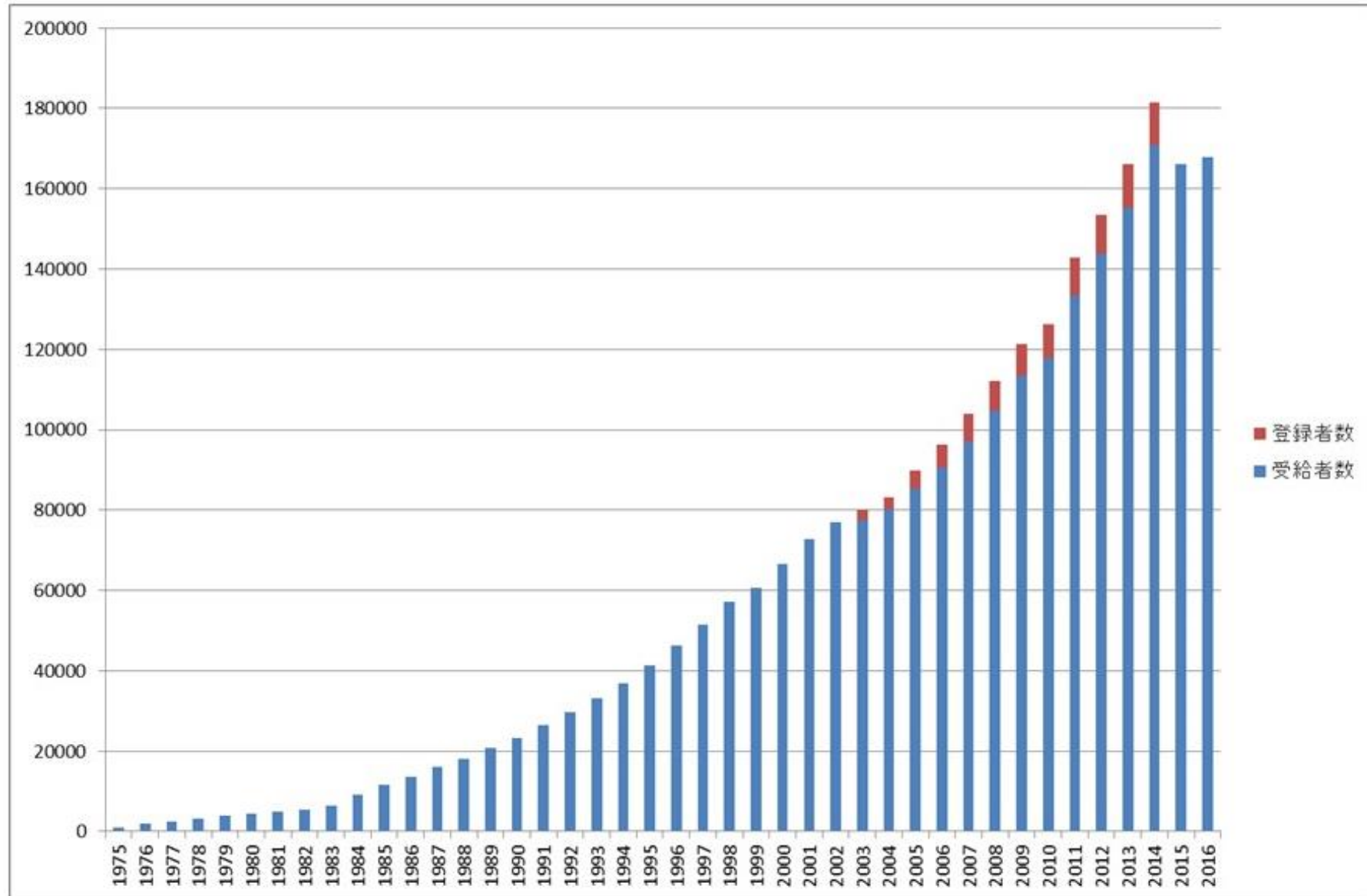
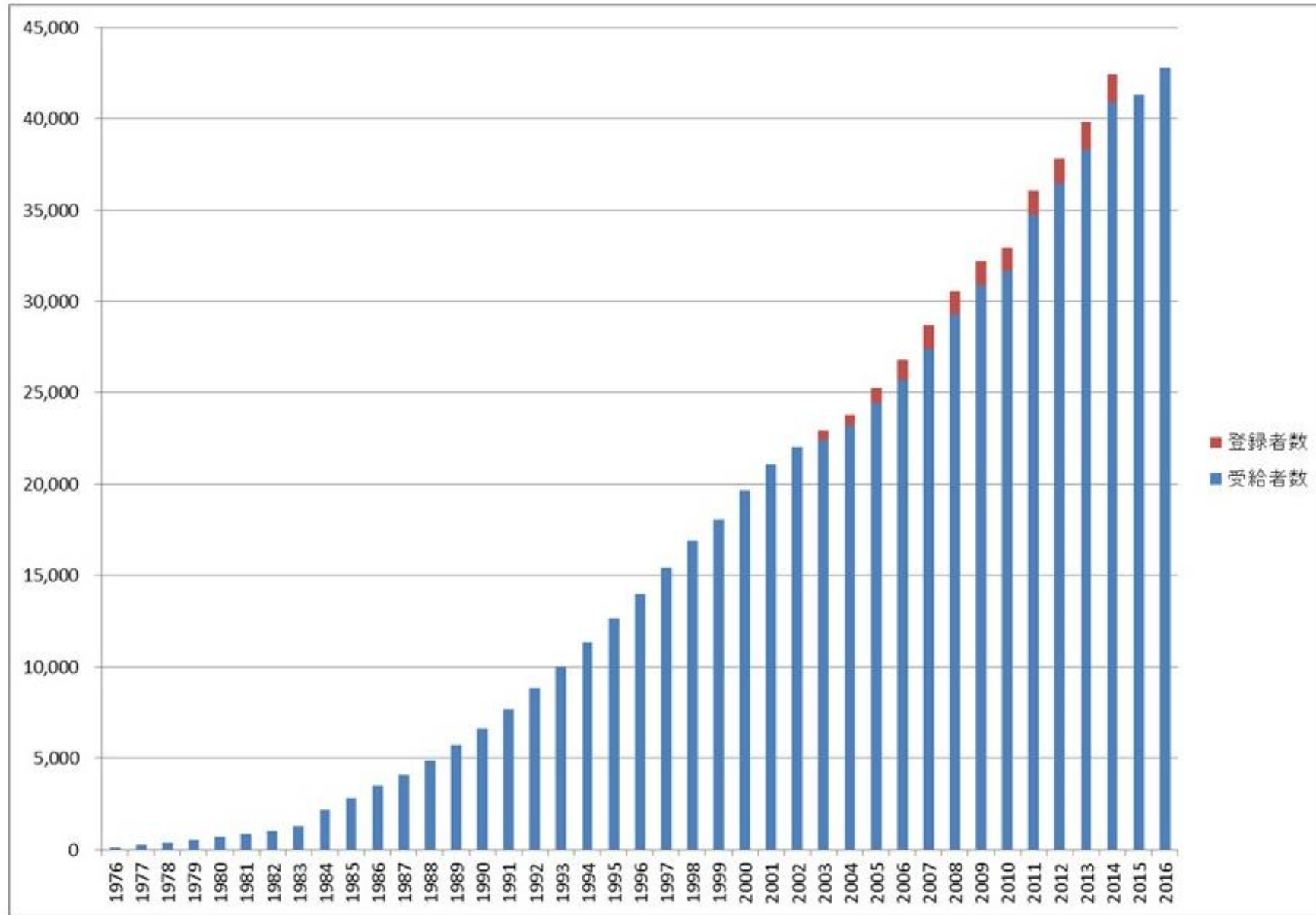


潰瘍性大腸炎医療受給者証交付件数の推移



難病情報センターホームページより

クローン病医療受給者証交付件数の推移



IBD治療薬

生物学的製剤

インフリキシマブ
(レミケード®)

アダリムマブ
(ヒュミラ®)

ベドリズマブ
(エンタイビオ®)
ウステキヌマブ
(ステラーラ®)
ミリキズマブ
(オンボー®)
ゴリムマブ
(シンポニー®)
リサンキズマブ
(スキリージ®)

内服薬

サラゾスルファピリジン
(サラゾピリン®)
プレドニゾン
(プレドニン®)

メサラジン
(ペンタサ®)

アザチオプリン
(イムラン®)

メサラジン
(アサコール®)

タクロリムス
(プロGRAF®)

ブデソニド
(ゼンタコート®)

メサラジン
(リアルダ®)

ウパダシチニブ
(リンヴォック®)

フィルゴチニブ
(ジセレカ®)

カロテグラストメチル
(カログラ®)

トファシチニブ
(ゼルヤンツ®)
ブデソニド
(コレチメント®)

局所製剤

サラゾスルファピリジン坐剤
(サラゾピリン®坐剤)

ベタメタゾン坐剤
(リンデロン®坐剤)

メサラジン注腸
(ペンタサ®注腸)

プレドニゾン注腸
(プレドネマ®注腸)

ベタメタゾン注腸
(ステロネマ®注腸)

ブデソニド注腸
(レクタブル®注腸)

1960

2000

2010

2023

IBD治療薬

生物学的製剤

インフリキシマブ
(レミケード®)

アダリムマブ
(ヒュミラ®)

ベドリスマブ
(エンタイビオ®)

ウステキヌマブ (ステラーラ®) ミリキシマブ (オンボー®)

ゴリムマブ (シンポニー®) リサンキシマブ (スキリージ®)

内服薬

サラゾスルファピリジン
(サラゾピリン®)

プレドニゾン
(プレドニン®)

メサラジン
(ペンタサ®)

アザチオプリン
(イムラン®)

メサラジン
(アサコール®)

タクロリムス
(プロGRAF®)

ブデソニド
(ゼンタコート®)

メサラジン
(リアルダ®)

ウパダシチニブ
(リンヴォック®)

フィルゴチニブ
(ジセレカ®)

カロテグラストメチル
(カログラ®)

トファシチニブ (ゼルヤンツ®) ブデソニド (コレチメント®)

局所製剤

サラゾスルファピリジン坐剤
(サラゾピリン®坐剤)

ベタメタゾン坐剤
(リンデロン®坐剤)

メサラジン注腸
(ペンタサ®注腸)

プレドニゾン注腸
(プレドネマ®注腸)

ベタメタゾン注腸
(ステロネマ®注腸)

ブデソニド注腸
(レクタブル®注腸)

1960

2000

2010

2023

IBDの病態

寛解と再燃を繰り返す

再燃



寛解



IBDの治療目標

寛解の達成とその維持

再燃



寛解導入治療



寛解



寛解維持治療



潰瘍性大腸炎

クローン病

	寛解導入	寛解維持	寛解導入	寛解維持
5-ASA製剤	○	○	○	○
免疫調節薬（チオプリン製剤）	－	○	－	○
副腎皮質ステロイド	○	－	○	－
カルシニューリン阻害薬	○	－	－	－
生物学的製剤	○	○	○	○
低分子化合物	○	○	－	－
経腸成分栄養剤	－	－	○	○

副腎皮質ステロイド

潰瘍性大腸炎

クローン病

	寛解導入	寛解維持	寛解導入	寛解維持
5-ASA製剤	○	○	○	○
免疫調節薬（チオプリン製剤）	－	○	－	○
副腎皮質ステロイド	○	－	○	－
カルシニューリン阻害薬	○	－	－	－
生物学的製剤	○	○	○	○
低分子化合物	○	○	－	－
経腸成分栄養剤	－	－	○	○

使用される主なステロイド

プレドニゾロン： 内服/注射、注腸

ベタメタゾン： 坐剤、注腸

ブデソニド： ゼンタコート®カプセル、コレチメント®、
レクタブル®注腸

※注腸、坐剤は局所製剤で解説

潰瘍性大腸炎におけるステロイド

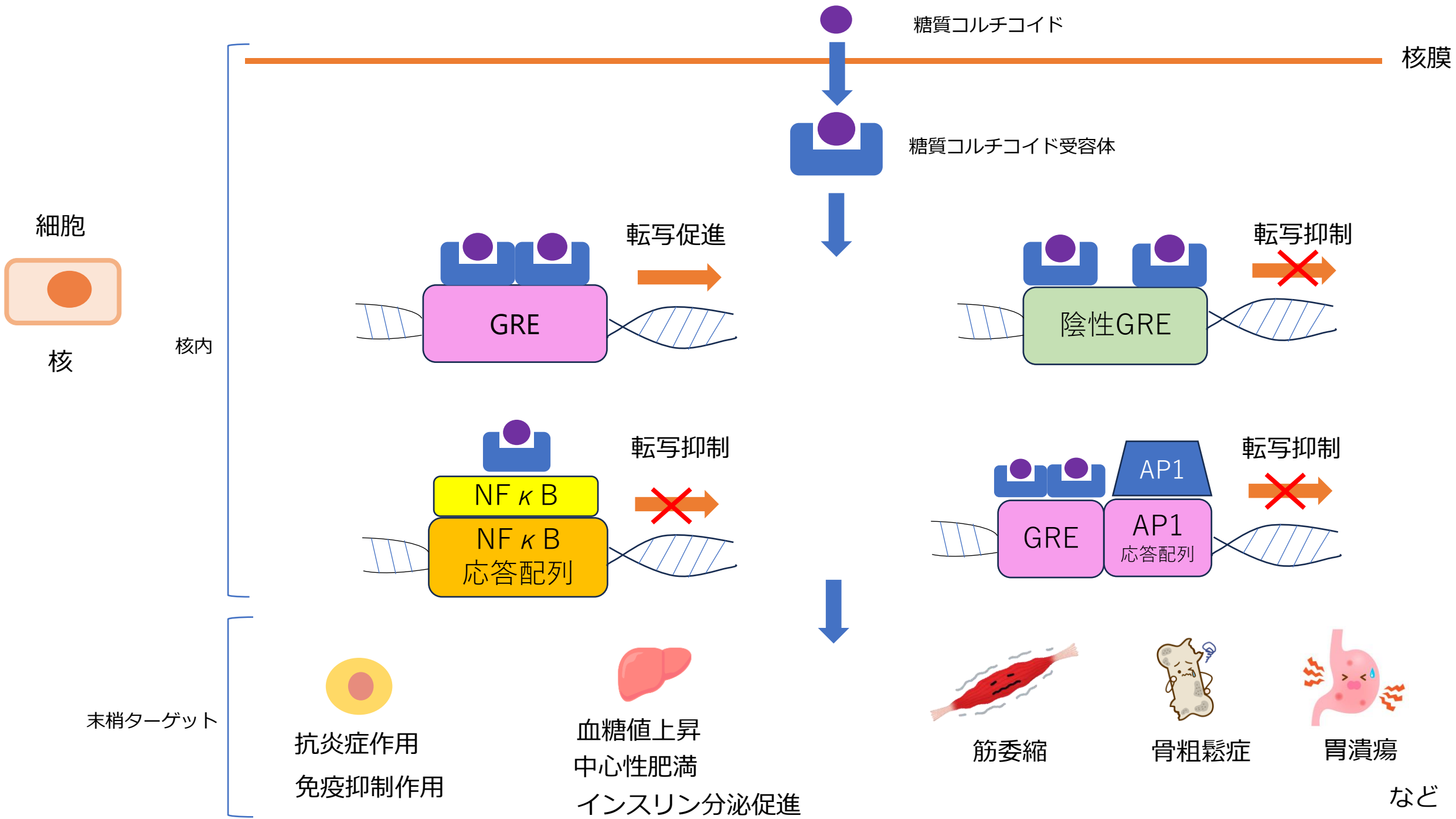
令和5年度潰瘍性大腸炎治療指針

寛解導入療法					
	軽 症		中等症	重 症	劇 症
全大腸炎型 左側大腸炎型	経口剤：5-ASA製剤、 <u>ブデソニド腸溶性徐放錠</u> 注腸剤：5-ASA注腸、ステロイド注腸 フォーム剤：ブ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®坐剤が有用			<u>ステロイド大量静注療法</u> ※改善なければ劇症またはステロイド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 ・ <u>ステロイド大量静注療法</u> ・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
		<u>ステロイド経口</u> (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)			
直腸炎型	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：ブ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	

クローン病におけるステロイド

令和5年度クローン病治療指針

活動期の治療（病状や受容性により、栄養療法・薬物療法・あるいは両者の組み合わせを行う）		
軽症～中等症	中等症～重症	重症 （病勢が重篤、高度な合併症を有する場合）
<u>薬物療法</u> ・ <u>ブデソニド</u> ・ 5-ASA製剤 ペンタサ[®]顆粒/錠、サラゾピリン[®]錠（大腸病変） <u>栄養療法（経腸栄養療法）</u> 許容性があれば栄養療法 経腸栄養剤としては、 ・ 成分栄養剤（エレンタール[®]） ・ 消化態栄養剤（ツインライン[®]など） を第一選択として用いる。 ※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい ※効果不十分の場合は中等症～重症に準じる	<u>薬物療法</u> ・ <u>経口ステロイド（プレドニゾロン）</u> ・ 抗菌薬（メトロニダゾール[*]、シプロフロキサシン[*]など） ※ステロイド減量・離脱が困難な場合： アザチオプリン、6-MP[*] ※ステロイド・栄養療法などの通常治療が無効/ 不耐な場合：インフリキシマブ・アダリムマブ・ ウステキヌマブ・ベドリズマブ・リサンキズマブ・ ウパダシチニブ <u>栄養療法（経腸栄養療法）</u> ・ 成分栄養剤（エレンタール[®]） ・ 消化態栄養剤（ツインライン[®]など）を第一 選択として用いる ※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい <u>血球成分除去療法の併用</u> ・ 顆粒球吸着療法（アダカラム[®]） ※通常治療で効果不十分・不耐で大腸病変に 起因する症状が残る症例に適応	外科治療の適応を検討した上で以下の 内科治療を行う <u>薬物療法</u> ・ <u>ステロイド経口または静注</u> ・ インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキ ヌマブ・ベドリズマブ・リサンキズマブ・ ウパダシチニブ （通常治療抵抗例） <u>栄養療法</u> ・ 絶食の上、完全静脈栄養療法 （合併症や重症度が特に高い場合） ※合併症が改善すれば経腸栄養療法へ ※通過障害や膿瘍がない場合はインフリキシマブ・ アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ・ リサンキズマブ・ウパダシチニブを併用してもよい



ブデソニド（ゼンタコート®）



2016年保険承認

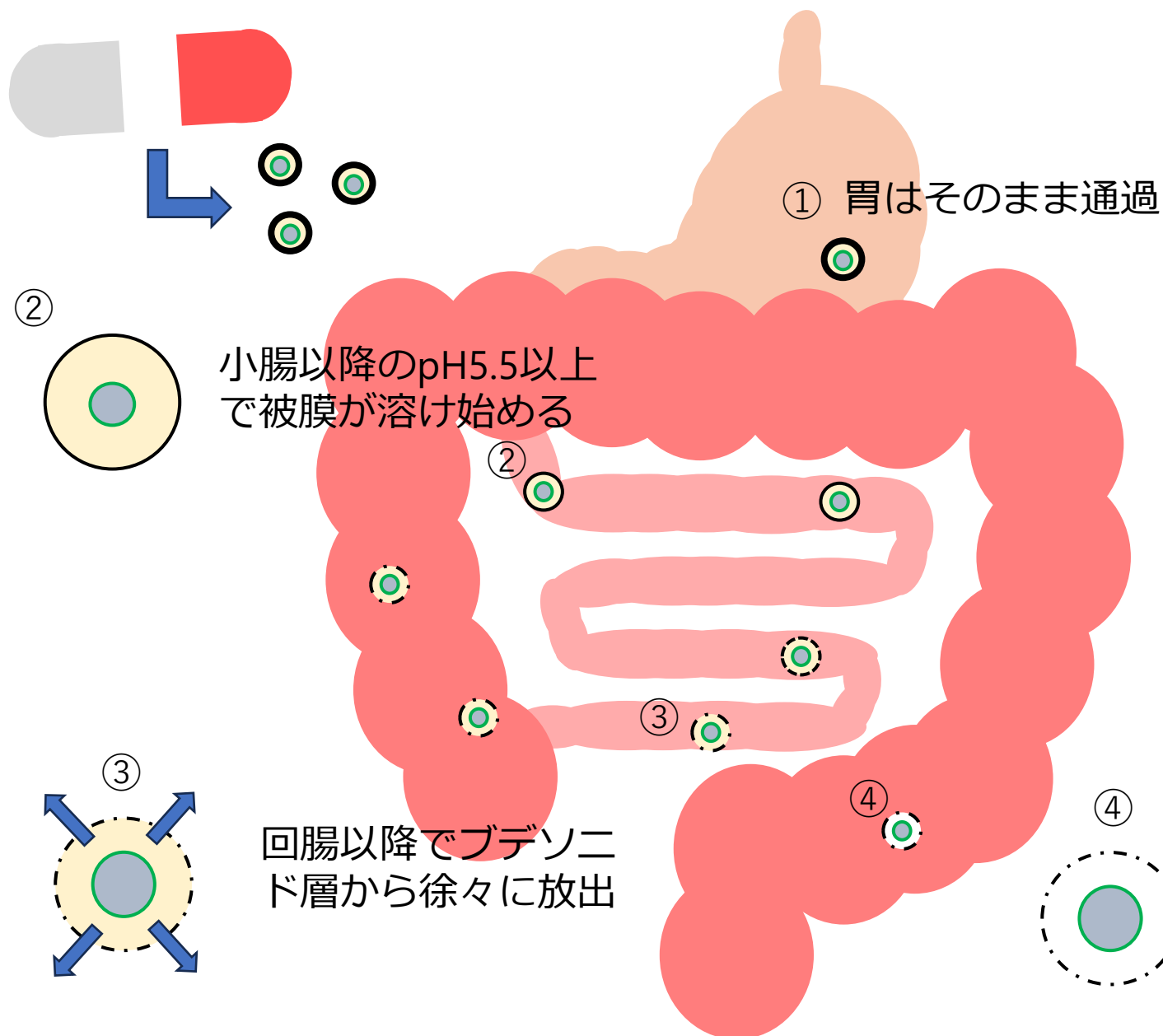
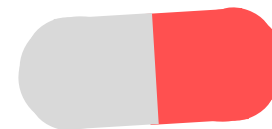
1日1回朝9mg

軽症～中等症のクローン病の寛解導入

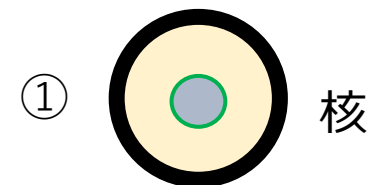
回腸～上行結腸に病変の主座を有する場合の選択肢

- 開始8週間を目安に継続投与の必要性を検討。
中止の際は1～2週かけて漸減、中止
- pH5.5以上で溶解する腸溶性皮膜がコーティング

ブデソニド（ゼンタコート®）

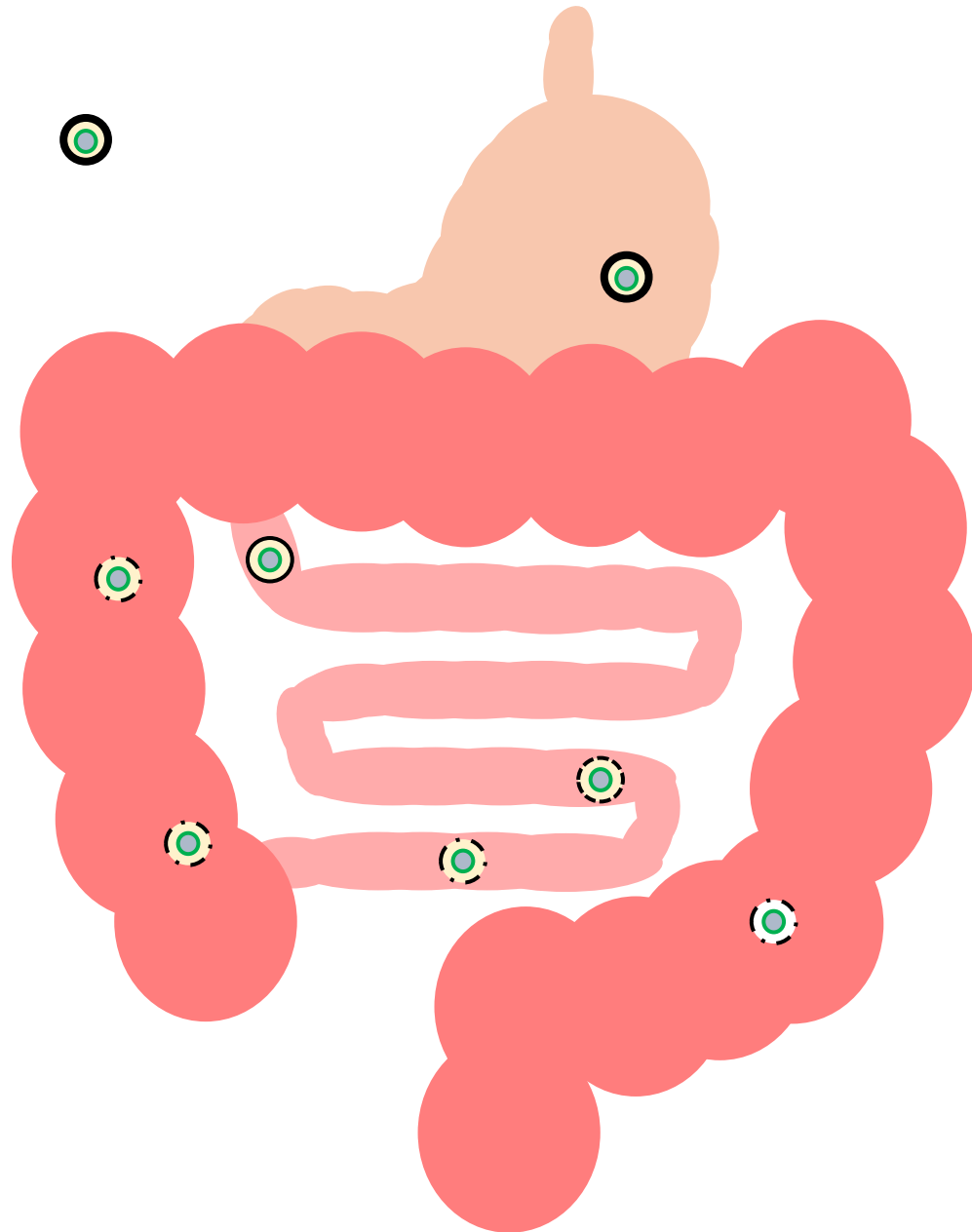


pH5.5以上で溶解する
腸溶性コーティング



ブデソニドを徐々に放出
するブデソニド層

ブデソニド（ゼンタコート®）



- 胃内ではほとんど溶けず、小腸、上行結腸を通過するにつれて徐々にブデソニドが放出される
- 放出されたブデソニドの59～68%が回腸および盲腸から吸収
- バイオアベイラビリティは約10%程度で全身への影響が少ない

※ヒドロコルチゾン:55%
プレドニゾン:80%

ブデソニド腸溶性徐放錠（コレチメント®）

2023年保険承認

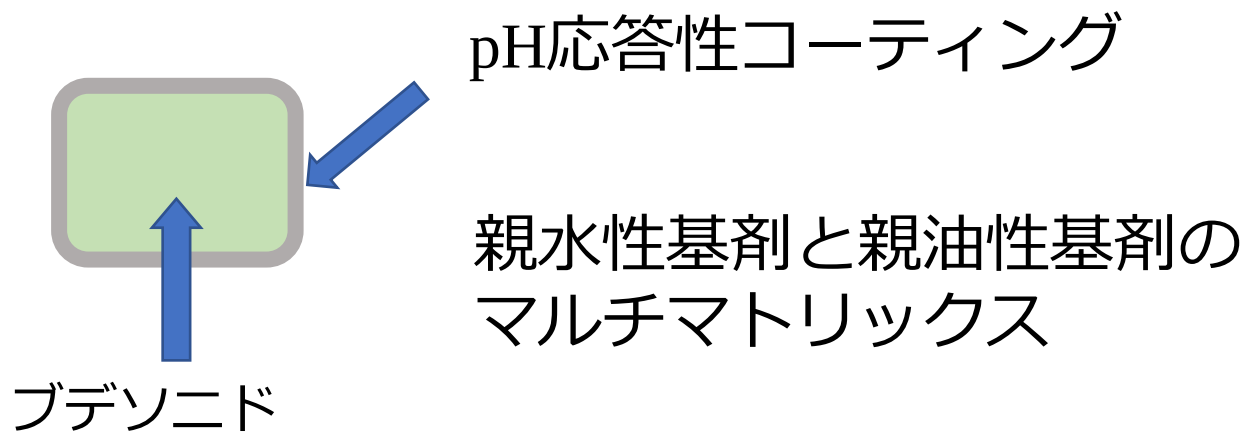


軽症、中等症の潰瘍性大腸炎における寛解導入

9mgを1日1回朝内服

※原則として投与後8週を目安に離脱し、漫然と投与を継続しない

ブデソニド（コレチメント®）



- pH応答性コーティングにより、大腸までブデソニドを含むマルチマトリックスの放出を抑制
- MMX（マルチマトリックスシステム）により有効成分のブデソニドが大腸全域で放出

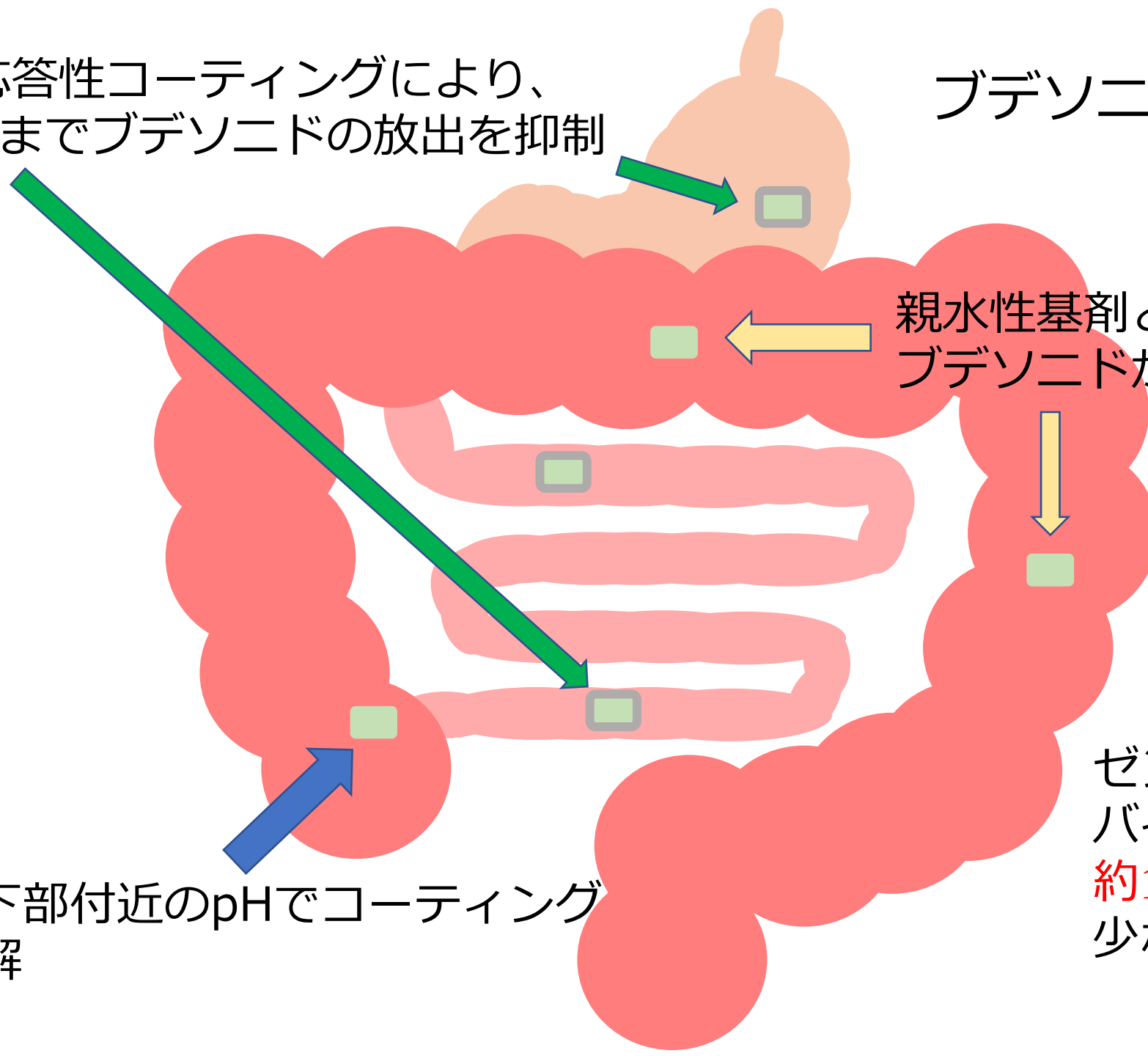
pH応答性コーティングにより、
大腸までブデソニドの放出を抑制

ブデソニド（コレチメント®）

親水性基剤と、親油性基剤により
ブデソニドが持続的に放出

ゼンタコート®同様
バイオアベイラビリティは
約10%程度で全身への影響が
少ない

小腸下部付近のpHでコーティング
が溶解



潰瘍性大腸炎

導入療法

軽症～中等症

ブデソニド腸溶性徐放錠（コレチメント®）

9mgを1日1回朝内服

※原則として投与後8週を目安に離脱

中等症

十分量の5-ASA製剤の投与にもかかわらず効果が乏しい場合は経口プレドニゾロン30～40mgを投与

- 1～2週間で治療反応性を評価
- その後徐々に減量し、中止する

潰瘍性大腸炎

導入療法

重症～劇症 ステロイド大量静注療法

入院の上、プレドニゾロン1～1.5mg/kg/day
(上限は80mg/day) を静注

ステロイド治療反応性評価は重症症例の場合、
高用量ステロイド投与後少なくとも7日以内で行う

維持療法

ステロイドに**寛解維持効果はない**ため、最終的には
中止を目標とする

クローン病

導入療法

軽症～中等症

ブデソニド朝1回9mg

(回腸～上行結腸に病変の主座を有する場合)

中等症

経口プレドニゾロン30～40mg/dayを投与

効果判定期間、減量方法は潰瘍性大腸炎と同様

クローン病

導入療法

重症

プレドニゾロン40～60mg/dayを静注

効果判定期間、減量方法は潰瘍性大腸炎と同様

維持療法

潰瘍性大腸炎同様、ステロイドに**寛解維持効果はない**ため、最終的には中止を目標とする

炎症性腸疾患におけるステロイドの注意点

- ① 寛解導入のみに使用され、寛解維持では使用されない

5ASA、チオプリン製剤などで寛解維持

- ② 十分量で開始し、低用量で開始しない

- ③ 一般にステロイド開始後は、3か月以内に10mg/day以下にすることが好ましい

最終的には必ず中止する

漫然と長期に使用されることのないように注意！！

2006年から2016年における潰瘍性大腸炎患者に対する日本でのステロイド使用調査

Journal of Crohn's and Colitis, 2021, 358–366
doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa172
Advance Access publication August 26, 2020
Original Article



Original Article

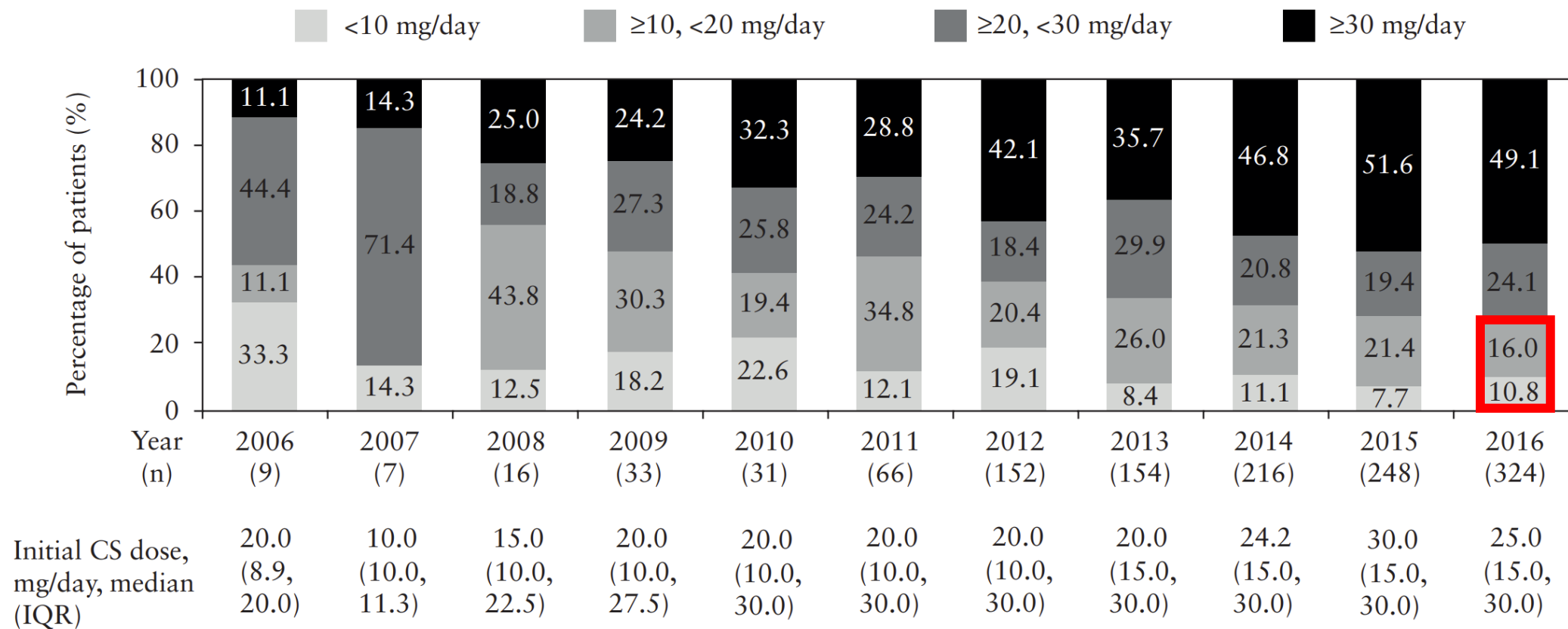
Trends in Corticosteroid Prescriptions for Ulcerative Colitis and Factors Associated with Long-Term Corticosteroid Use: Analysis Using Japanese Claims Data from 2006 to 2016

Katsuyoshi Matsuoka,^a Ataru Igarashi,^{b,c} Noriko Sato,^d Yuri Isono,^d
Maki Gouda,^d Katsuhiko Iwasaki,^e Ayako Shoji,^{b,e} Tadakazu Hisamatsu^f

^aDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Toho University Sakura Medical Center, Sakura, Japan ^bDepartment of Health Economics and Outcomes Research, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, Japan ^cUnit of Public Health and Preventive Medicine, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan ^dIkuyaku Integrated Value Development Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Tokyo, Japan ^eMedilead, Inc., Tokyo, Japan ^fDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Kyorin University School of

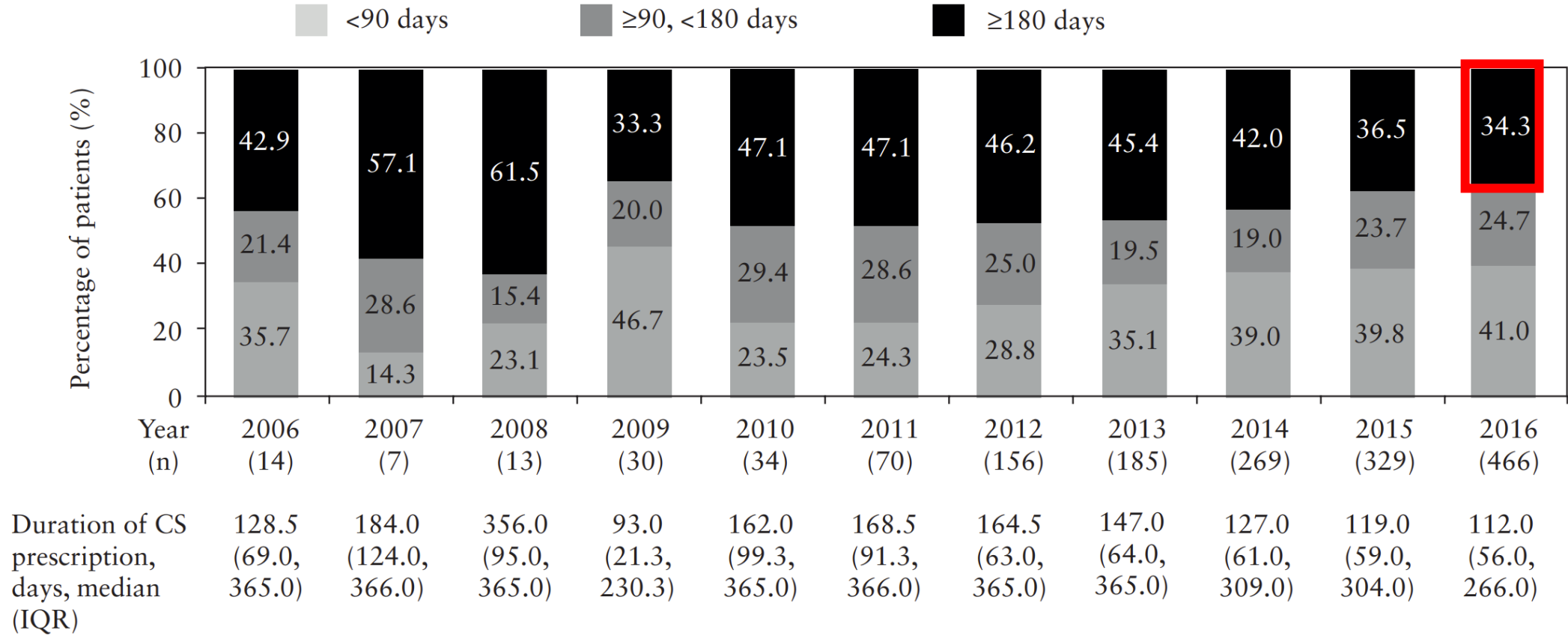


ステロイドの開始用量の年次別の変化



26.8%は20mg以下で開始されている

ステロイドの使用期間の年次別の変化



180日以上使い続けている症例が34.3%

難治例の治療：ステロイドの反応性で分類

ステロイド抵抗例

ステロイドの適正投与にもかかわらず、1～2週間以内に明らかな改善が得られない場合

血球成分除去療法、カルシニューリン阻害剤の投与、JAK阻害剤、抗TNF α 抗体製剤など生物学的製剤の投与を検討

ステロイド依存例

ステロイドの減量に伴って増悪、再燃が生じステロイド離脱が困難な状態

チオプリン製剤を併用し、ステロイドからの離脱を試みる

副作用

数時間から (大量投与)	数日から (中等量以上)	1～2か月以上 (中等量以上)	3か月以上 (少量でも)
高血糖 不整脈	高血圧 不整脈 高血糖 精神障害 浮腫	感染症（細菌） 無菌性骨壊死 骨粗鬆症 満月様顔貌 脂質異常症 精神障害 緑内障 ステロイド筋症 消化性潰瘍 高血糖	感染症（ウイルス・結核） 満月様顔貌 二次性副腎不全 骨粗鬆症 脂質異常症・動脈硬化 白内障・緑内障 消化性潰瘍 高血糖

主な副作用

感染症

- プレドニゾロン20mg/day以上の内服で感染症のリスク増大
- 高齢者や他の免疫調節薬を併用する場合はST合剤の予防投与を検討（1日1回1～2錠）

骨粗鬆症

ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドラインより

ステロイドを3か月以上使用あるいは使用予定の場合には骨折危険因子（既存骨折、年齢、投与量、骨密度）を評価し薬物投与を検討

主な副作用

糖尿病・耐糖能異常

- 潜在的にすでに耐糖能低下がある場合に起こりやすい
- ステロイド開始数時間で顕著になることがあるため
大量投与の場合は早めに血糖値を確認
- インスリン分泌に応じた糖尿病治療に準じて経口糖尿病薬、
インスリンで対応

消化性潰瘍

- NSAIDsとの併用で多く見られる
- 胃粘膜保護薬（デプレノン）などとの併用が一般的

主な副作用

副腎不全

- 急なステロイドの中止、減量で倦怠感、脱力、食欲不振、嘔吐、発熱、低ナトリウム血症、高カリウム血症などを生じる（ステロイド離脱症候群）
- ステロイド長期投与による視床下部-下垂体-副腎系が抑制されることが原因

満月様顔貌

- プレドニゾロン10mg/day以下に減量することで改善

服薬指導・モニタリングの注意点

- ステロイド離脱症候群をきたすため、自己判断で中止せず用法用量を守って服用するよう指導
- 多くの副作用は漸減とともに改善することを説明
- 副作用には初期に認められる軽度なものと、長期投与で認められる重症なものがあることに注意してモニタリングを行う
- 適切に予防薬が投与されているか確認を行う

まとめ

- ステロイドは効果発現が比較的早く、有効率も高いため重要な寛解導入薬である
- 寛解維持効果はないため、寛解導入後は速やかに漸減中止
- 副作用が多彩であるため、年齢や基礎疾患などの患者背景を十分に考慮（ブデソニドは全身への影響が少ない）

カルシニューリン阻害薬

潰瘍性大腸炎

クローン病

	寛解導入	寛解維持	寛解導入	寛解維持
5-ASA製剤	○	○	○	○
免疫調節薬（チオプリン製剤）	－	○	－	○
副腎皮質ステロイド	○	－	○	－
カルシニューリン阻害薬	○	－	－	－
生物学的製剤	○	○	○	○
低分子化合物	○	○	－	－
経腸成分栄養剤	－	－	○	○

潰瘍性大腸炎におけるカルシニューリン阻害薬

令和5年度潰瘍性大腸炎治療指針

寛解導入療法					
	軽 症		中等症	重 症	劇 症
全大腸炎型 左側大腸炎型	経口剤：5-ASA製剤、ブデソニド腸溶性徐放錠 注腸剤：5-ASA注腸、ステロイド注腸 フォーム剤：ブ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®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 ・ <u>タクロリムス経口</u> ・ <u>シクロスポリン持続静注療法*</u> ・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)			
直腸炎型	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：ブ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	

令和5年度潰瘍性大腸炎治療指針

寛解導入療法					
		軽 症	中等症	重 症	劇 症
全大腸炎型 左側大腸炎型	経口剤：5-ASA製剤、ブデソニド腸溶性徐放錠 注腸剤：5-ASA注腸、ステロイド注腸 フォーム剤：ブ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®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 ・ <u>タクロリムス経口</u> ・ <u>シクロスポリン持続静注療法*</u> ・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抵抗例の治療を行う			
難治例	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・ウパダシチニブ・ベドリスマブ・ウステキヌマブ点滴静注（初回のみ）・ミリキズマブ点滴静注（0,4,8週）を考慮 ※トファシチニブ・ウパダシチニブはチオプリン製剤との併用をしないこと		血球成分除去療法・ <u>タクロリムス経口</u> ・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・ウパダシチニブ・ベドリスマブ・ウステキヌマブ点滴静注（初回のみ）・ミリキズマブ点滴静注（0,4,8週） <u>シクロスポリン持続静注療法*（重症・劇症のみ）</u> ※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		

カルシニューリン阻害薬

タクロリムス

プロGRAF®カプセル



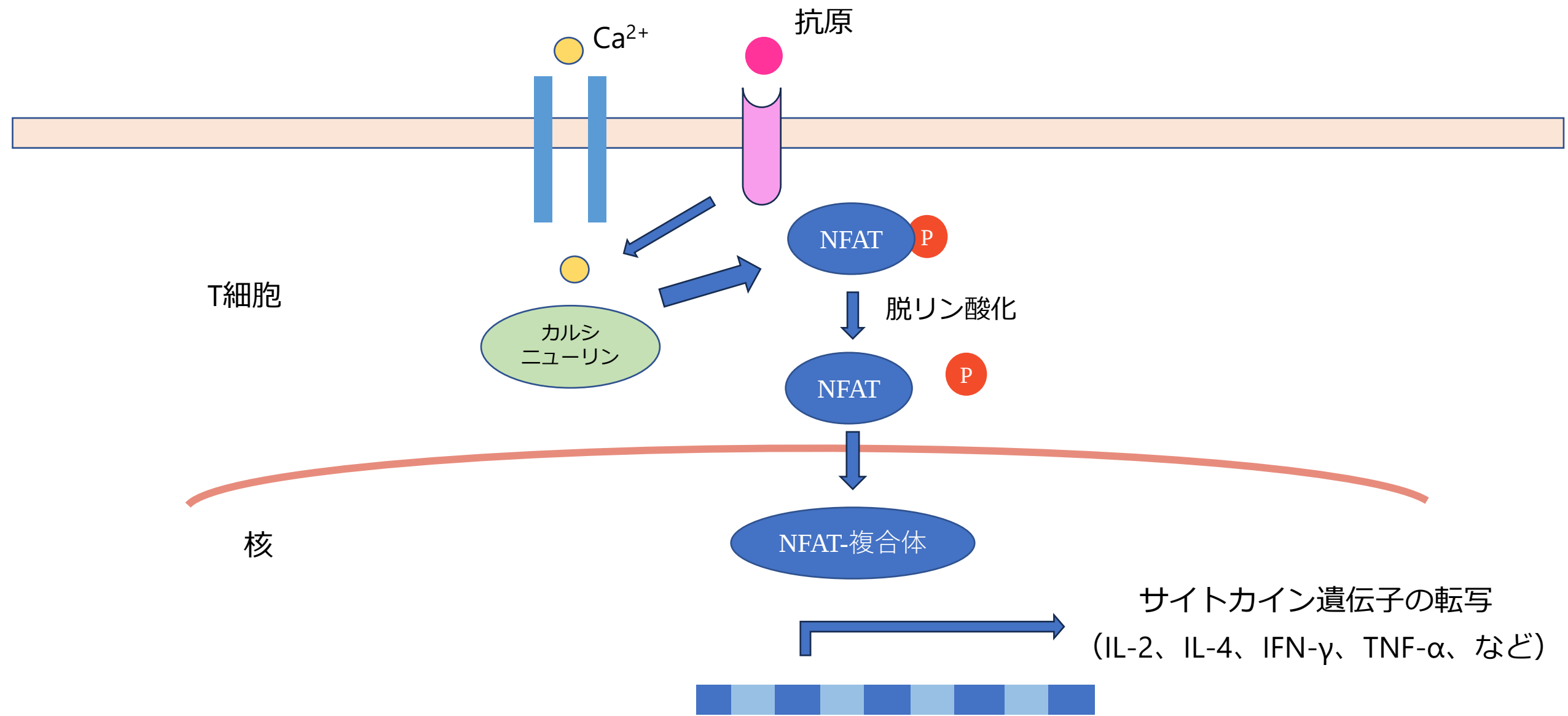
シクロスポリン

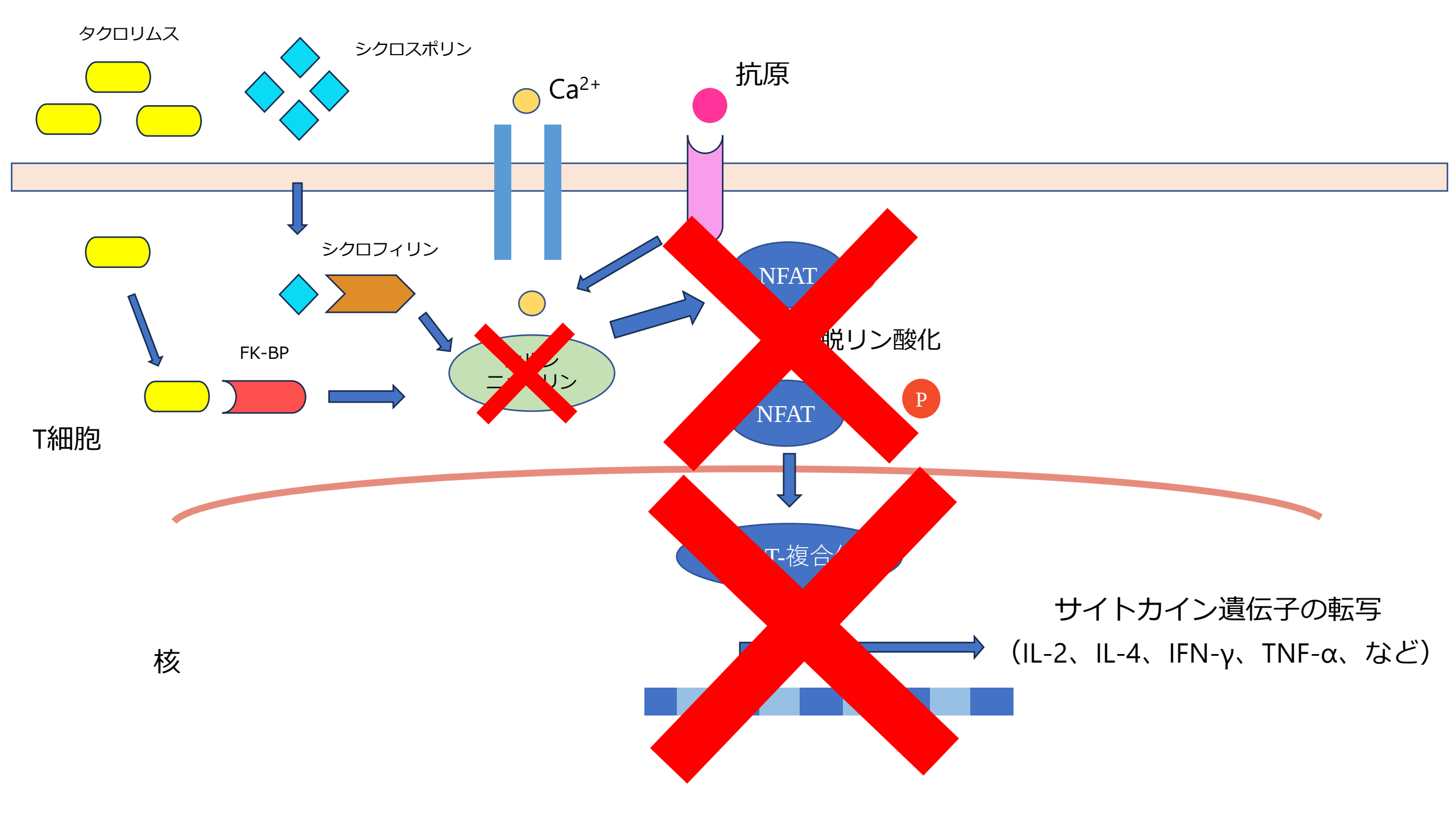
サンディミュン®点滴静注用



- 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）
潰瘍性大腸炎の中等症～重症の寛解導入
- クローン病に対するエビデンス、保険適応はない
- 至適用量に個人差が大きく、血中濃度の有効域と安全域の差が小さい

薬物血中濃度モニタリング（TDM）を実施





タクロリムス

トラフ濃度の測定（TDM）

初期の2週間：10～15ng/mL

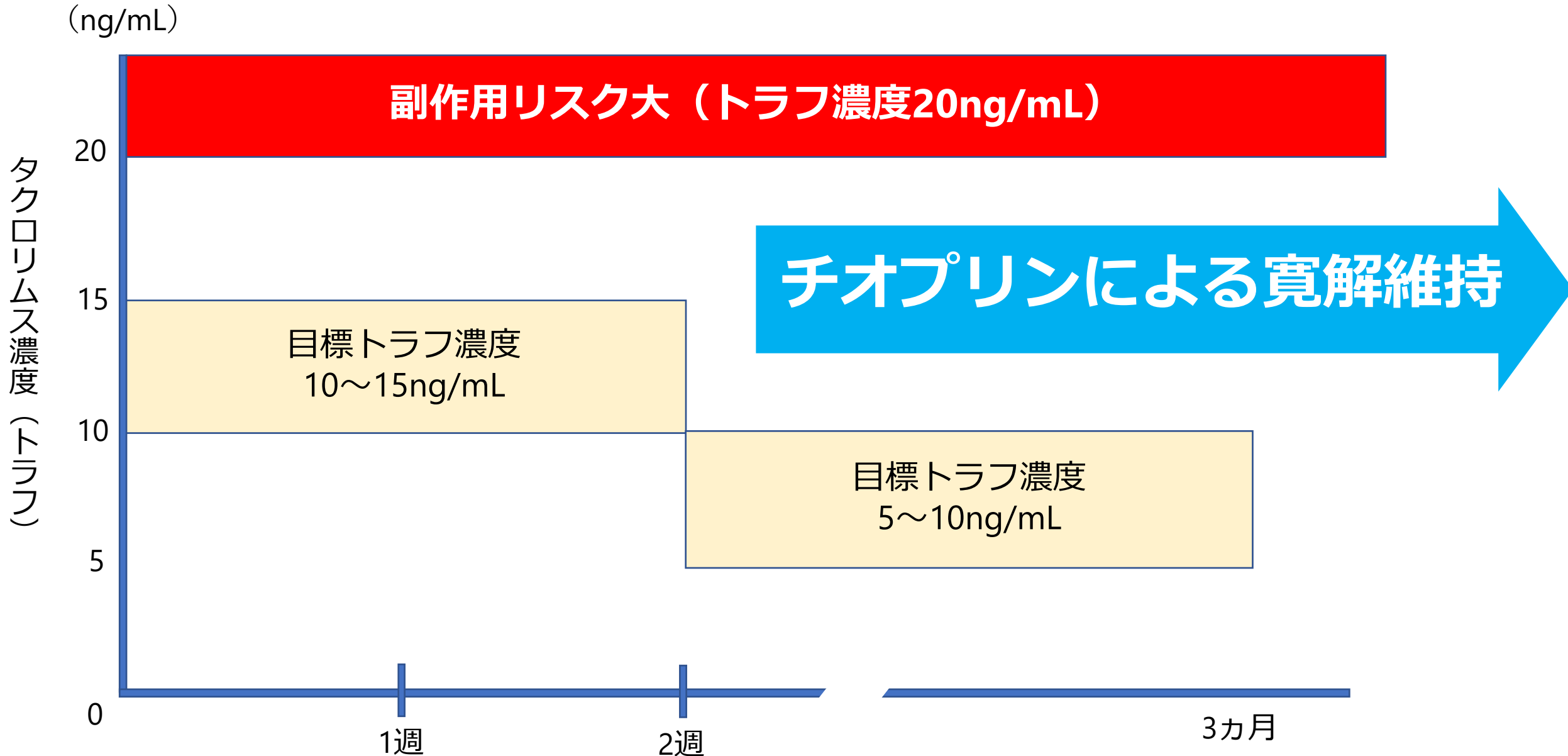
2週間以降：5～10ng/mL

※原則3か月で投与終了

寛解導入後はチオプリン製剤などの寛解
維持効果のある薬剤に切り替える

（チオプリン製剤は効果発現に時間がかかるため中止前から併用）

タクロリムス寛解導入後の維持療法



タクロリムス

添付文書では・・・

0.025mg/kg1日2回朝、夕食後



血中濃度が上がりにくい

実際は・・・

2～3倍量である0.1～0.15mg/kg/dayを
初期量として投与することが多い

濃度の上がりがよくない場合は**食前**に投与

食後投与により吸収が2/3になる

タクロリムス

主な副作用

易感染

腎機能障害

振戦

高カリウム血症

高血糖

低マグネシウム血症

高血圧

血中濃度と相関

トラフ濃度が20ng/mLを超えると発生率が上昇

副作用出現時は減量を第一に考える

シクロスポリン

※保険適応外

24時間持続静注

2～4mg/kg/dayから投与開始

輸液ポンプで投与

血中濃度の測定（TDM）

200から400ng/mLの血中濃度を目安

投与期間は原則2週間

寛解導入後はチオプリン製剤などの寛解
維持効果のある薬剤に切り替える

（チオプリン製剤は効果発現に時間がかかるため中止前から併用）

シクロスポリン

主な副作用

多くはタクロリムスと共通

易感染性

腎機能障害

振戦

高カリウム血症

高血糖

低マグネシウム血症

高血圧

歯肉腫脹

多毛症

血中濃度と相関

副作用出現時は減量を第一に考える

相互作用

薬物代謝酵素のCYP3A4で代謝

- 阻害剤、誘導剤の影響を強く受ける
- 併用がやむを得ない場合はTDMを必ず実施

血中濃度を上昇

マクロライド系抗菌薬	クラリスロマイシン、エリスロマイシンなど
アゾール系抗菌薬	イトラコナゾール、フルコナゾールなど
カルシウム拮抗剤	ニフェジピン、ニルバジピン、ニカルジピンなど
HIVプロテアーゼ阻害剤	リトナビル、インジナビル、サキナビルなど
プロトンポンプ阻害剤	オメプラゾール、ランソプラゾール
その他	ブリモプリクチン、ダナゾール、アミオダロン、グレープフルーツジュースなど

血中濃度を低下

カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピシン、リファブチン、セイヨウオトギリソウなど

カルシニューリン阻害薬

服薬指導の注意点

- 有効域と安全域の差が小さいため血中濃度を頻回に測定する必要があることを説明
- 併用薬による相互作用に注意が必要なため、他の医療機関を受診する際はカルシニューリン阻害薬を服用していることを伝えるよう説明
- グレープフルーツなどの一部の柑橘系は血中濃度を上昇させるため摂取を控えるよう説明

カルシニューリン阻害薬

まとめ

- 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）潰瘍性大腸炎の中等症～重症の寛解導入に使用
- 有効性・安全性ともに血中濃度に依存するためTDMを行い用量調節が必要
- 薬物相互作用に注意