

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	あゆみ製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-206
	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 250 mg アザルフィジン EN 錠 500 mg
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	「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 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	1 日 30～50 mg/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) —

		<input checked="" type="checkbox"/> 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。)	約 <u>3,000 人</u> <推定方法> 森雅亮らの厚生労働科学研究の調査 ^{要望-1)} によれば、本邦に おける若年性特発性関節炎(Juvenile 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 と少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 ^{要望-2, 要望-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。	
現在の 国内の 開発 状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 (<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない (<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等)	
意思 企業 として の 開発 の	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u>) 海外におけるサラゾスルファピリジン腸溶錠の承認実績、標準的治療法 としての位置づけ、ならびに国内外における臨床使用実績等を考慮し、 公知申請として開発する予定である。	

<p>（該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。）</p> <p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</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</p> <p><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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>若年性特発性関節炎は、病態が進行すると不可逆的な関節破壊を生じ、関節機能が損なわれる疾病である。早期から適切な治療介入がなされない場合、強い関節痛、関節機能の制限によって、日常生活や、就学、就労に著しい影響を及ぼす。</p> <p>以上より、「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。</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><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米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 type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>サラゾスルファピリジンは欧米を含めた多くの国で承認されており、1995年に日本で関節リウマチに対してサラゾスルファピリジン腸溶錠（アザルフィジン EN[®]錠）が承認され、現在でも MTX 投与困難な患者に対する初期の関節リウマチの治療として単剤もしくは MTX をはじめとする他の抗リウマチ薬と併用で汎用されている。また、若年性特発性関節炎に対しても、米国、独国で承認され、仏国では小児のリウマチ性疾患の治療薬として用いられている。</p> <p>以上より、「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」に該当すると判断した。</p>
<p>備考</p>	<p>—</p>

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input 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を下線)	
米国	販売名 (企業名)	(代表例として) AZULFIDINE EN-tabs Tablets contain sulfasalazine, formulated in a delayed release tablet (enteric-coated), 500 mg, for oral administration <small>企業-1)</small> (Pfizer Limited) 注: スルファサラジン腸溶錠 (1 錠中サラゾスルファピリジン含量 500 mg)
	効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 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 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 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>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型若年性関節リウマチ (polyarticular-course1 juvenile rheumatoid arthritis) 患者の治療</u> <p>本剤は特に、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、本剤は即時に反応がでるわけではない。少な</p>

			<p>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。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>本剤の用量は各患者の反応と忍容性に依じて適宜増減する。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><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40～60mg/kgを24時間以内に3～6回に分けて服用すること。</p> <p>維持療法 成人：1日2g</p> <p>小児：6歳以上に使用すること。体重換算で30mg/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。</p> <p>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。</p> <p><成人の関節リウマチ></p>

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	<p>注意事項－小児への使用－の項に、「6～16歳の小児における多関節型若年性関節リウマチ（polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis）の徴候および症状の治療に対するAZULFIDINE EN錠の安全性と有効性は、成人の関節リウマチ患者における適切かつ十分に管理された研究の証拠に基づいている。成人の関節リウマチ患者から多関節型若年性関節リウマチの小児への外挿は、これらの患者集団間の疾患および治療反応の類似性に基づいている。公開された研究は、スルファサラジンの多関節型若年性関節リウマチに対する安全性と有効性の外挿を支持している。」との記載がある。また、「全身型若年性関節リウマチ（systemic course of juvenile arthritis）患者における有害事象の頻度が高いことが報告されている。全身型若年性関節リウマチの小児における使用は、しばしば血清病様反応を引き起こす。この反応はしばしば重篤で、発熱、吐き気、嘔吐、頭痛、発疹、および異常な肝機能検査として現れる。スルファサラジンによる全身型若年性関節リウマチの治療は推奨されない。」との記載がある。</p>
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	－
		用法・用量	－
		備考	－
	独国	販売名（企業名）	<p>（代表例として） AZULFIDINE[®] RA 500mg magensaftresistente Filmtabletten <small>企業-2)</small> （Pfizer Pharma GmbH）</p>
		効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 成人の活動性関節リウマチの治療 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> 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</u>

			(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															
	用法・用量	<p>用量</p> <p>・活動性関節リウマチ</p> <p>AZULFIDINE®は毎日服用する。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。</p> <p>以下の表を参照のこと。</p> <table border="1"> <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(スルファサラジンとして 500 mg)</td> <td>1錠(スルファサラジンとして 500 mg)</td> <td>2錠(スルファサラジンとして 1000 mg)</td> </tr> <tr> <td>夕方</td> <td>1錠(スルファサラジンとして 500 mg)</td> <td>1錠(スルファサラジンとして 500 mg)</td> <td>2錠(スルファサラジンとして 1000 mg)</td> <td>2錠(スルファサラジンとして 1000 mg)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*及びそれ以降毎週</p> <p>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ヵ月後に、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。</p> <p>・活動性若年性特発性関節炎(6歳以上の小児)</p> <p>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ヵ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。</p> <p>用法</p> <p>少なくとも食事1時間前に多量の水と共に嘔まずに飲み込まなければならない。</p> <p>臨床効果は1-3ヵ月以内に現れることが経験で示されている。</p> <p>鎮痛剤或いは消炎剤の併用治療が必要な場合がある。</p> <p>AZULFIDINE®は通常長期間の治療に使用され</p>		週	第一週	第二週	第三週	第四週*	朝	—	1錠(スルファサラジンとして 500 mg)	1錠(スルファサラジンとして 500 mg)	2錠(スルファサラジンとして 1000 mg)	夕方	1錠(スルファサラジンとして 500 mg)	1錠(スルファサラジンとして 500 mg)	2錠(スルファサラジンとして 1000 mg)	2錠(スルファサラジンとして 1000 mg)
週	第一週	第二週	第三週	第四週*														
朝	—	1錠(スルファサラジンとして 500 mg)	1錠(スルファサラジンとして 500 mg)	2錠(スルファサラジンとして 1000 mg)														
夕方	1錠(スルファサラジンとして 500 mg)	1錠(スルファサラジンとして 500 mg)	2錠(スルファサラジンとして 1000 mg)	2錠(スルファサラジンとして 1000 mg)														

		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。
	備考	警告および注意事項－小児および青少年－の項に、「Azulfidine RA による治療は、関連するリウマチ性疾患の診断と治療に十分な経験を持つ専門医によってのみ、子供に対して開始および監督されるべきである。Azulfidine RA は 6 歳未満の子供には投与しないこと。」との記載がある。
仏国	販売名（企業名）	代表例として) SALAZOPYRINE 500 mg, comprimé enrobé gastro-résistant <small>企業-3)</small> (Pfizer Holding France)
	効能・効果	1. 胃腸疾患： 潰瘍性大腸炎発作時の治療と再発予防 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	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。 成人（高齢者を含む）の場合 胃腸疾患 ・初期治療：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 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。 <u>小児の場合（6歳以上）</u>

			<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>発作時の治療：100～150 mg/kg/日</u> ・ <u>維持療法：50～75 mg/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を検査する必要がある。</u> 	
		備考	使用上の特別な警告および注意事項に、「全身型若年性関節リウマチを併発している小児に使用すると、血清病様反応を引き起こす可能性があるため、このような患者にはスルファサラジンの使用は推奨されない」との記載がある。	
	加国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果	—	
		用法・用量	—	
		備考	—	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果	—	
		用法・用量	—	
		備考	—	
	<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（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。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 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を下線）	
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	—	
		備考	—	
英国		ガイドライ ン名	EULAR/PreS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. Ann Rheum Dis. 2024 Nov	

		14;83(12):1614-1627. <small>企業-4)</small>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	標準的使用なし 全身型 JIA および成人発症スチル病の診断と管理に関するガイドラインの推奨事項として、スルファサラジンに関連する記載はない。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	不明
	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	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 April ; 74(4): 521–537. <small>企業-5)</small>

		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>薬物療法による少関節型 JIA のマネジメントにおける推奨事項として、「スケジュール化された NSAIDs またはグルココルチコイドの関節内注射への反応が不十分な場合、従来の合成 DMARDs が強く推奨される。メトトレキサートは、レフルノミド、スルファサラジンおよびヒドロキシクロロキンよりも優先される代薬として推奨される。」との記載がある。</p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>不明</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>Imundo LF, Jacobs JC. Sulfasalazine therapy for juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1996 Feb;23(2):360-6. 企業-6)</p>
		<p>備考</p>	<p>—</p>
	豪州	<p>ガイドライン名</p>	<p>Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. The Royal Australian College of General Practitioners. August. 2009 企業-7)</p>
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>小児リウマチ専門医による処方の高高度な治療法として、スルファサラジンの記載がある。</p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>不明</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>根拠論文は明示されていない。 なお、「子供の関節炎のケアにおいて、DMARD薬の開始および変更は専門の小児リウマチ専門医の役割と見なされている。従って、これら治療薬に関するエビデンスはこのガイドラインには示されていない」との記載がある。</p>
		<p>備考</p>	<p>—</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>

1) [海外・国内文献検索]

検索データベース：医中誌、MEDLINE

検索実施日：2025年10月2日

検索式：医中誌

#1	Sulfasalazine/TH or サラゾスルファピリジン/AL or スルファサラジン/AL or アザルフィジン/AL or サラゾピリン/AL or Salazosulfapyridine/AL or Salazosulphapyridine/AL or Sulfasalazine/AL or Sulphasalazine/AL or Azulfidine/AL or Salazopyrin/AL or SASP/AL or SSZ/AL or PJ-306/AL or "PJ 306"/AL or PJ306/AL
#2	関節炎-若年性/TH or 若年性特発性関節炎/AL or 若年性慢性関節炎/AL or 若年性関節リウマチ/AL or 若年性関節リュウマチ/AL or 若年性リウマチ性関節炎/AL or 若年性スティル/AL or 若年性スチル/AL or 若年性 Still/AL or 若年特発関節炎/AL or 若年慢関節炎/AL or 若年関節リウマチ/AL or 若年関節リュウマチ/AL or 若年リウマチ関節炎/AL or 若年スティル/AL or 若年スチル/AL or 若年 Still/AL or 小児特発関節炎/AL or 小児慢関節炎/AL or 小児関節リウマチ/AL or 小児関節リュウマチ/AL or 小児リウマチ関節炎/AL or 小児スティル/AL or 小児スチル/AL or 小児 Still/AL or 若年性関節炎/AL or 若年関節炎/AL or "juvenile idiopathic arthrit"/AL or "Juvenile Chronic Arthrit"/AL or "Juvenile Rheumatoid Arthrit"/AL or "Juvenile Onset Still"/AL or "Juvenile-Onset Still"/AL or "Juvenile Oligoarthrit"/AL or "Juvenile Arthrit"/AL or "Childhood Arthrit"/AL
#3	#1 and #2
#4	((#3 and CK=ヒト) or (#3 not (CK=イヌ,ネコ,ウシ,ウマ,ブタ,ヒツジ,サル,ウサギ,ニワトリ,鶏胚,モルモット,ハムスター,マウス,ラット,カエル,動物)))

検索式：MEDLINE

L1	S SULFASALAZINE+NT/CT
L2	S SALAZOSULFAPYRIDIN? OR SALAZOSULPHAPYRIDIN? OR SULFASALAZIN? OR SULPHASALAZIN? OR AZULFIDIN? OR SALAZOPYRIN? OR SASP OR SSZ OR PJ(W)306 OR PJ306
L3	S ARTHRITIS, JUVENILE+NT/CT
L4	S (JUVENILE? OR CHILD? OR PEDIATRIC? OR PAEDIATRIC? OR INFANT?)(2A)(ARTHRI? OR STILL? OR OLIGOARTHRI?)
L5	S (L1 OR L2) AND (L3 OR L4)
L6	S (L5 AND HUMANS/CT) OR (L5 NOT ANIMALS/CT)

医中誌において上記検索式#4、MEDLINE においては上記検索式 L6 を用いて検索したところ、それぞれ 31 及び 152 報の文献が得られた。

[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。

- ・ 英文もしくは和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
- ・ スルファサラジンの有効性あるいは安全性データが含まれること
- ・ 日本小児リウマチ学会から提出された要望書に記載されていない、あるいは要望書における当該文献の記載に補足等があること

なお、上記検索とは別に、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成書等のうち、日本小児リウマチ学会から提出された要望書に記載されていない、あるいは要望書における記載に補足等があるものを本要望内容に合致するものとして選定した。

<海外における臨床試験等>

1) Ozdogan H et al. Sulphasalazine in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: a preliminary open trial. J Rheumatol. 1986 Feb;13(1):124-5. 企業⁸⁾

トルコの研究グループによる若年性関節炎 (JRA) 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 (オープン試験)。

[方法] 対象はアメリカリウマチ学会の JRA 診断基準を満たした 18 名の JRA 患者。患者内訳は男性が 12 名、女性 6 名であり、平均年齢は 12 ± 4.3 歳、平均罹患期間は 4.3 ± 3 年であった。病型分類は、少関節型 7 名、多関節型 7 名、全身性発症が 4 名であった。スルファサラジンを 50 mg/kg/日投与 (12.5 mg/kg/日にて治療開始し、1 週間ごとに 12.5 mg/kg/日増量)、4 週間毎に関節痛、活動性関節数、運動制限 (ゴニオメトリック測定)、発熱頻度、医師および患者による総合評価、血液沈降速度 (ESR)、全血球数、尿検査値および副作用を記録した。なお、試験開始前に投与されていた NSAID または経口プレドニゾロンは試験中も投与継続とした。

[結果] 治療期間は 4~14 ヶ月 (平均 7.8 ヶ月) であり、5 名に腹痛、一過性の発疹、下痢、吐き気、嘔吐などの軽度の副作用が認められたが、投与量の減少によってすべて回復した。治療 8 ヶ月目に好中球減少症が発症した 1 名の患者については治療を中止した。その他 2 名について効果不足を理由として治療を中止した。優れた (excellent) 治療反応性が 11 名で認められ、4 名において良好 (better) な治療反応性が認められた。これら治療反応性が認められたグループは主に少関節型または多関節型の患者で構成されていた。全身性発症型の 4 名のうち 2 名と、多関節型の 1 名の患者における治療反応性は満足のいくものではなかった。関節痛、活動性関節数および関節可動域に関しては改善が著し

く、ESR の有意な低下とヘマトクリット値のわずかな増加が観察された。7 名の患者が試験開始前に経口プレドニゾロンを服用していましたが（平均 15 mg/日、範囲 20～7.5 mg/日）、そのうち 5 名が徐々に減量、1 名が維持、もう 1 名では服薬中止となった。スルファサラジンは、JRA の治療マネジメントにおいて有用な第 2 ラインの薬剤となる可能性がある、効果的かつ比較的安全な薬剤であると考えられた。

2) Winsz-Szczotka K. et al. Serum CS/DS, IGF-1, and IGFBP-3 as Biomarkers of Cartilage Remodeling in Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Biomolecules*. 2024 Nov 28;14(12):1526. 企業-9)

ポーランドの研究グループによる、少関節型または多関節型 JIA 患者を対象とした症例対象研究に関する報告。

[方法] 国際リウマチ学会連合 (ILAR) の少関節型または多関節炎型若年性特発性関節炎 (JIA) の基準を満たす、ポーランド人白人児童 55 名 (女児 41 名、男児 14 名) に対し、経口糖質コルチコイド (プレドニゾン換算で最大 1 mg/kg/日、漸減投与)、スルファサラジン (30 mg/m²)、メトトレキサート (15 mg/m² 以下、週 1 回) を処方し、血清中のコンドロイチン/デルマトン硫酸 (CS/DS)、IGF-1 および IGFBP-3 濃度の変化を評価した。また、疾患活動性評価として JADAS-27 を指標とした評価を実施した。

[結果] 平均 11.60±0.21 ヶ月間の治療によって、治療前と比較して血清中平均 CS/DS、IGF-1 および IGFBP-3 濃度の有意な上昇が認められた。また、治療前の JADAS-27 中央値 17.5 に対し、治療後の JADAS-27 中央値は 1.00 であり、疾患活動性の有意な改善が認められた。

<日本における臨床試験等* >

選定基準に合致する文献はなかった。

※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

1) Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005 ;294(13):1671-84. 企業-10)

1996 年から 2005 年までに英文で報告された若年性特発性関節炎 (JIA) を対象とした臨床研究を MEDLINE、EMBASE、コクランデータベース、および最近のリウマチ学と小児科学の会議体要旨から検索し、特定された無作為化比較試験および少なくとも 10 人の患者を含むオープンスタディ結果 (合計 34 件) を参照した若年性特発性関節炎 (JIA) の治療エビデンスに関するシステマティックレビュー。

・「スルファサラジンとレフルノミドはメトトレキサートの代替となる可能性がある。」との記載がある (p. 1671)。

・病型ごとの治療エビデンスの要約として、付着部炎関連関節炎の項に「オープンスタディにおいてスルファサラジンが特に末梢関節炎を持つ9歳以上の男児に有益である可能性が示されているが、1つの小規模な対照研究ではスルファサラジンに有意な効果は認められなかった。」との記載がある (p. 1681)。
・若年性特発性関節炎の治療に用いられる薬剤の有効性を記載した一覧表において、持続性少関節型 JIA に対するスルファサラジンの有効性は Unclear、多関節型 JIA に対するスルファサラジンの有効性は Moderate とされている (table 6., p. 1678)。

2) Anink J et al. Two-year outcome of juvenile idiopathic arthritis in current daily practice: what can we tell our patients? Clin Exp Rheumatol. 2012 ;30(6):972-8. 企業 .11)

若年性特発性関節炎 (JIA) の診断後最初の 2 年間における疾患の経過と結果をレトロスペクティブに解析したコホート研究に関する報告。

[方法] 2003 年 1 月から 2007 年 6 月の間に診断され、アムステルダムで紹介センターで治療された JIA 患者 149 名を対象とした。外来診療訪問ごとに疾患状態を判断し、薬物治療、機能的アウトカムおよび放射線検査に関するデータを記録した。

[結果] 診断時の年齢中央値は 11.8 歳で、追跡期間中央値は 33 ヶ月であり、95%の患者が合成 DMARD (sDMARD) を使用し、そのうち 85%がメトトレキサート (MTX)、41%がスルファサラジン (SSZ)、20%が生物製剤を処方されていた。sDMARD 投与開始の中央値は診断後 1 ヶ月以内であった。SSZ を最初の sDMARD として処方された 58 名の患者のうち、43 名 (74%) が効果不十分または有害事象のため、MTX に処方を切り替えた。MTX を最初の sDMARDs として処方された 83 名の患者のうち 3 名は MTX に対する強い嫌悪感のため、SSZ に切り替えた。MTX は 18% (23 例/126 例) で中止されたのに対し、SSZ は 80% (49 例/61 例) の患者で中止されていた。SSZ の最も一般的な中止理由は効果不十分 (51%) であり、MTX の投与中止理由は薬物に対する強い嫌悪感 (10%) が主な理由であった。MTX による治療中止は治療開始後 18 ヶ月 (中央値) に発生し、SSZ の治療中止は治療開始後 7 ヶ月 (中央値) に発生した。臨床医が SSZ 治療を中止するのに十分深刻とみなした有害事象には、皮膚反応 (3 例)、過敏症 (1 例)、頭痛および集中力の問題 (1 例)、肝生化学検査値の上昇 (2 例)、および白血球減少症 (1 例) であった。すべての症状は治療中止後すぐに完全に消失した。

フォローアップ期間中、総コホートの 77%にあたる 115 名の患者が、合計 244 回の非活動性疾患 (ID) のエピソードを達成した。NSAID のみを使用して ID を達成した患者は 19 名であったが、1 人を除く全ての患者が関節炎を再発した。関節内ステロイド注射のみで治療後、ID の状態に至ったのは 5 名の患者であったが、これらの全ての患者で関節炎が 16 週後 (中央値) に再発した。ほとん

どの患者 (91 例/115 例、79%) が sDMARD による治療中に最初の ID エピソードを達成した。

3) Chen CC et al. Sulfasalazine therapy for juvenile rheumatoid arthritis. J Formos Med Assoc. 2002 ;101(2):110-6. 企業-12)

1993 年から 2000 年の間に若年性関節リウマチ (JRA) を発症し、National Taiwan university hospital においてスルファサラジンで治療された患者のレトロスペクティブ解析に関する報告

[方法] 対象患者は 24 名 (男児 20 名、女児 4 名)、発症時年齢は平均 9.5 歳 (範囲 : 3.3~14.0 歳) であった。発症時の病型は、多関節型が 6 人、少関節型が 11 人、全身型が 7 名であった。対象患者全員が発症時から NSAIDs を使用しており、スルファサラジン投与開始後も NSAIDs を継続していた。他の治療薬として、21 名がスルファサラジン投与開始前あるいは開始後にアザチオプリン (17 名)、MTX (7 名)、シクロスポリン (2 名)、シクロフォスファミド (1 名) が投与されていた。12 名の患者に対してはスルファサラジン投与期間中に低用量ステロイドが追加されていた。

スルファサラジン投与開始までの平均罹病期間は 23.9 ヶ月 (範囲 : 1~120 ヶ月) であった。スルファサラジンの開始用量は平均 21.6 mg/kg/日であり、治療期間の平均は 13.3 ヶ月 (範囲 : 3~66 ヶ月) であった。スルファサラジン投与開始からのフォローアップ期間の平均は 16.6 ヶ月 (範囲 : 3~66 ヶ月) であった。

[結果] 20 名 (83%) が臨床的改善を示し、18 名 (75%) が臨床的寛解を達成した。全身型 JRA の患者は少関節型発症の患者よりも反応率が低かった ($p < 0.05$)。7 名のスルファサラジン投与患者では 7 ヶ月の臨床的寛解が維持され、治療開始 10 ヶ月後にスルファサラジンの投与が中止された。4 名 (16.7%) で臨床的寛解の平均 17 ヶ月後に再発が見られたが、全員が投与レジメンを再開し、スルファサラジンの用量を 3 分の 1 増やすことで再度寛解を達成した。スルファサラジンに関連する有害事象は 3 名 (12.5% ; 吐き気および胃痛 (2 名)、皮疹 (1 名)) にのみ見られた。

スルファサラジンは、他の薬 (NSAIDs または病態修飾抗リウマチ薬) と併用することで、安全であり、特に少関節型および多関節型発症の JRA 患者において効果的な治療法であることが示された。

4) Duffy CM et al. Drug therapy for juvenile arthritis. Compr Ther. 1989 ;15(10):48-59. 企業-13)

若年性関節炎に関する薬物治療に関する総説

- ・現在使用されている若年性関節炎の治療薬および推奨用量の一覧に「スルファサラジン (推奨用量 : 50 mg/kg/日)」との記載がある (p.52)
- ・スルファサラジンの項に、「オープン試験の結果から、スルファサラジンは

若年性関節炎の小児の治療に有効かつ安全であることが示唆された」との記載がある。また、「一過性の軽微な副作用として腹痛、吐き気、嘔吐、下痢、皮疹などが一般的であるが、通常は投与量を減らすことで対処可能である。しかし、重篤な反応として、剥脱性皮膚炎、劇症肝不全、血液学的異常が報告されている。毒性の可能性があるため、低用量から開始し、4週間の期間をかけて1日あたり最大50 mg/kgまで漸増する。治療中は2週間ごとに全血球計算と肝トランスアミナーゼのレベルを測定する必要がある」との記載がある (p. 57)

・要約の項に「多関節型 RF 陽性の患者や全身型と合併して早期に発症した多関節炎型の患者は関節機能に関する予後が悪いため、治療の初期段階で第2選択治療を受けるべきであり、初期の NSAIDs 治療が失敗した場合、注射用の金製剤が選択薬となる。患者が幼児である場合、金製剤の注射の困難さや抗マラリア薬の危険性がこれらの治療の使用を制限する可能性があり、このような状況ではオーラノフィンやスルファサラジンが選択薬となるかもしれない」との記載がある (p. 58)。

5) Grazziotin LR et al. Real-world data reveals the complexity of disease modifying anti-rheumatic drug treatment patterns in juvenile idiopathic arthritis: an observational study. *Pediatr. Rheumatol.* 2022; 20(25). 企業-14)

若年性特発性関節炎 (JIA) 患者に対する従来型および生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬 (c-DMARD および b-DMARD) の処方パターンを評価した後ろ向きコホート研究に関する報告。

[方法] 対象は、2011年から2019年の間に付着部炎、多関節型または少関節型 JIA と新規に診断され、少なくとも1年間の観察期間が経過した小児および青少年とした。

[結果] 対象患者は325名であり、観察期間の中央値は3.7年 (範囲: 1.1~9.6年) であった。最も多く処方された c-DMARD および b-DMARD はそれぞれメトトレキサートおよびエタネルセプトであった。観察期間において合計272名 (84%) の患者が少なくとも1種類の c-DMARD を処方されていた。これらの患者の中で最も多く使用された c-DMARD はメトトレキサート (n = 243/272、89%) であった。最初に処方された c-DMARD の中で最も多かったのはメトトレキサート (n = 222/272、82%) で、次いでスルファサラジン (n = 33/272、12%)、ヒドロキシクロロキン (n = 14/272、5%) であった。

スルファサラジンの JIA 病型ごとの処方数としては、多関節型 ((n=21/102、20%) および付着部関連関節炎を合併した患者 (n=30/62、48%) に多く処方される傾向が認められた。

(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) Hochberg MC et al. *RHEUMATOLOGY* 5th Edition, 2011. 企業-15)

Section 7; Pediatric rheumatology, Chapter 100; Management of juvenile idiopathic arthritis.

・若年性特発性関節炎の治療のための主要な治療薬およびその適応一覧表にスルファサラジンの記載があり、適応となる Arthritis subtype として少関節型関節炎、多関節型関節炎、付着部炎関連末梢関節炎が記載されている (p. 1018)。

・若年性特発性関節炎の治療のために使用されるその他の主要な治療薬の用量および主要な有害事象一覧表にスルファサラジンの記載があり、用量は 30-50 mg/kg/日、最大用量 3000 mg/日、2 分割投与とされており、主要な有害事象として消化器症状、発疹 (スティーブンス・ジョンソン症候群)、血球減少症が記載されている (p. 1020)。

・若年性特発性関節炎の治療に用いる主要な薬剤の効果一覧表にスルファサラジンの記載があり、スルファサラジンは持続的な少関節炎に対する効果は”unclear”、多関節発症型 JIA に対する効果は”Moderate”、全身発症型関節炎に対する効果は”Contraindicated” とされている (p. 1021)。

—若年性特発性のサブタイプごとの治療エビデンスの要約—

・少関節型

4-6 週間の NSAID 投与および関節内コルチコステロイド注射にて無効もしくは改善期間が短い場合は関節内コルチコステロイド注射を反復する。反復関節内コルチコステロイド注射でも効果不十分かつ少関節炎が残存している場合は、関節内コルチコステロイド注射を断続的に実施するおよび/またはメトトレキサート、スルファサラジン、レフルノミド、または抗 TNF を処方するという治療アルゴリズムが記載されている (p. 1025)。

・多関節型—RF 陰性型

「NSAIDs は疾患修飾薬としては効果がなく、単独で使用するべきではない。メトトレキサート (MTX) は早期に開始し、最初は 10 mg/m²/週から始め、効果がない場合は 15 mg/m²/週に増量し、経口から注射に投与経路を変更する。他の DMARD オプションとしては、特に年長の男児にはスルファサラジンやレフルノミドがある。」との記載がある (p. 1025)。

・付着部炎関連関節炎型

この形態の若年性特発性関節炎 (JIA) に対する治療に関する強力な証拠はない。オープンスタディでは、特に末梢性関節炎を持つ年長の男児において、スルファサラジンが有益である可能性が示されている、このタイプの関節炎患者を対象とした小規模な対照試験では、スルファサラジンに対する有意な利益は認められなかった。」との記載がある (p. 1026)。

2) Petty RE et al. Textbook of Pediatric Rheumatology 8th Edition, 2021. (企業-16)

Section 1; Basic concept, Chapter 13; Therapeutics: Nonbiologics

若年性特発性関節炎の治療に使用される疾患修飾性抗リウマチ薬としてスル

ファサラジンの記載があり、「スルファサラジンは、軽度から中等度の炎症性腸疾患の治療に使用されており、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と報告されています。また、FDA が多関節型 JIA に対して適応を認めている数少ない低分子薬の一つである」との記載がある (p. 165)。

また、用量/有効性の項に、「スルファサラジンは、NSAIDs および/または関節内ステロイド注射を試した後の付着部炎関連関節炎に対する推奨治療薬である。スルファサラジンは、新規発症の多関節型 JIA に対する CARRA (小児リウマチ治療コンセンサス) アルゴリズムに含まれている」、「6 歳以上の小児に推奨される投与量は、1 日 30~50 mg/kg を 2~3 回に分けて食事とともに服用することが望ましく、通常最大の投与量は 1 日 2,000 mg とする。治療は低用量 (10~15 mg/kg/日) から開始し、4 週間かけて週ごとに増量して維持量に到達させる」との記載がある。臨床的反応は、治療開始から 4~8 週間以内に得られる可能性がある (p. 165)。

Section 2; Inflammatory Joint Disease and Related Conditions, Chapter 20; Enthesitis-Related Arthritis

疾患修飾性抗リウマチ薬の項に、「スルファサラジン (40~50 mg/kg/日、上限は 2000~3000 mg) は、付着部炎関連関節炎 (ERA) および若年性強直性脊椎炎 (JAS) 患者において、主要な臨床症状である末梢疾患活動性の管理に有効である」との記載がある (p. 262)。

<日本における教科書等>

1) 日本リウマチ学会・日本リウマチ財団編集 リウマチ病学テキスト改訂第 3 版, 南江堂, 2022. 企業-17)

若年性特発性関節炎の項に、JIA に含まれる脊椎関節炎に対して NSAIDs で治療を開始し、効果が乏しく末梢関節炎が持続する場合は MTX を追加する。サラゾスルファピリジンも効果があるがわが国では 2021 年時点で小児に対する保険適応はないと記載されている (p. 136)。

2) 東京女子医科大学病院膠原病リウマチ痛風センター編. Evidence based medicine を活かす 膠原病・リウマチ診療 第 4 版, メジカルビュー社, 2020. 企業-18)

米国リウマチ学会の 2019 年度版の JIA 治療ガイドラインを引用し、「これによれば、JIA の初期治療は、リスク因子の有無にかかわらず、NSAIDs に加え、疾患修飾抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drugs ; DMARDs) による治療が推奨されている。DMARDs には MTX、レフルノミド (leflunomide)、スルファサラジンの 3 剤を含み、多剤併用よりも MTX 単独療法が推奨されている。」との記載がある (p. 199)。

3) 編集：五十嵐隆. 小児科診療ガイドラインー最新の治療指針ー第2版，総合医学社，2011. 企業-19)

第11章免疫・膠原病 若年性特発性関節炎（若年性関節リウマチ）、「治療の実際」の項において、「多関節型ではRFにかかわらず、DMARDsの併用を行う。MTX、SASP（サラゾピリン®）が多くの場合使用されるが、RF陽性例にはMTXが第一選択である。」および「SASPは20～50 mg/kgで使用する。」との記載がある（p. 454）。

4) 編者：大関武彦ら. 今日の小児治療指針 第14版，医学書院，2006. 企業-20)

第9章免疫疾患、膠原病 若年性関節リウマチ、「薬物治療の実際ーメトトレキサート（MTX）を中核においた併用療法」の項において、「当初スタートしたNSAIDの効果が不十分であると判断された場合にも、MTX少量パルス療法を併用する。MTXの効果発現までには少なくとも8週間程度の期間が必要である。この期間を過ぎて効果が不十分と考えられた例では、スルファサラジン併用する。」との記載がある（p. 215）。

5) 編集：厚生労働科学研究費補助金 免疫・アレルギー疾患政策研究事業「移行期JIAを中心としたリウマチ性疾患における患者の層別化に基づいた生物学的製剤等の適正使用に資する研究」研究班. 若年性特発性関節炎患者支援の手引き，羊土社，2023. 企業-21)

下記の通り、サラゾスルファピリジンに関する複数の記載があり、実臨床においてサラゾスルファピリジン（アザルフィジン®EN）が若年性特発性関節炎の治療薬として豊富な使用実績を有していることが読み取れる。

- ・ 第1部第4章「JIA患者さんを診るうえで治療薬について知っておくべき知識」Q4「MTX以外の従来型合成抗リウマチ薬の薬剤について知っておくべき知識は何か？」の項において、表「主な従来型合成抗リウマチ薬（csDMARDs）とその副作用」にサラゾスルファピリジンの記載がある（p. 52）。
- ・ 第1部第4章「JIA患者さんを診るうえで治療薬について知っておくべき知識」Q8「体調不良時や手術を受ける際の対応は何か？」の項において、体調不良時や手術の際の基本的な考え方として「感染症合併時は、サラゾスルファピリジン（アザルフィジン®EN）等の免疫調整薬は継続し、MTX（リウマトレックス®）やタクロリムス（プログラフ®）などの免疫抑制薬は休薬することが多いです。」との記載がある（p. 57）。
- ・ 第1部第4章「JIA患者さんを診るうえで治療薬について知っておくべき知識」Q9「旅行の際に知っておくべき内服薬や注射薬の注意点は何か？」の項において、表「代表的なDMARDs（内服）の保存条件と製剤安定性試験

の結果」にサラゾスルファピリジンの記載がある (p. 58)。

- ・ 第2部第5章「性の健康、妊娠、授乳に関する Q&A」Q4「男性患者ですが、子どもを作るにあたり、病気や治療の影響はありますか？」の項において、「一時的な男性不妊の原因になる可能性があるのは、サラゾスルファピリジン (アザルフィジン®EN, JIA への保険適用なし) です。内服中に精子の数や動きが減ったという報告がありますが、3 カ月以上の休薬で回復しています。妊娠しにくい場合には精液検査を受け、その結果によってはサラゾスルファピリジンの中止を検討してもよいでしょう。」との記載がある (p. 142)。
- ・ 巻末治療薬一覧にサラゾスルファピリジンの記載がある (p. 167, p. 168)。

(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) 関節炎財団 (Arthritis Foundation)

Treatment Guidelines for JIA.

<https://www.arthritis.org/health-wellness/treatment/treatment-plan/ja-medical-decisions/jia-guidelines> 企業-22)

- ・ 多関節型 JIA における推奨事項 (Conditional Recommendation) として、「メトトレキサート治療 (従来型の合成 DMARD) は、従来型 DMARD であるレフルノミドまたはスルファサラジンよりも条件付きで推奨される。また、「トリプル療法」(3つの DMARD の組み合わせ) よりも条件付きで推奨される。」との記載がある。
- ・ 仙腸関節炎を伴う JIA における推奨事項 (Strong Recommendation) として、「NSAID から治療を開始し、十分な効果が得られない場合は TNF 阻害剤の生物学的製剤を追加する。(生物学的製剤を使用できない、または効果が不十分な場合には、条件付きでスルファサラジンの使用が推奨される。)」との記載がある。
- ・ 付着部炎をともなう JIA における推奨事項 (Conditional Recommendation) として、「NSAID から開始し、十分な効果が得られない場合は、メトトレキサートやスルファサラジンよりも TNF 阻害剤の生物学的製剤を追加する。」との記載がある。

2) 豪州国立健康医療研究評議会 (The National Health and Medical Research Council (NHMRC))

Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis August 2009 企業-7)

小児リウマチ専門医による処方的高度な治療として、スルファサラジンの記載がある。

3) パンアメリカンリウマチ学会連盟 (the Pan-American League of Associations for Rheumatology)

Treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis in Latin America: recommendations from the Pan-American League of Associations for Rheumatology - The Lancet Child & Adolescent Health. 2025;9: 508–18 企業-23)

「生物学的 DMARD が容易に入手できない可能性があるラテンアメリカの経済的制約を考慮し、パネルは、ステロイド併用有無にかかわらず、非生物学的 DMARD (特にスルファサラジンまたはヒドロキシクロロキン) 1~2 剤との併用による注射用メトトレキサートを、三重療法の代替として治療開始を提案する。」との記載がある。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本リウマチ学会

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. 企業-24)

CQ16-1「関節型若年性関節炎に対して、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」において、プラセボとサラゾスルファピリジンの直接比較試験では ACR Pedi30 達成率がサラゾスルファピリジン投与群で有意に高いと記載されている。また、別の試験においても Physician's disease score の変化量は、プラセボと比較してサラゾスルファピリジン投与群が有意に改善しているとの記載がある。

(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

本邦において本剤が適応された症例に関する報告等を一覧表として下記に示す。

著者	症例	例数	用法・用量	投与期間	有効性	安全性
古田ら、 <small>企業-25)</small>	若年性特発性関節炎（病型分類：付着部炎関連関節炎）	1（13歳女性）	1 g/日 （滑膜切除術実施後、ナプロキセン 600 mg/日併用にて治療開始、術後9ヶ月にアダリムマブ 40 mg/2 週を追加）	—	関節炎の再燃をきたすことなく良好な治療成績を得た	—
藤井ら、 <small>企業-26)</small>	多関節型若年性関節リウマチ	1（4歳、女児）	—	—	サラゾスルファピリジン投与、麻疹罹	—

					患により 著名な改 善	
関ら. 企業 -27)	JRA	9 (男性 3 例、女性 6 例; 多関節 型 4 例、少 関節型 1 例、全身型 4 例)	0.5 g~4.0 g/日	—	4 例におい て臨床症 状の改善 が認めら れた。	1 例におい て発熱、発疹 などの症状 が出現し、投 与を中止し た。また、1 例は臨床症 状の改善は 認められた が、艇ガンマ グロブリン 血漿となっ た(減量後改 善)
永井ら. 企 業-28)	全身型若 年性関節 リウマチ	1 (14 歳、 女兒)	1 g/日 (併用薬としてイ ブプロフェン 1,200 mg/日、メトトレキ サート 16 mg/週)	114 日	—	腎機能の低 下 (イブプロ フェン、サラ ゾスルファ ピリジン中 止により回 復した。イブ プロフェン による一過 性の腎血流 低下が最も 疑われた。)
新庄ら. 企 業-29)	少関節型 若年性特 発性関節 炎	1 (9 歳、女 兒)	—	1 ヶ月	腫脹の消 失	—

塚本ら、企業-30)	若年性関節リウマチ	1 (4歳、女児)	—	—	投与開始5週目から臨床症状、炎症所見ともに改善	—
倉田ら、企業-31)	全身型若年性関節リウマチ	1 (8カ月、男児)	— (併用薬としてジクロフェナク、プレドニゾン)	—	発熱エピソードが減少し、比較的良好的なコントロールが可能となった	—
梶野ら、企業-32)	多関節型若年性関節リウマチ	1 (22歳、女性 (4歳時発症))	—	1ヶ月	関節痛が著明に改善	—

(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>

サラゾスルファピリジン腸溶錠は、既に米国、独国、仏国において若年性特発性関節炎に対して承認されている。また、海外のガイドライン文献^{要望-7, 企業-12)}においても「メトトレキサート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」との記載があることから、欧米においてはサラゾスルファピリジン腸溶錠がMTX不応時の若年性特発性関節炎に対する公知の診療として広く使用されている実態があると考えられる。

また、付着部関連関節炎においては、米国リウマチ学会による若年性特発性関節炎管理指針^{要望-12)}において、サラゾスルファピリジンがMTXと並列に使用される旨の記載があり、独国添付文書^{企業-3)}においても非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)に不応の場合にサラゾスルファピリジン腸溶錠が適応されるとの記載がある。これら欧米における使用実態に基づき、本邦においても付着部関連関節炎に限り、NSAIDs不応の場合にはMTX処方前でもサラゾスルファピリジン腸溶錠を適応することは妥当であると考えられる。

さらに、若年性特発性関節炎の定義および病態分類に関する海外と本邦との相違は認められないことに鑑みても、欧米において承認され、標準的治療法と

して位置づけられているサラゾスルファピリジン腸溶錠に対して若年性特発性関節炎に関連する効能・効果を追加することは妥当であると考えられる。

以上の理由により、国内関連学会から提出された要望書に記載されている効能・効果について下記の通り文言整備した上で、当該効能・効果を本剤に追加することは妥当であると考ええる。

- 1) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（メトトレキサートで効果不十分あるいは投与困難な場合に限る）
- 2) 付着部関連関節炎を合併する若年性特発性関節炎（NSAIDs で効果不十分な場合に限る）

<要望用法・用量について>

国内関連学会から提出された要望書に記載の通り、本邦において小児科領域で慣習的に推奨されている用量および承認されているサラゾスルファピリジン腸溶錠の最大用量を参考に、用法・用量を「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 1g とする」とすることは妥当であると考ええる。

なお、欧米において承認されているサラゾスルファピリジン腸溶錠は 500 mg 製剤のみであるが、本邦においては 250 mg 製剤が承認されていることから、本要望用法・用量に則した投与量の調整が欧米よりも適切に実施可能であると考えている。

<臨床的位置づけについて>

本剤の本要望における臨床的位置づけは、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎のうち、MTX 無効/効果不十分もしくは副作用等の理由で MTX の適応が困難な場合、あるいは付着部関連関節炎を合併した若年性特発性関節炎のうち、NSAIDs 無効/効果不十分の場合の治療選択肢としての位置づけになると考えられる。

また、本邦においては、MTX 無効の若年性特発性関節炎に対しては、第二選択薬としてアダリムマブ（ヒュミラ®）等の生物学的製剤が一般的に使用されるが、ヒュミラ®皮下注 40mg ペン 0.4 mL の薬価は 46,864 円（2025 年 4 月時点）であり、1 か月に 1～2 回使用する場合の薬価は約 5～9 万円/月となる。一方、サラゾスルファピリジン腸溶錠（アザルフィジン® EN 錠 250 mg）の 1 錠あたり薬価は 17.1 円（2025 年 4 月時点）であり、本要望における用法・用量での最大量 1 g（4 錠）を使用した場合の 1 ヶ月の薬価は 17.1 円×4 錠×30 日=2,052 円となり、生物学的製剤を使用した場合と比較して非常に安価となる。このため、患者負担の観点からも、サラゾスルファピリジン腸溶錠は MTX 無効/効果不十分の若年性特発性関節炎患者に対する有用な治療選択肢となり

得ると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

国内関連学会からの要望書に記載の通り、本要望の対象となる国内での患者数を考慮すると、本要望に係る新たな臨床試験の実施は困難であり、海外におけるサラゾスルファピリジン腸溶錠の承認実績、標準的治療法としての位置づけ、ならびに国内外における臨床使用実績等を考慮し、公知申請として承認申請の実施を希望する。

5. 備考

<その他>
特に無し

6. 参考文献一覧

要望-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

要望-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

要望-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.

要望-4) 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.

要望-5) 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.

企業-1) 米国添付文書

企業-2) 独国添付文書

企業-3) 仏国添付文書

企業-4) EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. Ann Rheum Dis. 2024 Nov 14;83(12):1614-1627

- 企業-5) 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.
- 企業-6) Imundo LF, Jacobs JC. Sulfasalazine therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1996 Feb;23(2):360-6.
- 企業-7) Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. The Royal Australian College of General Practitioners. August. 2009.
- 企業-8) Ozdogan H et al. Sulphasalazine in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: a preliminary open trial. *J Rheumatol.* 1986 Feb;13(1):124-5.
- 企業-9) Winsz-Szczotka K. et al. Serum CS/DS, IGF-1, and IGFBP-3 as Biomarkers of Cartilage Remodeling in Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Biomolecules.* 2024 Nov 28;14(12):1526.
- 企業-10) Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA.* 2005 ;294(13):1671-84.
- 企業-11) Anink J et al. Two-year outcome of juvenile idiopathic arthritis in current daily practice: what can we tell our patients? *Clin Exp Rheumatol.* 2012 ;30(6):972-8.
- 企業-12) Chen CC et al. Sulfasalazine therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Formos Med Assoc.* 2002 ;101(2):110-6.
- 企業-13) Duffy CM et al. Drug therapy for juvenile arthritis. *Compr Ther.* 1989 ;15(10):48-59.
- 企業-14) Grazziotin LR et al. Real-world data reveals the complexity of disease modifying anti-rheumatic drug treatment patterns in juvenile idiopathic arthritis: an observational study. *Pediatr. Rheumatol.* 2022; 20(25).
- 企業-15) Hochberg MC et al. *RHEUMATOLOGY* 5th Edition, 2011.
- 企業-16) Petty RE et al. *Textbook of Pediatric Rheumatology* 8th Edition, 2021.
- 企業-17) 日本リウマチ学会・日本リウマチ財団編集 リウマチ病学テキスト改訂第3版, 南江堂, 2022.
- 企業-18) 東京女子医科大学病院膠原病リウマチ痛風センター編. Evidence based medicine を活かす 膠原病・リウマチ診療 第4版, メジカルビュー社, 2020.
- 企業-19) 編集: 五十嵐隆. 小児科診療ガイドラインー最新の治療指針ー第2版, 総合医学社, 2011.
- 企業-20) 編者: 大関武彦ら. 今日の小児治療指針 第14版, 医学書院, 2006.
- 企業-21) 編集: 厚生労働科学研究費補助金 免疫・アレルギー疾患政策研究事業「移行期 JIA を中心としたリウマチ性疾患における患者の層別化に基づいた生物学的製剤等の適正使用に資する研究」研究班. 若年性特発性関節炎患者支援の手引き, 羊土社, 2023.
- 企業-22) Treatment Guidelines for JIA.

<https://www.arthritis.org/health-wellness/treatment/treatment-plan/ja-medical-decisions/jia-guidelines>

- 企業-23) Treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis in Latin America: recommendations from the Pan-American League of Associations for Rheumatology - The Lancet Child & Adolescent Health. 2025;9: 508–18
- 企業-24) 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.
- 企業-25) 古田 諒ら.鏡視下滑膜生検が診断の一助となった若年性特発性関節炎の1例. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌, 2023, 66 巻, 1 号, p. 117-118.
- 企業-26) 藤井 宜夫ら. サラゾスルファピリジン投与、麻疹罹患により著名な改善をみた若年性関節リウマチの1例. 日本小児科学会雑誌, 1990, 94 巻, 6 号, p. 1502.
- 企業-27) 関 孝ら. JRA に対する Sulphasalazine (SASP)の使用経験. リウマチ, 1991, 31 巻, 6 号, p. 755.
- 企業-28) 永井 文栄ら. 薬剤性腎障害をきたした若年性関節リウマチ(JRA)の1例. 日本小児科学会雑誌, 2004 年, 108 巻, 5 号, p. 808.
- 企業-29) 新庄 正宜ら. サラゾスルファピリジンが有効であった、少関節型若年性特発性関節炎(JIA)の1女児例. 日本小児科学会雑誌, 2006 年, 110 巻, 11 号, p. 1589.
- 企業-30) 塚本 東子ら. サラゾピリンが著効した若年性関節リウマチ(JRA)の1例. 茨城県臨床医学雑誌, 1991, 27 号, p. 37.
- 企業-31) 倉田 研児ら. 【免疫・アレルギー】アデノウイルス感染後に免疫異常を含む多彩な症状を繰り返し若年性関節リウマチ全身型の初期像と考えられた1男児例. 小児科臨床, 2003 年, 56 巻, 3 号, p. 331-336.
- 企業-32) 梶野 浩樹ら. サラゾスルファピリジンとブシラミンが有効であった難治性若年性関節リウマチの22歳女性. 臨床小児医学, 2002 年, 50 巻, 3~4 号. P. 106.