

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ファイザー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-92
	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 250mg / アザルフィジン EN錠 500mg 発売 / 参天製薬株式会社 製造販売 / ファイザー株式会社
	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 (要望された効能・効果について記載する。)	変更なし (関節リウマチ)
	用法・用量 (要望された用法・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)
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)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「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)	

に係る基準」への
該当性

(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。)

- 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
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

要望書にも記載されているように、関節リウマチ (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。さらに発熱、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。

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
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

(1) 欧米 RA 治療におけるサラゾスルファピリジン (SASP) の位置づけ及び用法・用量

SASP は疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) の一つであり、胃腸の不耐性により起こりうる反応を低減するため、1日 0.5~1 g の低用量から開始し、通常 1日 2 g、最大用量 1日 3 g (場合により 1日 4 g) で使用されている。米国リウマチ学会 (ACR) の Recommendation ^{要望 1)} では、SASP 単剤療法は、予後不良の徴候がない例などに推奨され、さらに、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。一方、欧州リウマチ学会 (EULAR) の Recommendation ^{要望 2)} では、DMARDs のうち MTX が Anchor Drug であること、ならびにレフルノミド及び程度は下がるものの SASP が MTX の代替となり得ることが示されている。

(2) 日本人 RA 患者における SASP の至適用法・用量

日本において SASP は、1日 1 g で使用され、治療初期の漸増については規定されていない。この至適用量は、承認申請時の後期第 2 相試験として実施された、日本人 RA 患者で SASP の 1 g/日 (1 g 群)、2 g/日 (2 g 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) の結果、有効性では 1 g 群と 2 g 群は同等、副作用発現率では 2 g 群が 1 g 群に比し有意に高かったことに基づき設定されている ^{要望 3)}。この試験における主な副作用は、消化器系症状であった。これに対し欧米では、前述のように、この消化器系副作用低減のため 1日 0.5~1 g の低用量から開始し、通常 1日 2 g まで使用されている。日本人 RA 患者の場合にも、承認申請時の

	<p>初期臨床試験では、SASP を 0.5 g/日から 3 g/日の間で、治療効果と安全性を考慮しながら医師の判断により増量を試み、至適用量を検討した結果、1~2 g/日と推定されている^{企業 1)}。これを支持するエビデンスは、要望書及び本企業見解に記載された公表文献及びメタアナリシスからも得られていることから、日本人 RA 患者においても、欧米等 6 カ国における承認用量と同様、適宜増減を行うことにより 2 g までの忍容性が期待できると考えられる。</p> <p>(3) 国内 RA 治療における SASP の位置づけ</p> <p>日本の「EBM に基づく治療ガイドライン (2004 年、厚生労働省研究班)」^{要望 4)}では、DMARDs には RA を寛解に導き、関節破壊の進行を防止する又は抑制する作用があること、及び骨びらんが出現する以前や RA 罹患期間が短いほど DMARDs の効果が高いことが示されていることから、早期からの DMARDs 導入が推奨され、現在では事実上すべての RA 患者が DMARDs 療法の適応とみなされている。その一方で、DMARDs の効果は個体差が大きく、ある薬剤がある症例に有効でも、他の症例には無効であること、及び DMARDs は遅効性であり、多くは効果発現まで 2~3 ヶ月を要することが知られている。しかしながら、同ガイドラインでは、SASP の特徴は速効性 (効果発現まで 1~2 ヶ月) にあると考えられ、比較的早期で軽症~中等症の RA が良い適応とされており、推奨 A (行うよう強く勧められる) と評価されている^{要望 4)}。加えて、近年 RA 治療の一翼を担っている生物学的製剤は、長期安全性や治療コストに関する課題があるため、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、SASP を含む DMARDs の果たす役割はより重要となってきた。</p> <p>日本において SASP は、欧米等 6 カ国の場合とは異なり、1 日 1 g で使用され、治療初期の漸増については規定されていない。この用法・用量は、承認時 (1995 年 9 月) に検討済みの事項であるが、国内 RA 治療における SASP の位置づけを考慮した上で、これまでに蓄積された公知情報に基づき、欧米等 6 カ国の用法・用量に準じた再検討を行う必要があると考えられる。</p>
備考	

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 各国での承認状況 (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 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 各国での承認内容]						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="391 1736 1385 1780">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> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="391 1780 502 1825">米国</td> <td data-bbox="502 1780 1385 1825">販売名 (企業名) Azulfidine EN-tabs (Pharmacia & Upjohn Co)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 1825 502 2011"></td> <td data-bbox="502 1825 1385 2011"> 効能・効果 本剤の適応は以下のとおりである。 a) 軽度から中等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間の延長 </td> </tr> </tbody> </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 (Pharmacia & Upjohn Co)	
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 (Pharmacia & Upjohn Co)						
	効能・効果 本剤の適応は以下のとおりである。 a) 軽度から中等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間の延長						

		<p>c) サリチル酸塩又は他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で効果が不十分であった関節リウマチ患者の治療（例：1剤以上の非ステロイド性消炎鎮痛剤の適切な総量の治療で効果が不十分、又は不耐性であった場合）</p> <p>d) サリチル酸塩又は他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で効果が不十分であった多関節型若年性関節リウマチ患者の治療</p> <p>本剤は、特に、胃腸の不耐性のため本剤素錠を服用できない潰瘍性大腸炎の患者、及びその不耐性が主に sulfasalazine 及びその代謝物の高い血中濃度によるものではないとの証拠がある患者（例：最初の2、3回の服用で悪心及び嘔吐があった患者、又は用量を減量しても胃腸の副作用が軽減しない患者）に適応される。</p> <p>関節リウマチ患者又は若年性関節リウマチ患者においては、休養と理学療法は指示されたとおり継続すること。抗炎症剤と異なり、本剤は速やかな反応を示さない。少なくとも、本剤の効果が明らかになるまでは、鎮痛剤又は非ステロイド性消炎鎮痛剤、あるいは、その両方との併用療法が推奨される。</p>	
	用法・用量		<p>本剤の用量は、各患者の反応と忍容性に応じて調節すること。</p> <p>患者には、望ましくは食後に、本剤を均等に服用し、嚙まずに丸ごと飲み込むように指導すること。</p> <p>初期治療 成人：8時間を超えない服用間隔で、1日3～4gを均等に服用すること。初期治療では、起こりうる胃腸の不耐性を低減するため、例えば、1日1～2gの低用量で開始することが望ましい。目的とする治療効果を得るために、1日の投与量が4gを超える場合、毒性リスクが高まることに留意すること。</p> <p>6歳以上の小児：24時間あたり40～60mg/kgを3～6回に分けて投与する。</p> <p>維持療法 成人：1日2g。</p>

		<p>6歳以上の小児：24時間あたり 30 mg/kg を 4 回に分けて投与する。本剤の急性潰瘍性大腸炎に対する効果は、発熱の有無、体重変化、下痢及び出血の程度や頻度等の臨床的基準に加え、S 状結腸鏡検査と生検標本の診断により評価可能である。下痢等の臨床症状がコントロールされている場合でも、服薬の継続が必要であることが多い。内視鏡検査により十分な改善が認められた場合は、本剤を維持用量まで減量すること。下痢が再発した場合、用量を過去に有効であったレベルまで増量すること。</p> <p>本剤は、胃腸の不耐性（例：食欲不振、悪心）のため、sulfasalazine 素錠を服用できない患者に特に適応される。本剤を最初に数回投与した後、胃の不耐性の症状（食欲不振、悪心、嘔吐等）が生じた場合、おそらく、それらは血中総 sulfasalazine 濃度の上昇のためであり、本剤の一日量を半分に減量し、その後、数日かけて徐々に増量することで、症状が軽減される場合がある。胃の不耐性が継続する場合、投薬を 5～7 日間中止し、その後、より低用量で再開すること。</p> <p>成人の関節リウマチ： <u>1日 2 g を均等に 2 回に分けて投与する。初期治療では、起こりうる胃腸の不耐性を低減するため、本剤は、例えば、1日 0.5～1.0 g の低用量投与から開始することが望ましい。推奨される投与スケジュールは以下のとおりである。</u></p> <p>関節リウマチにおいて、本剤の効果は、活動性の炎症のある関節の数と程度の改善度により評価可能である。治療効果は、最短で本剤の治療開始後 4 週間で認められているが、一部の患者については、臨床的有益性が明らかになるまで、12 週間の治療を要する場合がある。12 週間後の臨床反応が不十分である場合、本剤の 1 日の投与量を 3 g に増量することを考慮しても良い。用量が 1 日あたり 2 g を超える場合は、慎重な経過観察が推奨される。</p> <p><u>成人の関節リウマチに対し推奨される投薬スケジュール</u></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="text-align: center;">治療週</td> <td style="text-align: center;">本剤の数</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">朝</td> <td style="text-align: center;">夕</td> </tr> </table>	治療週	本剤の数	朝	夕
治療週	本剤の数					
朝	夕					

			<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>ニ</td> <td>1錠</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1錠</td> <td>1錠</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1錠</td> <td>2錠</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>2錠</td> <td>2錠</td> </tr> </table> <p>若年性関節リウマチ - 多関節型 6歳以上の小児：30～50 mg/kg を、均等に1日2回に分けて投与する。通常、1日の最大用量は2gである。起こりうる胃腸の不耐性を低減するため、予定の維持用量の4分の1から3分の1の量で開始し、1ヵ月で維持用量に到達するまで、週単位で増量すること。</p> <p>一部の患者で、sulfasalazine の治療に対し過敏症を生じる場合がある。様々な脱感作に類似する治療法において、患者53例中34例、8例中7例、さらに、20例中19例で有効であったことが報告されている。これらの治療法では、初めに1日あたりのsulfasalazine 総投与量を50～250 mg で開始し、目的とする治療レベルに到達するまで4～7日ごとに投与量を倍増させることが提言されている。過敏症の症状が再発した場合、本剤の投与を中止すること。無顆粒球症の既往がある患者又は過去のsulfasalazine 服用時にアナフィラキシー反応を経験した患者については、脱感作を試みないこと。</p>	1	ニ	1錠	2	1錠	1錠	3	1錠	2錠	4	2錠	2錠
1	ニ	1錠													
2	1錠	1錠													
3	1錠	2錠													
4	2錠	2錠													
		備考	注：1錠中のSASP含量は500 mg												
	英国	販売名（企業名）	Salazopyrin En-Tabs (Pfizer Limited)												
		効能・効果	a) 潰瘍性大腸炎の寛解導入と維持、活動性クローン病の治療 b) 非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）無効の関節リウマチの治療												
		用法・用量	本剤は、素錠に対し胃腸の不耐性が認められる時に使用すること。錠剤は分割したり、粉砕したりしないこと。 疾病の重症度と患者の薬剤への忍容性に応じて、用量を調節する。詳細を以下に記す。 高齢者：特別な注意を要しない。 a) 潰瘍性大腸炎 成人 重度の発作：集中管理治療の一環として、ステロイドと併用して、本剤2～4錠を1日4回投与可能である。錠剤の速やかな排泄によ												

		<p>り、薬剤の効果が減弱する可能性がある。</p> <p>夜間の投与間隔は、8時間を超えないこと。</p> <p>中等度の発作：ステロイドと併用して、2～4錠、1日4回投与可能である。</p> <p>軽度の発作：ステロイドと併用又は単独で、本剤2錠を1日4回投与する。</p> <p>維持療法：寛解導入に伴い、用量を1日4錠まで漸減する。急性発作の数年後に投与を中止した場合でも、中止に伴い、再発のリスクが4倍に増加するため、この用量を無期限で継続すること。</p> <p>小児 体重に比例して、用量を減少する。 急性発作又は再発：1日あたり40～60 mg/kg 維持用量：1日あたり20～30 mg/kg</p> <p>本剤懸濁液は、より柔軟な投与形態である。</p> <p>b) クローン病 活動性クローン病においては、本剤を潰瘍性大腸炎の発作時と同様に投与すること（上記参照）。</p> <p>c) 関節リウマチ <u>関節リウマチ患者で、NSAIDsによる治療を長期間受けている患者では、胃が過敏である場合があるため、以下のとおり、この疾患に対し本剤腸溶剤（EN錠）を推奨する。</u></p> <p><u>患者は、1日1錠から服用を開始し、忍容性と反応に応じて、1錠を1日4回又は1錠を1日2、3回に達するまで、毎週、1日1錠ずつ用量を漸増すること。効果の発現は緩徐であり、6週間明らかな効果が認められない場合がある。赤血球沈降速度と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。NSAIDsは、本剤と併用可能である。</u></p>
	備考	注：1錠中のSASP含量は500 mg
独国	販売名（企業名）	Azulfidine RA 500 mg magensaftresistente Filmtabletten (PHARMACIA GmbH)
	効能・効果	- 成人における活動性関節リウマチ（慢性多発性関節炎）の治療

		<p>- 6歳以上の小児について、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）又はグルココルチコイドの局所注射、又はその両方での効果が不十分であった活動性若年性特発性少関節炎（付着部炎関連関節炎）の治療</p> <p>- 6歳以上の小児について、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）での効果が不十分であった活動性若年性特発性多関節炎、及び多発性関節炎性脊椎関節炎（付着部炎関連関節炎）の治療</p>																
	<p>用法・用量</p>	<p><u>活動性関節リウマチ</u> <u>医師による処方がない限り、本剤は毎日投与する。初回は小量で、徐々に最適用量に増量すること。</u></p> <table border="1" data-bbox="798 784 1348 1075"> <thead> <tr> <th></th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>週朝</td> <td>-</td> <td>フィルムコーティング錠 1錠 (500 mg sulfasalazine)</td> <td>フィルムコーティング錠 1錠 (500 mg sulfasalazine)</td> <td>フィルムコーティング錠 2錠 (1000 mg sulfasalazine)</td> </tr> <tr> <td>週夕</td> <td>フィルムコーティング錠 1錠 (500 mg sulfasalazine)</td> <td>フィルムコーティング錠 1錠 (500 mg sulfasalazine)</td> <td>フィルムコーティング錠 2錠 (1000 mg sulfasalazine)</td> <td>フィルムコーティング錠 2錠 (1000 mg sulfasalazine)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*) 及びそれ以降の週</p> <p>フィルムコーティング錠 2錠を 1日 2回 (2 × 1000 mg sulfasalazine) の治療 3ヵ月後に、効果が不十分であった患者については、用量をフィルムコーティング錠 2錠、1日 3回 (3 × 1000 mg sulfasalazine) に増量可能である。本剤の用量は、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) 1日の用量として、50 mg/kg を 2回に分けて投与すること。1日の最大用量は sulfasalazine 2g である。3ヵ月後、良好な効果が得られていない場合、1日の用量を 75 mg/kg、最大 1日 3g まで増量可能である。</p> <p>胃腸の不耐性により起こりうる反応を低減するため、低用量で治療を開始し (維持用量の 4分の1 又は 3分の1 で開始する)、4週間後に維持用量に到達するように週単位で用量を漸増することが望ましい。</p> <p>服用方法と期間 腸溶性フィルムコーティング錠は、少なくとも食事の 1時間前に、多量の水と共に咬まずに丸ごと飲み込むこと。</p>		1	2	3	4*	週朝	-	フィルムコーティング錠 1錠 (500 mg sulfasalazine)	フィルムコーティング錠 1錠 (500 mg sulfasalazine)	フィルムコーティング錠 2錠 (1000 mg sulfasalazine)	週夕	フィルムコーティング錠 1錠 (500 mg sulfasalazine)	フィルムコーティング錠 1錠 (500 mg sulfasalazine)	フィルムコーティング錠 2錠 (1000 mg sulfasalazine)	フィルムコーティング錠 2錠 (1000 mg sulfasalazine)	
	1	2	3	4*														
週朝	-	フィルムコーティング錠 1錠 (500 mg sulfasalazine)	フィルムコーティング錠 1錠 (500 mg sulfasalazine)	フィルムコーティング錠 2錠 (1000 mg sulfasalazine)														
週夕	フィルムコーティング錠 1錠 (500 mg sulfasalazine)	フィルムコーティング錠 1錠 (500 mg sulfasalazine)	フィルムコーティング錠 2錠 (1000 mg sulfasalazine)	フィルムコーティング錠 2錠 (1000 mg sulfasalazine)														

		<p>経験的に、臨床効果は1～3ヵ月以内に発現することが示されている。鎮痛剤又は抗炎症剤による補助的治療が必要となる場合がある。</p> <p>一般的に、本剤は長期治療に用いられる。効果や忍容性が良好であれば、長期間の投与が可能である。</p> <p>特別な患者集団 高齢者 用量の特別な調節は必要ない。副作用の可能性が認められているため、高齢者については、慎重な経過観察を推奨する。</p> <p>腎機能障害： 軽度から中等度の腎機能障害を伴う患者については、用量を減量する必要はない。ただし、これらの患者への本剤の投与には、特に注意すること。（重度の腎機能障害を伴う患者については、4.3項参照）。</p> <p>肝機能障害（5.2項参照）： 軽度から中等度の肝機能障害を伴う患者については、用量を減量する必要はない。ただし、これらの患者への本剤の投与には、特に注意すること。（重度の肝機能障害を伴う患者については、4.3項参照）</p> <p>小児と若年者（6歳未満）： 6歳未満の小児には、本剤を投与しないこと。また、小児と若年者への投与については、4.3項を参照すること。</p>
	備考	
仏国	販売名（企業名）	SALAZOPYRINE 500 mg, comprimé enrobé gastro-résistant. (PFIZER HOLDING FRANCE)
	効能・効果	<p>消化器病学分野：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 潰瘍性大腸炎：急性発作の初期治療と再発予防 ● 大腸型クローン病 <p>リウマチ学分野：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 関節リウマチ
	用法・用量	<p>経口投与。</p> <p>本錠剤は、水で丸ごと飲み込み、食後の服用が望ましく、分割したり、粉砕したりし</p>

		<p>ないこと。</p> <p>成人（高齢者を含む） 消化器病分野</p> <ul style="list-style-type: none"> 初期治療：1日4～6 g、すなわち1日8～12錠を3又は6回に分けて、一定間隔で投与する。 <p>N-アセチル転位酵素の活性が低い患者については、2～3日かけて、この用量に到達することを推奨する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 維持療法：1日4錠を2回に分けて投与する。 <p>リウマチ学分野</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>1日2 g、すなわち1日4錠。1週間に0.5 g（1錠）ずつ段階的に増量し、4週間後に、この用量に到達すること。</u> <p>小児（6歳以上）</p> <ul style="list-style-type: none"> 初期治療：1日100～150 mg/kg 維持療法：1日50～75 mg/kg <p>小児については、N-アセチル転位酵素の活性の高低を調査し、その結果に応じて、用量を調節すること。</p>
	備考	
加国	販売名（企業名）	<p>SALAZOPYRIN (Sulfasalazine tablets USP, 500 mg)</p> <p>SALAZOPYRIN EN-tabs (Sulfasalazine delayed-release tablets USP, 500 mg) (Pfizer Canada Inc)</p>
	効能・効果	<p>SALAZOPYRIN (sulfasalazine) は、重症潰瘍性大腸炎、直腸炎又は遠位潰瘍性大腸炎、並びにクローン病の治療における補助療法として適応される。長期投与に特に有効である。</p> <p>SALAZOPYRIN EN-tabs (sulfasalazine 遅延放出錠) は、適切な第一選択の通常療法による活動性関節リウマチの治療が無効であった場合に適応される。</p>
	用法・用量	<p>患者の薬剤への忍容性と治療の効果に応じて、本剤の用量を調節すること。錠剤／遅延放出錠は、24時間かけて、均等で一定の間隔で服用すること。本錠剤は、食事と共に服用することが望ましい。炎症性腸疾患の場合、夜間の服用間隔は8時間を超えないこと。</p> <p>本剤による治療経験がない患者では、最初の</p>

			<p>2、3週間で用量を徐々に増加すること。1日の用量が4g以上である場合、副作用の発現率が増加する傾向がある。したがって、上記用量が投与されている患者には、副作用の可能性について助言し、副作用の発現について慎重に観察すること。</p> <p><i>高齢者</i> 薬物動態試験に基づき、高齢者については、特別な服用量の指示は必要ない。</p> <p><i>腎障害のある患者</i> 腎障害のある患者について、本剤は慎重に投与すること。</p> <p><i>炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病</i></p> <p>1. 急性発作： 成人： 重度の発作：2～4錠を1日3～4回 中等度と軽度の発作：2錠を1日3～4回 小児： 体重25～35kg：1錠を1日3回 体重35～50kg：2錠を1日2～3回</p> <p>2. 予防： 成人： 潰瘍性大腸炎の寛解状態にある患者において、無症状状態の維持に推奨される維持用量は、2錠を1日2～3回である。この用量での治療は、副作用が認められない限り、無期限に継続すること。悪化を認めた場合、用量を2～4錠、1日3～4回に増量する。 小児： 体重25～35kg：1錠を1日2回 体重35～50kg：1錠を1日2～3回</p> <p>本剤素錠により消化器系副作用を生じた患者には、本剤EN錠を投与するか、用量を減量して投与すること。</p> <p><u>関節リウマチ</u></p> <p>1. <u>成人</u> <u>遅延放出錠2錠を1日2回。</u> <u>治療の開始時には、次のとおり1日の用量を増量することが推奨される。</u></p>
--	--	--	--

			第1週	第2週	第3週	第4週以降
朝				遅延放出錠 1錠	遅延放出錠 1錠	遅延放出錠 2錠
夕			遅延放出錠 1錠	遅延放出錠 1錠	遅延放出錠 2錠	遅延放出錠 2錠
			<p>2ヵ月間の治療後、効果が認められなかった場合、用量を1日あたり3gに増量してもよい。一部の患者では1日1.5gの用量で良好な結果が得られる場合がある。</p> <p>一般的に、治療開始後1~2ヵ月で臨床的な効果が現われる。本剤EN錠の治療効果が明らかになるまで、鎮痛剤又は抗炎症剤、あるいは、その両方を併用した治療を推奨する。本剤EN錠は長期治療に有効であり、忍容性に優れている。</p> <p>2.小児： 若年性関節リウマチについては、有効性／安全性が確立されていないため、本剤の投与は推奨されない。</p>			
備考						
豪国	販売名（企業名）	① SALAZOPYRIN (Pfizer Australia Pty Ltd) ② PYRALIN EN (Pfizer Australia Pty Ltd)				
	効能・効果	<p>① 潰瘍性大腸炎及びクローン病：通常の支持療法及び食事療法による潰瘍性大腸炎治療の補助。潰瘍性大腸炎の重度で急性の発作の管理の場合、直腸用及び全身コルチコステロイド療法が sulfasalazine よりも臨床的に優れると思われるが、維持療法下の患者における再発回数の抑制には、sulfasalazineの方がコルチコステロイドよりも有効な場合がある。</p> <p>活動性クローン病、特に結腸障害を有する患者の治療。</p> <p>関節リウマチ：本剤のEN錠は、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）が無効な関節リウマチに適応される。</p> <p>② 潰瘍性大腸炎及びクローン病：通常の支持療法及び食事療法による潰瘍性大腸炎治療の補助。潰瘍性大腸炎の重度で急性の発作の管理の場合、直腸用及び全身コルチコステロイド療法が sulfasalazine よ</p>				

			<p>りも臨床的に優れると思われるが、維持療法下の患者における再発回数の抑制には、sulfasalazineの方がコルチコステロイドよりも有効な場合がある。</p> <p>活動性クローン病、特に結腸障害を有する患者の治療。</p> <p>関節リウマチ：本剤は、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）が無効な関節リウマチに適応される。</p>										
		<p>用法・用量</p>	<p>① 炎症性腸疾患</p> <p>経口 本剤又は本剤の EN 錠（腸溶性コーティング）は、24 時間にわたり均等に分割した用量でなるべく食後に服用し、夜から翌朝までの服用間隔は 8 時間を超えないこと。腸溶性コーティング錠は分割したり、粉碎したりしないこと。</p> <p>初期用量 成人：1～2 g を 1 日 4 回。</p> <p>小児：1 日 40～60 mg/kg を 3 回から 6 回に分割して投与。</p> <p>維持用量 成人：1 日 2 g を 4 回に分割して投与。</p> <p>小児：1 日 40 mg/kg を 4 回に分割して投与。この維持用量は、副作用によって禁忌とならない限り継続すること。</p> <p>本剤 EN 錠は、胃腸に生じる本剤への不耐性を最小限に抑えるために使用してもよい。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>経口 <u>本剤 EN 錠 2 錠を、1 日に 2 回又は 3 回、すなわち 1 日に 2～3 g 投与すること。腸溶性コーティング錠は分割したり、粉碎したりしないこと。治療を開始する成人の場合、1 日の用量を以下のスケジュールに従って増量するのが望ましい。</u></p> <table border="1" data-bbox="868 1933 1278 2042"> <thead> <tr> <th></th> <th>第 1 週</th> <th>第 2 週</th> <th>第 3 週</th> <th>第 4 週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>朝夕</td> <td>1 錠</td> <td>1 錠 1 錠</td> <td>1 錠 2 錠</td> <td>2 錠 2 錠*</td> </tr> </tbody> </table>		第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週	朝夕	1 錠	1 錠 1 錠	1 錠 2 錠	2 錠 2 錠*
	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週									
朝夕	1 錠	1 錠 1 錠	1 錠 2 錠	2 錠 2 錠*									

*最大で1日あたり3gまで

現在、小児の関節リウマチにおいて、本剤 EN錠による治療に関する推奨投与量は提示されていない。

② 炎症性腸疾患

経口

本剤（腸溶性コーティング）は、24時間
にわたり均等に分割した用量でなるべく
食後に服用し、夜から翌朝までの服用間
隔は8時間を超えないこと。腸溶性コー
ティング錠は分割したり、粉砕したりし
ないこと。

初期用量

成人：1～2gを1日4回。

小児：1日40～60 mg/kgを3回から6回
に分割して投与。

維持用量

成人：1日2gを4回に分割して投与。

小児：1日40 mg/kgを4回に分割して投
与。この維持用量は、副作用によって禁
忌とならない限り継続すること。

本剤は、胃腸に生じる本剤への不耐性を
最小限に抑えるために使用してもよい。

関節リウマチ

経口

本剤2錠を、1日に2回又は3回、すなわ
ち1日に2～3g投与すること。腸溶性コ
ーティング錠は分割したり、粉砕したり
しないこと。治療を開始する成人の場合、
1日の用量を以下のスケジュールに従っ
て増量するのが望ましい。

	第1週	第2週	第3週	第4週
朝		1錠	1錠	2錠
夕	1錠	1錠	2錠	2錠*

*最大で1日あたり3gまで

現在、小児の関節リウマチにおいて、本
剤による治療に関する推奨投与量は提示
されていない。

備考

注：1錠中のSASP含量は500mg

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 か国で要望内容は承認されているため、本項目は省略する。

[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
	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	
	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>

要望書記載事項からの追加なし

<海外における臨床試験等>

要望書記載事項からの追加なし

<日本における臨床試験等>

要望書記載事項からの追加なし

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

要望書記載事項からの追加なし

(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>

要望書記載事項からの追加なし

<日本における教科書等>

要望書記載事項からの追加なし

(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>

要望書記載事項からの追加なし

<日本におけるガイドライン等>

要望書記載事項からの追加なし

(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

初期臨床試験結果^{企業 1)}

初期臨床試験では、投与期間を 16 週間とし、SASP を 0.5 g/日から 3 g/日の間で、治療効果と安全性を考慮しながら医師の判断により増量を試み、至適用量を検討した結果、1～2 g/日と推定された(有効性評価 47 例、安全性評価 62 例)。試験期間中、62 例中 9 例(14.5%)で副作用が認められ、18 件認められた副作用の中では、消化器系症状が 12 件(66.7%)であった。いずれも投与 1～12 週後に発現し、0.5 g から認められたが、2 g 以上の高用量においても発現率の増加は認められず、本剤投与中止により速やかに消失した。

(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>

該当無し

<要望用法・用量について>

RA 治療における DMARDs の使用に関し、従来は NSAIDs の効果が十分でない場合にのみ DMARDs を段階的に積み重ねていくというピラミッド療法が主流であったが、現在は早期からの導入 (RA の診断より 3 ヶ月以内) が勧められていることから^{要望 4)}、現在の用法・用量における「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」の記載を削除することが妥当と考える。また、要望の用法・用量は、欧米等 6 カ国の用法・用量に共通の漸増パターンが明記されていないが、現在の用法・用量及び RA の治療環境を考慮すると妥当であり、かつ、最高用量 1 日 2 g も蓄積された公知情報に基づき妥当であると考え。なお、用法をより明確にするため、要望の用法・用量に「投与量として」の文言を補った (二重下線部)、以下の記載が妥当であると考え。

用法・用量

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 日投与量として 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>

要望書の記載内容は妥当であると考え。SASP の適応症は、米国、英国及び豪国では「NSAIDs の効果不十分な RA」、加国では「適切な第一選択の通常療法による活動性 RA の治療が無効であった場合」となっているが、ACR 及び EULAR の Recommendation^{要望 1)}、^{要望 2)}ならびに日本の「EBM に基づく治療ガイドライン (2004 年、厚生労働省研究班)」^{要望 4)}において、SASP を含めた早期からの DMARDs 導入が推奨されている。したがって、SASP は、NSAIDs や第一選択の通常療法が効果不十分な場合に限らず、早期 RA を中心により広範な RA 患者における治療の選択肢の 1 つとなり得ることが期待されることから、公知申請に基づく早期の用法・用量の変更が妥当と考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

無し

5. 備考

<その他>

公知申請が妥当と考える。

6. 参考文献一覧

要望 1) Saag KG, Teng GG, Patkar NM, 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;59:762-84.

要望 2) Combe B, Landewe R, Lukas C, 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). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.

要望 3) 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;31:327-45.

要望 4) EBM に基づく治療ガイドライン (2004 年、厚生労働省研究班)

企業 1) 御巫清允他. 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) の初期臨床試験. *基礎と臨床* 1991;25:1725-38.

本企業見解中では、要望書記載事項からの追加がないことを理由に、記載を省略している部分がある。以下の文献は、要望書中に引用されているが、本企業見解中では記載されていないため、参考として示す。

要望 5) 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.

要望 6) Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 1999;353:259-66.

要望 7) Dougados M, Combe B, Cantagrel A, 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.

要望 8) 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;35:663-70.

要望 9) 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;73:485-9.

要望 10) 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;27:10-5.

要望 11) 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;75:2978-82.

要望 12) Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, et al. Sulfasalazine for treating rheumatoid arthritis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 2. Art. No.: CD000958.

要望 13) Jones G, Halbert J, Crotty M, et al. The effect of treatment on progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology* 2003;42:6-13.

要望 14) 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;21:377-89.