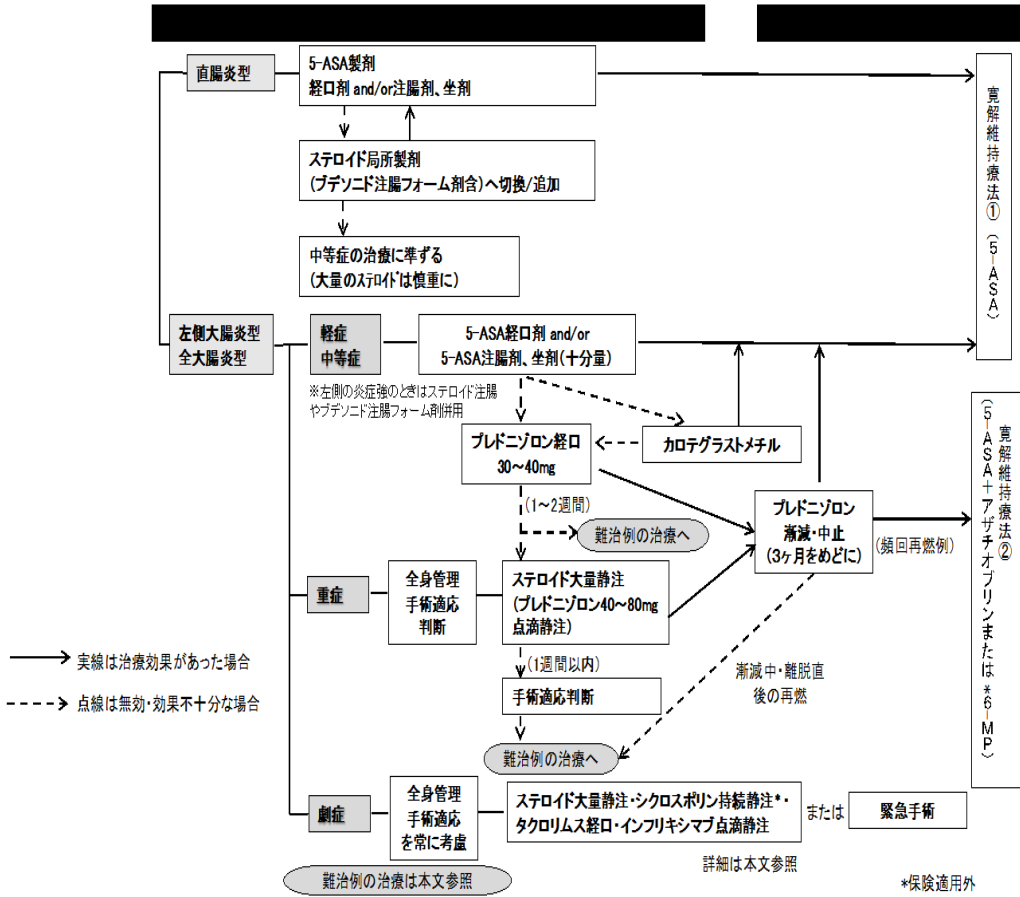
寛解導入療法		軽症	中等症	重症	劇症
<b>左側大腸炎型</b> <small>全大腸炎型</small>		経口剤: 5-ASA製剤 注腸剤: 5-ASA注腸、ステロイド注腸 フォーム剤: プデソニド注腸フォーム剤 ※直腸部に炎症を有する場合はペンタサ <sup>®</sup> 坐剤が有用		ステロイド大量静注療法 ※改善なければ劇症またはステロイド <sup>†</sup> 抵抗例の治療を行う ※状態により手術適応の検討	緊急手術の適応を検討 ※外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてもよい ・ステロイド大量静注療法 ・タクロリムス経口 ・シクロスポリン持続静注療法** ・インフリキシマブ ※上記で改善なければ手術
		ステロイド経口 (5-ASA不応・炎症反応強い場合) ※ステロイド経口で改善なければ重症またはステロイド <sup>†</sup> 抵抗例の治療を行う カロテグラストメチル (5-ASA不応・不耐例)			
<b>直腸炎型</b>		経口剤: 5-ASA製剤 坐剤: 5-ASA坐剤、ステロイド坐剤 注腸剤: 5-ASA注腸、ステロイド注腸 フォーム剤: プデソニド注腸フォーム剤 ※安易なステロイド全身投与は避ける			
<b>難治例</b>		ステロイド依存例		ステロイド抵抗例(中等症・重症)	
		アザチオプリン・6-MP* ※上記で改善しない場合: 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ・アダリムマブ・ゴリムマブ・トファシチニブ・フィルゴチニブ・ウバダシチニブ・ベドリズマブ・ウステキヌマブ点滴静注(初回のみ) シクロスポリン持続静注療法*(重症・劇症のみ) ※重症例の中でも臨床症状や炎症反応が強い場合、経口摂取不可能な劇症に近い症例ではインフリキシマブ、タクロリムス経口投与、シクロスポリン持続静注*の選択を優先的に考慮 ※改善がなければ手術を考慮		血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ・アダリムマブ・ゴリムマブ・トファシチニブ・フィルゴチニブ・ウバダシチニブ・ベドリズマブ・ウステキヌマブ点滴静注(初回のみ) シクロスポリン持続静注療法*(重症・劇症のみ) ※重症例の中でも臨床症状や炎症反応が強い場合、経口摂取不可能な劇症に近い症例ではインフリキシマブ、タクロリムス経口投与、シクロスポリン持続静注*の選択を優先的に考慮 ※改善がなければ手術を考慮	
		非難治例		難治例	
		5-ASA製剤(経口剤・注腸剤・坐剤)		5-ASA製剤(経口剤・注腸剤・坐剤)・アザチオプリン・6-MP*・血球成分除去療法**・インフリキシマブ***・アダリムマブ**・ゴリムマブ**・トファシチニブ**・フィルゴチニブ**・ウバダシチニブ**・ベドリズマブ**・ウステキヌマブ皮下注射**	

\*: 現在保険適応には含まれていない。 \*\*それぞれ同じ治療法で寛解導入した場合に維持療法として継続投与する

5-ASA経口剤(ペンタサ<sup>®</sup>顆粒/錠、アサコール<sup>®</sup>錠、サラゾピリン<sup>®</sup>錠、リアルダ<sup>®</sup>錠)、5-ASA注腸剤(ペンタサ<sup>®</sup>注腸)、5-ASA坐剤(ペンタサ<sup>®</sup>坐剤、サラゾピリン<sup>®</sup>坐剤)  
 ステロイド注腸剤(ブレドナマ<sup>®</sup>注腸、ステロナマ<sup>®</sup>注腸)、プデソニド注腸フォーム剤(レクタブル<sup>®</sup>注腸フォーム)、ステロイド坐剤(リンデロン<sup>®</sup>坐剤)

※(治療原則)内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。薬用量や治療の使い分け、小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。

# 潰瘍性大腸炎 フローチャート



# 潰瘍性大腸炎 難治例の治療

これらのオプションの複数使用は、感染症や合併症を慎重に判断し(専門家の意見を聞く)、外科治療も考慮する

