

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本リウマチ学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	3 位 (全 4 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	サラゾスルファピリジン
	販売名	アザルフィジン EN 錠 500mg アザルフィジン EN 錠 250mg
	会社名	参天製薬株式会社 (発売) ファイザー株式会社 (製造販売)
	国内関連学会	
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	変更なし (関節リウマチ)
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	本剤は、通常、サラゾスルファピリジンとして成人 1 日投与量 1g を朝食及び夕食後の 2 回に分割経口投与する。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、増量する場合は 1 日 0.5g ずつ漸増し、1 日の投与量が 2g、1 回の投与量が 1g を超えないようにする。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)	

<p>に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>RA は主に手足の関節が侵される疾患であり、炎症を放置すると痛みが増すだけでなく、関節破壊が生じ、関節機能が損なわれる。更に発熱、肺、血管、眼などの全身症状が起こることもあり、日常生活に著しい影響をもたらす。また、早期から適切な治療を行わず、関節破壊が進行した例では、その機能の回復は難しく、外科的手術を必要とする例もあるため、「イ 病気の進行が不可逆的で日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>(1) 欧米におけるサラゾスルファピリジンの位置づけ、用量について</p> <p>欧米のリウマチ学会 (EULAR 及び ACR) の Recommendation ^{1,2)}では、RA の関節破壊が進行する前に早期に診断し、早期から抗リウマチ薬で治療することを推奨している。ACR Recommendation ²⁾ でサラゾスルファピリジン (SASP、別名：スルファサラジン (SSZ)) 単独投与は、予後不良の徴候がない例などに推奨され、更に、SASP とメトトレキサート (MTX) の併用療法は、疾患活動性が中等度、高度の例などに推奨されている。尚、SASP は欧米では通常 1 日 2g、最大用量 1 日 3g (場合により 1 日 4g) で使用されており、Recommendation で推奨される根拠となった臨床試験でも、1 日 2g を中心に投与されている。</p> <p>(2) 日本での SASP の位置づけ、用量について</p> <p>日本においても、SASP は早期 RA を中心に汎用されている抗リウマチ薬であり、EBM に基づく治療ガイドライン (2004 年、厚生労働省研究班) では、推奨 A (行うよう強く勧められる) と評価され、比較的早期で軽症～中等症の RA が良い適応とされている。このガイドラインの根拠として、欧米の臨床エビデンスが引用されているが、上述の通り、欧米では 1 日 2g を中心に投与されている。日本では 1 日 1g が上限とされているため、症例により十分な効果を得られない例や、効果が得られても二次性無効 (効果減弱) となる例も少なくない。</p>
--	--

一方、日本リウマチ財団が2000年にリウマチ登録医を対象に実施したSASPの臨床用量調査³⁾では、回答医師の約20%が1日1gを超えるSASPを「使用している」あるいは、「使用したい」と回答している。また、本調査の二次調査によると、SASP 1日1g超えを処方している患者のうち、92%は1日2g以下(1.5g、2.0g)が占めている。

また、SASPの素錠(製品名:サラゾピリン他)が潰瘍性大腸炎治療剤として使用されているが、その通常用量は2~4g/日、初回は8g/日も投与可能で、RAの用量よりかなり多い。

(3) SASPの用量設定試験(西岡久寿樹他.慢性関節リウマチに対するサラゾスルファピリジン腸溶錠(PJ-306)の二重盲検比較試験-PJ-306 1g,2g/日のプラセボに対する3群間比較試験.リウマチ1991;31:327-345)⁴⁾について

承認時には用量設定試験として、SASPの1日1g(1g群)、1日2g(2g群)、プラセボ群を比較した3群間二重盲検比較試験(試験期間:16週間)を実施している。その結果、有効性では1g群と2g群は同等、副作用発現率では2g群が1g群に比し有意に高かったため、至適用量は1日1gと判定された。しかし、「赤沈値において投与12~16週後では、有意差はないものの、2g群の方が1g群に比して改善の度合いは強いようである」と考察されている。また、欧米では副作用を確認しながら、1日0.5gまたは1.0gから開始する漸増投与が一般的であるが、本試験は漸増投与ではなく、最初からフルドーズで投与したため、2g群の副作用発現頻度が高くなった可能性もある。本試験で重度の副作用(発熱・発疹併発例:1例、発熱・発疹・肝機能障害:2例)により投与群を知る必要があった3例はいずれも2g群であったが、その症状は投与開始1週間後に発現していた。本剤の副作用は投与早期の発現が多く、アザルフィジンEN錠の製造販売後調査(1995年9月29日~2010年3月31日)では1ヵ月以内に67%、3ヵ月以内に88%が出現している。実際の臨床では、1日0.5gまたは1.0gから開始し、効果が不十分で、副作用が出現していない症例のみに増量するため、副作用は本試験ほど増加しないと考えられる。

(4) 国内のRA治療の現状について

早期からの診断と治療が重要視され、生物学的製剤の登場をきっかけに、RA治療に対する考え方も変化した。早期寛解を目標にした「Treat to target/Tight control」といった治療戦略が主流になりつつあるが、これらの治療戦略は、生物学的製剤のみで実現できるものではなく、MTXを中心とした疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)も重要な役割を担っている。加えて、生物学的製剤は「長期安全性が明確ではない」、「治療コストが高い」などの課題があるため、合併症、年齢、経済的な理由などで使用できない患者

	<p>がいるほか、今後の医療財政への圧迫が危惧されている。この観点から、DMARD が十分に効果を発揮できる体制を整えることが重要であり、MTX 用量の上限が 2011 年 2 月に週 8mg から 16mg まで引き上げられたことは、RA 診療医や患者にとって朗報であった。</p> <p>一方、各抗リウマチ薬はすべての RA 患者に有効なわけではなく、リウマチ診療医が患者ごとに有効な薬剤を探している。SASP に反応しているものの、1 日 1g では有効性を十分発揮できず、他剤に変更せざるを得ない例も少なくない。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米 国	<p>販売名 (企業名)</p> <p>AZULFIDINE EN-tabs 錠 (ファルマシア&アップジョン)</p> <p>注: 1 錠中の SASP 含量は 500mg</p>
効 能 ・ 効 果	<p>a) 軽度～中度の潰瘍性大腸炎の治療及び重度の潰瘍性大腸炎の補助療法 b) 潰瘍性大腸炎の急性発作と急性発作の間の寛解期の延長 c) サリチル酸塩或いは他の NSAID であまり効果がなかった関節リウマチ患者 (例: 1 剤以上の NSAID を標準用量で適切に治療する時、治療効果が不十分或いは非忍容) d) サリチル酸塩或いは他の NSAID であまり効果がなかった多関節 1 型若年性関節リウマチ (polyarticular-course1 juvenile rheumatoid arthritis) 患者の治療</p> <p>AZULFIDINE EN-tabs 錠は特に、胃腸非忍容性のためスルファサラジン素錠を服用できない潰瘍性大腸炎の患者及び非忍容性がスルファピリジン及びその代謝物の高血中濃度の主な理由ではないとの証拠がある患者 (例: 最初の 2, 3 回の投与で吐き気及び嘔吐があった患者或いは投与を減量しても胃腸の副作用が改善しない患者) に適応される。</p> <p>関節リウマチ患者或いは若年性関節リウマチ患者では、指示された静養と理学療法は続けなければならない。抗炎症剤とは異なり、AZULFIDINE EN-tabs 錠は即時に反応がでるわけではない。少なくとも AZULFIDINE EN-tabs 錠の効果が明白になるまで、鎮痛剤及び/又は NSAID の併用を推奨する。</p>	
用 法 ・	<p>AZULFIDINE EN-tabs 錠の用量は各患者の反応と忍容性に応じて適宜増減する。患者には毎食後均等に服用し、錠剤は嚙まずに服用するよう指導すること。</p>	

<p>する。)</p>	<p>用量</p>	<p>初回治療 成人：8時間を越えない間隔で均等に1日3～4g服用。胃腸への非忍容を防ぐため、治療開始時には低用量から始めることが望ましい（例：1日1～2g）。望ましい治療効果を得るため1日4g以上服用が必要な場合、毒性リスクが高まる可能性があることに留意すること。 小児：6歳以上。40～60mg/kg（体重）を24時間以内に3～6回に分けて服用。</p> <p>維持療法 成人：1日2g</p> <p>小児：6歳以上。30mg/kg（体重）を24時間以内に4回に分けて服用。 AZULFIDINE EN-tabs に対する急性潰瘍性大腸炎反応は、診断基準（発熱、体重変化、下痢及び出血の重度と頻度）、S状結腸鏡検査及び生検標本検査により判断できる。下痢などの症状がコントロールされた場合でも投薬を継続することが往々にして必要である。内視鏡検査により十分な改善が確認された場合、本剤の投与量を維持療法のレベルまで減量すべきである。下痢が再発する場合、以前の有効レベルまで増量すべきである。</p> <p>AZULFIDINE EN-tabs は胃腸非忍容性（例：食欲不振、吐き気）のためスルファサラジン素錠を服用できない潰瘍性大腸炎の患者に特別に適応される。本剤を最初に2、3回服用後、胃腸非忍容症状（食欲不振、吐き気、嘔吐等）が起きた場合、それは恐らく総スルファピリジンの血漿中濃度が上昇したためであり、本剤の1日投与量を半分に減量し、その後数日間にわたって徐々に増量することで症状が軽減することがある。胃の非忍容が継続する場合、本剤の服用を5～7日中止し、低用量から再度服用しなおすべきである。</p> <p>成人の関節リウマチ 2gを1日2回均等に服用する。胃腸非忍容が起こることがあり、それを軽減するため、AZULFIDINE EN-tabs は低用量（例：1日0.5g～1.0g）から治療を開始することが望ましい。推奨する投与スケジュールは以下に示す。 関節リウマチの場合、AZULFIDINE EN-tabs の効果は炎症を起こした関節の数と程度がどれほど改善されたかで評価される。本剤治療効果は早ければ治療開始後4週間で観察されているが、患者によっては臨床的有用性が発現するまでに12週間要する場合もある。12週間たっても治療効果が不十分な場合、本剤の1日投与量を3gまで増量することを考慮してもよい。1日2gを超える用量の場合、注意深い観察を行うことが望ましい。 成人関節リウマチに対する推奨投与スケジュールは以下の通りである：</p> <table border="1" data-bbox="502 1641 1093 1877"> <thead> <tr> <th rowspan="2">治療週</th> <th colspan="2">AZULFIDINE EN-tabs 錠</th> </tr> <tr> <th>朝</th> <th>夕方</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第一週</td> <td>—</td> <td>1錠</td> </tr> <tr> <td>第二週</td> <td>1錠</td> <td>1錠</td> </tr> <tr> <td>第三週</td> <td>1錠</td> <td>2錠</td> </tr> <tr> <td>第四週</td> <td>2錠</td> <td>2錠</td> </tr> </tbody> </table> <p>多関節型若年性関節リウマチ 小児：6歳以上：30～50g/kg（体重）を均等に2回に分けて服用する。一般に最大用量は1日2gである。胃腸非忍容が起こることがあり、それを軽減する</p>	治療週	AZULFIDINE EN-tabs 錠		朝	夕方	第一週	—	1錠	第二週	1錠	1錠	第三週	1錠	2錠	第四週	2錠	2錠
治療週	AZULFIDINE EN-tabs 錠																		
	朝	夕方																	
第一週	—	1錠																	
第二週	1錠	1錠																	
第三週	1錠	2錠																	
第四週	2錠	2錠																	

		<p>ため、最初は計画した維持療法用量の 1/4 から 1/3 の用量から始め、1 週間ごとに徐々に増量してゆき、1 ヶ月で維持療法用量にする。</p> <p>患者によってはスルファサラジン治療に感受性がある場合がある。種々の報告により 53 名の患者のうち 34 名、8 名の患者のうち 7 名、20 名の患者のうち 19 名に脱感作療法の効果が報告されている。これらの療法では最初にスルファサラジン 1 日総用量 50~250 g から始め、望ましい治療レベルに至るまで 4~7 日ごとに倍増するよう推薦されている。感受性症状が再発した場合、本剤は中止すべきである。無顆粒球症の既往症がある患者或いは以前スルファサラジンによりアナフィラキシー反応があった患者には脱感作療法は行うべきではない。</p>
	備考	
英国	販売名(企業名)	<p>Salazopyrin En-Tabs (ファイザーLtd)</p> <p>注：1 錠中の SASP 含量は 500mg</p>
	効能・効果	<p>a) 潰瘍性大腸炎の寛解の誘導と維持、活動性クローン病の治療 b) NSAID で治療効果がなかった関節リウマチの治療</p>
	用法・用量	<p>EN 錠は、素錠で胃腸非忍容がある場合に使用すべきである。錠剤は砕いたり割ったりしてはならない。</p> <p>用量は疾患の重度及び本剤に対する患者の忍容性に依じて適宜増減する。詳細は以下に記載する。</p> <p>高齢者：特に注意は不要。</p> <p>a) 潰瘍性大腸炎</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人 <p>重度の発作：集中治療の一環としてステロイドと併用して、2~4 錠 1 日 4 回 Salazopyrin を投与してもよい。錠剤の急速な（腸内）移行は薬剤の効果を減じる場合がある。</p> <p>夜間の投与間隔は 8 時間を越えてはならない。</p> <p>中度の発作：ステロイドと併用して、2~4 錠 1 日 4 回投与してもよい。</p> <p>軽度の発作：ステロイドと併用あるいは非併用で、2 錠 1 日 4 回。</p> <p>維持療法：寛解の誘発に伴い、用量を徐々に 1 日 4 錠までに減量する。当該用量は無期限に継続すべきである。これは、服用停止数年後でも急性発作の再発のリスクが 4 倍もあるからである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小児 <p>体重に応じて用量を減量する。</p> <p>急性の発作或いは再発：1 日 40~60mg/kg 維持療法用量：1 日 20~30mg/kg Salazopyrin 懸濁液のほうがより柔軟な用量設定が可能である。</p> <p>b) クローン病</p> <p>活動性クローン病の場合、Salazopyrin は潰瘍性大腸炎の発作と同様に投与す</p>

		<p>べきである（上記を参照のこと）。</p> <p><u>c) 関節リウマチ</u> <u>関節リウマチ患者及び長期間 NSAID 治療を受けた患者は胃が弱っている可能性があるため、腸溶剤である Salazopyrin (EN-Tabs) が関節リウマチに推奨される。用量は以下の通り：1 日 1 錠から始め、忍容性と反応に応じて 1 錠 1 日 4 回まで、或いは 2 錠 1 日 3 回になるまで、1 週ごとに 1 錠ずつ増量する。効果の発現は遅く、6 週間は顕著な効果が見られないことがある。赤血球沈降速度及び C 反応性タンパク質の低下に伴い関節可動性が改善する。NSAID は Salazopyrin と併用してもよい。</u></p>															
	備考																
独 国	販 売 名 (企 業 名)	Azulfidine RA 500mg 腸溶フィルムコート錠 (ファイザー・ファルマシア GmbH)															
	効 能 ・ 効 果	<ul style="list-style-type: none"> ・成人の活動性関節リウマチ（慢性多発性関節炎）の治療 ・6 歳以上の小児の活動性若年性特発性少関節炎（付着部炎を合併する関節炎）で NSAID 投与及び/或いは局所グルココルチコイド注射に十分に反応しなかった患者の治療 ・6 歳以上の小児の活動性若年性特発性多発性関節炎及び関節炎性脊椎関節炎（付着部炎を合併する関節炎）で NSAID 投与に十分に反応しなかった患者の治療 															
	用 法 ・ 用 量	<p><u>用量</u></p> <p><u>・活動性関節リウマチ</u> 医師によって別の処方をされない限り、Azulfidine RA は毎日服用しなければならない。最初は少用量から始め、至適用量になるまで徐々に増量してゆくこと。 以下の表を参照のこと。</p> <table border="1" data-bbox="389 1377 1383 1646"> <thead> <tr> <th>週</th> <th>第一週</th> <th>第二週</th> <th>第三週</th> <th>第四週*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>朝</td> <td>—</td> <td>1 錠 (500mg salazosulfapyridine)</td> <td>1 錠 (500mg salazosulfapyridine)</td> <td>2 錠 (1000mg salazosulfapyridine)</td> </tr> <tr> <td>夕方</td> <td>1 錠 (500mg salazosulfapyridine)</td> <td>1 錠 (500mg salazosulfapyridine)</td> <td>2 錠 (1000mg salazosulfapyridine)</td> <td>2 錠 (1000mg salazosulfapyridine)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*及びそれ以降毎週 <u>1 日 2x2 フィルムコート錠投与 (2x1000mg salazofulsfapyridine) で 3 ヶ月たっても十分な反応が現れなかった場合、3x2 フィルムコート錠 (3x1000mg salazosulfapyridine) まで増量してもよい。用量は Salazosulfapyridine 4000mg を超えてはならない。</u></p> <p>・活動性若年性特発性関節炎（6 歳以上の小児） 1 日用量は 50mg/kg（体重）で、単回投与 2 回としなければならない。1 日最大用量は salazosulfapyridine 2g である。治療 3 ヶ月たっても十分な効果が得られない場合、1 日用量を 75mg/kg（体重）まで増量してもよいが、1 日最大</p>	週	第一週	第二週	第三週	第四週*	朝	—	1 錠 (500mg salazosulfapyridine)	1 錠 (500mg salazosulfapyridine)	2 錠 (1000mg salazosulfapyridine)	夕方	1 錠 (500mg salazosulfapyridine)	1 錠 (500mg salazosulfapyridine)	2 錠 (1000mg salazosulfapyridine)	2 錠 (1000mg salazosulfapyridine)
週	第一週	第二週	第三週	第四週*													
朝	—	1 錠 (500mg salazosulfapyridine)	1 錠 (500mg salazosulfapyridine)	2 錠 (1000mg salazosulfapyridine)													
夕方	1 錠 (500mg salazosulfapyridine)	1 錠 (500mg salazosulfapyridine)	2 錠 (1000mg salazosulfapyridine)	2 錠 (1000mg salazosulfapyridine)													

		<p>用量は 3g である。胃腸非忍容性反応が起こる可能性があり、それを軽減するため、最初は少用量（維持療法用量の 1/4 又は 1/3）から始め徐々に増量することを推奨する。4 週間後維持療法用量に達するまで 1 週間ごとに増量する。</p> <p>用法 フィルムコート錠は少なくとも食事 1 時間前に多量の水と共に嚙まずに飲み込まなければならない。 臨床効果は 1-3 ヶ月以内に現れることが経験で示されている。 鎮痛剤或いは消炎剤の併用治療が必要な場合がある。 Azulfidine RA は通常長期間の治療に使用される。効果と忍容性が受け入れられるレベルであれば、本剤を数年間服用してもよい。</p>
	備考	
仏国	販売名（企業名）	SALAZOPYRINE 500mg 腸溶剤 (ファイザー・ホールディング・フランス)
	効能・効果	<p>胃腸疾患：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・出血性直腸結腸炎：発作時の治療と再発の防止 ・大腸に局限した Crohn 病 <p>リウマチ疾患：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・リウマチ性多発関節炎
	用法・用量	<p>経口 錠剤を少量の水とともにそのまま服用する。食後が望ましい。割ったり砕いたりしないこと。</p> <p>成人（高齢者を含む）の場合 胃腸疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発作時：1 日 4g から 6g、1 日 8 錠から 12 錠を一定間隔で 3 回から 6 回に分けて服用する。N-アセチル転移酵素活性が低い患者では、この用量を 2 日または 3 日に分けて投与することが望ましい。 ・維持療法：1 日 4 錠を 2 回に分けて服用する <p><u>リウマチ疾患</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>2g/日すなわち 1 日 4 錠、週に 0.5g（1 錠）ずつ漸増投与し、4 週間後にはこの用量が投与されることになる。</u> <p>小児の場合（6 歳以上）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発作時の治療：100～150 mg/kg/日 ・維持療法：50～75 mg/kg/日 <p>上記用量を適応させるには、小児の N-アセチル転移酵素活性が低いか高いかを調べる検査をする必要がある。</p>
	備考	

加 国	販売名(企業名)	SALAZOPYRIN EN-tabs (ファイザー・カナダ Inc) 注：1錠中の SASP 含量は 500mg																	
	効能・効果	・ SALAZOPYRIN EN-tabs：活動性関節リウマチ治療で、適切な従来のファーストライン療法で効果がなかった場合に適応される。																	
	用法・用量	<p>関節リウマチ</p> <p>1. 成人： 遅延放出錠 2錠、1日2回 治療開始時には、以下のように1日用量を増量することを推奨する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>第1週</th> <th>第二週</th> <th>第三週</th> <th>第4週以降</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>朝</td> <td></td> <td>遅延放出錠 1錠</td> <td>同1錠</td> <td>同2錠</td> </tr> <tr> <td>夕方</td> <td>遅延放出錠 1錠</td> <td>同1錠</td> <td>同2錠</td> <td>同2錠</td> </tr> </tbody> </table> <p>2ヵ月の治療で反応がない場合、用量を1日3gまで増量してもよい。患者によっては1日1.5gでよい場合もある。臨床効果は通常、治療開始から1、2ヵ月で現れる。SALAZOPYRIN EN-tabs の治療効果が顕著になるまで、鎮痛剤及び/又は抗炎症剤の併用を推奨する。SALAZOPYRIN EN-tabs は長期治療において効果があり、良好な忍容性を示す。</p> <p>2. 小児： スルファサラジンの効果/安全性が確立していないため、若年性関節リウマチの治療への使用は推奨しない。</p>					第1週	第二週	第三週	第4週以降	朝		遅延放出錠 1錠	同1錠	同2錠	夕方	遅延放出錠 1錠	同1錠	同2錠
	第1週	第二週	第三週	第4週以降															
朝		遅延放出錠 1錠	同1錠	同2錠															
夕方	遅延放出錠 1錠	同1錠	同2錠	同2錠															
備考																			
豪 国	販売名(企業名)	SALAZOPYRIN 錠剤及び EN 錠 (ファイザー・オーストラリア Pty 1Ltd.) 注：1錠中の SASP 含量は 500mg																	
	効能・効果	SALAZOPYRIN は抗炎症剤と呼ばれる薬剤に属し、腸の病気である潰瘍性大腸炎及びクローン病の治療と抑制に用いられる。 また SALAZOPYRIN EN 錠は痛みを伴う関節の病気である関節リウマチの治療にも用いられる。 本剤は処方箋医薬品である。 本剤に常習性があるという証拠はない。																	

	用法・用量	<p>本剤の用法 SALAZOPYRIN の服用法は医師に従う。医師の指示は厳密に守らなければならない。医師の指示はこの冊子の記載情報と異なっている場合がある。患者の症状及び本剤に対する患者の反応に応じて用量が異なる場合がある。 SALAZOPYRIN は毎食後、水とともに飲み込むこと。 SALAZOPYRIN を服用するとき適量の水分摂取を維持することが重要である。 SALAZOPYRIN EN 錠は砕いたり、噛んだりしてはならない。</p> <p>本剤の用量と服用時間 関節リウマチ 成人: 通常の用量は、<u>SALAZOPYRIN EN 錠 2 錠 1 日 2~3 回。SALAZOPYRIN EN 錠は低用量からは始め徐々に増量していくのが一般的な方法であるが、この方法をとるべきか、どのように行うべきかは、医師の指示に従う。</u></p> <p>現在のところ、関節リウマチの小児に対して推奨する用量はない。</p>
	備考	
		<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕 欧米等 6 か国で要望内容に関し承認されているため、本項目は省略</p>

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

米国の国立衛生研究所の U.S. National Library of Medicine の文献データベース Pub Med (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) を用い検索した。

検索式: Sulfasalazine[MeSH], AND "rheumatoid arthritis" AND "randomized"

上記の複数の報告のうち、米国リウマチ学会 (ACR) Recommendation で引用されている以下の文献2報の概要を示す。

<海外における臨床試験等>

1) 活動性 RA を対象に、レフルノミド (LEF)、SASP を比較したプラセボ対照無作為二重盲検比較試験 (Smolen JS et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet 1999 ; 353 : 259-266) ⁵⁾

○試験概要

〔方法〕プラセボ対照多施設二重盲検比較試験

〔試験期間〕6 カ月

〔例数〕SASP 群 : 133 例、レフルノミド (LEF) 群 : 133 例、プラセボ群 : 92 例

〔用量〕SASP 群 : 0.5g/日 (1 週) → 1g/日 (2 週) → 1.5g/日 (3 週) → 2.0g/日 (4 週以降)

LEF 群 : 100mg/日 (最初の 3 日間) → 20mg/日 (4 日目以降)

〔結果〕

SASP 群、LEF 群はプラセボに比し、ACR20%、50%達成率、ラーゼンスコアによる X 線学的評価で有意差を認めた。

・ ACR 基準の達成率、ラーゼンスコア変化量

	ACR20 達成率	ACR50 達成率	ラーゼンスコア変化量
SASP 群	56%	30%	+0.01
LEF 群	55%	33%	+0.01
プラセボ群	29%	14%	+0.05

・ SASP による副作用中止例は 25 例(19%)で、嘔気、皮疹、消化不良、下痢、頭痛、無顆粒球症などが出現した。LEF、プラセボ群の副作用中止例はそれぞれ 19 例 (14%)、6 例 (7%) であった。

2) 活動性早期 RA を対象に、SASP と MTX の併用療法を SASP 単独療法、MTX 単独療法と比較した無作為二重盲検比較試験 (Dougados M et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components.: Ann Rheum Dis. 1999 ; 58 : 220-5.)⁶⁾

○試験概要

〔方法〕 無作為二重盲検比較試験

〔試験期間〕 1 年間 (52 週間)

〔例数〕 SASP 群 : 68 例、MTX 群 : 69 例、SASP+MTX 併用群 : 68 例

〔用量〕 SASP 群 : 1.0g/日(最初の 4 日間)→1.5g/日(次の 4 日間)→2.0g/日(9 日目以降)
但し、効果不十分時は最大 3.0g/日まで増量可能

MTX 群 : 7.5mg/日 (最大用量 15mg/日)

併用群 : SASP、MTX は単独群と同じ用量

〔結果〕

- ・ 1 年後の ACR20 達成率では 3 群間に有意差はなかった。
- ・ DAS(disease activity score)の変化量では、併用群と単独群の間に有意差が認められた。
- ・ EULAR 改善基準による good responder 率、moderate responder 率は 3 群間に有意差はなかった。

	ACR20 達成率	DAS の 変化量	EULAR 改善基準	
			good responder	moderate responder
SASP 群	59%	-1.15	34%	34%
MTX 群	59%	-0.87	38%	25%
併用群	65%	-1.26	38%	34%

- ・ 205 例中、副作用脱落例は 26 例(SASP 群 10 例、MTX 群 7 例、併用群 9 例)であった。
- ・ 副作用発生率は、SASP 群および MTX 群が 75%であったのに対し、併用群では 91%と有意に高かった。

<日本における臨床試験等>

日本における 1 日 2g を使用した二重盲検比較試験は上述した承認申請時の 1g 群、2g 群のプラセボ対照 3 群間比較試験 (用量設定試験) のみである。一方、1g を超える用量を使用したいくつかのオープン試験が報告されており、そのうち 2 報^{7~10)}を引用する。

著者	市川陽一ほか/慶応大
----	------------

タイトル	慢性関節リウマチにおけるメトトレキサート(MTX)およびサラゾスルファピリジン(SASP)長期投与例の検討 ⁷⁾
雑誌名	リウマチ 35:663-670(1995)
試験の種類	オープン試験
SASP 使用症例数	99 例
SASP 使用用量	平均投与量 開始時 0.8±0.3g/日、1 年後 1.0±0.3g/日、2 年後 1.2±0.3g/日、3 年後 1.2±0.4g/日、4 年後 1.2±0.4g/日
報告の概要	SASP 群での平均観察期間は 21.4 ヶ月。疼痛関節数では 36 ヶ月後を除きすべての時点で有意に改善、赤沈値は 1 ヶ月後より有意に低下したが、12 ヶ月前後より悪化の傾向を示した。生命表法による継続率は 1 年後 82%、2 年後 67%、3 年後 62%、4 年後 55%であった。副作用による中止例は 13 例(13%)で、発疹 6 例、胃腸症状 4 例、発熱、掻痒感、蛋白尿各 1 例。
著者	原田誠之ほか/岡山大
タイトル	慢性関節リウマチに対するサラゾスルファピリジンの有効性と安全性 ⁸⁾
雑誌名	臨床と研究 73 : 485-489 (1996)
試験の種類	オープン試験
SASP 使用症例数	47 例
SASP 使用用量	1g/日(最初の 1 ヶ月)→1.5g/日(2 ヶ月目)→2.0g/日(3 ヶ月目)
報告の概要	試験期間 6 ヶ月。副作用脱落例を除いた 36 例中、有効例は 20 例(56%)。ランスバリー活動性指数、CRP、リウマトイド因子はいずれも投与開始 1-2 ヶ月と比較的早期に改善傾向を示した。副作用は 47 例中、11 例に出現し、1 例のステイブンス・ジョンソン症候群を除いてすべて軽度であった。
著者	市川幸延ほか/東海大
タイトル	慢性関節リウマチに対する Sulfasalazine(Salazopyrin)の治療効果 ⁹⁾
雑誌名	リウマチ 27:10-15(1987)
試験の種類	オープン試験
SASP 使用症例数	14 例
SASP 使用用量	0.5g/日(1 週)→1g/日(2 週)→1.5g/日(3 週)→2.0g/日(4 週以降)
報告の概要	14 例中 3 ヶ月以上投与できた 12 例の成績。RF 陽性の 11 例中 6 例で RF 活性の低下または陰性化を認めた。疼痛・腫脹関節数、握力、朝のこわばり持続時間において改善傾向がみられた。ランスバリー指数は 1 ヶ月目、2 ヶ月目に有意に減少。副作用出現 4 例(皮疹 1 例、発熱 1 例、胃部不快感 2 例)中、皮疹、発熱の 2 例で投与中止
著者	村山隆司ほか/金沢リハビリテーション病院
タイトル	難治性慢性関節リウマチに対するサルファサラジンの治療効果 ¹⁰⁾
雑誌名	診断と治療 75:2978-2982(1987)
試験の種類	オープン試験

SASP 使用症例数	難治性 RA30 例
SASP 使用用量	0.5g/日(最初の1ヵ月)→1.0g/日(2ヵ月目)→1.5g/日(3ヵ月目以降)
報告の概要	試験期間 6ヵ月。改善例は 17 例で有用率は 56.7%。ランスハリー指数は 2ヵ月後より有意に改善、各評価項目も 2~3ヵ月目より有意な改善を示した。副作用は 9 例、11 件(皮疹 3 例、口内炎 2 例、食欲低下、嘔気、舌炎、白血球減少、IgA 低下、浮腫各 1 例)に発現、うち 2 例で中止。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) **SASPのプラセボ対照比較試験をメタ解析報告 (Suarez-Almazor ME, et al. Sulfasalazine for Rheumatoid arthritis: a randomised trial. Lancet 1999 May 8; 353:treating rheumatoid arthritis (review). Cochrane Database Syst 1568-73,Rev 2000; (2): CD000958) ¹¹⁾**

SASP の 4 つのプラセボ対照比較試験 (335 例) をメタ解析した結果、OMERACT (Conference on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) で提唱されているいくつかの有効性指標に関して、SASP 2g/日投与はプラセボよりも有意に優れていることが示された。圧痛関節点数 (-0.49; 95%CI -0.75~-0.36)、腫脹関節点数 (-0.49; 95%CI -0.79~-0.12)、疼痛点数 (-0.42; 95%CI -0.72~-0.12) および赤血球沈降速度 (ESR; -17.6 mm; 95%CI -21.9~-13.2) の加重平均差において、SASP の優位性が認められた。医師 (-0.22; 95%CI -0.55~+0.10) および患者 (-0.32; 95%CI -0.64~0.00) による疾患活動性全般的評価のいずれにおいても、プラセボと比較して SASP による改善が認められたものの、おそらく指標評価可能症例が少なかったためと思われるが、有意差は認められなかった。

2) **骨破壊進行抑制効果を比較した大規模メタ解析報告 (Jones G, et al. The effect of treatment on aggressive treatment with disease – modifying antirheumatic radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo – controlled trials.Rheumatology (Oxford)2003 Jan; 42 (1): 6–13) ¹²⁾**

大規模メタ解析では、SASP の RA における骨破壊進行抑制効果を裏付けている。この解析は 25 の長期試験 (追跡期間が 24 週間以上) を対象としており、データの直接比較ができるよう、X 線所見のスコアに関する加重標準化差(SMD;the weighted standardised difference)およびびらん進行のオッズ (実薬群 vs 対照群) を用いて評価が行われた。第一の評価指標である SMD (びらんスコアに対する治療の効果) に関しては、以下の薬剤がプラセボよりも有意に優れていた。効果の順に記載する: シクロスポリン (-0.74)、インフリキシマブ (-0.67)、SASP (-0.50)、LEF (-0.49)、MTX (-0.36)、注射金剤 (-0.33)、ステロイド (-0.32)、オーラノフィン (-0.30) および IL-1 受容体拮抗薬 (-0.27)。抗マラリア薬およびシクロホスファミドなどその他の薬物については有意差が認められず、効果も小さなものであった。さらに、このメタ解析で求められた SMD と、短期試験における治療効果 (疾患活動性スコア) を比較すると、SASP (-0.50 vs -0.60)、MTX (-0.36 vs -0.56)、注射金剤 (-0.33 vs -0.56) およびオーラノフィン (-0.30 vs -0.30) に関して統計学的な同等性が認められたが、抗マラリア薬 (-0.05

vs -0.43 ; $p=0.006$) には同等性は認められなかった。また、びらん進行のオッズは、以下の薬剤がプラセボよりも有意に優れていた。
効果の順に記載: インフリキシマブ (0.22)、LEF (0.22)、MTX (0.32)、非経口金剤 (0.35)、SASP (0.36)、ステロイド (0.47)

* 1)、2) の報告でメタ解析に使用された SASP の試験の用量は 1 日 2g が中心である。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Eular Compendium on Rheumatic Disease (欧州リウマチ学会 2009 年発行)

SASP はリスク・ベネフィット比の優れた DMARD として紹介され、用量については 2~3g/日と記載されている。

2) Clinical Care in the Rheumatic Diseases, 3rd Edition, (Association of Rheumatology Health Professionals 2006 年発行)

SASP は DMARD の項で紹介され、用量は 2~3g/日であるが、通常、副作用を避けるため、低用量から開始すると記載されている。

3) リウマチ入門 11 版 [日本語版] (原著: アメリカ関節炎財団編、日本語版編集: 日本リウマチ学会、1999 年発行)

SASP は DMARD の項で紹介され、用量については 2~3g/日の投与が有効と記載されている。

<日本における教科書等>

1) リウマチ病学テキスト (編集: 日本リウマチ学会 生涯教育委員会 2010 年発行)

エビデンスレベルの高い抗リウマチ薬として SASP が紹介されている。用量については現在の添付文書通り、1g/日と記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国リウマチ学会 (ACR) Recommendation (Saag KG, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008 ;59:757-9) ²⁾

RA の関節破壊が進行する前に、早期に診断し、早期から抗リウマチ薬で治療することを推奨している。その中で SASP 単独投与は、予後不良の徴候がない例などに推奨され、更に、SASP と MTX との併用療法は、疾患活動性が中等度、高度の例などに推奨されている。

2) 欧州リウマチ学会 (EULAR) Recommendation (Combe B et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including

Therapeutics (ESCISIT). Annals of the Rheumatic disease 2007;66:34-45) ¹⁾

早期の治療開始や MTX を治療の中心薬とすることが推奨される。SASP は RA の病期を問わず、有効性を示し、LEF とともに MTX の代替薬として最も優れた薬剤として紹介されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) EBM に基づく治療ガイドライン (厚生労働省研究班、発行：財団法人・日本リウマチ財団、2004 年)

SASP は RA における有用性は多く、無作為対照試験およびメタ分析で確認されている DMARD と紹介されている。本剤の特徴は速効性にあると考えられ、比較的早期で軽症～中等症の RA が良い適応とされ、推奨 A (行うよう強く勧められる) と評価される。

*ガイドラインやリコメンデーションの根拠となった SASP の試験の用量は 1 日 2g が中心である。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) 臨床用量調査結果 (川合眞一他.メトトレキサートおよびサラゾスルファピリジンの臨床用量調査. リウマチ 2002 ; 42 : 76-79) ³⁾

日本リウマチ財団が 2000 年にリウマチ登録医を対象に実施した SASP の臨床用量調査では、回答医師の約 20% が 1 日 1g を超える SASP を「使用している」あるいは、「使用したい」と回答している。また、本調査の二次調査によると、SASP 1 日 1g 超えを処方している患者のうち、92% は 1 日 2g 以下 (1.5g、2.0g) が占めている。

2) アザルフィジン EN 錠使用成績調査

SASP (アザルフィジン EN 錠) の使用成績調査では、1 日平均投与量が 1g を超える症例が 2944 例中 41 例であった。例数が少ないものの、副作用発現率の増加はみられなかった。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

関節リウマチ (変更なし)

<要望用法・用量について>

以上のことから、サラゾスルファピリジン (SASP) の効果と副作用を勘案しながら、リウマチ診療医が患者ごとに適した用量まで漸増できるように、用量の上限を現在の 1g から 2g まで引き上げることを要望する。一方、海外では 1 日 0.5g または 1.0g から漸増投与で開始し、最大用量が 3g または 4g で設定されている。しかし、日本人に対しては 1 日 2g を超える用量での試験は実施しておらず、本邦健康人を対象とした薬物動態試験 ¹³⁾ の単回投与試験において

も、2gまでは実施しているが、それを超える量では実施していない。よって、1日3~4gの用量は未知の副作用の発現や副作用の増加が懸念されるため、要望しない。

また、現状の用法・用量では「本剤は、消炎鎮痛剤などで十分な効果が得られない場合に使用すること」との制限があるが、現在のRA治療では、診断後速やかに、関節破壊が進行する前にDMARDを使用することが、分類基準やRecommendationで推奨され、一般化している。そのため、「本剤は、消炎鎮痛剤などで十分な効果が得られない場合に使用すること」の制限を削除することも合わせて要望する。

〔現在の用法・用量〕

本剤は、消炎鎮痛剤などで十分な効果が得られない場合に使用すること。通常、サラゾスルファピリジンとして成人1日投与量1gを朝食及び夕食後の2回に分割経口投与する。

〔用法・用量案〕

本剤は、通常、サラゾスルファピリジンとして成人1日投与量1gを朝食及び夕食後の2回に分割経口投与する。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、増量する場合は1日0.5gずつ漸増し、1日の投与量が2g、1回の投与量が1gを超えないようにする。

<臨床的位置づけについて>

1) 患者ごとの目標達成と維持のために、DMARDは重要な役割を担うが、わが国で使用できる有効なDMARDは4~5剤と限られている。要望医薬品のSASPはMTXに次いで、日本で多く処方されるDMARDであるが、日本での承認用量は世界的な用量の半分以下である。海外DBTでは、SASPがMTXと同等の効果を示す報告もあるが、日本では用量の制限により、SASPが十分な効果を発揮できていない可能性もある。臨床現場では、1g/日で十分な症例も多くみられるが、増量で更なる効果が期待できる例や二次性無効時に増量が有効と考えられる例も少なくない。欧米と同等のRA治療を患者に提供するには、SASP本剤の用量を欧米に近づけることが不可欠と考える。

日本人対象の用量設定試験において、2g/日の検討は実施済みであり、海外での報告も豊富なことから、新たな臨床試験は不要で、患者のためにも早期承認が必要と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 承認前の試験は不要と考えるが、承認後の製造販売後調査において、漸増投与法による有効性および安全性を確認することが望ましい。

5. 備考

--

6. 参考文献一覧

1) Combe B et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis:

- report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Annals of the Rheumatic disease* 2007;66:34-45
- 2) Saag KG, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 ;59:757-9
- 3) 川合眞一他. メトトレキサートおよびサラゾスルファピリジンの臨床用量調査. *リウマチ* 2002 ; 42 : 76-9
- 4) 西岡久寿樹他. 慢性関節リウマチに対するサラゾスルファピリジン腸溶錠 (PJ-306) の二重盲検比較試験-PJ-306 1g,2g/日のプラセボに対する3群間比較試験. *リウマチ* 1991 ; 31 : 327-345
- 5) Smolen JS et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis : a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 259-266
- 6) Dougados M et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components.: *Ann Rheum Dis.* 1999;58:220-5.
- 7) 市川陽一他. 慢性関節リウマチにおけるメトトレキサート(MTX)およびサラゾスルファピリジン(SASP)長期投与例の検討. *リウマチ* 1995 ; 35 : 663-670
- 8) 原田誠之他. 慢性関節リウマチに対するサラゾスルファピリジンの有効性と安全性. *臨床と研究* 1996 ; 73 : 485-489
- 9) 市川幸延他. 慢性関節リウマチに対する Sulfasalazine(Salazopyrin)の治療効果. *リウマチ* 1987 ; 27 : 10-15
- 10) 村山隆司他. 難治性慢性関節リウマチに対するサルファサラジンの治療効果. *診断と治療* 1987 ; 75 : 2978-2982
- 11) Suarez-Almazor ME et al. Sulfasalazine for Rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet* 1999 May 8; 353:treating rheumatoid arthritis (review). *Cochrane Database Syst* 1568-73,Rev 2000; (2): CD000958
- 12) Jones G, et al. The effect of treatment on aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2003 Jan; 42 (1): 6-13
- 13) 内田英二他. Salazosulfapyridine 腸溶錠 (PJ-306) の本邦健常人における薬物動態および安全性の検討. *臨床薬理* 1990 ; 21(2) : 377-389