

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２））

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。)	☒ 学会 (学会名；一般社団法人 日本小児リウマチ学会) ☐ 患者団体 (患者団体名；) ☐ 個人 (氏名；)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	和名：サラゾスルファピリジン 洋名：Salazosulfapyridine
	販売名	アザルフィジン EN 錠 250mg、 アザルフィジン EN 錠 500mg、
	会社名	あゆみ製薬株式会社
	国内関連学会	1) 公益社団法人 日本小児科学会 (選定理由) 適応拡大を行いたい「若年性特発性関節炎」は小児領域の疾患であるため、その総括的な役目を担う主要な学会として日本小児科学会を挙げた。 2) 一般社団法人 日本リウマチ学会 (選定理由) 「若年性特発性関節炎」は成人移行期医療においても重要な疾患でもあるので、その主要な学会として「日本リウマチ学会」を挙げた。
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	☐ 未承認薬 ☒ 適応外薬
要望内容	「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」患者で、 ①メトトレキサートが不応もしくは投与困難な患者 ②付着部関連関節炎を合併する関節炎に限定し NSAIDs 不応の場合にメトトレキサート投与前でも投与可能とする	

	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1 日 30～50mg/kg を 2 回に分けて投与する。 胃腸症状の副作用を軽減するため、予定維持量の 4 分の 1 から 3 分の 1 量で開始し、1 か月後に維持量に達するまで毎週増量する。 最大用量は 1 日 1 g とする。
	備 考	(特記事項等)
		☒ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希 少 疾 病 用 医 薬 品 の 該 当 性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	推定対象患者数：3,000 人 森雅亮らの厚生労働科学研究の調査 ¹⁾ によれば、本邦における若年性特発性関節炎(Juvenil Idiopathic Arthritis; JIA)の有病率は小児(16 歳未満)人口 10 万人あたり約 10 人だった。総務省によると、2024 年の小児人口は約 1,400 万人と推計され、JIA の推定対象患者数は 1,400 人と算出される。また公益財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター(URL: https://www.nanbyou.or.jp/entry/3946 参照))によると、小児期に若年性特発性関節炎と診断され成人となった患者も含めると、全体で 8000 人程度の JIA 患者数が想定される。そのうち病型として、「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」は、全身型若年性特発性関節炎と小関節炎を除いた群が対象となるため、該当する患者は 4 割程度 ²⁾³⁾ であり、成人期移行 JIA 患者を含めると、3,000 人程度の JIA 患者が対象となる。	
国 内 の 承 認 内 容 (適 応 外 薬 の み)	「効能または効果」 ・ 関節リウマチ 「用法および用量」 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 1 g を朝食及び夕食後の 2 回に分割経口投与する。	
「医 療 上 の 必 要 性 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	1. 適応疾病の重篤性 ☐ ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) ☒ 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 ☐ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 若年性特発性関節炎(JIA)は 7 つの病型に分類され、大きくは全身型と関節型に分類される。関節型は関節が侵される疾患であり、炎症が持続すると関節破壊が生じ、関節機能が損なわれる。また、早期	

いて記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)

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、日常生活や就学・就労に著しい影響をもたらす。

これらの理由から、重篤性の区分は「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」に該当すると判断した。

2. 医療上の有用性

☐ ア 既存の療法が国内にない

☐ 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

☒ 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

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

JIA は上記の通り、不可逆的な機能障害を来す可能性のある疾患であり、治療によって関節障害を予防する必要がある。本邦では、JIA は初期治療として非ステロイド抗炎症薬やメトトレキサート (MTX) を中核とする治療が一般的に行われている。¹⁾ 成人の関節リウマチでは、サラゾスルファピリジンを含めた MTX 以外の疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease-modifying anti rheumatic drugs; DMARDs) も承認されているが、本邦の JIA ではサラゾスルファピリジンは適応外であり、炎症抑制が不十分な場合には生物学的製剤の投薬が行われる。生物学的製剤には、長期の安全性が明確ではないこと、小児にとっては皮下注射や静注が負担になる可能性があることなどの課題がある。

さらに、本邦ではトシリズマブ (アクテムラ®) やアダリムマブ (ヒュミラ®) が多く使用されるが、生物学的製剤は多用すると医療経済にも影響し得る。例えば、ヒュミラ®皮下注 40 mg ペンの薬価は 48,988 円であり、1 か月に 1~2 回使用する場合の 1 か月の薬価は約 5~10 万円となる。一方で、サラゾスルファピリジン (アザルフィジン®) は 1 錠 250 mg あたり約 36 円、最大量 2g (8 錠) を使用する場合でも 1 か月にかかる薬価は 36 円×8 錠×30 日=8640 円と非常に安価である。したがって、MTX の副作用を認める症例や無効例に対して、サラゾスルファピリジンは医療経済面からも良い適応になると考える。

一方、海外では米国や独国、仏国等で、JIA にサラゾスルファピリジンの使用が認められている。本邦においてもサラゾスルファピリジンの JIA への適応が拡大されれば、JIA 患者の予後と QOL の向上、さらには医療経済的にも多大に貢献すること見込まれるため、医療上の有用性は高い。

これらの理由から、医療上の有用性の区分は「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効性が期待できると考えられる」に該当すると

	判断した。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	☒ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
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する。)	☒ 米国 ☐ 英国 ☒ 独国 ☒ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州									
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕									
	<table border="1"> <tr> <th colspan="3">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th></tr> <tr> <td>米 国</td><td>販売名 (企業名)</td><td>AZULFIDINE EN-tabs Tablets contain sulfasalazine, formulated in a delayed release tablet (enteric-coated), 500 mg, for oral administration (Pfizer Inc)</td></tr> <tr> <td></td><td>効能・効果</td><td> 1) 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 2) 潰瘍性大腸炎の急性発作間の寛解期の延長 3) サリチル酸塩或いは他の NSAID で効果不十分であ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忍容性が得られなかった場合) <u>4) 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炎型若年性関節リウマチ (polyarticular-course1 juvenile rheumatoid arthritis) 患者の治療</u> AZULFIDINE EN-tabs 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 </td></tr> </table>		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	販売名 (企業名)	AZULFIDINE EN-tabs Tablets contain sulfasalazine, formulated in a delayed release tablet (enteric-coated), 500 mg, for oral administration (Pfizer Inc)		効能・効果
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	販売名 (企業名)	AZULFIDINE EN-tabs Tablets contain sulfasalazine, formulated in a delayed release tablet (enteric-coated), 500 mg, for oral administration (Pfizer Inc)								
	効能・効果	1) 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 2) 潰瘍性大腸炎の急性発作間の寛解期の延長 3) サリチル酸塩或いは他の NSAID で効果不十分であ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忍容性が得られなかった場合) <u>4) 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炎型若年性関節リウマチ (polyarticular-course1 juvenile rheumatoid arthritis) 患者の治療</u> AZULFIDINE EN-tabs 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。 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、本剤は即時に反応がでるわけではない。少なくとも本剤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。	
	用法・用量	本剤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、錠剤は噛まずに服用するよう指導すること。 <潰瘍性大腸炎> 初回治療 成人：8時間を越えない間隔で均等に1日3～4g服用すること。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歳以上に使用すること。体重換算で40～60 mg/kgを24時間以内に3～6回に分けて服用すること。 維持療法 成人：1日2g 小児：6歳以上に使用すること。体重換算で30 mg/kgを24時間以内に4回に分けて服用すること。急性潰瘍性大腸炎に対する本剤の治療効果は、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。 本剤は、特に胃腸非忍容性（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適応される。本剤を最初の数回服用後、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	

用量から再度服用すべきである。

<成人の関節リウマチ>

2 g 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、本剤は低用量（例：1 日 0.5 g~1.0 g）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、本剤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 週間経過後も治療効果が不十分な場合、本剤の 1 日投与量を 3 g まで増量することを考慮してもよい。1 日 2 g 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：

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

<多関節型若年性関節リウマチ>

6 歳以上の小児：体重換算で 30~50 mg/kg を均等に 2 回に分けて服用する。一般に最大用量は 1 日 2 g である。胃腸非忍容が起きることがあり、それを軽減するため、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。

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 mg 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奨されている。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。

備考

A) 米国薬剤添付文書参照

英 国 ・ 承 認 な し	販売名 (企業 ・ 名)	Salazopyrin® En-Tabs (Phizer Limited)
	効能・ 効果	1) 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 2) NSAID で治療効果がなかった関節リウマチの治療
	用法・ 用量	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。 用量は疾患の重症度及び本剤に対する患者の忍容性に応じて適宜増減する。詳細は以下に記載する。 高齢者：特に注意は不要。 a) 潰瘍性大腸炎 ・成人 重症の発作：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。 夜間の投与間隔は 8 時間を越えてはならない。 中等症の発作：ステロイドと併用して、2～4 錠 1 日 4 回投与してもよい。 軽症の発作：ステロイドと併用、あるいは非併用で、2 錠 1 日 4 回。 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。急性発作から数年後に休薬したとしても再発のリスクが 4 倍に上昇するため、この容量は無期限に継続すべきである。 ・小児 体重に応じて用量を減量する。 急性の発作あるいは再発：1 日 40～60mg/kg 維持療法用量：1 日 20～30mg/kg Salazopyrin 懸濁液の方がより柔軟な用量設定が可能である。 b) クローン病 活動性のクローン病の場合、Salazopyrin は潰瘍性大腸炎の発作と同様に投与すべきである（上記を参照のこと）。 c) 関節リウマチ 関節リウマチ患者や長期間 NSAIDs 治療を受けた患者は胃の障害があ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 錠から開始し、忍容性と反応に応じて 1 錠 1 日 4 回まで、あるいは 2 錠 1 日 3 回にまで、1 週間ごとに 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 反応性蛋白質の低下に伴い、関節可動性が改善する。NSAIDs は Salazopyrin と併用してもよい。
		備考	B) 英国薬剤添付文書参照
独 国	販売名 (企業 名)		①AZULFIDINE® RA 500mg magensaftresistente Filmdoubletten ⁶⁾ (Pfizer pharma GmbH) ②AZULFIDINE® 500mg magensaftresistente Filmdoubletten (Pfizer pharma GmbH)
	効能・ 効果		①-1. 成人の活動性関節リウマチの治療 ①-2. <u>6 歳以上の小児の活動性若年性特発性少関節炎（腱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</u> ①-3. <u>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多発性関節炎性脊椎関節炎（腱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</u> ②-1. 潰瘍性大腸炎の急性治療および再発予防 ②-2. 結腸に病変がある軽度から中等度のクローン病の急性治療 ②-3. 慢性炎症性腸疾患における関節症
	用法・ 用量		① 用量 ・活動性関節リウマチ 毎日服用する。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。 4 週目以後、1 日 2 錠×2 回投与（2×1000 mg スルファサラジン）では十分でないと医師が判断した場合、3 ヶ月後に、2 錠×3 回（3×1000 mg スルファサラジン）まで増量してもよい。1 日最大服用量は 8 錠（スルファサラジン 4000 mg を超えてはならない）。 ・活動性若年性特発性関節炎（6 歳以上の小児） <u>1 日用量は 50 mg/kg（体重）を 2 回に分割投与する。スルファサラジンとして、1 日 2 g を上限とする。治療 3 ヶ月後に十分な効果が得られない場合、1 日用量を 75 mg/kg（体重）まで増量することができ、最大 3 g/日まで増量することができる。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、段階的な治療（維持療法用量の 1/4 又は 1/3）が推奨される。4 週間後の維持療法用量に達するまで 1 週間ごとに増量することが推奨される。</u> ① 用法 少なくとも食事 1 時間前に多量の水と共に嚥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。 ② 用量 忍容性および疾患の重症度に応じて個別に投与量を調整する必要がある。この際、段階的に増量する漸増投与が推奨され、胃で溶解する素錠の使用が推奨されます。胃への耐性が著しく低い場合には、腸で溶解する腸溶性フィルムコーティング錠が適応される。非常に速い腸通過（1日に非常に頻繁な排便）では、腸溶性フィルムコーティング錠からの有効成分の放出が少なくなることには留意する必要がある。このような場合には、素錠の服用が推奨される。 重症度およびアセチル化型に応じて、成人は急性期に1日3～4gのスルファサラジンを投与する。これは6～8錠/フィルムコーティング錠に相当し、できるだけ均等に3回に分けて服用する。潰瘍性大腸炎の再発予防および慢性経過においては、1日2～3gのスルファサラジンが投与され、朝と晩にそれぞれ2～3錠/フィルムコーティング錠を服用する。 小児には初期用量として体重1kgあたり1日40～60mgを投与する。維持用量は体重1kgあたり1日30～40mgで、1日3～4回に分けて投与する。 高齢者では肝臓および腎臓の排泄機能が低下している可能性があります。このため、Azulfidineの最大および維持用量は1～1.5g（2～3錠/フィルムコーティング錠）とすべきである。 ②用法 素錠および腸溶性フィルムコーティング錠は、いずれも食事とともに十分な水分で服用すること。錠剤は必要に応じて粉砕し、胃または十二指腸チューブを通じて投与することも可能である。腸溶性フィルムコーティング錠は割ったり砕いたりせず、丸ごと飲み込むこと。 維持用量は、再発予防のために継続的に服用する必要がある、医師の指示なしに中止すべきではない。多くの副作用は用量依存性であるため、漸増投与や1日用量の減量によって回避または軽減できることが多い。必要に応じて、腸溶性フィルムコーティング錠または錠剤の服用を一時的に中止し、その後再び漸増投与で再開することが推奨される。	
	備考	C) 独国薬剤添付文書参照	
	仏国 販売名 （企業名）	SALAZOPYRINE 500 mg 腸溶剤 (Pfizer Holding France)	

	効能・効果	1) 胃腸疾患： ・出血性直腸結腸炎：発作時の治療と再発の防止 ・大腸に局限したクローン病 2) <u>リウマチ疾患：</u> ・ <u>リウマチ性多発関節炎</u>																		
	用法・用量	成人（高齢者を含む）の場合 胃腸疾患 ・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～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、この要領を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。 リウマチ性疾患 ・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>小児の場合（6歳以上）</u> ・ <u>発作時の治療：100～150mg/kg/日</u> ・ <u>維持療法：50～75mg/kg/日</u> <u>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</u> <u>か高いかを調べる検査をする必要がある。</u> <u>投与方法：錠剤は少々の水でそのまま内服する。食後が望ましい。</u> <u>割ったり砕いたりしないこと。</u>																		
	備考	D) 仏国薬剤添付文書参照																		
	加国・販売名（企業名）	SALAZOPYRIN EN-tabs® 500 mg (Pfizer Canada ULC)																		
	承認なし	効能・効果	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	関節リウマチ 1. 成人： 徐放錠 2錠、1日 2回 治療開始時には、以下のように 1日用量を漸増することを推奨する。 <table><tr><td></td><td>第一週</td><td>第二週</td><td>第三週</td><td>第四週以降</td></tr><tr><td>朝</td><td></td><td>徐放錠 1錠</td><td>同 1錠</td><td>同 2錠</td></tr><tr><td>夕方</td><td>徐放錠 1錠</td><td>同 1錠</td><td>同 2錠</td><td>同 2錠</td></tr></table> 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 1.5 g 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					第一週	第二週	第三週	第四週以降	朝		徐放錠 1錠	同 1錠	同 2錠	夕方	徐放錠 1錠	同 1錠	同 2錠	同 2錠
	第一週	第二週	第三週	第四週以降																
朝		徐放錠 1錠	同 1錠	同 2錠																
夕方	徐放錠 1錠	同 1錠	同 2錠	同 2錠																

		を示す。															
		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。															
	備考	E) 加国薬剤添付文書参照															
豪州・承認なし	販売名 (企業名)	PYRALIN® EN (Pfizer Australia Pty Ltd)															
	効能・効果	1) 潰瘍性大腸炎およびクローン病： 通常的支持療法および、食事療法による潰瘍性大腸炎の治療の補助。潰瘍性大腸炎の重症な急性発作には、直腸及び全身性のコルチコステロイド療法がスルファサラジンよりも臨床的に優れているが、維持療法を受けている患者の再発回数の減少には、スルファサラジンがコルチコステロイドよりも効果的である。 活動性のクローン病、特に大腸病変を有する患者の治療に使用される。 2) 関節リウマチ： NSAIDs が無効であった関節リウマチ患者。															
	用法・用量	炎症性腸疾患： ・経口投与 PYRALIN EN tablets（腸溶錠）は、24 時間を均等に分割し、夜間も 8 時間以内の投与となるように、食後に投与することが望ましい。 腸溶錠は、砕いたり割ったりしてはならない。 初回投与量： 成人…1～2g を 1 日 4 回。 小児…40～60mg/kg/日を 3～6 回に分割して服用。 維持量： 成人…2g/日を 4 回に分けて服用。 小児…40mg/kg/日を 4 回に分けて服用。副作用で禁忌とされない限り一日の維持量を継続する。 関節リウマチ： PYRALIN EN 2 錠を 1 日 2～3 回、つまり 2～3g/日分 2～3 で服用する。腸溶錠は、砕いたり割ったりしてはならない。治療を開始する成人は、下記のように増量する。 成人： <table><tr><td></td><td>1 週目</td><td>2 週目</td><td>3 週目</td><td>4 週目</td></tr><tr><td>朝</td><td></td><td>1 錠</td><td>1 錠</td><td>2 錠</td></tr><tr><td>夕</td><td>1 錠</td><td>1 錠</td><td>2 錠</td><td>2 錠*</td></tr></table> *最大 3g/日まで 小児：現在、小児の関節リウマチにおける PYRALIN EN 錠の治療に関する用法・用量に関する推奨はない。		1 週目	2 週目	3 週目	4 週目	朝		1 錠	1 錠	2 錠	夕	1 錠	1 錠	2 錠	2 錠*
	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目													
朝		1 錠	1 錠	2 錠													
夕	1 錠	1 錠	2 錠	2 錠*													
	備考	F) 豪州薬剤添付文書参照															

欧米等6か国での標準的使用状況 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所の下線）	
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	1.
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

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>

PubMed において、検索式("juvenile idiopathic arthritis" OR "juvenile rheumatoid arthritis" OR "juvenile chronic arthritis") AND (salazosulfapyridine OR sulfasalazine OR sulphasalazine OR SASP) [2025 年

2月10日時点]で検索したところ123報の文献が得られた。これらのうち、臨床試験に関する文献は22報であり、メタ・アナリシスは0報、無作為化試験は10報であった。

[選定基準および選定理由]

上記検索で得られた文献の中から、以下の選定基準を全て満たす文献を本要望内容に合致する文献として選定した。

- ・ 英文で公表されていること
- ・ 若年性特発性関節炎の病態、治療等に関連するデータが含まれていること
- ・ 海外の添付文書に引用されているもの

また、日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会等の国内外の関連学会から公表されているガイドラインあるいは発行されている成書等を本要望内容に合致するものとして選定した。

医中誌において、検索式 ((若年性特発性関節炎 OR 若年性関節リウマチ) OR ((小児 OR 若年性) AND (乾癬性関節炎 OR 付着部炎))) AND (サラゾスルファピリジン)

[2025年2月10日時点]で検索したところ32報の文献が得られたが、臨床試験に関する文献、無作為化試験、メタ・アナリシス、システマティックレビューは認めなかった。5報は総説であり、症例報告では若年性特発性関節炎14報、若年性強直性脊椎炎2報、若年性乾癬性関節炎3報、付着部炎関連関節炎2報であった。

標準治療が掲載されている教科書として、欧州小児リウマチ学会(Pediatric Rheumatology European Society)と日本小児リウマチ学会から公表されているものを選定した。ガイドラインは小児に限ったものがないため、アメリカリウマチ学会(American College of Rheumatology)と日本リウマチ学会から発表しているものを選定した。

<海外における臨床試験等>

1) 活動性少関節炎型もしくは多関節炎型JIAを対象に、SASP早期治療の有効性を検証したプラセボ対照無作為二重盲検比較試験

van Rossum MAJ et al. SULFASALAZINE IN THE TREATMENT OF JUVENILE CHRONIC ARTHRITIS. Arthritis Rheum, 1998; 41(5): 808-816. ⁴⁾ (日本リウマチ学会関節リウマチ診療ガイドライン2024 253ページの引用文献番号3)

オランダ

・ 若年性慢性関節炎(JCA)に対するスルファサラジンの有効性、忍容性、安全性を評価した報告。

[対象] 2-18歳の少関節型と多関節型の活動性JCA患者

[方法] プラセボ対照無作為二重盲検比較試験

[試験期間] 24週間

[例数] サラゾスルファピリジン群: 34例、プラセボ群: 35例

[用量] 一日量を SASP 速放錠 50mg/kg/day 分2(最大2000mg)として、その4分の1量

から開始し毎週 4 分の 1 ずつ増量していく。一日量まで耐用できた例についてはその後用量を変更することは可能だが、一日量の 50%以下には減量しない。

[結果]

サラゾスルファピリジン群では活動性関節炎数、患者・保護者・医療者による疾患活動性スコア、赤沈・CRP 値のいずれにおいても有意差をもって改善した。

表 1. 治療群別の疾患活動性推移（中央値(Interquartile Range; IQR)）

	プラセボ	SASP	p 値**
活動性関節炎数	-0.78 (1.22)	-5.54 (1.16)	0.005
患者疾患活動性スコア*	-0.24 (0.18)	-0.92 (0.18)	0.008
保護者疾患活動性スコア	-0.44 (0.16)	-0.98 (0.14)	0.01
医療者疾患活動性スコア	-0.99 (0.19)	-1.95 (0.18)	0.0002
赤血球沈降速度 (mm/hour)	-0.04 (0.08)	-0.74 (0.07)	<0.0001
CRP (mg/L)	-0.01 (0.14)	-0.45 (0.14)	0.03

*0=none, 1+=very low, 2+=low, 3+=moderate, 4+=active, 5+=very active

**t 検定, Mann-Whitney 検定

有害事象には食思不振・嘔気・皮疹・頭痛・肝逸脱酵素の上昇などがあったが、二群間で発生率に有意差はなかった。SASP 群では 10 例 (29%) が有害事象を理由に服用を中止したが、全ての有害事象は服用中止後に改善した。

また上記試験の前向き追跡調査にて、試験開始後 7-10 年後 (中央値 9 年) の ACR Pedi 30*達成率を評価している。

2) van Rossum MAJ et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. Ann Rheum Dis, 2007; 66(11): 1518-24.⁵⁾
オランダ

・前出の臨床試験⁴⁾に参加した患者をカルテレビューにより追跡した有効性と安全性を評価した報告。

[対象] 少関節型と多関節型の活動性 JCA 患者

[方法] 前出の臨床試験⁴⁾に参加した患者をカルテレビューにより追跡

[追跡期間] 中央値 9 年 (range: 7-10 年)

[例数] サラゾスルファピリジン群: 32 例、プラセボ群: 29 例

[結果] ほぼ全ての患者が疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬 (disease-modifying antirheumatic drugs: DMARDs) を継続または開始していた。サラゾスルファピリジン群の方が DMARDs の使用期間が短く、活動性関節炎の数や患者 Visual Analogue Scale (VAS)、ACR Pedi 30 反応率など有意に良好であった。ACR Pedi 30 の達成には DMARDs の内服遵守率が正の相関を示していたが、遵守率を調整した後の解析では、SASP 群はプラセボ群と比較して ACR Pedi 30 改善の可能性が 4.2 倍高かった ($p = 0.02$)。

*ACR Pedi 30 (American College of Rheumatology Pediatric 30) : 米国リウマチ学会の小児基準を用いたJIA治療の評価基準であり、臨床試験の評価によく使用されている。個々の患者で以下6項目のうち3項目以上で30%以上の改善が得られたことを表す。

①医師による全般評価②患児および親による全般評価③機能的な能力評価④活動性関節数⑤運動制限関節数⑥赤血球沈降速度(ESR)

3) Imundo, L. F. et al. Sulfasalazine therapy for juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 1996; 23(2): 360-6⁶⁾ (2021年アメリカリウマチ学会のガイドライン⁷⁾ 引用文献番号26)

米国

・疾患活動性がコントロールされていない若年性関節リウマチ (JRA) に対するスルファサラジンの有効性及び安全性を調査した

[対象] 疾患活動性がコントロールされていない若年性関節リウマチ (JRA) (平均年齢11.5歳: 範囲1.5-21.8歳)

[方法] 単群非盲検追跡コホート

[試験期間] 平均13か月

[例数] 追加治療が必要なJRA139例

[用量] 平均 31mg/kg/day

[結果] 活動性の関節炎を伴う関節数が 50%減少することを有意な改善と定義した。139 人中 102 人 (73%) が優位な改善を認め、56 人 (40%) の患者は平均 9.5 か月で他の併用薬を中止、39 人 (28%) が寛解によりサラゾスルファピリジンを含めたすべての薬剤を中止できた。重大な副作用は認めなかった。

4) Joos R et al. Sulfasalazine treatment in juvenile chronic arthritis: an open study. J Rheumatol. 1991 Jun;18(6):880-4. ⁸⁾

ベルギー

・若年性慢性関節炎 (JCA) に対するスルファサラジンの有効性及び安全性に関する報告

[対象] 少なくとも3か月間のNSAID治療で疾患活動性がコントロールされていないJCA (平均10.5歳: 範囲1.3-15.5歳)

[方法] 単群非盲検追跡コホート

最低3か月間のNSAID治療で疾患活動性がコントロールされていない若年性慢性関節炎 (JCA) に対してスルファサラジンの有効性及び安全性を調査した

[追跡期間] 12か月 (中央値、範囲3-36か月)

[例数] 41例

[用量] SASP腸溶錠30-50 mg/kg/day (250-2000 mg/day)、(中央値1000 mg/日)

[結果] 21 名の患者で臨床的寛解が達成され、12 名の患者で顕著な改善が見られた。4 名の患者では状態が変わらず、3 名の患者では悪化した。5 名の患者に副作用が見

られ、そのうち4名は治療を中止せざるを得なかった。また、3名が効果無効のためスルファサラジンの投与を中止した。

5) Gedalia A et al. Sulphasalazine in the treatment of pauciarticular-onset juvenile chronic arthritis. Clin Rheumatol. 1993 Dec;12(4):511-4. ⁹⁾

米国

・少関節型若年性慢性関節炎（JCA）に対するスルファサラジンの有効性及び安全性に関する報告

[対象] NSAIDで十分にコントロールできない活動性のJCA患者

[方法] 単群非盲検追跡コホート

NSAID治療で疾患活動性がコントロールできないpauciarticular-onset juvenile chronic arthritis（少関節炎JCA）に対してスルファサラジンの有効性及び安全性を調査した

[追跡期間] 3か月

[例数] 10例

[用量] 50 mg/kg/day

[結果] 10人中9人の患者において、活動性関節の数や重症度（圧痛と可動域制限）を含むすべての臨床スコアで有意な改善が認められた。スルファサラジン投与開始から3か月以内に、ESRとヘモグロビン値の検査結果が著しく改善した。1人の患者に一過性の皮疹と肝酵素値の上昇が見られた。

6) Varbanova BB et al. Sulphasalazine. An alternative drug for second-line treatment of juvenile chronic arthritis. Adv Exp Med Biol. 1999;455:331-6. ¹⁰⁾

ブルガリア

・若年性慢性関節炎（JCA）に対するスルファサラジンの有効性及び安全性に関する報告。

[対象] NSAIDで十分にコントロールできない活動性のJCA患者（脊椎関節炎の患者は除外）（年齢中央値10.2歳）

[方法] 単群非盲検追跡コホート

[追跡期間] 3か月～1年

[例数] 32例

[用量] 40 mg/kg/日（2あるいは3分割）

[結果] 対象患者のうち25例（78%）は新たに診断された症例であり、3か月間以上のNSAIDs治療で改善が認められていなかった。治療開始から6か月目の時点で、31人中24人（77%）に有意な治療効果が認められた。1人の患者では、治療開始1か月目に一過性の好中球減少症が発生したため、治療が中止された。治療を1年間継続した17人のうち、88%が完全寛解に達した。2例の一過性の低度の好中球減少症を除いて、深刻な有害事象は観察されなかった。

7) Hissink Muller PC et al. A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study.

Pediatr Rheumatol Online J. 2017 ;15:11. ¹¹⁾ (2019年アメリカリウマチ学会のガイドライン¹²⁾ 引用文献番号73)

オランダ

・若年性特発性関節炎（JIA）に対する DMARDs（スルファサラジン/MTX）の単剤か、DMARDs+プレドニゾロンか、DMARDs+エタネルセプト、どの治療法が最も有効かつ安全かに関する報告。

〔対象〕DMARDs治療未経験のJIA患者（中央値年齢9.1歳：2歳～16歳）

〔方法〕多施設盲検化単盲検比較試験

1群：初回DMARDs単剤療法（スルファサラジン（SSZ）またはメトトレキサート（MTX））、2群：MTXとプレドニゾロン併用のブリッジング療法、3群：MTXとエタネルセプト併用療法（1群では、17人がMTXを、15人がサラゾスルファピリジンで治療を開始した。）

〔追跡期間〕12週間

〔例数〕94例（67%が女児、各群の人数はそれぞれ32人（1群）、32人（2群）、30人（3群））

〔用量〕スルファサラジン50mg/kg/日（最大2g/日）、MTX10mg/m²/週、エタネルセプト0.8 mg/kg/週皮下注

〔結果〕3か月後、aACR Pedi 50 は1-3群でそれぞれ10/32（31%）、12/32（38%）、16/30（53%）、aACR Pedi 70 は1-3群でそれぞれ8/32（25%）、6/32（19%）、14/30（47%）に達した。安全性は同程度で、重篤な有害事象は報告されなかった。

<日本における臨床試験等>

「無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献」に該当する報告は無かった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

<海外誌からの報告状況>

1) C D Brooks. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 2001; 28(4): 845-53. ¹³⁾

・若年性関節リウマチ（JRA）におけるサラゾスルファピリジンの文献レビュー。
28 文献、計 550 人の患者を対象として SASP の有用性を検証した。対象患者の約半数は少関節炎型、約 3 分の 1 は多関節炎型 JRA であり、いずれの病型においても SASP の有益性が報告された。特に、発症年齢が高い少関節炎型の患者で効果が高いとする報告もあったが、多関節炎型と少関節炎型で同等の効果が見られたとする報告も存在した。全身性 JRA に関しては効果が不十分で 22 例のうち 7 例が治療を中止していた。

副作用の評価では肝機能異常と、皮膚、消化器症状が多くみられたが、いずれも

薬剤中止による可逆性のものであり、本薬に起因する死亡例は無かった。

最も一般的な容量は 30–50 mg/kg/day であった。

結語として、「サラゾスルファピリジンは安全性に関する検査、臨床モニタリングが必要であるが、JRA のかなりの割合に有効であることが示されており、代替え治療戦略として考慮する価値がある」との記載されている。

2) Shenoi S et al. Treatment of non-systemic juvenile idiopathic arthritis. Nat Rev Rheumatol, 2024; 20(3): 170-181. ¹⁴⁾

・少関節型、多関節型、付着部炎関連関節炎及び乾癬性関節炎を含む非全身性若年性特発性関節炎に関する総説

「多関節炎型 JIA 患者でメトトレキサート治療に不応もしくは不耐の場合、SASP の使用が検討される」、「付着部炎関連関節炎型で末梢関節炎を有する患者にはメトトレキサートと並列で SASP 投与が推奨される」との記載がある。

＜本邦からの報告状況＞

該当なし。

（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) Textbook of Pediatric Rheumatology, Eight Edition, Elsevier 2019. ¹⁵⁾
(SECTION I Basic Concepts; CHAPTER 13 Therapeutics: Nonbiologics) p.165

スルファサラジンは小児の関節炎、特に少関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎の管理に有益であることが報告されており、FDA が多関節炎型 JIA に対して承認している薬剤である。非ステロイド抗炎症薬および/または関節内ステロイド注射を試した後の関節炎に対して、推奨される治療法である。

推奨用量は 6 歳以上の小児で 30–50 mg/kg/day を 1 日 2～3 回に分服し最大用量は 2000mg/day とする。導入は 10–15 mg/kg/day の少量から開始し、約 4 週間をかけて維持量へ増量させる。投与後 4～8 週間で臨床的効果を認めることが多い。

安全性として、35 例の JIA 患者報告では 29% に投薬を中止する副作用を認めた。皮膚症状が最も多く、口腔潰瘍やスティーブンス・ジョンソン症候群を一般的ではないが重要な副作用として認識しておく必要がある。

＜日本における教科書等＞

1) 日本小児リウマチ学会編. 小児リウマチ学, 朝倉書店, 2020. ¹⁶⁾

その他の JIA (若年性脊椎関節炎、付着部炎、若年性強直性脊椎炎) の治療として「基本的には JIA の治療に準ずる」(p. 124) として NSAIDs、TNF 阻害薬、MTX に関する記述の後、「サラゾスルファピリジン (我が国では小児適応なし) は SpA の末梢関節炎に対する有効性が示されている唯一の csDMARDs であり、ACR (米国リウマチ

学会) 治療勧告でも MTX と並列で記載されている (50 mg/kg、最大 2 g/日)。csDMARDs 無効な場合は TNF 阻害薬を使用するが、特に指趾炎・付着部炎に対しては有効性が高い」と記載されている (p. 126)。

(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) Onel KB et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res. 2022;74:521-537.⁷⁾

少関節炎型 JIA では、MTX は条件付きで、レフルノミド、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン (この順) よりも好ましい薬剤として推奨される。

2) Ringold S, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. Arthritis Care Res. 2019;71:717-734.¹²⁾

多関節炎型 JIA では、MTX は条件付きで、レフルノミドとスルファサラジンよりも好ましい薬剤として推奨される。スルファサラジンよりも MTX を推奨するのは、支持するエビデンスの質が非常に低く、直接比較試験がないこと、MTX の有効性を支持するデータがより多いことから、条件付きである。すなわち、MTX の効果が乏しい場合、スルファサラジンは治療の選択肢となり得る。

付着部炎関連関節炎では、NSAIDs による治療にもかかわらず、活動性の付着部炎を有する小児では、MTX またはスルファサラジンよりも TNF 阻害薬を使用することを条件付きで推奨する。ただし TNF 阻害薬が望ましいが、TNF 阻害薬が禁忌の患者、軽度の付着部炎患者、活動性の末梢性多発性関節炎を合併している患者には、MTX またはスルファサラジンの投与が考慮される。すなわち、スルファサラジンは治療の選択肢となり得る。

安全性については MTX と比較した場合に Stevens-Johnson 症候群と骨髄抑制のリスクについて懸念が示された。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本リウマチ学会編 関節リウマチ診療ガイドライン 2024 改訂 若年性特発性関節炎少関節炎型・多関節炎型診療ガイドラインを含む 診断と治療社 2024.¹⁷⁾

「JIACQ2 : JIA IA 少関節炎型、多関節炎型患者 (児) に MTX 以外の従来型合成疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬 (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs : csDMARDs) は有用か？」

「JIA 推奨 2 : JIA 少関節炎型、多関節炎型患者 (児) に AZA、SASP、LEF を投与しないことを推奨する (条件付き)」

推奨の強さ 弱い エビデンスの確実性 非常に低 パネルメンバーの同緯度 7.88
 サマリー；JIA 少関節炎型、多関節炎型患者（児）に対する csDMARD として SASP
 は MTX との直接比較として有用なデータがないため検証できないが、リサーチエ
 ビデンスを参考に総合判断して MTX 投与を上回ることはないと考えられる。わが
 国では JIA に保険適用外であり、MTX あるいは bDMARD が使用可能な患者ではこ
 れらを投与しないことを条件付きで推奨する。(p. 252)。

2) 日本リウマチ学会編 若年性特発性関節炎診療ガイドライン 2024-2025 メディ
 カルレビュー社 2024.³⁾

「CQ16-1 関節型若年性特発性関節炎に対して 従来型合成疾患修飾（性）抗リウマ
 チ薬（メトトレキサート以外）は有用か」

推奨提示「関節型若年性特発性関節炎に対してタクロリムスを投与することを条件
 付きで推奨する」

条件：メトトレキサートが不応・不耐・投与困難な例

推奨の強さ 弱い エビデンスの強さ 非常に弱い パネルメンバーの賛成度
 100% 作成の経緯 パネルメンバーの同意度 8.7

・関節型の JIA に対して、海外の研究で MTX 以外の csDMARDs の有効性と安全
 性が示されている。しかし、エビデンスの強さは非常に弱いため、基本的には MTX
 がアンカードラッグであると考え。そのため、パネル会議では条件付き推奨とし
 （推奨の強さ“弱い”）、csDMARDs 投与を推奨する条件として、MTX が無効もしく
 は使用できない場合と定めた。

「CQ16-2 関節型若年性特発性関節炎に対して csDMARDs（メトトレキサート以外）
 は MTX より有用か」

推奨提示「関節型若年性特発性関節炎に対してレフルノミド、サラゾスルファピリ
 ジンを投与しないことを条件付きで推奨する」

条件：MTX が不応・不耐・投与困難な例

推奨の強さ 弱い エビデンスの強さ 非常に弱い パネルメンバーの賛成度
 100% 作成の経緯 パネルメンバーの同意度 8.4

・MTX 単剤に対するサラゾスルファピリジン＋ヒドロキシクロロキン
 （hydroxychloroquine：HCQ）の上乗せ効果を検討した研究では、医師、患者ともに
 視覚アナログ尺度（visual analog scale：VAS）の有意な改善が認められ（ $p<0.001$,
 $p<0.01$ ）、安全性の問題もみられなかった。いずれもエビデンスの強さは弱いもしく
 は非常に弱いため、基本的には MTX がアンカードラッグであると考え、パネル会議
 では条件付き推奨とした（推奨の強さ“弱い”）。csDMARDs（メトトレキサート以
 外）の投与を推奨する条件として、MTX が無効もしくは使用できない場合と定めた。

CQ16-1,2 の文末に共に患者会コメントから「MTX の効果は病状改善に有用と実感
 する。薬があわないときに複数の選択肢があることは有難く、安心である」という

記載がされている。

(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) 武井修治. 小慢データを利用した若年性特発性関節炎 JIA の二次調査. 小児慢性特定疾患治療研究事業の登録 管理 評価 情報提供に関する研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書 102-113, 2008.¹⁸⁾

小児慢性特定疾患データベースを利用して、平成 17 年度に JRA/JIA の医療意見書が提出された医療機関に調査票を郵送し、全国規模の二次調査を行った。回収された 496 例(回収率 39.9%)のうち 470 例を対象に臨床像や治療について発症 6 ヶ月以内と最終受診時(平均罹病期間 6.3 年)で検討した。全身型(186 例)、少関節型(90 例)、RF 陽性多関節型(81 例)、RF 陰性多関節型(61 例)の初期治療(治療開始から 6 ヶ月以内)において、サラゾスルファピリジンはそれぞれ 1 例、1 例、6 例、0 例に処方され、最終評価時にはそれぞれ 2 例、1 例、8 例、1 例に処方されていた。

2) 相原雄幸【小児の治療指針】リウマチ・膠原病 若年性特発性関節炎(多関節型)(解説) 小児科診療 69 巻増刊 2006.¹⁹⁾

疾患修飾性抗リウマチ薬 DMARDs と免疫抑制薬：

salazosulfapyridine (サラゾピリン®，エビデンスレベル Ib) 125 mg/kg/日分 2 で開始し、増量 20～50mg/kg/日で維持。副作用は肝障害、血液障害、重篤な皮膚粘膜症状がある。

3) 川合博【小児膠原病の臨床】各疾患の診断と治療 若年性特発性関節炎 少関節型の診断と治療(解説) 小児科診療 68 巻 4 号 2005.²⁰⁾

スルファサラジンは有効で安全な DMARDs である。効果発現も比較的早く 6 週間程度でみられる。とくに少関節型の場合には有効な症例が多く、われわれは小関節型の第一選択としている。12.5 mg/kg/日の分 3 内服から開始し、1 週ごとに 12.5 mg/kg ずつ増量していき、50 mg/kg/日を維持量とする。最大投与量は 2000 mg である。副作用は発疹、骨髄抑制、肝障害、胃腸障害などがある。とくに骨髄抑制には注意が必要で、定期的に血液検査を行う。

4) 小林信一【小児の治療指針】リウマチ・膠原病 若年性関節リウマチ(解説) 小児科診療 65 巻増刊 2002.²¹⁾

サラゾスルファピリジン(サラゾピリン)：10～12.5mg/kg/日より開始し、毎週 10mg/kg ずつ増量し最終的に 30～50mg/kg/日を投与する。副作用は発疹、消化器症状、骨髄抑制、肝障害、男性不妊などがある。金やペニシラミンよりは効果の発現は早く約 6 週間といわれているが、少なくとも 3 カ月の投与は必要である。

上記の他、本邦において本剤が適応された症例に関する情報が得られた報告を下記に示す。

報告者	疾患	年齢	用量	投与期間	有効性	安全性
浦野ら 22)	未分化型脊椎関節炎 多発性付着部炎	9 歳	250 mg/日	—	MTX 併用で有効	—
秋岡ら 23)	付着部炎 強直性脊椎炎	15 歳	—	—	MTX 併用で有効	—
永井ら 24)	付着部炎	15 歳	—	—	ナプロキセン併用 で有効	DIHS 発症し 中止
水村ら 25)	若年性特発性関節炎	14 歳	1g	18 か月	MTX 併用で有効	—
中畑ら 26)	全身型若年性特発性 関節炎	4 歳	—	2 週間	PSL, MTX, ミゾリビ ン併用で有効	汎血球減少 のため中止

DIHS;薬剤性過敏症症候群、PSL;プレドニゾロン

(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 >

1) 以上の、海外および本邦における臨床試験成績及び臨床使用実態から、「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」患者で、①MTX に不応であった患者、②ただし付着部関連関節炎を合併する関節炎に限定し NSAIDs 不応の場合に MTX 処方前でも投与可能とすること、を効能・効果として妥当と判断とした。

若年性特発性関節炎 (JIA) は 16 歳未満で発症し、6 週間以上持続する原因不明の関節痛で、7 つの病型に分類され、大きくは全身型と関節型に分類される。関節型はさらに少関節炎・RF 陰性多関節炎・RF 陽性多関節炎・乾癬性関節炎・付着部関連関節炎・分類不能型関節炎の 6 病型に分類される。この定義、分類に海外との異同はない。

既に、米・独・仏で JIA に対して、承認されていること、海外のガイドライン文献 7)12)でも JIA に対して「MTX の効果が乏しい場合、サラゾスルファピリジンは治療の選択肢となり得る」記載されていることから、諸外国では公知の診療として広く行われている実情を提示できたと考えている。

付着部関連関節炎に関しては、American College of Rheumatology の小児 JIA 管理指針¹²⁾の付着部関連関節炎の項目に SASP を MTX に並列に使用する記載がある。独国の添付文書^(資料 c)においても、付着部関連関節炎では NSAIDs に不応の場合に適用となっている。このため、本邦の JIA の中でも付着部関連関節炎においては、NSAIDs 不応の場合に MTX 処方前でも投与可能とすることが妥当とした。

年齢制限に関しては適応のある諸国の薬剤添付文書にならい「6 歳以上」と制限を設けることが妥当と判断した。サラゾスルファピリジンは兼ねてより本邦の小児炎症性腸疾患患者に広く汎用されており²⁷⁾²⁸⁾、6 歳未満の患者においても使用されている²⁹⁾ことから、安全性に関しては担保されると考えている。

以上の理由から、サラゾスルファピリジンの効能・効果として本要望効能・効果を追加することは妥当であると考えられる。

<要望用法・用量について>

1) すでに JIA に対して承認済の米国・独国・仏国の使用量や、本邦における本剤の成人での使用実績と、小児科で慣習的に推奨されている用量¹⁹⁻²¹⁾を参考に、「1 日 30～50mg/kg を 2 回に分けて投与し、胃腸症状の副作用を軽減するため、予定維持量の 4 分の 1 から 3 分の 1 量で開始し、1 か月後に維持量に達するまで毎週増量、最大用量は 1 日 1 g とする」が妥当であると判断した。本邦ではサラゾスルファピリジンの最大用量が成人を含め 1 g/日とされているため、最大用量に関しては国内既承認用量・用法での使用が望ましいと考えられた。

上述のようにサラゾスルファピリジンは兼ねてより本邦の小児炎症性腸疾患患者に広く汎用されている²⁸⁻³⁰⁾。炎症性腸疾患患者では 20mg/kg 程度から開始し、副作用のないことを確認しつつ 30～60mg/kg（最大投与量が 4g/日）までの使用が行われている。炎症性腸疾患患者よりも低用量で使用するため安全性に関しては担保され则认为している。

<臨床的位置づけについて>

1) 本申請薬の対象となる患者は、「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」患者のうち、①JIA 治療の第一選択薬となる DMARDs のメトトレキサートに不応であった患者、②ただし付着部関連関節炎を合併する関節炎に限定し NSAIDs 不応の場合に MTX 処方前でも投与可能とすること、を想定している。

また、「MTX が無効、もしくは副作用等の理由で投与できない JIA」患者もサラゾスルファピリジンの対象として考えられる。MTX は消化器症状、肝機能障害、骨髄抑制などの副作用が問題となる。森らの調査²⁾によると、調査した JIA 患者 726 人のうち 567 人（78.1%≒約 80%）に MTX が使用された。病勢改善の理由も含め MTX 中止例は全体の 208 人（28.7%）で、そのうち副作用のため中止となる割合は 45 人であり MTX 投与患者の 21.6%が副作用による中止を余儀なくされることが示されている。また、無効中止例も 23 人（中止例全体の 11.1%）に認めていた。これらより JIA の患者のうち「MTX が無効、もしくは副作用等の理由で投与できない JIA」は、そのうちの MTX を使用した約 3 割（21.6%と 11.1%を合算）の患者に上ると推計され、これは実臨床の感覚と相違のない推定割合である。

MTX 無効例では、第二選択薬として生物学的製剤が使用されるのが一般的である。本邦ではトシリズマブ（アクテムラ®）やアダリムマブ（ヒュミラ®）が多く使用されるが、生物学的製剤は多用すると医療経済にも影響し得る。例えば、ヒュミラ®皮下注 40 mg ペンの薬価は 48,988 円であり、1 か月に 1～2 回使用する場合は 1 か月の薬価は約 5～10 万/月となる。一方で、サラゾスルファピリジン（アザルフィジン®）は 1 錠 250 mg あたり約 36 円、最大量 2g（8 錠）を使用する場合でも 1 か月にかかる薬価は 36 円×8 錠×30 日＝8640 円と非常に安価である。したがって、MTX の副作用を認める症例や無効例に対して、サラゾスルファピリジンは医療経済面からも良い適応になると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

国内での患者数並びに海外での承認実績や国内の臨床使用実績等を考慮し、承認前の試験は不要と考える。

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) 森雅亮. 小児期あるいは成人移行の若年性特発性関節炎（JIA）の全国実態調査とその臨床的検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）平成 27・28 年度総合研究報告書. 2017 年 3 月
- 2) 森 雅亮ら. 若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいた診療ガイドラインの策定に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）平成 28 年度統括・分担研究報告書
- 3) 日本リウマチ学会編 若年性特発性関節炎診療ガイドライン 2024-2025 メディカルレビュー社 2024.
- 4) van Rossum MAJ et al. SULFASALAZINE IN THE TREATMENT OF JUVENILE CHRONIC ARTHRITIS. Arthritis Rheum, 1998; 41(5): 808-816.
- 5) van Rossum MAJ et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. Ann Rheum Dis, 2007; 66(11): 1518-24.
- 6) Imundo, L. F. et al. Sulfasalazine therapy for juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 1996; 23(2): 360-6
- 7) Onel KB et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res. 2022;74:521-537.
- 8) Joos R et al. Sulfasalazine treatment in juvenile chronic arthritis: an open study. J Rheumatol. 1991 Jun;18(6):880-4.
- 9) Gedalia A et al. Sulphasalazine in the treatment of pauciarticular-onset juvenile chronic arthritis. Clin Rheumatol. 1993 Dec;12(4):511-4.

- 10) Varbanova BB et al. Sulphasalazine. An alternative drug for second-line treatment of juvenile chronic arthritis. *Adv Exp Med Biol.* 1999;455:331-6.
- 11) Hissink Muller PC et al. A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017 ;15:11.
- 12) Ringold S, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Care Res.* 2019;71:717-734.
- 13) C D Brooks. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2001; 28(4): 845-53.
- 14) Shenoi S et al. Treatment of non-systemic juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2024; 20(3): 170-181.
- 15) Textbook of Pediatric Rheumatology, Eight Edition, Elsevier 2019.
- 16) 日本小児リウマチ学会編. 小児リウマチ学, 朝倉書店, 2020.
- 17) 日本リウマチ学会編 関節リウマチ診療ガイドライン 2024改訂 若年性特発性関節炎少関節炎型・多関節炎型診療ガイドラインを含む 診断と治療社 2024.
- 18) 武井修治. 小慢データを利用した若年性特発性関節炎 JIA の二次調査. 小児慢性特定疾患治療研究事業の登録 管理 評価 情報提供に関する研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書 102-113, 2008.
- 19) 相原雄幸【小児の治療指針】リウマチ・膠原病 若年性特発性関節炎(多関節型)(解説) 小児科診療 69 巻増刊 2006.
- 20) 川合博【小児膠原病の臨床】各疾患の診断と治療 若年性特発性関節炎 少関節型の診断と治療(解説) 小児科診療 68 巻 4 号 2005.
- 21) 小林信一【小児の治療指針】リウマチ・膠原病 若年性関節リウマチ(解説) 小児科診療 65 巻増刊 2002.

- 22) 浦野ら. 膝関節の高度伸展拘縮をきたした未分化型脊椎関節炎の小児症例 日本脊椎関節炎学会誌 4 巻 1 号 p. 41-46. 2012.
- 23) 秋岡ら. 若年発症の脊椎関節炎の 4 例 小児期の臨床像について 日本脊椎関節炎学会誌 3 巻 1 号 p. 77-83. 2011.
- 24) 永井ら. 付着部炎関連関節炎の 15 歳男児例(会議録) 臨床小児医学 57 巻 1-2 号, p. 36. 2009.
- 25) 水村ら. MTX と SASP の併用療法で関節修復を認めた若年性特発性関節炎の 1 例. 中国・四国整形外科学会雑誌 20 巻 1 号, p. 133-137. 2008.
- 26) 中畑ら. サラゾスルファピリジン治療により汎血球減少をきたした全身型若年性関節リウマチの 1 例(原著論文) 日本小児科学会雑誌 106 巻 4 号 p. 492-495. 2002.
- 27) 萩原真一郎.【小児の炎症性腸疾患】炎症性腸疾患の治療 5-アミノサリチル酸製剤. 小児内科 52 巻 2020.
- 28) 大塚宜一. 【小児の消化器疾患-症候から最新の治療まで】ガイドラインからみた消化器疾患 クロウン病と潰瘍性大腸炎. 小児科診療 76 巻 2013.
- 29) 新井勝大. 【知っておきたい!小児の IBD 診療】超早期発症型 IBD の診断と治療 IBD Reserch 18 巻 2024.
- A) 米国薬剤添付文書参照
 B) 英国薬剤添付文書参照
 C) 独国薬剤添付文書参照
 D) 仏国薬剤添付文書参照
 E) 加国薬剤添付文書参照
 F) 豪州薬剤添付文書参照