2026年4月改訂（第17版）　　日本標準商品分類番号：87399

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

免疫調整剤

プラケニル®錠200mg

Plaquenil®200mg Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	毒薬 処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中にヒドロキシクロロキン硫酸塩200 mg含有
一般名	和名：ヒドロキシクロロキン硫酸塩（JAN） 洋名：Hydroxychloroquine Sulfate（JAN）
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015年7月　3日 薬価基準収載年月日：2015年8月31日 販売開始年月日　　：2015年9月　7日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：サノフィ株式会社 発売元：旭化成セラピューティクス株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	旭化成セラピューティクス株式会社　くすり相談窓口 TEL：0120-114-936　FAX：03-6699-3697 受付時間：9:00～17:45　（土日祝、休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://akp-pharma-digital.com

本IFは2026年4月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，ＩＦと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け，ＩＦ記載様式，ＩＦ記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

ＩＦ記載要領 2008 以降，ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「ＩＦ記載要領 2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたＩＦは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

ＩＦの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは，ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが，ＩＦの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，ＩＦの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，ＩＦが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，ＩＦの使用にあたっては，最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ．５．臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．ＩＦは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　次

Ⅰ．概要に関する項目…… 1
1．開発の経緯…… 1
2．製品の治療学的特性…… 1
3．製品の製剤学的特性…… 2
4．適正使用に関して周知すべき特性…… 2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項…… 2
6．ＲＭＰの概要…… 2

Ⅱ．名称に関する項目…… 3
1．販売名…… 3
2．一般名…… 3
3．構造式又は示性式…… 3
4．分子式及び分子量…… 3
5．化学名（命名法）又は本質…… 3
6．慣用名、別名、略号、記号番号…… 3

Ⅲ．有効成分に関する項目…… 4
1．物理化学的性質…… 4
2．有効成分の各種条件下における安定性…… 4
3．有効成分の確認試験法、定量法…… 4

Ⅳ．製剤に関する項目…… 5
1．剤形…… 5
2．製剤の組成…… 5
3．添付溶解液の組成及び容量…… 5
4．力価…… 6
5．混入する可能性のある夾雑物…… 6
6．製剤の各種条件下における安定性…… 6
7．調製法及び溶解後の安定性…… 6
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）…… 6
9．溶出性…… 6
10．容器・包装…… 6
11．別途提供される資材類…… 7
12．その他…… 7

Ⅴ．治療に関する項目…… 8
1．効能又は効果…… 8
2．効能又は効果に関連する注意…… 8
3．用法及び用量…… 8
4．用法及び用量に関連する注意…… 9
5．臨床成績…… 10

Ⅵ．薬効薬理に関する項目…… 20
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群… 20
2．薬理作用…… 20

Ⅶ．薬物動態に関する項目…… 28
1．血中濃度の推移…… 28
2．薬物速度論的パラメータ…… 31
3．母集団（ポピュレーション）解析…… 31
4．吸収…… 32
5．分布…… 32
6．代謝…… 34
7．排泄…… 35
8．トランスポーターに関する情報…… 36
9．透析等による除去率…… 37
10．特定の背景を有する患者…… 37
11．その他…… 37

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目… 38
1．警告内容とその理由…… 38
2．禁忌内容とその理由…… 38
3．効能又は効果に関連する注意とその理由… 39
4．用法及び用量に関連する注意とその理由… 39
5．重要な基本的注意とその理由…… 39
6．特定の背景を有する患者に関する注意…… 41
7．相互作用…… 44
8．副作用…… 46
9．臨床検査結果に及ぼす影響…… 50
10．過量投与…… 50
11．適用上の注意…… 50
12．その他の注意…… 51

Ⅸ．非臨床試験に関する項目…… 52
1．薬理試験…… 52
2．毒性試験…… 55

Ⅹ．管理的事項に関する項目…… 68
1．規制区分…… 68
2．有効期間…… 68
3．包装状態での貯法…… 68
4．取扱い上の注意…… 68
5．患者向け資材…… 68
6．同一成分・同効薬…… 68
7．国際誕生年月日…… 68
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日…… 69
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容…… 69
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…… 69
11．再審査期間…… 69
12．投薬期間制限に関する情報…… 69
13．各種コード…… 69
14．保険給付上の注意…… 69

ⅩⅠ．文献…… 70
1．引用文献…… 70
2．その他の参考文献…… 72

ⅩⅡ．参考資料…… 73
1．主な外国での発売状況…… 73
2．海外における臨床支援情報…… 76

ⅩⅢ．備考…… 78
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報…… 78
2．その他の関連資料…… 78

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヒドロキシクロロキン硫酸塩（Hydroxychloroquine Sulfate：HCQ）は、抗炎症作用、免疫調節作用、抗マラリア作用等多岐にわたる作用を有する薬剤である。

本剤の開発は 1950 年代と古く、1955 年 4 月米国での Winthrop-Stearns 社（現 Sanofi 社）の承認取得をはじめとして、現在、欧州諸国を含む 70 ヵ国以上で承認されている。各国においては、承認申請のための臨床試験は実施されておらず、現在求められているような規制要件に適合した臨床試験及び非臨床試験に関するデータはほとんど存在しない。しかしながら、これまでに臨床使用に関する経験は豊富にあり、諸外国での承認申請に際しては、公表された論文のデータなどに基づいた承認申請が行われ、承認されている。

HCQ はクロロキン（chloroquine：CQ）とともに、皮膚エリテマトーデス（cutaneous lupus erythematosus：CLE）及び全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus：SLE）の治療ガイドラインで推奨されている[1~4]。しかし、本邦では、過去に CQ で高用量の服用など適切でない使用によるクロロキン網膜症問題が起きて以降、CQ は使用されなくなるとともに HCQ も国内での開発は行われてこなかった。

2010 年に医療上の必要性の高い未承認薬として厚生労働省より本剤の開発要請を受け、2012 年 3 月より活動性皮膚病変を有する CLE と診断された日本人患者（SLE 合併患者を含む）を対象に世界で初となる臨床開発試験を国内で実施した。

本邦における本剤の国内第Ⅲ相臨床試験の結果、並びに国内外の本剤の臨床薬物動態、用法・用量、有効性及び安全性を検討した公表論文のデータなども踏まえ承認申請を行い、2015 年 7 月に製造販売承認を取得した。その後、使用成績調査を実施し、2023 年 9 月に再審査申請を行った結果、2025 年 3 月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

・プラケニル[一般名：ヒドロキシクロロキン硫酸塩（Hydroxychloroquine Sulfate）]は現在欧米諸国を含む 70 ヵ国以上で承認されている。

（「Ⅻ．1．主な外国での発売状況」参照）

・本剤は皮膚エリテマトーデス（CLE）及び全身性エリテマトーデス（SLE）の治療ガイドラインで推奨されている。

（「Ⅰ．1．開発の経緯」参照）

・国内第Ⅲ相臨床試験において、日本人患者での本剤の CLE 及び SLE に対する有効性が示された。

（「Ⅴ．5．(4)1)有効性検証試験」参照）

✓ ステロイド剤併用／非併用下で活動性皮膚病変を有する CLASI 活動性スコアが 4 点以上の CLE 患者（SLE 合併の有無を問わない）において、エリテマトーデスの皮膚病変に対する有効性が示された。

✓ SLE を合併する CLE 患者において、SLE の一般全身症状及び筋骨格系症状に対する有効性が示された。

✓ エリテマトーデスの皮膚病変及びSLEの一般全身症状及び筋骨格系症状に対する長期有効性が示された。

・本剤には網膜症等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、投与前並びに投与中の定期的な眼科検査が必要となる。

✓ １日平均投与量として6.5 mg/kg（理想体重）を超えると網膜障害を含む眼障害の発現リスクが高くなることが報告されていることから、用法及び用量を遵守すること。（「Ⅴ．3．用法及び用量」参照）

・重大な副作用として、眼障害（網膜症、黄斑症、黄斑変性）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、紅皮症（剥脱性皮膚炎）、薬剤性過敏症症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、急性熱性好中球性皮膚症（Sweet症候群）、骨髄抑制（血小板減少症、無顆粒球症、白血球減少症、再生不良性貧血）、心筋症、ミオパチー、ニューロミオパチー、低血糖、QT延長、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）、肝機能障害が報告されている。（「Ⅷ．8．(1)重大な副作用と初期症状」参照）

3. 製品の製剤学的特性

プラケニル錠200mgは、白色の変形楕円フィルムコーティング錠である。（「Ⅳ．1．剤形」参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
ＲＭＰ	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

6. ＲＭＰの概要

該当しない。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名
プラケニル錠 200mg

(2) 洋名
Plaquenil 200mg Tablets

(3) 名称の由来
特になし

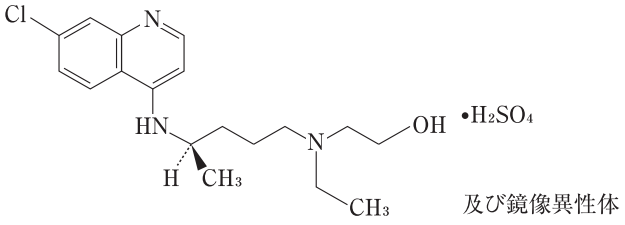
2. 一般名

(1) 和名（命名法）
ヒドロキシクロロキン硫酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）
Hydroxychloroquine Sulfate（JAN）

(3) ステム（ｓｔｅｍ）
抗マラリア剤：-quine

3. 構造式又は示性式
構造式：



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量
分子式：$C_{18}H_{26}ClN_3O \cdot H_2SO_4$
分子量：433.95

5. 化学名（命名法）又は本質
2-[{(4*RS*)-4-[(7-Chloroquinolin-4-yl)amino]pentyl}(ethyl)amino]ethanol monosulfate（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
開発コード：Z0188

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、クロロホルム、エタノール又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 240℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

ラセミ体であり、旋光性はない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 安定性試験成績

表Ⅲ－1. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25±2℃/60±5%RH	60 ヵ月	二重のポリエチレン袋に入れ、さらにファイバードラムに入れた状態で保存。	60 ヵ月まで規格内
加速試験		40±2℃/75±5%RH	6 ヵ月		6 ヵ月まで規格内
苛酷試験	温度	80℃	1 ヵ月（30 日）	ガラス容器（解放）	1 ヵ月まで規格内
	温湿度	80℃/80%RH			
	光	765 W・h/m^2	7 日間	ガラス又はプラスチックの皿に透明カバー	不純物の総量が増加した

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：定性反応、赤外吸収スペクトル測定法及び液体クロマトグラフィーにより確認する。

定量法：液体クロマトグラフィーにより定量する。

Ⅳ. 製剤に関する項目

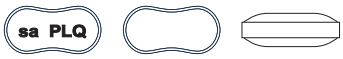
1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

表Ⅳ－1. 剤形の区別、外観

販売名	外形	色・剤形	大きさ (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)
プラケニル錠 200mg		白色・フィルムコーティング錠	長径 12.9 短径 6.2	4.4	312.0

(3) 識別コード

sa PLQ

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	1 錠中　ヒドロキシクロロキン硫酸塩 200 mg
添加剤	リン酸水素カルシウム水和物、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400、酸化チタン、ポリソルベート 80、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない。

(3) 熱量

該当しない。

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない。

4. 力価

該当しない。

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の不純物がわずかに混入する可能性がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

表Ⅳ－2. 製剤の安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25±2℃/60±5%RH	36 ヵ月	PTP 包装*	36 ヵ月まで規格内
加速試験		40±2℃/75±5%RH	6 ヵ月	PTP 包装*	6 ヵ月まで規格内
苛酷試験	温度	50±2℃	3 ヵ月	無包装 （ガラスシャーレ）	3 ヵ月まで規格内
	光	D65 ランプ、120 万 lx・hr 及び 200 W・hr/m² 以上		無包装 （ガラスシャーレ）	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験、溶出性、定量等
＊：PVC/Alu（ポリ塩化ビニルフィルム／アルミニウム箔）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない。

9. 溶出性

日局一般試験法（パドル法）により試験を行うとき、これに適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない。

(2) 包装

84 錠［14 錠（PTP）×6］

(3) 予備容量

該当しない。

(4) 容器の材質

〔PTP 包装〕

PTP：（片面）ポリ塩化ビニルフィルム
（片面）アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない。

12. その他

特になし。

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈皮膚エリテマトーデス〉

5.1 限局的な皮膚症状のみを有する皮膚エリテマトーデス患者に対して、本剤は、ステロイド等の外用剤が効果不十分な場合又は外用剤の使用が適切でない皮膚状態にある場合に投与を考慮すること。

〈全身性エリテマトーデス〉

5.2 全身性エリテマトーデス患者に対して、本剤は、皮膚症状、倦怠感等の全身症状、筋骨格系症状等がある場合に投与を考慮すること。

＜解説＞

5.1 限局的な皮膚症状のみを有する皮膚エリテマトーデスの患者に対して、国内での本剤の適用については米国皮膚科学会誌に掲載されている治療アルゴリズム[3]に準じた使用方法を示している。すなわち、皮膚症状以外の症状がなく皮膚症状も限局的である患者において、本剤による治療が適用となるのは、ステロイド等の外用剤で効果が不十分な場合、あるいは皮膚の状態が外用剤の使用に適していない場合となることから設定した。

5.2 全身性エリテマトーデスの患者に対しても、国内での本剤の適用については海外での治療方針[2,5,6]に準じた治療が行われることとされている。このことから、全身性エリテマトーデスの患者について、本剤の適用となるのは、皮膚症状、倦怠感等の全身症状、筋骨格系症状等がある場合となることから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として 200 mg 又は 400 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

ただし、1 日の投与量はブローカ式桂変法により求められる以下の理想体重に基づく用量とする。

女性患者の理想体重（kg）＝（身長（cm）－100）×0.85

男性患者の理想体重（kg）＝（身長（cm）－100）×0.9

1. 理想体重が 31 kg 以上 46 kg 未満の場合、1 日 1 回 1 錠（200 mg）を経口投与する。
2. 理想体重が 46 kg 以上 62 kg 未満の場合、1 日 1 回 1 錠（200 mg）と 1 日 1 回 2 錠（400 mg）を 1 日おきに経口投与する。
3. 理想体重が 62 kg 以上の場合、1 日 1 回 2 錠（400 mg）を経口投与する。

通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として 200 mg 又は 400 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。
ただし、1 日の投与量はブローカ式桂変法により求められる以下の理想体重に基づく用量とする。
女性患者の理想体重（kg）＝（身長（cm）−100）×0.85
男性患者の理想体重（kg）＝（身長（cm）−100）×0.9

- 理想体重が 31 kg 以上 46 kg 未満の場合、1 日 1 回 1 錠（200 mg）を経口投与する。
- 理想体重が 46 kg 以上 62 kg 未満の場合、1 日 1 回 1 錠（200 mg）と 1 日 1 回 2 錠（400 mg）を 1 日おきに経口投与する。
- 理想体重が 62 kg 以上の場合、1 日 1 回 2 錠（400 mg）を経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

網膜障害の発現リスクが低い投与量として、6.5 mg/kg/日（理想体重）を超えない用量（200〜400 mg/日）が国際的な推奨用量とされている。本剤は国内第Ⅲ相試験（EFC12368 試験）の結果に基づき設定した。（「Ⅴ．5. (4)1)有効性検証試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与後の脂肪組織中濃度は低いことから、実体重に基づき本剤を投与した場合、特に肥満患者では過量投与となり、網膜障害等の副作用発現リスクが高まる可能性があるため、実体重ではなく、身長に基づき算出される理想体重（下表）に基づき投与量を決定すること。［1.2、8.1、11.1.1 参照］

身長（理想体重）と 1 回投与量の関係
女性患者の場合

身長 （理想体重）	1 回投与量
136 cm 以上 154 cm 未満 （理想体重 31 kg 以上 46 kg 未満）	1 錠（200 mg）
154 cm 以上 173 cm 未満 （理想体重 46 kg 以上 62 kg 未満）	1 錠（200 mg）と 2 錠（400 mg）を 1 日おき
173 cm 以上 （理想体重 62 kg 以上）	2 錠（400 mg）

男性患者の場合

身長 （理想体重）	1 回投与量
134 cm 以上 151 cm 未満 （理想体重 31 kg 以上 46 kg 未満）	1 錠（200 mg）
151 cm 以上 169 cm 未満 （理想体重 46 kg 以上 62 kg 未満）	1 錠（200 mg）と 2 錠（400 mg）を 1 日おき
169 cm 以上 （理想体重 62 kg 以上）	2 錠（400 mg）

7.2 本剤には網膜障害を含む眼障害の発現リスクがあり、1 日平均投与量として 6.5 mg/kg（理想体重）を超えると網膜障害を含む眼障害の発現リスクが高くなることが報告されていることから、用法及び用量を遵守すること。［1.2、11.1.1 参照］

＜解説＞

7.1 本剤の投与量は国際的にも実体重ではなく、理想体重に基づき設定されている。理想体重は身長に基づき算出されることから、身長に基づく投与量情報について記載した。

7.2 本剤による網膜症の発症リスクは 1 日の推奨用量（6.5 mg/kg（理想体重））を超えると高くなると報告されていることから、1 日あたり 6.5 mg/kg（理想体重）を超えて投与することは避けること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表Ⅴ－1. 臨床試験一覧

試験の phase （試験番号）	デザイン	対象患者	試験目的	投与量 投与方法・期間 被験者数
国内第Ⅲ相 （EFC12368）	多施設共同、ランダム化、二重盲検、ベースライン対照試験	活動性皮膚病変を有する CLE 患者 （SLE の合併の有無を問わない）	有効性 安全性	被験薬：HCQ（ヒドロキシクロロキン硫酸塩）200 mg 錠（77 例） 参照薬：プラセボ錠（26 例） 投与量及び投与方法： HCQ 200～400 mg（6.5 mg/kg を超えない）又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 投与期間： HCQ 又はプラセボを 16 週間投与、その後 HCQ を 36 週間投与（合計 52 週間）
			有効性 安全性	（55 週まで）
			薬物動態	治験薬投与後 36～48 週に 3 時点の血液試料採取

注 1）本剤の承認されている効能・効果：皮膚エリテマトーデス（CLE）、全身性エリテマトーデス（SLE）
注 2）本剤の承認されている用法・用量：通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として 200 mg 又は 400 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する（理想体重に基づく 1 日平均投与量として 6.5 mg/kg を超えない）。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし。

(4) 検証的試験

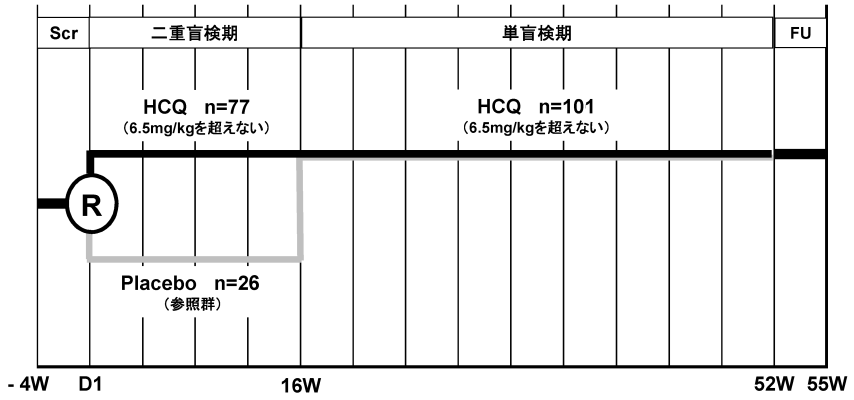
1) 有効性検証試験

比較試験

活動性皮膚病変を有する皮膚エリテマトーデス及び全身性エリテマトーデス患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（EFC12368 試験）[7, 8]

皮膚エリテマトーデス（CLE）と診断された日本人患者（全身性エリテマトーデス［SLE］患者を含む）に対して、ヒドロキシクロロキン硫酸塩（HCQ）として 200～400 mg（理想体重において 6.5 mg/kg を超えない）を 1 日 1 回経口投与し、有効性及び安全性を評価した。ランダム化された被験者 103 例（HCQ/HCQ 群 77 例、Placebo/HCQ 群 26 例）のうち、除外基準への抵触などで治験薬投与後に適切な有効性データを有しない 7 例（HCQ/HCQ 群 5 例、Placebo/HCQ 群 2 例）を除いた 96 例（HCQ/HCQ 群 72 例、Placebo/HCQ 群 24 例）を有効性の解析対象（最大の解析対象集団［FAS］）とした。また、ランダム化された全ての被験者 103 例（HCQ/HCQ 群 77 例、Placebo/HCQ 群 26 例）を安全性の解析対象とした。以下に試験デザインを示す。

有効性の主要評価項目は、ベースライン時と治験薬投与後 16 週時点での CLASI 活動性スコアの変化量とした。



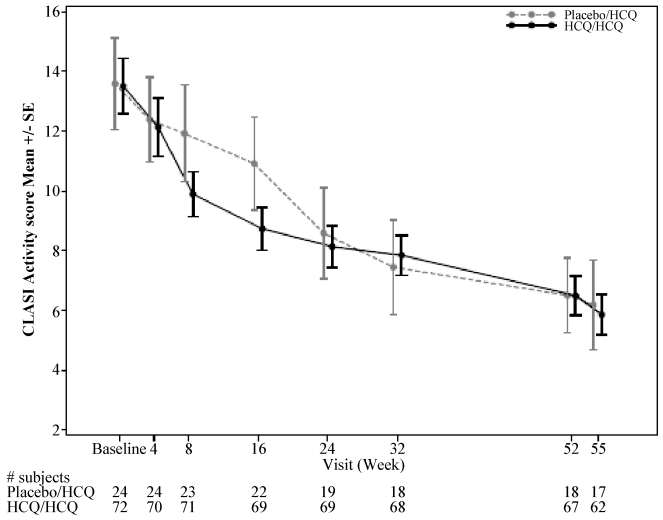
R：ランダム化
D：日、W：週
Scr：スクリーニング期、FU：後観察期

図Ⅴ－1. EFC12368 試験のデザイン

エリテマトーデス患者の活動性皮膚病変に対する有効性

a) 主要評価項目である「ベースライン時と治験薬投与後 16 週時点での CLASI 活動性スコアの変化」について、ヒドロキシクロロキン（HCQ）群での CLASI 活動性スコア（平均値±標準偏差）は、ベースラインで 13.5±8.0、治験薬投

与後 16 週時点で 8.9±6.0 であり、ベースラインからの変化量は-4.6±6.4 で統計学的に有意な減少が示された（p<0.0001、対応のある t 検定）。参照群に設定した Placebo 群のベースラインから治験薬投与後 16 週時点での変化量は-3.2±4.5 で統計学的に有意な減少がみられたが（p=0.0021、対応のある t 検定）、HCQ 群よりも小さかった。また、HCQ/HCQ 群では、治験薬投与後 16 週以降も 52 週まで減少傾向を示した（52 週時点のベースラインからの変化量の平均値：-6.9）。



図Ⅴ－2. CLASI 活動性スコアの経時推移—FAS（EFC12368 試験）

表Ⅴ－2. 投与 16 週後における CLASI 活動性スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

	本剤群 (n=72)	プラセボ群 (n=24)
ベースライン	13.5±8.0	13.6±7.5
投与 16 週後	8.9±6.0	10.4±7.3
ベースラインからの変化量 ［95%信頼区間］	－4.6±6.4 ［－6.1, －3.1］	－3.2±4.5 ［－5.1, －1.3］
プラセボ群との差 ［95%信頼区間］	－1.6※ ［－4.29, 1.11］	

平均値±標準偏差
※本試験では本剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない。

b) 皮膚病変評価委員による写真中央判定※について、HCQ 群の治験薬投与後 16 週時点での「改善」以上の被験者の割合は 59.4%（41/69 例）、32 週時点で 58.8%（40/68 例）、52 週時点で 62.7%（42/67 例）であった。
※CLASI 活動性スコアの評価に採用された全身の全ての皮膚病変の写真を判定

c) 皮膚病変に関する患者の Global assessment について、HCQ 群の治験薬投与後 16 週時点での「改善」以上の被験者の割合は 21.4%（15/70 例）、32 週時点で 38.2%、52 週時点で 52.2%あり、治験薬投与後 16 週時点で「少し改善」以上の被験者の割合は 72.9%（51/70 例）、32 週時点で 75.0%、52 週時点で 85.1%であった。

d) 皮膚疾患に特異的な QOL 評価尺度である Skindex29 について、HCQ 群の治験薬投与後 16 週時点での「感情（Emotions)」、「症状（Symptoms)」、「機能（Functioning)」及び「総合（Total)」スコアのベースラインからの変化量の平均値は、それぞれ、−10.18、−6.88、−5.51 及び−7.43 であり、すべてのカテゴリーでベースライン時に比べて有意に減少した（p<0.0001、p=0.0020、p=0.0023 及び p<0.0001、対応のある t 検定)。また、治験薬投与後 16 週以降もすべてのスコアが減少傾向を示した。

e) 皮膚病変の中央判定、皮膚病変に関する患者の Global assessment 及び Skindex29 の結果を総合的に勘案した皮膚病変に関する医師の Global assessment について、HCQ 群の治験薬投与後 16 週時点での「改善」以上の被験者の割合は 51.4%（36/70 例）であり、「少し改善」以上の被験者の割合は 78.6%（55/70 例）であった。また、「改善」以上の割合は 32 週時点で 64.7%（44/68 例)、52 週時点で 64.2%（43/67 例）であった。

f) 上記 b）,c）,d）,e）の副次評価項目について、参照群に設定した Placebo 群での皮膚病変評価医師による中央判定、皮膚病変に関する患者の Global assessment 及び皮膚病変に関する医師の Global assessment の治験薬投与後 16 週時点での「改善」以上の被験者の割合は、それぞれ、30.4%、13.0%及び 8.7%、皮膚病変に関する患者の Global assessment 及び皮膚病変に関する医師の Global assessment での、「少し改善」以上の被験者の割合は、それぞれ 47.8%及び 56.5%であり、点推定値の比較であるが一貫して HCQ 群を下回った。また、Skindex29 において、「感情（Emotions)」、「症状（Symptoms)」、「機能（Functioning)」及び「総合（Total)」スコアのベースラインからの変化量の平均値は、それぞれ、−5.76、−4.35、−3.02 及び−4.30 であり、HCQ 群を下回った。

SLE の全身症状及び筋骨格系症状に対する有効性

g) HCQ 群での RAPID3 合計スコアは、ベースラインで 7.14±4.37、投与後 16 週時点で 5.47±4.07、ベースラインからの変化量は−1.67±3.94 であった。投与前後の値を対応のある t 検定で比較した結果、RAPID3 合計スコアの統計学的に有意な減少が示された（p=0.0088)。また、「原疾患（SLE）による筋肉又は関節の痛み」及び「原疾患の患者による重症度」の両 VAS スコアでも、それぞれベースラインで 3.15±2.16、3.27±1.98 と治験薬投与後 16 週時点で 2.13±1.81、2.57±1.96、ベースラインからの変化量は−1.02±2.23、−0.70±2.01 であり、統計学的に有意な減少が示された（痛み、p=0.0048；重症度、p=0.0291)。両スコアとも投与後 16 週以降も減少傾向を示したが、治験薬最終投与後 3 週目において「原疾患（SLE）による筋肉又は関節の痛み」ではスコアの上昇が見られた。

表Ⅴ－3. 投与 16 週後の RAPID3 合計スコア、倦怠感 VAS スコア（FAS、LOCF）

	RAPID3 合計スコア		倦怠感 VAS スコア	
	本剤群（n=42）	プラセボ群（n=12）	本剤群（n=42）	プラセボ群（n=12）
ベースライン	7.14±4.37	7.93±5.30	4.07±2.24	4.63±2.59
投与 16 週後	5.47±4.07	8.11±6.88	2.96±2.31	3.92±3.27
ベースラインからの変化量	−1.67±3.94	0.18±4.51	−1.11±2.48	−0.71±3.14

平均値±標準偏差

h) HCQ 群での倦怠感 VAS スコアは、ベースラインで 4.07±2.24、投与後 16 週時点で 2.96±2.31、ベースラインからの変化量は-1.11±2.48 であった。投与前後の値を対応のある t 検定で比較した結果、倦怠感 VAS スコアの統計学的に有意な減少が示され（p=0.0060）、投与後 16 週以降も継続して減少傾向を示した。また、治験薬最終投与後 3 週目においてスコアのわずかな上昇が見られた。

i) HCQ 群でのベースラインと投与後 16 週時点での BILAG の症状群コンポーネントである「一般全身症状」及び「筋骨格系症状」のスコアを対応のある t 検定で比較した結果、両症状群コンポーネントでスコアの統計学的に有意な減少が示された（一般全身症状、p=0.0331；筋骨格系症状、p<0.0001）。

j) 皮膚病変以外の症状に関する医師の Global assessment について、HCQ 群での「改善」以上及び「少し改善」以上の被験者の割合は、投与後 16 週時点でそれぞれ 47.4%及び 68.4%であり、Placebo 群（36.4%及び 54.5%）を上回った。また、HCQ 群の 52 週時点では、それぞれ 58.3%及び 86.1%であった。

安全性

治験薬投与後 16 週までの二重盲検期に発現又は悪化した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）の発現率は、HCQ 群で 74.0%（57/77 例）、Placebo 群で 73.1%（19/26 例）、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率は、HCQ 群で 24.7%（19/77 例）、Placebo 群で 15.4%（4/26 例）であった。HCQ 群で Placebo 群に比べて発現率が 5%以上高かった TEAE は、下痢（HCQ 群 9.1%［7 例］、Placebo 群 3.8%［1 例］）及び蕁麻疹（HCQ 群 5.2%［4 例］、Placebo 群 0%［0 例］）であり、そのうち因果関係が否定できない発現率が 5%以上の TEAE は下痢（HCQ 群 7.8%［6 例］、Placebo 群 0%［0 例］）であった。

治験薬投与後 55 週までの全期間（二重盲検期、単盲検期、後観察期）の TEAE の発現率は、HCQ/HCQ 群で 97.4%（75/77 例）、Placebo/HCQ 群で 92.3%（24/26 例）、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率は、HCQ/HCQ 群で 32.5%（25/77 例）、Placebo/HCQ 群で 34.6%（9/26 例）であった。発現頻度が高かった TEAE（発現率 5%以上）は、HCQ/HCQ 群では、鼻咽頭炎、下痢、背部痛、気管支炎、頭痛、筋肉痛、爪囲炎、接触性皮膚炎、蕁麻疹、胃腸炎、嘔吐、発疹、靭帯捻挫、及び熱傷であり、Placebo/HCQ 群では鼻咽頭炎、頭痛、下痢、気管支炎、インフルエンザ、膀胱炎、咽頭炎、鼻炎、皮膚乳頭腫、角膜びらん、回転

性めまい、上気道の炎症、及び疲労であった。そのうち治験薬との因果関係が否定できないTEAE（発現率5%以上）は、HCQ/HCQ群及びPlacebo/HCQ群ともに下痢のみであった。治験薬投与後55週までの全期間に重篤なTEAEは、HCQ/HCQ群で10.4%（8/77例）、Placebo/HCQ群で11.5%（3/26例）に認められた。内訳は、HCQ/HCQ群で骨壊死が2例、蜂巣炎、肺炎球菌性髄膜炎、子宮平滑筋腫、回転性めまい、肝機能異常、及び薬疹が各1例、Placebo/HCQ群でウイルス性上気道感染が1例（二重盲検期）、スティーブンス・ジョンソン症候群及び骨壊死が各1例（単盲検期）であった。

治験薬投与後55週までの全期間に眼障害に関連するTEAEは、HCQ/HCQ群で14例（19件）、Placebo/HCQ群で4例（5件）に認められた。HCQ/HCQ群の眼乾燥、結膜炎、網脈絡膜萎縮及び硝子体浮遊物（各1例）については治験薬との因果関係が否定できないと判断されたが、治験薬投与を中止せずに眼乾燥、結膜炎、及び硝子体浮遊物は回復が確認されている。治験薬投与後32週時の検査で右眼周辺部に確認された網脈絡膜萎縮は、視覚機能への影響はみられておらず、眼科主治医は投与継続による経過観察と判断し、本治験での眼科所見に関する安全性評価委員会もこの判断を支持した。その後、治験薬投与後52週まで治験薬の投与が継続されたが事象の悪化は認められなかった。

また、本治験では死亡例は認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査（終了）

調査目的	全身性エリテマトーデス（SLE）もしくは皮膚エリテマトーデス（CLE）患者を対象に、実臨床下でのプラケニル錠200mgの安全性および有効性のデータを収集する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	新規に本剤を投与するSLEもしくはCLE患者
目標症例数	1,000例
調査期間	2016年3月23日から2021年6月17日
観察期間	【安全性】 ・眼障害以外の有害事象：投与開始から1年間 ・眼障害の有害事象：投与開始から3年間 【有効性】 ・本剤投与開始日から1年間

安全性解析対象症例数	1,142 例 調査票固定症例のうち、初回処方日以降に 1 回以上の来院があり、署名漏れを含む実施方法の逸脱、登録違反及び投薬関連の不備がなく安全性評価を実施した症例
有効性解析対象症例数	972 症例

【安全性】

＜副作用の発現状況＞

安全性解析対象症例 1,142 例中、副作用は 209 例（18.30%）に発現した。主な副作用（5 例以上）は、下痢 36 例（3.15%）、発疹 35 例（3.06%）、薬疹 24 例（2.10%）、悪心 9 例（0.79%）、視野欠損、肝機能異常、紅斑が各 6 例（0.53%）、頭痛、網膜変性、腹痛、そう痒症、蕁麻疹、中毒性皮疹が 5 例（0.44%）であった。重篤な副作用は、36 例（3.15%）に発現した。その内訳は、網膜変性及び中毒性皮疹各 5 例（0.44%）、多形紅斑 3 例（0.26%）、薬疹、白内障及び後天性色素性網膜症各 2 例（0.18%）、腎盂腎炎、敗血症、無顆粒球症、血小板減少症、食欲減退、緑内障、黄斑浮腫、視神経乳頭陥凹、後嚢部混濁、網膜色素上皮症、網膜症、網膜色素上皮剥離、黄斑線維症、高血圧緊急症、下痢、急性膵炎、嘔吐、紅斑、発疹、全身性エリテマトーデス皮疹、皮膚エリテマトーデス、ループス腎炎、体重減少が各 1 例（0.09%）であった。

これらの重篤な副作用の転帰は、網膜変性 2 例、後天性色素性網膜症、緑内障、黄斑線維症、網膜色素上皮剥離各 1 例が未回復、網膜色素上皮症、後天性色素性網膜症各 1 例が回復したが後遺症あり、網膜変性が 3 例、網膜症、ループス腎炎、白内障、視神経乳頭陥凹各 1 例が不明であり、それ以外はいずれも回復又は軽快であった。

＜眼障害（網膜症及び黄斑症を含む）に関する副作用＞

眼障害（網膜症及び黄斑症を含む）副作用は 30 例（2.63%）であった。うち重篤な症例は 16 例（1.40%）であった。2 例以上発現した眼障害は、白内障、視野検査異常、後天性色素性網膜症、網膜ドルーゼンが各 2 例、羞明 4 例、網膜変性 5 例、視野欠損 6 例であった。また、重篤な眼障害の症例の転帰は、回復が 1 例、軽快が 2 例、未回復が 6 例、不明が 5 例、回復したが後遺症ありが 2 例であった。

眼障害の副作用一覧

	合計								
安全性解析対象症例数	1142 例								
安全性検討事項	合計			重篤			非重篤		
	発現症例数	(発現割合)	発現件数	発現症例数	(発現割合)	発現件数	発現症例数	(発現割合)	発現件数
眼障害（網膜症及び黄斑症を含む）	30	(2.63%)	35	16	(1.40%)	18	14	(1.23%)	17
白内障	2	(0.18%)	3	2	(0.18%)	3	0	(0.00%)	0
ドライアイ	1	(0.09%)	1	0	(0.00%)	0	1	(0.09%)	1
緑内障	1	(0.09%)	1	1	(0.09%)	1	0	(0.00%)	0
黄斑浮腫	1	(0.09%)	1	1	(0.09%)	1	0	(0.00%)	0
視神経乳頭陥凹	1	(0.09%)	1	1	(0.09%)	1	0	(0.00%)	0
羞明	4	(0.35%)	4	0	(0.00%)	0	4	(0.35%)	4
後嚢部混濁	1	(0.09%)	1	1	(0.09%)	1	0	(0.00%)	0
網膜変性	5	(0.44%)	5	5	(0.44%)	5	0	(0.00%)	0
網膜色素上皮症	1	(0.09%)	1	1	(0.09%)	1	0	(0.00%)	0
網膜症	1	(0.09%)	1	1	(0.09%)	1	0	(0.00%)	0
視力低下	1	(0.09%)	1	0	(0.00%)	0	1	(0.09%)	1
視野欠損	6	(0.53%)	6	0	(0.00%)	0	6	(0.53%)	6
視野検査異常	2	(0.18%)	2	0	(0.00%)	0	2	(0.18%)	2
硝子体浮遊物	1	(0.09%)	1	0	(0.00%)	0	1	(0.09%)	1
網膜色素上皮剥離	1	(0.09%)	1	1	(0.09%)	1	0	(0.00%)	0
後天性色素性網膜症	2	(0.18%)	2	2	(0.18%)	2	0	(0.00%)	0
網膜ドルーゼン	2	(0.18%)	2	0	(0.00%)	0	2	(0.18%)	2
黄斑繊維症	1	(0.09%)	1	1	(0.09%)	1	0	(0.00%)	0

＜長期投与時の眼障害の発現状況＞

Kaplan-Meier 法に基づく対象期間中の初発の眼障害の副作用累積発現割合は、概ね一定であった（下記の表参照）。

眼障害（初発）の累積発現割合

観察期間	0 日	4 週	8 週	12 週	16 週	24 週	1 年	2 年	3 年	4 年	5 年
累積発現例数	0	1	3	4	5	6	13	21	26	28	28
累積発現例割合	0	0.1	0.3	0.4	0.5	0.6	1.3	2.4	3.1	3.8	3.8
観察症例数	1,136	1,080	1,030	1,015	994	968	891	733	606	215	1

＜眼障害の副作用発現に影響を与えると考えられる患者背景因子＞

眼障害の副作用発現割合に有意差が認められた患者背景因子はなかった。

【有効性】

有効性解析対象症例 972 例のうち、皮膚病変なし及び判定時期ごとに判定不能及び未記載であった症例を除外した 460 例について、CLE 及び SLE の皮膚病変における本剤投与開始時点からの全般改善度*（医師の評価・患者の印象）を評価した。また、有効性解析対象症例 972 例のうち判定時期ごとに判定不能及び未記載であった症例を除外した SLE872 例について、皮膚病変以外の臨床症状における本剤投与開始時点からの全般改善度（医師の評価*）及び Visual Analog Scale（VAS**）を評価した。有効性については本剤投与開始日から 1 年間を観察期間とした。

評価時点は本剤投与 16 週、52 週、最終評価時（本剤投与中止時も含む）とした。

＊：「著明改善」、「改善」、「少し改善」、「不変」、「少し悪化」、「悪化」、「著明悪化」の 7 段階評価し、「著明改善」及び「改善」を有効と判断

＊＊：倦怠感については「なし」（0 点）～「これ以上考えられないだるさ」（10 点）の範囲で、筋関節痛については「なし」（0 点）～「がまんのできない痛み」（10 点）の範囲で、程度に応じて 0.5 刻みで評価

＜ CLE 及び SLE の皮膚病変（医師の評価）＞

医師の評価による皮膚病変の有効割合は以下の通りであった。

		16 週	52 週	最終評価時
有効割合（例数）	SLE	41.2% (128/311 例)	49.1% (162/330 例)	47.3% (182/385 例)
	CLE	45.2% (28/62 例)	71.7% (38/53 例)	60.0% (45/75 例)
全体の有効率		41.8% (156/373 例)	52.2% (200/383 例)	49.3% (227/460 例)

ベースラインで皮膚症状がなかった SLE 症例 496 例のうち 296 例で全般改善度評価データ（判定不能を除く）が収集された。本剤投与後の皮膚症状は、著明悪化が 16 週、52 週、最終評価時点でも認められなかったが、悪化が 3 例（16 週 1 例、52 週 2 例、最終評価時 2 例：各評価時点で重複症例あり）、少し悪化が 1 例（52 週（最終評価時を含む）に認められた。

＜ CLE 及び SLE の皮膚病変（患者の印象）＞
患者の印象による皮膚病変の有効割合は以下の通りであった。

		16 週	52 週	最終評価時
有効割合（例数）	SLE	40.4% （126/312 例）	48.6% （160/329 例）	47.3% （182/385 例）
	CLE	44.3% （27/61 例）	67.9% （36/53 例）	56.0% （42/75 例）
全体の有効率		41.0% （153/373 例）	51.3% （196/382 例）	48.7% （224/460 例）

ベースラインで皮膚症状がなかった SLE 症例 496 例のうち 295 例で全般改善度評価データ（患者の印象）が収集された。本剤投与後の皮膚症状は、著明悪化が 16 週、52 週、最終評価時点でも認められなかったが、悪化が 3 例（16 週 1 例、52 週 1 例、最終評価時 2 例：各評価時点で重複症例あり）、少し悪化が 3 例（16 週 1 例、52 週 3 例、最終評価時 3 例：各評価時点で重複症例あり）に認められた。

＜ SLE の皮膚病変以外の臨床症状（医師の評価）＞
医師の評価による SLE の皮膚病変以外の臨床症状の有効割合は以下の通りであった。

	16 週	52 週	最終評価時
有効割合（例数）	33.3% （233/700 例）	40.0% （297/742 例）	37.8% （330/872 例）

＜ SLE の皮膚病変以外の臨床症状に関する VAS 評価（倦怠感、筋関節痛）＞
各時点の VAS 評価の結果は以下の通りであった。

	16 週		52 週		最終評価時 （本剤投与中止時含む）	
	投与前	16 週後	投与前	52 週後	投与前	最終評価時
倦怠感	3.11±2.74	2.13±2.36	3.12±2.77	1.79±2.13 （p<0.0001 vs. 投与前）	3.13±2.75	1.89±2.25 （p<0.0001 vs. 投与前）
筋関節痛	2.77±2.69	1.83±2.20	2.81±2.70	1.50±1.99 （p<0.0001 vs. 投与前）	2.76±2.70	1.56±2.09 （p<0.0001 vs. 投与前）

平均値±標準偏差

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない。

（7）その他

該当しない。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

クロロキン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

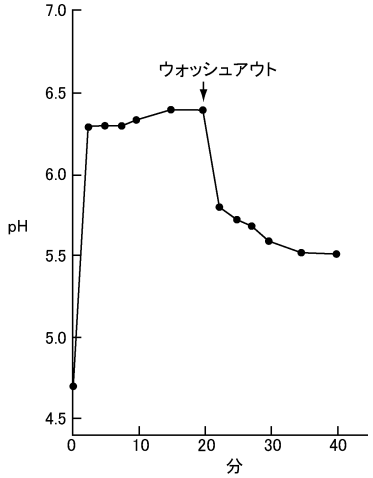
ヒドロキシクロロキン及びクロロキンの薬理作用として抗炎症作用、免疫調節作用、抗マラリア作用等が認められ、リソソーム内へ蓄積することが薬理作用が生じる主たるメカニズムと考えられている。ヒドロキシクロロキンの皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデスに対する薬効には、主にリソソーム内へのヒドロキシクロロキンの蓄積による pH の変化とリソソーム内の種々の機能の抑制、それに伴う抗原提示の阻害、サイトカイン産生と放出の抑制、トール様受容体を介する免疫反応抑制、アポトーシス誘導、アラキドン酸放出抑制等が寄与しているものと推察されるが、正確な作用機序は不明である。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* におけるリソソームへの蓄積と[9] リソソーム内の pH の変化[10]

ヒドロキシクロロキンは、pKa が約 8 及び 10 の二酸塩基化合物である。一般にこのような弱塩基性薬物は細胞質内の中性の pH では非イオン形で多く存在するため、脂質二重層を通過しリソソーム内へ移行する。リソソーム内は pH が低いため弱塩基性薬物はイオン化し、脂質二重層の透過性が低下するためリソソーム内に蓄積する。

マウス腹腔内マクロファージを単離してリソソーム内の pH を測定したところ 4.7～4.8 であったが、100 μmol/L 濃度のクロロキンに曝露したところ数分後にはリソソーム内の pH は約 6.3 まで上昇した。

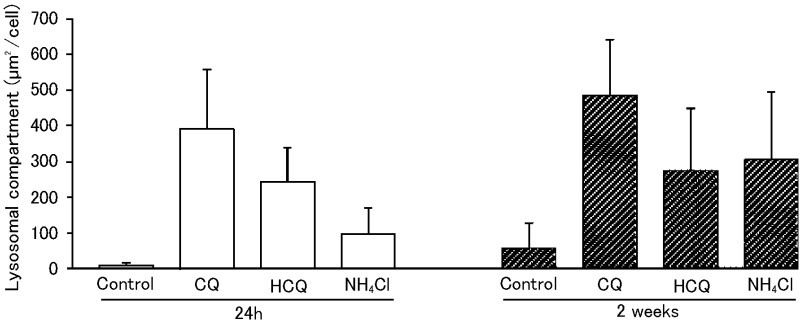


クロロキン濃度：100 μmol/L、20 分曝露後にウォッシュアウト

図Ⅵ－1．クロロキン曝露後のマクロファージリソソーム内 pH 変化

2) ***in vitro* における培養ウシ網膜色素上皮細胞リソソームへの作用比較（ヒドロキシクロロキン、クロロキン）**[11]

視細胞外節懸濁物存在下で培養した子牛の眼の網膜色素上皮細胞（RPE）に 20 μmol/L のヒドロキシクロロキン及びクロロキンを最長 2 週間曝露させ、リソソームの容量を画像解析した。ヒドロキシクロロキン、クロロキンがリソソーム内に入り、その機能が抑制されるとリソソーム内の視細胞外節の分解が抑制され、容量が増加するが、クロロキンと比べヒドロキシクロロキンはその作用が弱かった(図Ⅵ－2)。著者らはこの違いは構造上ヒドロキシクロロキンがクロロキンと比べて極性が強く、脂肪親和性が弱いことによるものであり、ヒドロキシクロロキンの眼毒性がクロロキンと比べて弱いこととも関連していると考察している。



HCQ：ヒドロキシクロロキン、CQ：クロロキン、24 時間及び 2 週間曝露（HCQ、CQ 濃度：20 μmol/L）、平均±標準偏差、Lysosomal compartment: 細胞あたりの LTR 標識されたリソソームの面積（μm²/細胞）、サンプルサイズ：50～317 細胞/群

図Ⅵ－2．培養ウシ網膜色素上皮細胞リソソームへの作用比較

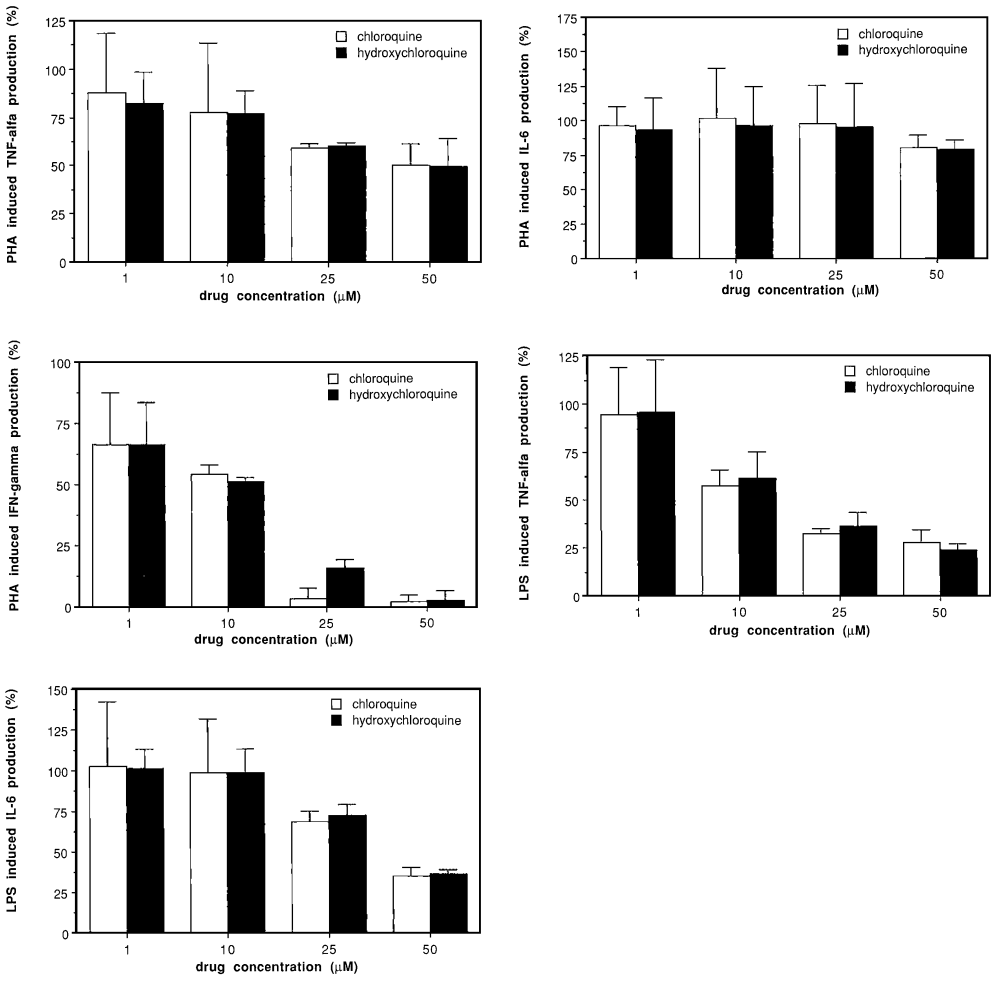
3) ***in vitro*：マウスマクロファージにおける抗原提示への影響（クロロキン）**[12]

クロロキン（0.1 mmol/L）により、マウスマクロファージのリステリア菌（*Listeria monocytogenes*）の取り込み（uptake と ingestion）は抑制されなかったが、取

り込み後の異化作用抑制（52%）及びT細胞への抗原提示抑制（57%）が認められた。

4）*in vitro*：ヒト末梢血単核細胞でのサイトカインへの作用（ヒドロキシクロロキン、クロロキン）[13]

ヒト末梢血単核細胞（PBMC）にリポ多糖体（LPS）あるいはフィトヘマグルチニン（PHA）を作用させた際のTNF-α、IL-6、IFN-γ細胞外放出に対するヒドロキシクロロキン及びクロロキン（1～50 μmol/L）の影響を調べた。クロロキン、ヒドロキシクロロキン共、同程度にPHA誘発TNF-α、IFN-γ放出、LPS誘発TNF-α、IL-6放出を抑制した。一方、PHA誘発IL-6放出は抑制しなかった。

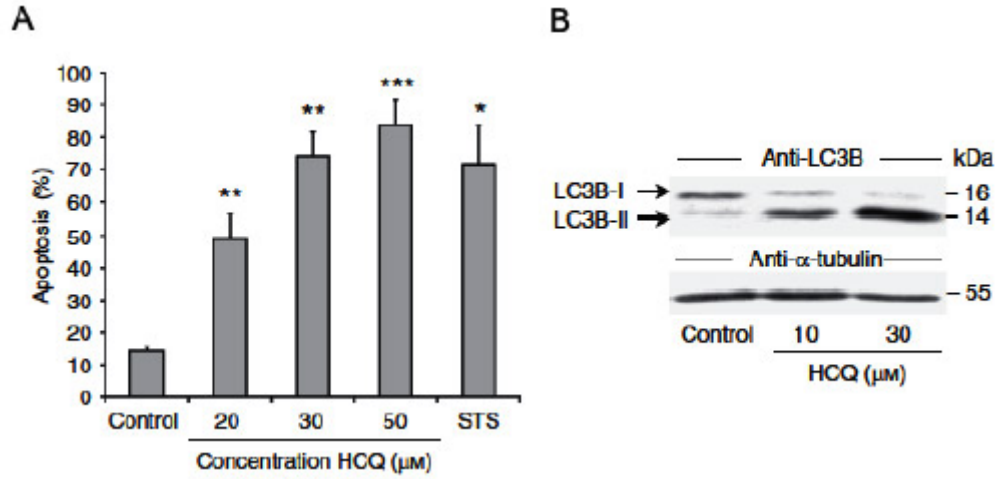


全て3回測定した平均±標準偏差

図Ⅵ－3. ヒト末梢血単核細胞免疫刺激後サイトカイン放出に対するヒドロキシクロロキンの作用

5) *in vitro*：ヒト皮膚線維芽細胞のオートファジー阻害によるアポトーシス誘導（ヒドロキシクロロキン）

培養ヒト皮膚線維芽細胞にヒドロキシクロロキンを作用させたところ、代謝活性抑制、増殖抑制（IC_{50}=～30 μmol/L）及びアポトーシス（図Ⅵ－4 A）が生じた。光学顕微鏡では細胞質の空胞増加、電子顕微鏡観察では細胞内器官を内包した食胞が認められたが、その空胞は免疫組織学的染色においてオートファゴソームマーカーの LC3B に陽性であった。ウェスタンブロッティングでは LC3B-Ⅱの増加が認められた（図Ⅵ－4 B）[14]。



A：アネキシン V 染色−FACS 解析、ヒドロキシクロロキン（HCQ）処理時間は 24 時間、STS：Staurosporine (0.5 μmol/L) 陽性対照、*p<0.01, **p<0.002, ***p<0.0001 (Student's t-test)
B：ウェスタンブロッティング。HCQ 処理時間は 16 時間。

図Ⅵ－4．ヒドロキシクロロキンによる培養ヒト皮膚線維芽細胞のアポトーシス誘導

このアポトーシスは、ヒドロキシクロロキンがオートファゴゾームのライソゾームによる分解過程を障害することによるオートファジー阻害の結果生じると考えられている[15]。

6) *in vivo*：MRL/lpr マウスにおけるループスエリテマトーデスに対する作用（ヒドロキシクロロキン）[16]

SLE モデルである MRL/lpr マウスに 3 ヵ月齢からヒドロキシクロロキンを 4 ヵ月間経口投与したところ、エリテマトーデス様皮膚症状が発生した匹数、死亡率、体重増加量はそれぞれ対照群で 6/13 匹、24%、4.6 g、4 mg/kg/日投与群で 3/11 匹、8%、8 g、40 mg/kg/日投与群で 2/11 匹、8%、5.1 g であり、ヒドロキシクロロキンによるエリテマトーデス様皮膚症状抑制作用が認められた。

7) *in vivo*：NZB/W F1 マウスにおける血管内皮保護作用（ヒドロキシクロロキン）[17]

12 週齢の SLE 好発 NZB/W F1 雌マウス（20 匹/群）にヒドロキシクロロキンを 3 mg/kg/日の用量で経口反復投与したところ、同系統未投与マウス（対照群）で

は 18 週齢から認められたアセチルコリン誘導内皮依存性血管拡張の低下発生時期を遅らせたのとともに、抗 dsDNA 抗体及びタンパク尿の発現時期も遅らせた。

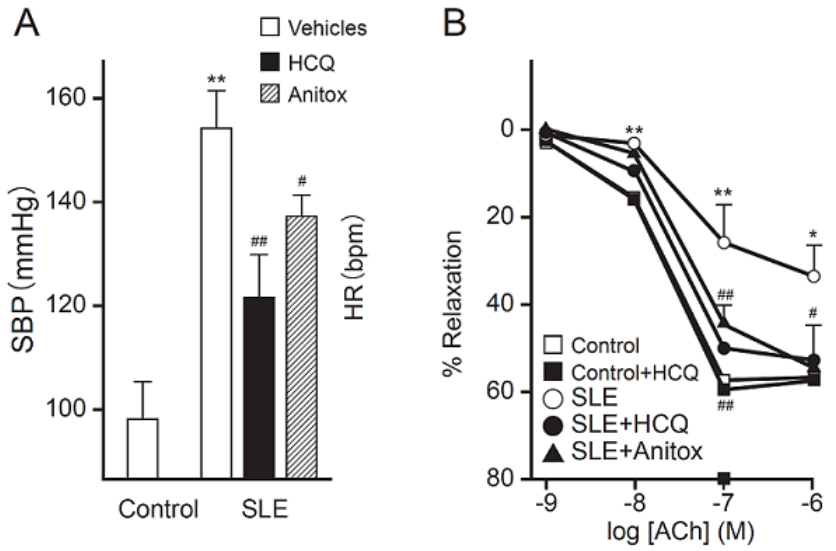
表Ⅵ－1. SLE 好発 NZB/W F1 雌マウスにおける血管内皮保護作用

Age (weeks)	18			24			30			42		
	Group A	Group B	Group C	Group A	Group B	Group C	Group A	Group B	Group C	Group A	Group B	Group C
Maximal vasodilation to Ach (%)	90±2	98±2	98±2	81±2	95±1	98±1	69±2	87±1	93±1	63±2	71±1	83±1
Inhibitory effect of L –NMMA on Ach (%)	42±1	*Not done*	52±3	30±2	*Not done*	54±3	10±1	*Not done*	44±1	7±4	*Not done*	35±2
Maximal vasodilation to SNP (%)	99±2	*Not done*	97±3	97±2	*Not done*	98±2	85±3	*Not done*	94±2	76±1	*Not done*	83±2

A: NZB/W F1 マウス(mSLE)未投与、B: NZB/W F1 マウス(mSLE)ヒドロキシクロロキン 3 mg/kg/日投与、C: C56BL/6J (mC)マウス未投与（各群 20 匹）
Not done: 測定せず、Ach: アセチルコリン、L-NMMA: NG-モノメチル-L-アルギニン（一酸化窒素合成阻害薬）、SNP: ニトロプルシドナトリウム

8) *in vivo*：NZB/W F1 マウスにおける血管内皮機能改善及び腎保護作用（ヒドロキシクロロキン）[18]

30 週齢の SLE 好発 NZB/W F1 雌マウスにヒドロキシクロロキンを 10 mg/kg/日の用量で 5 週間反復経口投与したところ収縮期血圧は低下し（図Ⅵ－5 A）、アセチルコリン誘導内皮依存性血管拡張の程度は溶媒投与対照群より増加した（図Ⅵ－5 B）。

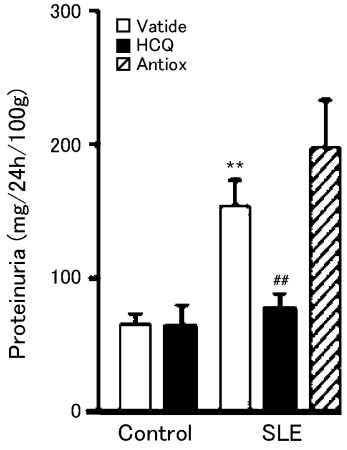


A：SBP：収縮期血圧、Anitox：抗酸化剤（陽性対照、tempol ＋ apocynin）、例数は対照（溶媒投与）n=17、SLE 溶媒投与 n=11、SLE ヒドロキシクロロキン投与 n=13、SLE Antiox 投与 n=7

B：アセチルコリン誘導内皮依存性血管拡張
平均±標準誤差、**p<0.01 及び *p<0.05 は対照（溶媒投与）群との比較、##p<0.01 及び #p<0.05 は SLE 溶媒投与群との比較

図Ⅵ－5．SLE 好発 NZB/W F1 雌マウスにおける血圧及び血管内皮機能への影響

さらに対照（溶媒投与）群と比べて腎糸球体病変及び尿細管病変も軽減し、尿中タンパク量も減少した（図Ⅵ－6）。なお、この試験においてはヒドロキシクロロキン投与による抗 ds-DNA（二本鎖 DNA）抗体量低下は認められなかった。

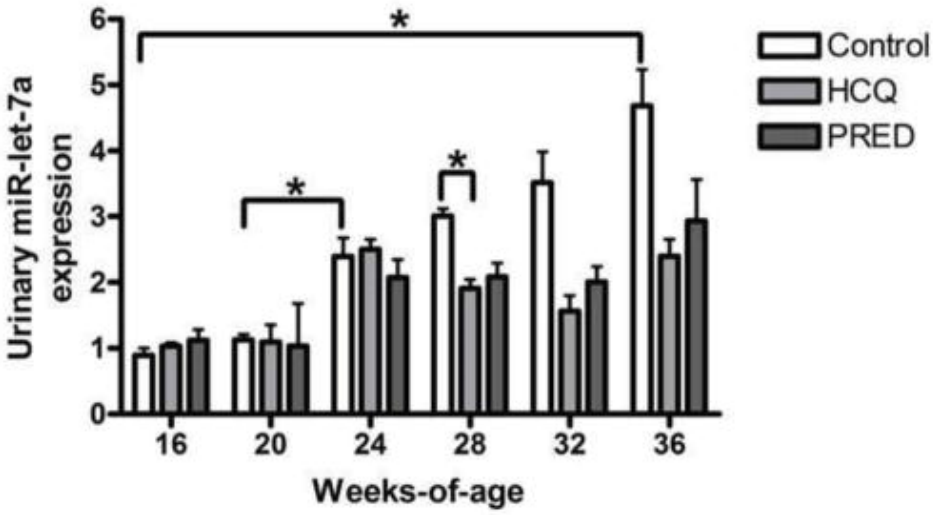


尿中タンパク量、例数は対照（溶媒投与）n=17、SLE 溶媒投与 n=11、SLE ヒドロキシクロロキン投与 n=13、SLE Antiox 投与 n=7、**p<0.01 は対照群との比較、##p<0.01 は SLE 溶媒投与群との比較

図Ⅵ－6．SLE 好発 NZB/W F1 雌マウスにおける腎保護作用

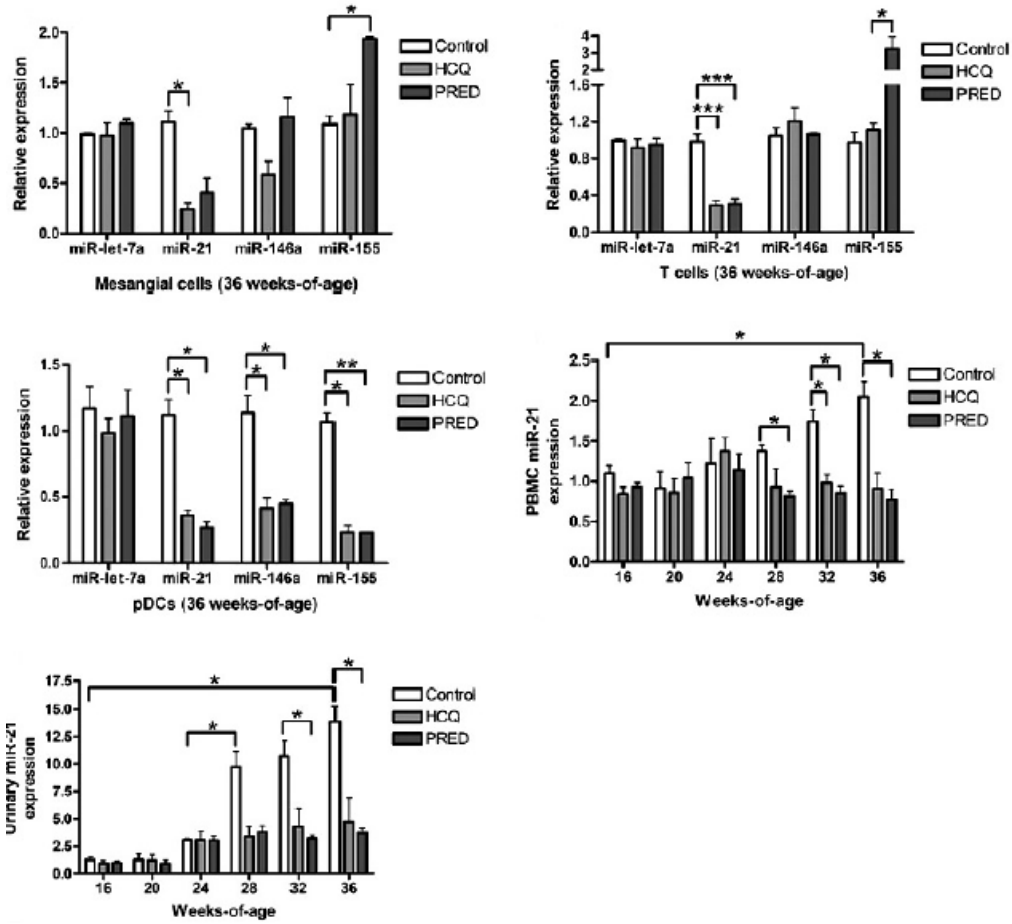
9) *in vivo*：NZB/W F1 マウスにおけるマイクロ RNA に対する作用（ヒドロキシクロロキン）

近年ヒトでの SLE 発症とマイクロ RNA との関係が注目されているが[19]、NZB/W F1 マウス（雌、24 週齢）にヒドロキシクロロキンを 2.5 mg/kg/日の用量で 12 週間経口投与したところ、疾病の進行が抑制（タンパク尿発現及び抗 dsDNA 抗体発現抑制など）されるとともに、miR-let-7a（尿中）（図Ⅵ－7）、miR-21（メサンギウム細胞、T 細胞、pDC、PBMC、尿中）及び MiR-146a（pDC 細胞）（図Ⅵ－8）の発現が減少した[20]。



平均±標準誤差、PRED：プレドニゾン、*p<0.05 Student's unpaired t-test (two-tailed)

図Ⅵ－7．miR-let-7a の発現（尿中）



平均±標準誤差、PRED：プレドニゾン、*p<0.05 Student's unpaired t-test (two-tailed)

図Ⅵ－8．miR-21（メサンギウム細胞、T 細胞、pDC、PBMC、尿中）及び MiR-146a（pDC 細胞）の発現

10) *in vivo*：イヌのエリテマトーデスに対する作用（ヒドロキシクロロキン）[21]

DLE 発症イヌ（チャイニーズ・クレステッド、雌、9 歳）にヒドロキシクロロキンを 1 日 1 回 5 mg/kg の用量で経口投与（タクロリムス併用＋光曝露を避ける）したところ 2 週間目に症状がほぼ消失し、その後も 1 年間投与を継続したが良好な状態が維持された。

11) *in vivo*：マウス血栓形成誘導モデルでの抗血栓作用（ヒドロキシクロロキン）[22]

ループスエリテマトーデス患者では血栓症による合併症を防ぐことも重要である。正常な CD-1 マウスに抗リン脂質抗体症候群の患者から得られた IgG（IgG-APS）を 48 時間の間隔を開けて腹腔内投与して免疫し、それから約 22 時間後にヒドロキシクロロキンを 3 及び 6 mg/kg の用量で腹腔内投与、その 2 時間後に血栓形成誘導（陰径部を切開した後、大腿静脈を pinch injury）したところ、IgG-APS 免疫群で増加した血栓の大きさ及び血栓存在時間が、ヒドロキシクロロキン投与で抑制された。

表Ⅵ－2. ヒドロキシクロロキンの抗血栓作用

Group	No. of Animals	Dynamics of Thrombus Formation	
		Thrombus Size, μm²	Thrombus Duration, min
E. IgG-APS-hydroxychloroquine, 6 mg/kg	7	470.3±167.2	4.1±1.2
F. IgG-APS-hydroxychloroquine, 3 mg/kg	8	1230.25±180.3	4.1±1.7
B. IgG-APS placebo	9	2121.8±1240.5	9.8±7.0
Group E vs group B		P=0.0025	P=0.0326
Group F vs group B		P=0.0076	P=0.034
Group E vs group F		P=0.035	P=0.9878

Ig-APS indicates purified immunoglobulin G from a patient with antiphospholipid syndrome. One-Way ANOVA

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

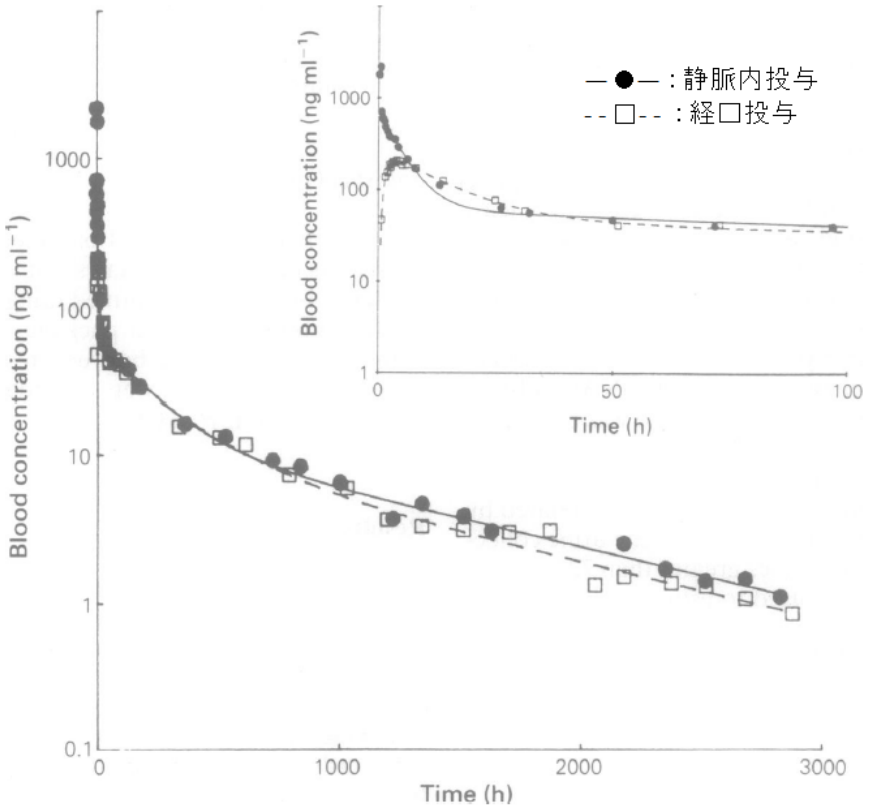
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与：外国健康成人 [23)]

外国人健康成人男女を対象にヒドロキシクロロキン 155 mg を単回経口及び静脈内投与した。単回経口投与したとき、t_{max} は 3.2 時間、吸収ラグタイムは 0.43 時間、C_{max} は全血中及び血漿中がそれぞれ 244 ng/mL 及び 46 ng/mL であり、終末相消失半減期は全血中及び血漿中濃度からそれぞれ 50 日及び 32 日と推定された。また、全血中ヒドロキシクロロキンに基づく絶対的バイオアベイラビリティは 0.79（SD：0.12）であった。



図Ⅶ－1. 外国人健康成人にヒドロキシクロロキン 155 mg を単回投与したときの全血中ヒドロキシクロロキン濃度推移（静脈内投与時及び経口投与時）

2）単回投与：外国人関節リウマチ患者 [24]

外国人関節リウマチ患者にヒドロキシクロロキン 155 mg を単回経口投与したとき、t_{max} は 4.8 時間、吸収ラグタイムは 1.3 時間（範囲：0.5～3.7 時間）、全血中の C_{max} は 221 ng/mL、絶対的バイオアベイラビリティは 0.79（SD：0.33）であった。

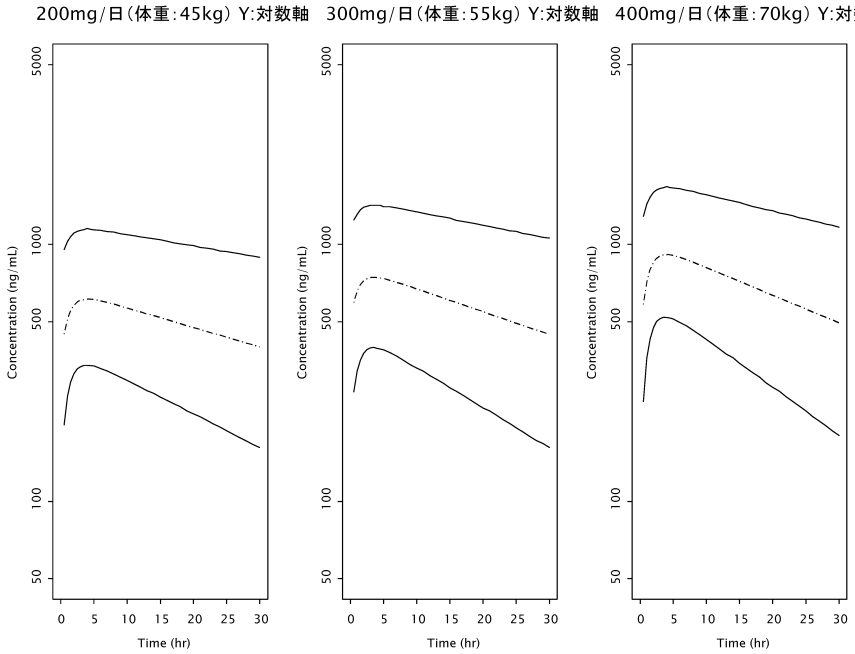
3）反復投与：外国人関節リウマチ患者

外国人関節リウマチ患者にヒドロキシクロロキンの用量として約 6 mg/kg/日となるようにヒドロキシクロロキン硫酸塩 200 mg 錠を 6 ヵ月以上反復経口投与したとき、全血中及び血漿中の t_{max} はそれぞれ 4.4 時間及び 3.6 時間、C_{max} が 1273 ng/mL 及び 288 ng/mL、AUC_{0-24} が 25886 ng・h/mL 及び 4935 ng・h/mL であった。また、投与間隔内における最終相の消失半減期は全血中及び血漿中からそれぞれ、86 時間及び 95 時間と推定された [25]。

外国人関節リウマチ患者にヒドロキシクロロキンを反復経口投与したとき、全血中の R-ヒドロキシクロロキン濃度は S-ヒドロキシクロロキン濃度に比べ高く、見かけの全身クリアランス（CL）及び腎 CL は S 体で高かった [26]。

4）反復投与：日本人患者（全身性エリテマトーデスの合併の有無を問わない） [27]

皮膚エリテマトーデスと診断された国内第Ⅲ相試験（EFC12368 試験）の被験者である日本人患者（全身性エリテマトーデスの合併の有無を問わない）に本剤を 1 日 1 回 200～400 mg（理想体重当たり 6.5 mg/kg を超えない）反復経口投与したときの定常状態における全血中ヒドロキシクロロキン濃度を用い、母集団薬物動態解析により求めた全血中ヒドロキシクロロキン濃度推移、及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。シミュレーションに用いた体重は、各投与区分における体重の中央値（200 mg/日：47.7 kg、300 mg/日：56.7 kg、400 mg/日：69.4 kg）を参考に、200 mg/日では 45 kg、300 mg/日では 55 kg、400 mg/日では 70 kg と設定した。



実線上：予測値 97.5%点、破線：予測値 50%点、実線下：予測値 2.5%点

図Ⅶ－2. HCQ200、300 又は 400 mg を投与したときの全血中ヒドロキシクロロキン濃度のシミュレーションカーブ

表Ⅶ－1. 日本人皮膚エリテマトーデス患者に各用量のヒドロキシクロロキンを投与したときの定常状態における推定血中個別 PK パラメータ

投与量（mg/day） （理想体重の範囲）	200 mg （31 kg 以上 46 kg 未満）	200 mg と 400 mg を 1 日おき （46 kg 以上 62 kg 未満）	400 mg （62 kg 以上）
C_{max}（μg/mL）	0.63±0.22	0.94±0.19	0.85±0.17
t_{max}（hr）	4.0±0.1	4.0±0.1	4.0±0.1
AUC（μg・hr/mL）	13.2±5.3	16.6±4.8	16.5±4.2
C_{trough}（μg/mL）	0.46±0.22	0.50±0.19	0.52±0.17
$t_{1/2}$（hr）	41.4±16.6	34.7±10.0	25.9±6.6
CL/F（L/hr）	17.5±7.9	19.8±6.9	25.6±6.1

（平均値±標準偏差）

(3) 中毒域

該当資料なし。

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響：外国人健康成人 [28)]

外国人健康成人にヒドロキシクロロキン 155 mg を単回経口投与したとき、空腹時及び食後の吸収ラグタイムはそれぞれ 0.63 及び 1.65 時間であった。

全血中ヒドロキシクロロキンの空腹時及び食後の C_{max} はそれぞれ 223.5 及び 214.4 ng/mL、絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 0.67 及び 0.64 であった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法 [27)]

国内第Ⅲ相試験（EFC12368 試験）では、活動性皮膚病変を有する CLE と診断された日本人患者（SLE の合併の有無を問わない）を対象に、ヒドロキシクロロキンを 1 日 1 回投与したときの定常状態における母集団薬物動態を検討する目的で、定常状態に達した Visit 11～14（治験薬初回投与後 36～48 週）の来院で 3 時点［(最終投与後 3～5 時間（C_{max} 付近)、7～11 時間及び 20～28 時間（Ctrough 付近)］の薬物動態検討用の血液を採取した。

全血中ヒドロキシクロロキンの濃度を、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC/MS/MS）法で測定した（定量範囲：1～1000 ng/mL)。

母集団薬物動態解析は、全血中ヒドロキシクロロキン濃度を用いて非線形混合モデルにより行った。解析には NONMEM®プログラムを用いて、母集団薬物動態モデルを構築し、薬物動態パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数

0.765 hr^{-1}（外国人関節リウマチ患者）

(3) 消失速度定数 [27)]

表Ⅶ－2. 日本人患者の母集団解析（反復投与）

投与量	200 mg/日(n=20)	300 mg/日(n=55)	400 mg/日(n=15)
Ke（hr^{-1})	0.0194±0.0087	0.0220±0.0077	0.0283±0.0068

（平均値±標準偏差)

(4) クリアランス

18.6 L/hr（日本人患者の母集団解析による定常状態における見かけのクリアランス）[27)]。

(5) 分布容積

903 L（日本人患者の母集団解析による定常状態における見かけの分布容積）[27)]。

(6) その他

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

吸収相及び吸収ラグタイムのある 1-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

国内第Ⅲ相試験（EFC12368 試験）における母集団薬物動態解析により、全血中ヒドロキシクロロキン濃度は吸収相及び吸収ラグタイムのある 1-コンパートメントモデルにあてはまった。基本モデルに共変量として身長、体重、理想体重、BMI、Cr、CCr、総ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、総コレステロール、性別、SLE の有無、経口ス

テロイド剤の 1 日用量（プレドニゾロン換算）及び年齢を組み込んだとき、最も影響が大きい共変量は体重であった。また、基本モデルに体重を組み込んだモデルを基に、その他の共変量をさらに組み込んで検討した結果、有意となる共変量はなかった。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

外国人健康成人にヒドロキシクロロキンを経口投与したときの全血中ヒドロキシクロロキンに基づく絶対的バイオアベイラビリティは約 70%であった [23, 28, 29]。

また、外国人関節リウマチ患者における母集団薬物動態解析では、全血中ヒドロキシクロロキンに基づく絶対的バイオアベイラビリティは約 75%であった [30]。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし。

(2) 血液－胎盤関門通過性

ヒトにおいてヒドロキシクロロキンは胎盤を通過するという報告がある [31]。

＜参考＞

「Ⅸ．2．(5)6)胎盤通過及び胎児への移行」の項参照

(3) 乳汁への移行性

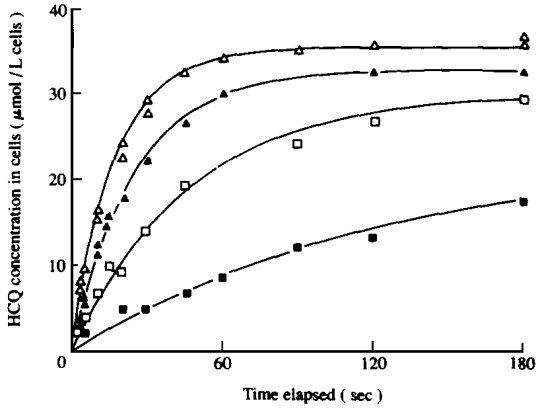
ヒトにおいてヒドロキシクロロキン及びデスエチルクロロキンは乳汁中に移行することが報告されている [32, 33]。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

(5) その他の組織への移行性

Ferrari ら [34] は、ヒト赤血球を用いてヒドロキシクロロキンの赤血球膜に対する透過性を検討している。ヒドロキシクロロキン濃度は HPLC-FL キラルカラム法により測定した。ヒドロキシクロロキンのヒト赤血球への取り込みは pH 依存的であり、pH の上昇に伴ってヒドロキシクロロキンの赤血球内濃度は上昇した。



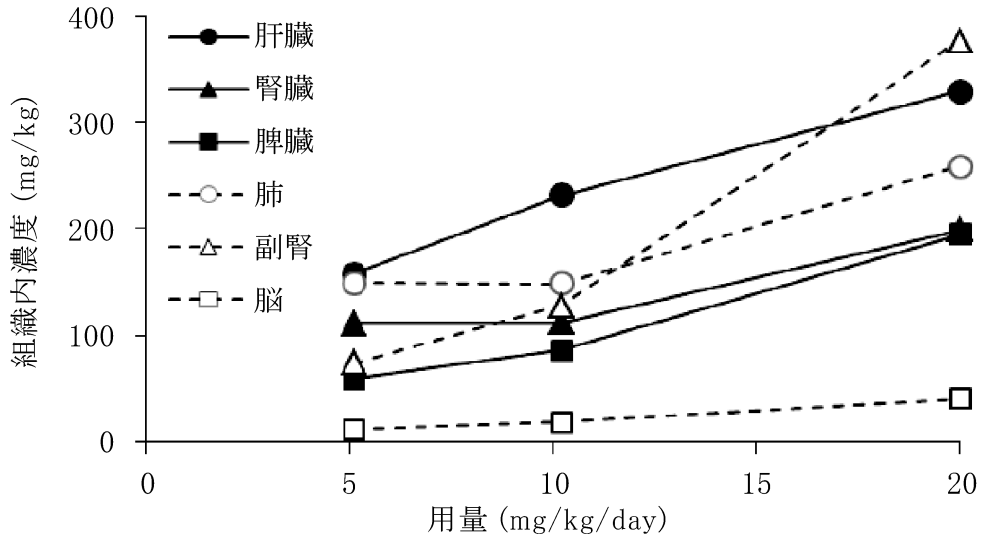
図Ⅶ－3. 種々の細胞外 pH、20℃におけるヒト赤血球のヒドロキシクロロキンの取り込みの経時的変化（△：pH 7.70、▲：pH 7.63、□：pH 7.41、■：pH 7.17）

Brocks ら[35]は、健康成人から採取した血液から単離した細胞又は血液に *in vitro* でヒドロキシクロロキンを添加し、ヒドロキシクロロキンのエナンチオマーの血液細胞への取り込みを調べている。ヒドロキシクロロキンのエナンチオマーは白血球に多く取り込まれた。ヒドロキシクロロキン濃度は多形核白血球（PMN）細胞で最も高く、リンパ球及び単球における取り込みも多かった。R/S 比はいずれの細胞においてもほぼ 1 であった。

＜参考＞

McChesney ら[36]は、イヌにヒドロキシクロロキン硫酸塩を遊離塩基として 5.1、10.2 及び 20.3 mg/kg/day の用量で、カプセルを用いて週 6 日、13 週間反復経口投与したときの血漿中及び組織内濃度を測定している。

組織内及び血漿中ヒドロキシクロロキン濃度はおおむね用量に伴って上昇した。組織内濃度は、肝臓で最も高く、次いで、肺＞副腎＞腎臓＞脾臓＞脳の順であった。



図Ⅶ－4．イヌにヒドロキシクロロキンを週 6 回 13 週間反復経口投与したときの最終投与 5 日目の組織内濃度

(6) 血漿蛋白結合率

外国人健康成人から採取した血漿、血清アルブミン及びα1-酸性糖タンパク質（AGP）にヒドロキシクロロキン（50～1000 ng/mL）を添加したときのヒト血漿タンパクに対する結合率は 52%、ヒト血清アルブミンに対する結合率は 40%であった[37]。

6. 代謝

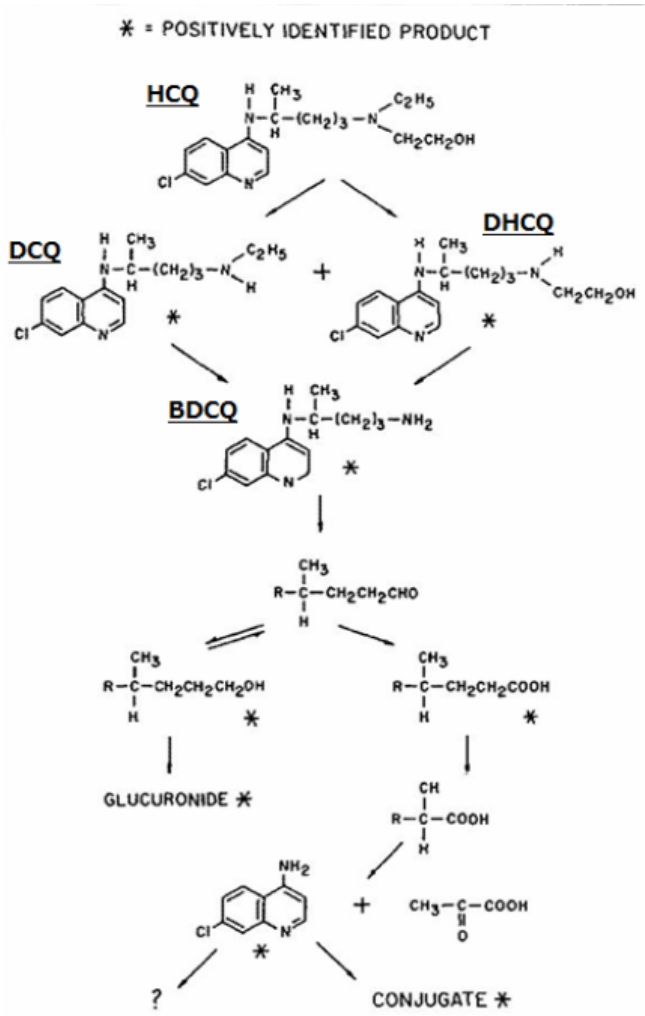
(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位及び経路

ヒドロキシクロロキンは、肝臓で N-脱エチル化によりデスエチルヒドロキシクロロキン（DHCQ）及び N-脱ヒドロキシエチル化によりデスエチルクロロキン（DCQ）に代謝される。さらにこれらの代謝物はビスデスエチルクロロキン（BDCQ）に代謝される。次に酸化的脱アミノ化によって一過性の推定代謝物である 4'-アルデヒドが生成され、これはさらに、4'-アルコール又は 4'-カルボン酸に代謝される。4'-カルボン酸はβ酸化によって、2'-カルボン酸を経て、最終的にアミノキノリン及びピルビン酸に代謝されると推定される[38]。

なお、ヒトと動物とで得られる代謝物は同じであるとの報告がある[39, 40]。

また、ヒドロキシクロロキンを長期にわたって経口投与したとき、代謝物 3 種、すなわちデスエチルヒドロキシクロロキン、デスエチルクロロキン及びビスデスエチルクロロキンが認められた[41]。



図Ⅶ－5. 哺乳類におけるヒドロキシクロロキンの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

ヒドロキシクロロキンはデスエチルヒドロキシクロロキン及びデスエチルクロロキンに代謝され、さらにビスデスエチルクロロキンに代謝された。これらの代謝にはクロロキンの代謝より CYP2C8 及び CYP3A4 の関与が示唆された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし。

7. 排泄

1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中

2) 排泄率（外国人データ）

ヒドロキシクロロキンを単回静脈内投与したときの未変化体の累積尿中排泄率は 23～25%であった[42]。

＜参考＞

McChesney ら[36]は、ラットにヒドロキシクロロキンのリン酸塩を遊離塩基として、5、2.5、2.5 mg/kg を 0、6、24 時間に経口投与し、26 時間後までの尿糞中排泄を蛍光法により測定している。

採取時間が 26 時間と短いが、尿中排泄率は約 7%、糞中排泄率は消化管内容物を含めると約 20～30%であった。

3) 排泄速度（外国人データ）[42]

ヒドロキシクロロキンを単回静脈内投与したとき、未変化体の全血中腎 CL は 19.9 mL/min であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし。

＜参考＞

Gross ら[43]は、ラット腎刷子縁膜小胞を用いて、^{14}C-テトラエチルアンモニウム（TEA）の取り込みに及ぼすヒドロキシクロロキンの影響を検討している。

TEA 取り込みに対するヒドロキシクロロキンの IC_{50} は 0.7 μmol/L（約 235 ng/mL）であった。なお、S 体の IC_{50} は 0.8 μmol/L でありラセミ体と違いは見られなかった。TEA の取り込みに関与するトランスポーターは organic cation transporter 1(OCT1)であることから、ヒドロキシクロロキンは OCT1 を阻害すると考えられた。

表Ⅶ－3. 数種のエナンチオマーによるラット腎刷子縁膜小胞へのテトラエチルアンモニウム（TEA）取り込みに対する阻害（IC_{50}）

Substrate	IC_{50}	n
	μM	
Quinine	1.3 ± 0.2	4
Quinidine	1.4 ± 0.4	4
(±)-Verapamil	4.4 ± 1.2	4
R-(+)-Verapamil	5.9 ± 1.7	4
S-(−)-Verapamil	3.4 ± 1.7*	4
(±)-Hydroxychloroquine	0.7 ± 0.2	3
(+)-Hydroxychloroquine	0.8 ± 0.1	3

*P < .05 *R*-(+)-verapamil vs. *S*-(−)-verapamil.

9. 透析等による除去率

ヒドロキシクロロキンは組織内へ広範囲に分布しているため、循環血中のヒドロキシクロロキンは、血液透析によってもほとんど除去できないと考えられた[23)]。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし。

11. その他

該当資料なし。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤の投与は、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識とエリテマトーデスの治療経験をもつ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。

1.2 本剤の投与により、網膜症等の重篤な眼障害が発現することがある。網膜障害に関するリスクは用量に依存して大きくなり、また長期に服用される場合にも網膜障害発現の可能性が高くなる。このため、本剤の投与に際しては、網膜障害に対して十分に対応できる眼科医と連携のもとに使用し、本剤投与開始時並びに本剤投与中は定期的に眼科検査を実施すること。［2.2、7.1、7.2、8.1、11.1.1 参照］

＜解説＞

1.1 本剤の国内における使用経験は限られており、海外市販後において血小板減少症、無顆粒球症、白血球減少症、再生不良性貧血といった骨髄抑制に関連した副作用も認められている。このため、治療中は十分な観察と速やかな対処ができるようエリテマトーデスの治療経験を持つ医師の管理下で治療を行うこと。

1.2 本剤の副作用として、網膜症等の重篤な眼障害が発現することが報告されている。この網膜障害のリスクは用量（理想体重あたり）に依存して大きくなり、また長期に使用されることで発現する可能性が高くなる。このため、本剤を使用する際には、網膜障害に対して十分に対応できる眼科医と連携して使用すること。投与開始時に眼科検査を実施し、網膜症や黄斑症といった症状、あるいはその既往がないことを確認して使用すること。また、本剤投与中は定期的に眼科検査を実施し、網膜症といった眼障害が生じていないか確認し、使用が適切であるかを判断した上で継続すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 網膜症（ただし、SLE 網膜症を除く）あるいは黄斑症の患者又はそれらの既往歴のある患者［副作用として網膜症、黄斑症、黄斑変性が報告されており、このような患者に投与するとこれらの症状が増悪することがある。［1.2、9.1.6、11.1.1 参照］

2.3 低出生体重児、新生児、乳児又は 6 歳未満の幼児［9.7.1、13.1、14.1.2 参照］

＜解説＞

2.1 医薬品全般に対する一般的な注意事項として設定した。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、さらに重篤な過敏症状を発現するおそれがある。本剤の投与に際しては、問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

（参考）本剤の成分

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれている。

有効成分	ヒドロキシクロロキン硫酸塩
添加物	リン酸水素カルシウム水和物、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400、酸化チタン、ポリソルベート 80、カルナウバロウ

2.2 本剤の副作用として、網膜症等の重篤な眼障害が発現することが報告されている。網膜症あるいは黄斑症の患者又はそれらの既往歴のある患者ではこれらの症状が増悪することがあるため、投与開始時の眼科検査や問診等により、網膜症あるいは黄斑症又はそれらの既往が認められた患者では本剤は使用しないこと。ただし、SLE 網膜症と本剤により生じる網膜症（クロロキン網膜症）とは発現機序及び経過中の眼底所見が異なり、定期的な眼底検査により両者の鑑別は可能である。また、SLE 網膜症は他の SLE 症状と比べると全経過中での陽性率は低いが失明に至り得る病態でもあることを考慮すると、本剤使用により SLE の病態を改善することの有益性が危険性を上回ると考えられる状態では本剤使用を妨げるべきではないことから、SLE 網膜症は禁忌の対象から除くこととし、本剤投与開始時並びに本剤投与中での定期的な眼科検査をもとに、本剤使用の可否について、リスク・ベネフィットを勘案して慎重に投与をすること。［(「Ⅷ．6．(1)合併症・既往歴等のある患者」を参照］

2.3 本剤を含む 4-アミノキノリン化合物では乳幼児に対する毒性作用の感受性が高いことが知られていることから設定した。6 歳未満の幼児患者に対して本剤は使用しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与に際しては、事前に両眼の視力、中心視野、色覚等を、視力検査、細隙灯顕微鏡検査、眼圧検査、眼底検査（眼底カメラ撮影、OCT（光干渉断層計）検査を含む)、視野テスト、色覚検査の眼科検査により慎重に観察すること。本剤の投与により、眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼科検査を行うこと。長期にわたって投与する場合には、少なくとも年に 1 回これらの眼科検査を実施すること。また、以下の患者に対しては、より頻回に検査を実施すること。［1.2、7.1、8.2、9.1.6、9.1.7、9.2、9.3、9.8、11.1.1 参照］

・累積投与量が 200g を超えた患者
・肝機能障害患者又は腎機能障害患者
・視力障害のある患者
・高齢者

8.2 視野異常等の機能的な異常は伴わないが、眼科検査（OCT 検査等）で異常が認められる患者に対しては、より頻回に眼科検査を実施するとともに、投与継続の可否を慎重に判断すること。［8.1、11.1.1 参照］

8.3 視力低下や色覚異常等の視覚障害が認められた場合は、直ちに投与を中止すること。網膜の変化や視覚障害は投与中止後も進行する場合があるので、投与を中止した後も注意深く観察すること。［11.1.1 参照］

8.4 本剤を服用する患者に対し、低血糖のリスク、低血糖の臨床徴候・症状及び対処方法について十分に説明した後、患者が理解したことを確認すること。［10.2、11.1.6 参照］

8.5 長期投与する場合には定期的に骨格筋検査、腱反射検査、血中クレアチンキナーゼ測定を行うこと。［8.8、11.1.5 参照］

8.6 長期投与する場合には定期的に患者の血液学的検査を行うこと。［11.1.3 参照］

8.7 視調節障害、霧視等の視覚異常や低血糖症状があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作や高所での作業等には注意させること。［11.1.1、11.1.6 参照］

8.8 リン脂質の蓄積に関連する症状が心臓、腎臓、筋肉、神経系等の臓器・組織にあらわれることがある。観察を十分に行い、リン脂質の蓄積に関連する副作用が疑われる場合は、本剤の投与中止を考慮すること。［8.5、9.2、11.1.4、11.1.5 参照］

＜解説＞

8.1 本剤の投与により網膜症、黄斑症、黄斑変性がおこることが知られていることから、本剤治療中は、規定した眼科検査（眼底カメラ撮影や OCT 検査を含む）を定期的（少なくとも年 1 回）に実施し、眼の状態について慎重に確認を行うこと。特に、累積投与量が 200 g を超える患者、肝機能障害患者又は腎機能障害患者、視力障害のある患者、あるいは高齢者では、網膜障害などの眼障害のリスクが高いことから、より頻回に眼科検査を実施すること。

8.2 定期的に行う検査において、症状としての視野異常等の機能的な異常を伴わなくとも、眼科検査（OCT 検査等）で異常がみられた患者については、網膜障害への進展を防止するため、それ以降、より頻回に眼科検査を実施し、投与継続の可否について慎重に判断すること。

8.3 患者に視力低下や色覚異常等の視覚障害が認められた場合には、直ちに投与を中止し、投与中止後も網膜の変化や視覚障害が進行していないか注意深く観察すること。

8.4 本剤は糖尿病用薬の併用の有無を問わず、本剤の投与により重度の低血糖を起こすことがあるので、本剤を服用する患者に対しては、低血糖のリスク、低血糖の臨床徴候・症状及び対処方法について十分に説明を行い、患者が理解したことを確認すること。また、本剤服用中は患者の状態を十分に観察し、低血糖症状がみられた場合には、血糖値を確認し、適切な処置を行い、投与継続の可否を慎重に判断すること。

8.5 海外でミオパチー、ニューロミオパチー、腱反射減退、感覚運動障害、神経伝達検査異常といった副作用がみられているので、長期に投与する場合には骨格筋検査、腱反射検査、血中クレアチンキナーゼ測定を定期的に行い、患者の状態を十分に観察し、患者に脱力が発現した場合には投与を中止すること。

8.6 海外で血小板減少症、無顆粒球症、白血球減少症、再生不良性貧血といった副作用がみられているので、長期に投与する場合には血液学的検査を定期的に実施し、異常がみられた場合には投与を中止すること。

8.7 視調節障害、霧視等の視覚異常や低血糖症状が発現することがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作や高所での作業等には注意させること。

8.8 外国でリン脂質の蓄積に関連する症状が心臓、腎臓、筋肉、神経系等の臓器・組織にみられているので、リン脂質の蓄積に関連する副作用が疑われた場合には投与の中止を考慮すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 キニーネに過敏症を有する患者

皮膚反応のリスクが高くなることがある。

9.1.2 グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症のある患者

溶血を起こすおそれがある。

9.1.3 ポルフィリン症の患者

症状が増悪することがある。

9.1.4 乾癬の患者

皮膚症状が増悪することがある。

9.1.5 胃腸障害、神経系障害、血液障害のある患者

これらの症状が増悪することがある。

9.1.6 SLE 網膜症を有する患者

本剤投与による有益性と危険性を慎重に評価した上で、使用の可否を判断し、投与する場合は、より頻回に眼科検査を実施すること。[2.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.7 眼障害のリスク因子を有する患者

[8.1 参照]

＜解説＞

9.1.1 本剤と化学構造が類似している抗マラリア薬であるキニーネやクロロキンは日光に対して皮膚を感作させる物質として知られており、これらの物質に過敏症を有する患者では本剤の使用により光線過敏症などを引き起こす可能性があることから設定した。

9.1.2 グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症のある患者では、類薬であるクロロキンと同様、溶血を起こす可能性があることから設定した。

9.1.3 ポルフィリン症の患者において、本剤の使用により症状が増悪する可能性があることから設定した。

9.1.4 乾癬の患者では、本剤の使用により皮膚症状が増悪する可能性があることから設定した。

9.1.5 本剤の副作用として、海外市販後において血小板減少症、無顆粒球症、白血球減少症、再生不良性貧血といった血液障害に関する副作用、ニューロミオパチ

ーといった神経筋障害や神経伝達異常が認められている。また下痢、腹痛、嘔吐、嘔気などの胃腸障害も認められていることから設定した。

9.1.6 SLE 網膜症を有する患者では、本剤による網膜障害が発現するリスクが高いと考えられることから、使用の可否を慎重に判断し、眼科検査は、より頻回に実施すること。SLE 網膜症は網膜障害に十分な対応ができる眼科医であれば、発現機序や経過中の眼底所見などが異なることから、本剤投与に起因して生じるクロロキン網膜症とは鑑別が可能である。一方、網膜症は禁忌となっているが、SLE 網膜症は、他の SLE 症状と比べると SLE における全過程中での陽性率は低いものの失明に至る病態であることを考慮すると、SLE の病態を改善することの有益性が危険性を上回る場合には本剤の投与を可能とするために設定した。

9.1.7 累積投与量が 200 g を超える患者、肝機能障害患者又は腎機能障害患者、視力障害のある患者、あるいは高齢者は、網膜障害などの眼障害のリスクが高いと考えられることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

本剤は尿中に未変化体が排泄されることから、腎機能に障害がある場合には血中ヒドロキシクロロキン濃度が上昇する可能性がある。［8.1、8.8、16.5 参照］

＜解説＞

本剤は未変化体が尿中に排出されることから、腎機能に障害がある場合、血中ヒドロキシクロロキン濃度が上昇し、有効性及び安全性に影響を与える可能性があることから設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

本剤は代謝を受けることから、肝機能に障害がある場合には血中ヒドロキシクロロキン濃度が上昇する可能性がある。［8.1、16.4 参照］

＜解説＞

本剤は肝臓で代謝を受けることから、肝機能に障害がある場合、血中ヒドロキシクロロキン濃度が上昇し、有効性及び安全性に影響を与える可能性があることから設定した。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、催奇形性・胎児毒性のリスクを有する可能性があること、及びそのために避妊を行うことが望ましいことを十分に説明し理解を得た上で投与すること。［9.5 参照］

＜解説＞

本剤の生殖発生毒性試験（ラット）において出生児の成長に影響（出生児の低体重）が認められている。また、本剤と化学構造及び薬理学的作用が類似しているクロロキン

で、生殖発生毒性が示唆されており、クロロキンの分布試験でマウス胎児の網膜に蓄積が認められている。これらのことから、本剤においても催奇形性・胎児毒性等が発現する可能性は否定できないことから設定した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、催奇形性・胎児毒性のリスクを有する可能性があることを十分に説明し理解を得た上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤と化学構造及び薬理学的作用が類似しているクロロキンでは、生殖発生毒性が示唆されており、本剤においても催奇形性・胎児毒性（出生児の発育遅延等）が発現する可能性は否定できない。また、分布試験において、妊娠有色マウスにクロロキンの標識体を静脈内投与したとき、クロロキンは胎盤を速やかに通過し、マウス胎児の網膜に選択的に放射能が認められた。また、放射能は 5 ヵ月間残存した。［9.4 参照］

＜解説＞

本剤の生殖発生毒性試験（ラット）において出生児の成長に影響（出生児の低体重）が認められている。また、本剤と化学構造及び薬理学的作用が類似しているクロロキンで、生殖発生毒性が示唆されており、クロロキンの分布試験ではマウス胎児の網膜に蓄積が認められている。これらのことから、本剤において催奇形性・胎児毒性等が発現する可能性は否定できないことから設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒドロキシクロロキンはヒト乳汁中へ移行することが報告されている。4-アミノキノリン化合物の毒性作用は乳児に対して極めて感受性が高いことが知られている。

＜解説＞

本剤はヒト乳汁中に移行することが報告されており、本剤を含む 4-アミノキノリン化合物では乳幼児の毒性発現の感受性が高いことを考慮して設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は 6 歳未満の幼児

投与しないこと。4-アミノキノリン化合物の毒性作用に感受性が高い。［2.3、13.1、14.1.2 参照］

＜解説＞

これらの年齢層を対象とした臨床試験は実施されていない。本剤を含む 4-アミノキノリン化合物では乳幼児の毒性発現の感受性が高いことが知られていることから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

眼科検査を頻回に実施すること。腎機能等の生理機能が低下していることが多く、ヒドロキシクロロキンの排泄遅延により網膜障害があらわれるおそれがある。［8.1、11.1.1 参照］

＜解説＞

本剤は尿中から未変化体が排出されるが、高齢者では一般に腎機能等の生理機能が低下していることが多いため、高齢者では血中ヒドロキシクロロキン濃度が上昇するおそれがある。このため、網膜障害の発現リスクが高いと考えられることから設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	本剤との併用により、ジゴキシンの血中濃度を上昇させるとの報告がある。併用する場合には血中ジゴキシン濃度をモニターするなど慎重に投与すること。	*in vitro* 試験で本剤の P 糖蛋白阻害作用が報告されている。
シクロスポリン	本剤との併用により、シクロスポリンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	
インスリン 糖尿病用薬 ［8.4 参照］	本剤との併用により、これらの糖尿病用薬の血糖降下作用が強くあらわれる可能性があるため、必要に応じインスリン又は糖尿病用薬の投与量の減量を考慮すること。	糖尿病用薬の併用の有無を問わず、本剤の投与により重度の低血糖を起こすことがある。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン モキシフロキサシン等	心室性不整脈のリスクが増大するおそれがある。	共に QT 延長を引き起こすおそれがあるため。
シメチジン	併用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤と類似の構造を有するクロロキンと、CYP2C8、CYP3A4 等の CYP 分子種の阻害作用を有するシメチジンを併用したとき、クロロキンの血中濃度が 2 倍になったとの報告がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗マラリア薬 メフロキン等	痙攣閾値を低下させる抗マラリア薬を併用すると痙攣のリスクが上昇することがある。	本剤は痙攣閾値を低下させるとの報告がある。
抗てんかん薬 フェニトイン カルバマゼピン 等	本剤との併用により、抗てんかん薬の作用が減弱する可能性がある。	機序不明
プラジカンテル	本剤と類似の構造を有するクロロキンとの併用により、プラジカンテルの生物学的利用率が低下するとの報告がある。このため、本剤との併用においても同様にプラジカンテルの生物学的利用率を低下させる可能性がある。	機序不明
アガルシダーゼ	本剤との併用により、α-ガラクトシダーゼの作用が減弱する可能性がある。	機序不明
タモキシフェン ビガバトリン	併用により網膜障害のリスクが増大するおそれがある。	共に網膜障害を引き起こす可能性があるため。

＜解説＞

いずれも企業中核安全性情報（CCSI）の情報に基づき設定した。

ジゴキシン：本剤とジゴキシンを併用した場合にはジゴキシンの血中濃度が上昇するとの報告があることから、ジゴキシンの血中濃度を測定するなど、併用する場合には注意すること。

シクロスポリン：本剤とシクロスポリンの併用により、シクロスポリンの血中濃度が上昇したとの報告があるので、併用する場合には注意すること。

インスリン、糖尿病治療薬：糖尿病用薬の併用の有無にかかわらず、本剤の投与により重度の低血糖があらわれることがあるので、本剤服用中に低血糖症状があらわれた場合には投与継続の可否を慎重に判断すること。

QT 延長を起こすことが知られている薬剤

アミオダロン、モキシフロキサシン　等：アミオダロンやモキシフロキサシンのような催不整脈作用がある薬剤と併用すると、心室性不整脈を起こすおそれがあるので、併用する場合には注意すること。

シメチジン：本剤と類似の構造を有するクロロキンと、CYP2C8、CYP3A4 等の CYP 分子種の阻害作用を有するシメチジンを併用したとき、クロロキンの血中濃度が 2 倍になったとの報告があることから、本剤との併用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので注意すること。

抗マラリア薬（メフロキン　等）：本剤は痙攣閾値を低下させるとの報告があるため、痙攣閾値を低下させる抗マラリア薬と併用すると、痙攣のリスクが高くなるおそれがあるので、併用する場合には注意すること。

抗てんかん薬：機序は不明であるが、本剤との併用により、抗てんかん薬の作用が減弱

する可能性があるので、併用する場合には注意すること。

プラジカンテル：本剤と化学構造及び薬理学的作用が類似しているクロロキンとプラジカンテルとの併用により、プラジカンテルの生物学的利用率が低下したとの報告があることから、本剤でも同様にプラジカンテルとの併用により、プラジカンテルの生物学的利用率を低下させる可能性があるので、併用する場合には注意すること。

アガルシダーゼ：機序は不明であるが、本剤とアガルシダーゼとの併用により、α-ガラクトシダーゼの作用が減弱する可能性があるので、併用する場合には注意すること。

タモキシフェン、ビガバトリン：タモキシフェン、ビガバトリンは単独使用においても網膜障害を引き起こす可能性があり、本剤と併用することにより網膜障害のリスクが増大するおそれがあるので、併用する場合には注意すること。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **眼障害（網膜症、黄斑症、黄斑変性）**（いずれも頻度不明）

部分的な視野の喪失、一時的に発現する傍中心暗点あるいは輪状暗点及び色覚異常といった異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。［1.2、2.2、7.1、7.2、8.1-8.3、8.7、9.1.6、9.8 参照］

11.1.2 **中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（5%未満）、**多形紅斑**（頻度不明）、**紅皮症（剥脱性皮膚炎）**（頻度不明）、**薬剤性過敏症症候群**（頻度不明）、**急性汎発性発疹性膿疱症**（頻度不明）、**急性熱性好中球性皮膚症（Sweet 症候群）**（頻度不明）

11.1.3 **骨髄抑制（血小板減少症、無顆粒球症、白血球減少症、再生不良性貧血）**（いずれも頻度不明）

血小板減少症、無顆粒球症、白血球減少症、再生不良性貧血等があらわれることがある。［8.6 参照］

11.1.4 **心筋症**（頻度不明）

心不全に至り、致死的転帰をたどる心筋症があらわれることがある。［8.8 参照］

11.1.5 **ミオパチー、ニューロミオパチー**（いずれも頻度不明）

脱力が発現した場合には投与を中止すること。［8.5、8.8 参照］

11.1.6 **低血糖**（頻度不明）

意識障害に至る重度の低血糖があらわれることがある。低血糖症状がみられた場合には、血糖値を確認し、適切な処置を行うこと。また、本剤服用中に低血糖症状がみられた場合には、投与継続の可否を慎重に判断すること。［8.4、8.7 参照］

11.1.7 **QT 延長、心室頻拍**（Torsade de pointes を含む）（いずれも頻度不明）
11.1.8 **肝機能障害**（頻度不明）
AST、ALT、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

＜解説＞

11.1.1 市販後において、網膜症、黄斑症、黄斑変性といった網膜障害が報告されている。本剤投与に起因して生じるクロロキン網膜症では、眼底所見として中心窩周囲の顆粒状色素変化にはじまり、標的黄斑（bull's eye）、周辺網膜変性へと進行し、眼症状としては黄斑病変による視力低下、輪状暗点、視野狭窄、羞明、夜盲などが生じることが示されている。このため、定期的な眼科検査（眼底カメラ撮影や OCT 検査を含む）において、部分的な視野の喪失、一時的に発現する傍中心暗点あるいは輪状暗点及び色覚異常といった異常が認められた場合にはクロロキン網膜症の障害の進展を防止するため、直ちに投与を中止すること。なお、国内臨床試験では網膜症、黄斑症又は黄斑変性の報告はなかった。

11.1.2 市販後において、これらの重篤な皮膚障害が報告されている。国内臨床試験では、スティーブンス・ジョンソン症候群 1 例が報告されている。このため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 市販後において、これらの重篤な血球減少が報告されている。このため、定期的に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、国内臨床試験では報告はなかった。

11.1.4 市販後において、心不全に至り、致死的転帰をたどる心筋症が報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、国内臨床試験では報告はなかった。

11.1.5 市販後において、ミオパチー、ニューロミオパチーが報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、国内臨床試験では報告はなかった。

11.1.6 海外において、低血糖が報告されている。低血糖症状がみられた場合には、血糖値を測定し、適切な処置を行うこと。なお、国内臨床試験では報告はなかった。

11.1.7 市販後において、QT 延長、心室頻拍（Torsade de pointes を含む）が報告されているので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.8 国内及び海外の市販後において、AST、ALT、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＜初期症状＞

眼障害（網膜症、黄斑症、黄斑変性）：視力が下がる（視力低下・霧視）、近くのものにピントが合いにくい（調節障害）、色が分かりにくくなる（色覚障害）、暗くなると

見えにくくなる（夜盲）、視野が狭くなる（視野狭窄）、視野の中に見えない部分がある（暗点）、光りが見える（光視症）、ものがゆがんで見える（変視症）など
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）：皮膚の緊張感、灼熱感、疼痛、口腔粘膜や結膜のびらん
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）：発熱、頭痛、多発性関節痛、粘膜疹
多形紅斑：腕、脚、顔面に赤い皮疹（紅斑）を生じる
紅皮症（剥脱性皮膚炎）：紅斑が体表面積の 90%以上に広がり全身の潮紅や落屑を来す
薬剤性過敏症症候群：発疹、発熱、肝機能障害、リンパ節腫脹など
急性汎発性発疹性膿疱症：高熱とともに急速に全身性に 5 mm 大以下の小膿疱が浮腫性紅斑やびまん性紅斑上に多発、全身倦怠感、食欲不振など
急性熱性好中球性皮膚症（Sweet 症候群）：顔面・頸部・上肢における多発性の局面様皮疹、結膜、粘膜所見、熱発、倦怠感、関節痛
血小板減少症：点状出血、紫斑、鼻出血、歯肉出血
無顆粒球症・白血球減少症：発熱、悪寒、咽頭痛、全身の異和感
再生不良性貧血：発熱、咽頭痛、倦怠感、点状・紫斑出血、鼻出血、歯肉出血、貧血症状
心筋症：倦怠感、運動時の息切れ、息苦しさ、動悸、むくみ、咳や痰が増える
ミオパチー・ニューロミオパチー：筋力低下、転倒し易い、力が入らない、だるいなど
低血糖：脱力感、高度の空腹感、発汗、寒気、動悸、手足のふるえ、目のちらつき
心室頻拍：めまい、動悸、胸痛、胸部不快感、倦怠感、食欲不振、ボーっとする、意識消失、失神、痙攣など
薬物性肝障害：倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、吐き気・嘔吐、痒みなど

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
消化器	下痢	腹痛、便秘、胃腸炎、口唇炎、鼓腸、胃食道逆流性疾患	嘔吐、嘔気
精神障害			感情不安定、神経過敏、精神症状
神経系障害		頭痛、神経痛、傾眠、肋間神経痛	浮動性めまい、痙攣、ジストニア・ジスキネジア・振戦等の錐体外路障害
眼		網脈絡膜萎縮、硝子体浮遊物、結膜炎、眼乾燥	視野欠損、網膜色素沈着、色覚異常、角膜浮腫、角膜混濁、霧視、光輪視、羞明
過敏症		蕁麻疹、発疹、全身性皮疹、そう痒症	血管性浮腫、気管支痙攣、光線過敏症

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚		中毒性皮疹、薬疹、色素沈着障害、皮膚潰瘍、帯状疱疹、爪囲炎	毛髪の変色、脱毛症
呼吸器		気管支炎、口腔咽頭痛	
循環器			伝導障害、脚ブロック、房室ブロック、心室肥大
筋・骨格系			腱反射減退、感覚運動障害、神経伝導検査異常
代謝			食欲減退
腎臓			蛋白尿、血尿
肝臓		肝機能検査異常	
その他		発熱、腎盂腎炎、蜂巣炎、限局性感染	回転性めまい、耳鳴、難聴

注）発現頻度は使用成績調査を含む

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ－1．国内第Ⅲ相臨床試験　副作用発現状況一覧

器官別大分類 基本語	例数(%) (N=101)	器官別大分類 基本語	例数(%) (N=101)
合計	31 (30.79)	胃腸障害	14 (13.9%)
感染症および寄生虫	10 (9.9%)	下痢	10 (9.9%)
気管支炎	1 (1.0%)	腹痛	1 (1.0%)
爪囲炎	2 (2.0%)	口唇炎	1 (1.0%)
胃腸炎	1 (1.0%)	便秘	1 (1.0%)
蜂巣炎	3 (3.0%)	鼓腸	1 (1.0%)
帯状疱疹	1 (1.0%)	胃食道逆流性疾患	1 (1.0%)
限局性感染	2 (2.0%)	肝胆道系障害	1 (1.0%)
腎盂腎炎	1 (1.0%)	肝機能障害	1 (1.0%)
神経系障害	7 (6.9%)	皮膚および皮下組織障害	10 (9.9%)
頭痛	3 (3.0%)	蕁麻疹	1 (1.0%)
肋間神経痛	1 (1.0%)	発疹	1 (1.0%)
神経痛	2 (2.0%)	薬疹	1 (1.0%)
傾眠	1 (1.0%)	中毒性皮疹	3 (3.0%)
眼障害	4 (4.0%)	全身性皮疹	1 (1.0%)
眼乾燥	1 (1.0%)	色素沈着障害	1 (1.0%)
結膜炎	1 (1.0%)	そう痒症	1 (1.0%)

器官別大分類 基本語	例数(%) (N=101)	器官別大分類 基本語	例数(%) (N=101)
網脈絡膜萎縮	1 (1.0%)	皮膚潰瘍	1 (1.0%)
硝子体浮遊物	1 (1.0%)	スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (1.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0%)	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0%)
口腔咽頭痛	1 (1.0%)	発熱	1 (1.0%)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与時に報告された症状は頭痛、視覚障害、心血管虚脱、痙攣、低カリウム血症並びに心肺停止により突然死に至る可能性のある QT 間隔延長、Torsade de pointes、心室頻拍、心室細動などのリズム伝導異常などであった。これらの症状は過量投与後すぐにあらわれることがあるので、異常が認められた場合は、直ちに適切な処置を行うこと。なお、乳幼児では 4-アミノキノリン化合物の過量投与は特に危険であり、1～2g でも致死的であることが報告されている。[2.3、9.7.1、14.1.2 参照]

13.2 処置

胃洗浄後、過量投与から 30 分以内に胃管で投与量の最低 5 倍の活性炭を投与すれば、それ以上の吸収を妨げる可能性がある。心毒性の緩和にはジアゼパムが有効であるとの報告があることから、ジアゼパムの非経口投与を検討すること。

必要に応じ、呼吸補助及びショック対処法を実施すること。

＜解説＞

明確な投与量の情報は不明であるが、海外において本剤の過量投与により、これらの徴候・症状が発現したと報告されている。これらの影響（症状）は過量投与の直後にあらわれる可能性があるため、過量投与に対する対処は出来る限り速やかに行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 乳幼児は特に 4-アミノキノリン化合物の毒性の影響に対して感受性が高いため、本剤は小児の手の届かない場所に保管するよう患者に指導すること。［2.3、9.7.1、13.1 参照］

＜解説＞

14.1.2 本剤を含む 4-アミノキノリン化合物では乳幼児で毒性に対する感受性が高いことが知られていることから設定した。本剤を誤って口に入れることのないよう、小児（特に乳幼児）の手の届くところに本剤を放置せず、適切に保管・管理すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤との因果関係は不明であるが、海外において本剤服用患者で自殺行動が報告されている。

15.1.2 本剤のがん原性試験は実施されていない。

＜解説＞

15.1.1 国内で実施した臨床試験では認められていないが、海外の市販後の自発報告として本剤服用患者で自殺行動が報告されていることから設定した。

15.1.2 本剤と化学構造及び薬理学的作用が類似しているクロロキンでは、弱いながら遺伝毒性があると考えられている。そのため、本剤においても遺伝毒性が発現する可能性は否定できないが、本剤ではがん原性試験は実施されていないことから設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) コアバッテリー

表Ⅸ－2

試験項目		試験系（数）	投与経路	投与量（mg/kg）	試験成績
中枢神経系	一般行動	ラット（8 匹/群）	i.p.	CQ：2.5,5,10	ラット行動試験においてクロロキンを 2.5～10 mg/kg の用量で腹腔内投与したところ、オープンフィールド内での運動量の増加が認められ、この運動量増加はハロペリドールで抑制された[44]。
	葛藤抑制	ラット：Vogel conflict paradigm 試験 マウス：明暗箱試験（4～8 匹/群）	s.c.	CQ：0.125,0.25,0.5,1,2,4	クロロキンの 0.125 及び 0.25 mg/kg 皮下投与で電気ショックの許容数が増加した。 また、マウスを用いた明暗箱試験でクロロキンの 0.5 及び 1 mg/kg 皮下投与で明暗所間移動回数及び明所滞在時間が増加した。 これらの結果から、一定の用量域でのクロロキンの葛藤抑制作用が確認された[45]。
	抗痙攣作用及び痙攣誘発作用	マウス（12 匹/群）	i.p.	CQ：1.0,2.5,5.0,10.0,25.0,50.0	Swiss マウスにペンチレンテトラゾール（PTZ）を 85 mg/kg 皮下投与すると間代性強直性痙攣が生じるが、クロロキンを PTZ 投与の 30 分前に腹腔内投与したところ、間代性痙攣発現潜時が 1.0～5.0 mg/kg では対照群と比べて延長、10～50 mg/kg では 1.0～5.0 mg/kg と比べて短縮した[46]。
心血管系及び呼吸系	hERG チャネル	アフリカツメガエル卵母細胞（hERG チャネル発現）	*In vitro*	15 μmol/L	クロロキンはアフリカツメガエル卵母細胞に発現させた野生型 hERG チャネルを阻害した（IC_{50}=8.4 μmol/L）[47]。
	hERG チャネル	HEK293 細胞（hERG チャネル発現）	*In vitro*	0.005,0.05,0.5,5,15 μmol/L	クロロキンは HEK293 細胞に安定的に発現させた hERG チャネルを阻害した（IC_{50}=2.5 μmol/L）[48]。

試験項目		試験系（数）	投与経路	投与量（mg/kg）	試験成績
心血管系及び呼吸系	心筋膜活動電位	ネコのプルキンエ線維	*In vitro*	0.3,1,10 μmol/L	ネコのプルキンエ線維では 0.3～10 μmol/L の濃度のクロロキンで最大立ち上がり速度が低下し、活動電位持続時間（APD）が延長した。ネコの単離心室筋細胞でも同様に APD が延長し、3～10 μmol/L の濃度で静止膜電位が低下した [49]。
	心筋細胞	ラット心臓の左室自由壁から単離した心筋細胞	*In vitro*		ラット心臓の左室自由壁から単離した心筋細胞を用いた測定では、クロロキンは Ito（一過性外向き K^+ 電流）振幅を減少（IC_{50}=4.6 mmol/L）及び Ito 電荷を減少（IC_{50}=439 μmol/L）させた [50]。
	心機能 心電図、一回拍出量、心拍数、血圧、心拍出量等	麻酔イヌ（6 匹）	i.v. 5～10 mg/kg の HCQ 用量を 30 分間隔で反復	総投与量：30～45	血圧を持続的に、心拍出量及び一回拍出量の測定及び血液サンプル採取（血漿中薬物濃度測定）をそれぞれの投与 15～20 分後に実施した。別の群にはクロロキンを投与し（総投与量は 25～50 mg/kg：リン酸塩）、2 つの化合物の作用を比較した。両薬剤ともに心拍数、全身血圧、心拍出量を低下させたが、クロロキンはより強い陰性変時作用を有していた [51]。
	呼吸数	ウサギ（7～10 匹/群）	i.v. 持続注入	0.63 mg/kg/min	3%クロラロース/3%ペントバルビタール水溶液の腹腔内投与（1 mg/kg）で麻酔したウサギにクロロキンを 0.63 mg/kg/min の用量で持続静脈内投与したところ、呼吸数が増加した [52]。

CQ：クロロキン、HCQ：ヒドロキシクロロキン、i.p.：腹腔内投与、i.v.：静脈内投与、s.c.：皮下投与

In vitro でクロロキンによる hERG チャネルの阻害（HEK293 細胞の場合 IC_{50}=2.5 μmol/L）、*in vivo* の麻酔イヌでヒドロキシクロロキン及びクロロキンによる PQ 間隔及び QRS 間隔の延長（0.6 μmol/L～）が認められた。ヒトでもヒドロキシクロロキンの過量投与による QT 間隔及び QRS 間隔の延長 [53, 54] が報告されている。また、呼吸系、中枢神経系への影響を調べた試験ではクロロキンによる呼吸数の増加、間代性痙攣発現潜時の延長あるいは短縮等の影響が認められているので、ヒドロキシクロロキンにおいても同様の変化が生じる可能性があると思われる。この変化と薬剤の血中濃度との関連性の詳細については、まだ明らかではないが、一度に大量のヒドロキシクロロキンを服用した場合は死に至る可能性があるため [53, 54]、早急な応急手当が必要と考えられる（「Ⅷ．10．過量投与」の項参照）。また、肝臓及び腎疾患などの要因による薬剤のクリアランス低下も、血中の薬物濃度の上昇につながり、心機能異常のリスクと成り得るので注意が必要である。

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験（参考情報）

1) 抗マラリア作用

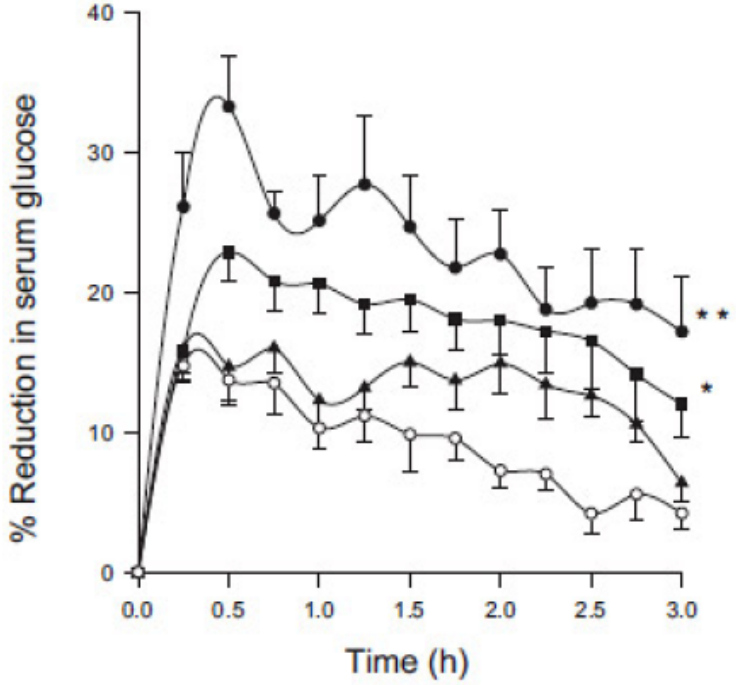
作用機序

クロロキンは赤血球期マラリア原虫の食胞内に蓄積し、原虫が栄養分として取り込んだ宿主赤血球のヘムの重合（ヘモゾイン形成）を阻害する。その結果、ヘムの毒性により原虫が死ぬが、ヒドロキシクロロキンも同様の作用を有すると考えられる[55]。

2) 血糖低下作用

①糖尿病ラットにおける血清中グルコース及びインスリンへの影響（ヒドロキシクロロキン）

ストレプトゾトシン誘導糖尿病ラット（SD、雄）にヒドロキシクロロキンを80、120、160 mg/kg/日の用量で10日間経口投与した後に0.1 IU/kgのインスリンを静脈内投与した。ヒドロキシクロロキン120、160 mg/kg投与群では生理食塩液投与対照群と比べ、血清中グルコースのベースラインからの低下量が有意に増加した[56]。



糖尿病ラット（○ 生理食塩液、▲ ヒドロキシクロロキン80 mg/kg/日、■ ヒドロキシクロロキン120 mg/kg/日、● ヒドロキシクロロキン160 mg/kg/日を10日間反復経口投与）に0.1 IU/kgのインスリンを静脈内投与した際の血清中グルコースのベースライン値からの減少量（%）の推移、平均±標準誤差（n=7）、*p<0.05（対照群との比較）、**p<0.05（対照群及び80 mg/kg/日群との比較）

図Ⅸ－1. 糖尿病ラットにおける血清中グルコース及びインスリンへの影響

② 正常及び糖尿病ラットの肝臓細胞質フラクションにおけるインスリン分解阻害作用（ヒドロキシクロロキン）

ヒドロキシクロロキン（5 mg/mL）の存在、非存在下で、^{125}I-インスリン及び天然インスリンを正常あるいはストレプトゾトシン誘導糖尿病ラット（SD、雄）の肝臓細胞質フラクションとともに 7 分間インキュベートし、インスリン分解量を測定した。ヒドロキシクロロキンの存在により V_{max} が有意に低下し、K_m に差はなかったことから、インスリン分解の非競合阻害が生じていると推察された[57]。

表Ⅸ－1. 正常及び糖尿病ラットの肝臓細胞質フラクションにおけるヒドロキシクロロキンのインスリン分解阻害作用

Parameters	Healthy		Dlabetic	
	Control	HCQ	Control	HCQ
V_{max}(ng/min/mg protein)	3.63±0.46	1.97±0.13[a]	0.718±0.06[b]	0.360±0.024[a,b]
K_m(mg/mL)	13.81±2.56	17.50±1.73	14.03±1.46	15.75±1.71
V_{max}/K_m(mL/min/g)	0.265±0.015	0.112±0.004[a]	0.05±0.002[b]	0.023±0.001[a,b]

平均±標準偏差、V_{max}：最大反応速度、K_m：V_{max} の半分の反応速度を示す時の基質濃度、a：対照群と比べて有意（$p<0.001$）、b：正常動物群と比べて有意（$p<0.001$）（Student's t-test for unpaired data）

その他の薬理試験

該当資料なし。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウスにヒドロキシクロロキン 40.1、45.0、50.5 mg/kg（ヒドロキシクロロキン二リン酸塩として 63.5、71.3、80.0 mg/kg）を静脈内投与した結果、間代性痙攣及び強い抑うつ状態がみられ、投与後 3～5 分以内に呼吸不全により死亡した。LD_{50} は 46.9 mg/kg（ヒドロキシクロロキン二リン酸塩として 74.3 mg/kg）であった。

マウスにヒドロキシクロロキン 158.5、198.9、250.7 mg/kg（ヒドロキシクロロキン二リン酸塩として 251、315、397 mg/kg）を腹腔内投与した結果、投与後 10～15 分で死亡がみられ、死因は呼吸不全であり、間代性痙攣を伴っていた。LD_{50} は 189.4 mg/kg（ヒドロキシクロロキン二リン酸塩として 300 mg/kg）であった。

マウスにヒドロキシクロロキン 1579、1989、2501 mg/kg（ヒドロキシクロロキン二リン酸塩として 2500、3150、3960 mg/kg）を経口投与した結果、投与 24 時間後における LD_{50} は 1958 mg/kg（ヒドロキシクロロキン二リン酸塩として 3100 mg/kg）であり、投与 7 日後における LD_{50} は 1263～1579 mg/kg（ヒドロキシクロロキン二リン酸塩として 2000～2500 mg/kg）の間であった。

表Ⅸ－3

動物種 (数/群)	投与量（mg/kg） 投与方法	致死量 (mg/kg)	主な毒性所見
マウス （各 10）	63.5,71.3,80.0[a] (Free base 40.1,45.0,50.5) i.v.	LD_{50}：74.3 (Free base 46.9)	間代性痙攣及び強い抑うつ状態がみられ、投与後 3～5 分以内に呼吸不全により死亡した。
マウス （各 3）	251,315,397[a] (Free base 158.5,198.9,250.7) i.p.	LD_{50}：300 (Free base 189.4)	投与後 10～15 分で死亡がみられ、死因は呼吸不全であり、間代性痙攣を伴っていた。
マウス （各 10）	2500,3150,3960[a] (Free base 1579,1989,2501) p.o.	At 24 hours：3100 (Free base 1958) At 7 days：2000–2500 (Free base 1263–1579)	投与 24 時間後における LD_{50} は 1958 mg/kg（ヒドロキシクロロキン二リン酸塩として 3100 mg/kg）であり、投与 7 日後における LD_{50} は 1263～1579 mg/kg（ヒドロキシクロロキン二リン酸塩として 2000～2500 mg/kg）の間であった。

i.v.：静脈内投与、i.p.：腹腔内投与、p.o.：経口投与
a ヒドロキシクロロキン二リン酸塩

(2) 反復投与毒性試験

げっ歯類及び非げっ歯類の反復投与毒性試験成績を示す。なお、文献検索の結果、ヒドロキシクロロキンの 6 ヵ月を超える反復投与による毒性試験情報は得られなかったため、クロロキンのラット 2 年間反復混餌経口投与試験の結果を示す。

1) ラット 21 日間経口投与毒性試験

若齢アルビノラット 50 匹を各群 10 匹からなる 5 群に分割した。このうち第 1～3 群にはヒドロキシクロロキン水溶液それぞれ 31.6、63.1、126.3 mg/kg/日（ヒドロキシクロロキン二リン酸塩として 50、100、200 mg/kg/日）を、第 4 群にはクロロキン水溶液 62 mg/kg/日（ヒドロキシクロロキン二リン酸塩として 100 mg/kg/日）を 1 日 1 回、週 6 日間の頻度で 3 週間、合計 18 回経口投与した。第 5 群には生理食塩液のみを同様に投与した（非薬物投与対照群）。毎日動物を観察し、生死、体重変化、並びに一般状態への影響を評価した。投与期間終了時に、ヒドロキシクロロキン 63.1 及び 126.3 mg/kg/日投与群、クロロキン 62 mg/kg/日投与群の生存動物、並びに対照群のラット 5 匹について、血液学的検査及び病理学的検査を実施した。

ヒドロキシクロロキン 31.6 mg/kg/日投与群では 10 匹中 2 匹が死亡したが、死後変化のため死因は明らかにできなかった。この用量では若齢ラットの成長に対して強い毒性作用を示すことなく、概ね忍容性が認められた。63.1 mg/kg/日投与群で死亡はなく、体重増加量は対照群に比べてわずかに減少したのみであった。126.3 mg/kg/日投与群では、10 匹中 2 匹のラットが死亡し、平均体重増加量が明らかに減少した。クロロキン 62 mg/kg/日投与群では、死亡はみられなかったが、体重増加が明らかに抑制された。一般状態観察では、ヒドロキシクロロキン 126.3 mg/kg/日群とクロロキン群で衰弱がみられたのみであった。この試験において、血液学的検査及び病理学的検査結果に影響はみられなかった。

2) ラット 10 週間経口投与毒性試験

1 群 40 匹（雌雄各 20 匹/群）の Sprague Dawley ラット 3 群に、ヒドロキシクロロキン 8、16、24 mg/kg/日（ヒドロキシクロロキン硫酸塩として 10.3、20.7、31.0 mg/kg/日）を 1 日 1 回、42 日間連続して強制経口投与した。6 週目に 20 匹（雌雄各 10 匹/群）を安楽死させ、16 及び 24 mg/kg/日群の残りの動物（雌雄各 10 匹/群）の用量を 8 mg/kg に減量し、全群ともさらに 28 日間連続して 1 日 1 回投与した。ラット 40 匹（雌雄各 20 匹）からなる別の 1 群には、溶媒である脱イオン水を 1 日 1 回 42 日間（雌雄各 20 匹）又は 70 日間（雌雄各 10 匹）強制経口投与した。また別途、薬物動態評価群として、Sprague Dawley ラット 72 匹（雌雄各 9 匹/群）に対して、同様のスケジュールで、溶媒及びヒドロキシクロロキンを投与した。

一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液生化学的検査、剖検所見、臓器重量、病理組織学的検査において被験物質投与の影響はみられなかった。血液学的検査において、中用量群の雌雄の白血球数及びリンパ球数、並びに高用量群の雌のリンパ球数が 6 週目に有意な低値を示した。これらの変化は被験物質投与によるものと考えられたが、いずれも軽度な変化であり、施設の背景値の範囲内であった。尿検査において、中及び高用量群の雌で尿 pH が 6 週目に対照群と比較して有意に低下した。10 週目では有意ではないものの尿 pH の低下傾向を示した。なお、6 週間及び 10 週間投与後の雌雄生殖器の病理学的検査において、毒性所見は認められなかった。

血中濃度の測定結果として、8 週目の 8 mg/kg/日用量の血中濃度（投与 2 時間後）は雄で 279.9 ng/mL、雌で 331.9 ng/mL であった。

以上、本試験において検討した用量で、ヒドロキシクロロキンの投与により白血球数及びリンパ球数の低下、並びに尿 pH の低下が認められたが、いずれも正常範囲内であり、毒性徴候又は病理組織学的変化はみられなかった。

3) ラット 2 年間反復経口投与毒性試験 [58, 59]

21 日齢の Osborne–Mendel 系ラット雌雄各 10 匹に、クロロキン（塩・遊離塩基不明）が 0、100、200、400、800、1000 ppm となるよう 2 年間混餌投与した。

100 ppm 群の 2 年間の平均クロロキン摂取量はおよそ 4 mg/kg/日であった。

400 ppm 以上では試験 3 ヵ月の時点で有意な成長遅延が認められたが（$p<0.01$）、100 及び 200 ppm では成長に対する影響は見られなかった。800 及び 1000 ppm 群で死亡匹数が顕著に増加し、それぞれ試験開始後 12 ヵ月及び 6 ヵ月までに全例が死亡し、生存期間の平均はそれぞれ 32 週及び 15 週であった。400 ppm 以下の用量群では、死亡匹数は対照群と同等であり、死因は主に呼吸器感染か中耳炎であった。

血液学的検査では、主に好中球の増加による白血球数増加が認められ、200 ppm ではごく軽微であったが、用量増加に従って顕著になった。800 ppm ではその他にヘモグロビンと赤血球数増加が認められた。

剖検では、1000 ppm 群の多数例で臓器の淡色化がみられ、800 ppm 以上では軽度の肝表面粗造、軽度の腎表面陥凹、精巣萎縮、膵臓の暗色化、また全般的な内臓の黄褐色化が認められた。病理組織学的検査では、100 ppm 群の変化はごく軽微であったが、800 ppm 以上では特に重度の変化であった。800 ppm 以上では横紋筋の

巣状壊死（特に心筋）、肝臓の中等度の小葉中心性壊死及び線維化が認められ、主な死因と考えられた。その他、精巣萎縮、肺、小腸、脾臓、腎臓における泡沫状マクロファージ、子宮筋及び腎曲尿細管細胞における色素沈着、ループ尿細管細胞の泡沫化、膵腺房細胞の変性が認められた。400 ppm 群と 800 ppm 群では発現頻度及び重症度に大きな差があった。

4）イヌ 3 ヵ月間経口投与毒性試験

イヌを用い、カプセルに充填したヒドロキシクロロキン二リン酸塩を 1 日 1 回、週 6 日間の頻度で 3 ヵ月間経口投与する反復投与毒性試験を実施した。用いた用量は遊離塩基として 5、10 及び 20 mg/kg/日（ヒドロキシクロロキン二リン酸塩として 8、16 及び 32 mg/kg/日）であり、各用量で動物 2 匹を用いた。対照群の 2 匹には、同じ試験デザインでラクトースを投与した。週 1 回体重を測定し、2 週間ごとに血液を採取して赤血球数、白血球数及び白血球分画の検査を行い、4、8 及び 12 週目に血液生化学的検査用の採血をした。また、投与 22 時間後に血漿中濃度測定用の採血をした。解剖後、臓器の肉眼的検査及び病理組織学的検査を実施するとともに、種々の組織中のヒドロキシクロロキン量を測定した。

いずれの用量においても死亡はなく、体重はすべての個体で増加し、忍容性は良好であった。血液学的検査では一貫性のある変化や毒性を示唆する変化は認められなかった。血液生化学的検査では変化は認められなかった。ブロムスルファレインを用いた肝機能検査では、5 mg/kg/日群の 1 匹と対照群の 1 匹で 4 週目と 8 週目から軽微な肝機能低下が認められたが、投与群と対照群の動物とで同程度の変化であることと、高用量群では変化が認められなかったことから、通常観察される程度の変化であり毒性学的意義はないと考えられた。肉眼的及び病理組織学的検査では被験物質投与による影響は認められなかった。20 mg/kg/日を 12 週間投与時点の投与 22 時間後の血漿中濃度はおおよそ 1400～3000 ng/mL であり、ヒドロキシクロロキンは速やかに吸収されることが示された。

以上、本試験においてヒドロキシクロロキンの毒性は認められなかった。

5）反復毒性試験の無毒性量について

ヒドロキシクロロキンの試験報告書では無毒性量に関して言及されていないが、ラット 21 日間経口反復投与試験では、最低用量である 31.6 mg/kg/日（ヒドロキシクロロキン二リン酸塩として 50 mg/kg/日）でヒドロキシクロロキン投与との因果関係は不明ではあるものの死亡が認められたことから、無毒性量は 31.6 mg/kg/日（ヒドロキシクロロキン二リン酸塩として 50 mg/kg/日）未満と推定された。

ラット 10 週間反復経口投与毒性試験（高用量群の用量 24 mg/kg を 6 週目から 8 mg/kg に減量）では、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、生化学的検査、剖検所見、臓器重量、病理組織学的検査において被験物質投与の影響はみられず、血液学的検査、尿検査においても軽度あるいは背景値内の変化を示したのみであったことから、無毒性量は 24/8 mg/kg/日（硫酸塩として 31.0/10.3 mg/kg/日）と推定した。イヌ 3 ヵ月間経口投与では、いずれの検査項目にも特記すべき所見は認められなかったことから、無毒性量は 20 mg/kg/日（ヒドロキシクロロキン二リン酸塩として 32 mg/kg/日）と推定した。

(3) 遺伝毒性試験

Middleton ら（1981）[60] は他の抗マラリア薬とともに、クロロキン及びヒドロキシクロロキンの変異原性作用を評価する試験を実施した。代謝活性化（S9）の存在下及び非存在下でネズミチフス菌 TA1535、TA1536、TA1537、TA1538、TA90、TA100 株を用いスポット法にて試験したところ、ヒドロキシクロロキン及びクロロキンの結果は陰性であった。また Krick ら（1975）の報告 [61] では、ネズミチフス菌 TA1535 及び TA1538 の 2 菌株を用い、S9 の存在下及び非存在下にて、ヒドロキシクロロキンを含む抗炎症薬の変異原性について検討した結果、ヒドロキシクロロキンは陰性であった。しかしながら、これらの報告はいずれも抄録であり情報が限られており、用いられた濃度も不明であること、また Middleton らの報告では同時に検討されたクロロキンも陰性であり、他の文献によるクロロキン陽性の報告と矛盾することから、これらの陰性結果のみでヒドロキシクロロキンに変異原性がないとは結論付けられないと考える。
クロロキンの遺伝毒性評価に関する報告のまとめを以下に示す。

表Ⅸ－4．クロロキンの遺伝毒性試験結果

試験	試験系	試験結果	報告年	報告者
In vitro				
Ames 試験	TA1537；フラクチュエーション法	陽性	1979	Schupbach [62]
	TA1535,TA1536,TA1537,TA1538, TA90,TA100；スポット法、プレート法	陰性	1981	Middleton [60]
	TA1537,TA1538,TA98,TA100, E.coli B/rWP2uvr	陰性	1984	Kadotani [63]
	TA97,E.coli B/rWP2uvr；フラクチュエーション法	陽性	1986	Obaseiki-Ebor [64]
	TA97,E.coli DG1669；プレート法	陽性	1987	Thomas [65]
	TA97a,TA100,TA104；プレート法	陽性	1998	Chatterjee [66]
	TA1535,TA1537,TA98,TA100, E.coli B/rWP2uvr；プレート法	陽性	2001	Riccio [67]
細菌を用いる DNA 修復試験	Pol assay	陽性	1981	Leifer [68]
	Pol assay	陽性	1984	Kadotani [63]
培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験	V79（ウアバイン耐性）	陰性	1984	O'Donovan [69]
マウスリンフォーマアッセイ	L5178Y	陰性	2001	Riccio [67]
In vitro 小核試験	CHO	陽性	1980	Raj [70]
コメットアッセイ	ラット肝細胞	陽性	2006	Farombi [71]
In vivo				
ショウジョウバエ	伴性劣性致死試験	陽性	1985	Xamena [72]
	性染色体欠失不分離試験	陰性		
マウス	骨髄姉妹染色分体交換試験（12.5,25,50 mg/kg 腹腔内）	陽性	1998	Chatterjee [66]
	染色体異常試験（12.5,25,50,100 mg/kg 腹腔内）	陽性	1998	Chatterjee [66]

試験	試験系	試験結果	報告年	報告者
マウス	染色体異常試験 （10,20 mg/kg、10 mg/kg/日×3、腹腔内）	陽性	2008	Roy [73]
	小核試験 （10,20 mg/kg、10 mg/kg/日×3、腹腔内）	陽性	2008	Roy [73]
ラット	小核試験 （単回経口投与：62.5,125.0,250.0 mg/kg、7 日間経口投与：31.3,62.5,125.0 mg/kg/日）	陰性	2001	Riccio [67]

上に示したクロロキンの試験は、結果の一貫性は低いものの、クロロキンに変異原性及び染色体異常誘発作用があるものと示唆され、その作用は薬理学的作用機序及び DNA 修復酵素の阻害作用に関連していると考えられる。しかし試験結果を総合すると、その作用は顕著なものではないことが示唆される。

本製品の本邦における承認取得後に、試験実施時点における最新の遺伝毒性試験法ガイドライン（ICH S2 (R1)）に従いクロロキン及びヒドロキシクロロキンの追加遺伝毒性試験が実施された。クロロキン及びヒドロキシクロロキンの追加遺伝毒性試験結果を以下に示す。

表Ⅸ－5.　クロロキンの追加遺伝毒性試験結果

試験	試験系	試験結果
In vivo		
ラット	末梢血小核試験（単回経口投与：250, 500, 750 mg/kg）	陰性

表Ⅸ－6.　ヒドロキシクロロキンの追加遺伝毒性試験結果

試験	試験系	試験結果
In vitro		
Ames 試験	TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	陰性
In vitro 小核試験	ヒト末梢血リンパ球	弱陽性
In vivo		
ラット	末梢血小核試験（単回経口投与：350, 750, 1000 mg/kg）	陰性

(4) がん原性試験

ヒドロキシクロロキンに関するがん原性試験は実施されていないことから、クロロキンに関する評価結果を参考にした。

① ラット 2 年間反復経口投与毒性試験 [58, 59]

がん原性試験として実施されたものではないが、21 日齢の Osborne-Mendel 系ラット雌雄各 10 匹に、クロロキン（塩・遊離塩基不明）が 0、100、200、400、800、

1000 ppm となるよう 2 年間混餌投与した試験で評価した。100 ppm 群では 2 年間の平均クロロキン摂取量はおよそ 4 mg/kg/日であった。（所見の詳細は［(2)反復投与毒性試験］の項参照）

本論文の中では、クロロキンによる増殖性あるいは腫瘍性変化の増加は報告されていない。

② International Agency for Research on Cancer（IARC）による評価

1977 年に WHO の IARC ワーキンググループはクロロキンの発がん性について検討を行い、以下のように結論している [74, 75]。

・動物において、クロロキンのラット経口投与試験で得られている陰性結果のみでは、本化合物のがん原性評価を行う十分な資料とはならない。

・ヒトにおいて、ワーキンググループが入手している症例報告及び疫学調査はない。

このワーキンググループではその後フォローアップの評価を行い、その結果 1987 年の報告でクロロキンはグループ 3（がん原性に関する情報が欠如しているため、発がん性を分類できない）に分類された。

(5) 生殖発生毒性試験

ヒドロキシクロロキンの生殖発生毒性に関する試験は 1960 年代に 2 試験（ラット F0 生殖能及び F1 世代に対する影響の試験、並びにウサギ胚・胎児発生試験）を実施している。しかしこれらは現行ガイドラインの要件を満たしていない方法で評価されている、あるいは試験方法及び試験データの詳細が不明であること、さらに評価項目が不足していることから、不足情報を可能な限り補うべくクロロキンの文献も参照し、ヒドロキシクロロキンの生殖発生毒性を総合的に評価した。なお、ヒドロキシクロロキンの生殖発生毒性試験における曝露に関する情報は得られていない。

1) ラットにおける F0 生殖能及び F1 世代に対する影響

ヒドロキシクロロキンを雌雄 CD ラット（20 匹/性/群）に 7.8、19.4、48.4 mg/kg/日（ヒドロキシクロロキン硫酸塩として 10.0、25.0、62.5 mg/kg/日）の用量で 30 週間混餌投与し、投与 60 日目（1 回目交配）及び 150 日目（2 回目交配）に雌雄動物を交配させ、交尾、妊娠及び分娩について評価した。F1 出生児については、出生時検査、授乳期間中は生存性検査及び体重測定、離乳後には臨床病理学的検査、病理解剖学的検査及び骨格検査を行った。

F0 親動物では、全用量において投与に関連した一般状態の変化及び死亡は認められず、投与群の摂餌量は対照群と同等であった。高用量群で軽度から中程度の体重増加抑制が認められた。2 回の交配試験を実施した結果、交尾、受胎、妊娠経過及び分娩には投与の影響は認められなかった。

いずれの交配の F1 出生児においても、催奇形性及び行動異常はみられず、また、平均出生児数及び性比にも影響は認められなかった。F1 出生時体重において高用量群（2 回目交配）で低値がみられ、離乳時体重においては、1 回目交配では高用量群、2 回目交配では中用量以上の群で低値がみられた。F1 出生児の離乳までの生存率に投与による明らかな影響はみられなかったが、2 回目交配の生存率が対照群と比較して低用量及び高用量群でわずかに低く、逆に中用量群では高かった。な

お、臨床病理学的検査、病理解剖学的検査及び骨格検査において異常は認められなかった。

2) ウサギ胚・胎児発生に関する試験

ウサギを用いたヒドロキシクロロキンの胚・胎児発生に関する試験を実施した。妊娠ウサギ（4 匹/群）に妊娠 8 日から妊娠 16 日までヒドロキシクロロキンを 7.8、15.5、31.0 mg/kg/日（ヒドロキシクロロキン硫酸塩として 10.0、20.0、40.0 mg/kg/日）の用量で経口投与した。全般的な忍容性は良好であり、妊娠経過に有害な影響を及ぼすことはなく、妊娠期間は正常であった。外観及び行動は正常であり、糞も正常であった。母動物の体重は、投与期間中に体重増加量が一過性に減少したことを除いて、正常範囲内であった。ヒドロキシクロロキンを投与した母動物から生まれた出生児の死亡率及び平均体重は正常であった。いずれの出生児においても、ヒドロキシクロロキンに起因する催奇形性変化は認められなかった。

3) 生殖能に対する影響（クロロキン）

Okanlawon ら（1993 年）は *in vitro* にてクロロキンのラット精子への直接作用を検討した。ラット精子浮遊液にクロロキン（リン酸塩、10^{-5}～10^{-10} mol/L）を添加し、37℃で 10 分間インキュベートしたところ、すべての濃度において、80%以上の精子が非運動性であった [76]。Roy ら（2008 年）の検討では、雄 Swiss albino マウスにクロロキン（塩不明）を腹腔内投与（10 及び 20 mg/kg を単回、10 mg/kg を 3 日間反復）した結果、投与 24 時間後に全群において精巣上体精子奇形率（%）の有意な増加が認められた。投与 21 日後でも、20 mg/kg（単回）及び 10 mg/kg（3 日間反復）群で精巣上体精子奇形率（%）の有意な増加が認められた [73]。投与 24 時間後までの変化はミトコンドリアのエネルギー系の阻害作用もしくは膜成分に対する作用であるが、投与 21 日後にみられた精子奇形率の増加は精子 DNA に対する作用を示唆している、と考察している [73]。

Nicola（1997 年）[77] の報告において、雄アルビノラットにクロロキン（リン酸塩、5 mg/日）を 30～90 日間経口投与したところ、テストステロン濃度の有意な低下、精子生存率の有意な減少及び精子奇形率の増加、並びに精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺重量の有意な減少が認められた。Asuquo ら（2007 年）[78] は、雄 Wistar ラットにクロロキン（リン酸塩、2 及び 4 mg/kg/日）を 30 日間反復経口投与した結果、精細管の変形、精細管間質の組織学的変化、ライディヒ細胞の減少、精上皮細胞容積の減少などが認められたと報告している。

Adeeko（1998 年）[79] は、雄 Wistar ラットにクロロキン（二リン酸塩、5 及び 10 mg/kg/日）を 14 日間反復腹腔内投与した結果、精巣上体精子数の減少傾向を認め、投与雄と交配させた雌において、生存胚・胎児数の減少が認められたと報告している。Okanlawon ら（1993 年）[76] の検討では、雄 SD ラットにクロロキン（リン酸塩、10 及び 40 mg/kg/日）を週 5 日、16 週間反復腹腔内投与したところ、交尾能に影響はみられなかったが、投与雄と交配させた雌において、1 腹あたりの出生児数の減少傾向がみられた。前述のように *in vitro* で精子への影響がみられていることから、受胎能の低下はクロロキンの精子運動性に対する作用に起因すると推察されている。

Okanlawan ら（1992 年）[80] の別の報告では、雌 SD ラットにクロロキン（リン酸塩、40 mg/kg/日）を週 5 日 4 週間反復腹腔内投与したとき、発情間期が続く性周期の乱れがみられ、エストロジェン及び LH の低下が認められた。また、排卵障害がみられたため、クロロキンは視床下部－下垂体－卵巣系に影響を及ぼすと考察している。

4）胚・胎児発生に対する影響（クロロキン）

ヒドロキシクロロキンの胚・胎児発生に及ぼす影響の評価では、評価母動物数（ウサギ 4 匹/群）が少なく、評価項目が限定的（両動物種とも帝王切開検査をせず分娩させている、ウサギ胎児の骨格検査は実施していない）であるが、投与による影響は認められなかった。しかしクロロキンでは胚・胎児発生に影響がみられているとの報告があるため、以下に公表文献を引用する。

Ambroso ら（1993 年）[81] は全胚培養法 *in vitro* 試験において、ラット 10 日齢胚をクロロキン（10～30 μmol/L）に 26 時間曝露させた結果、頭臀長及び胚蛋白及び DNA 含量の低下並びに形態学的異常（頭顔部の異形成、小眼、体軸回転異常など）がみられたと報告している。Sharma ら（1989 年）[82] は妊娠 Wistar ラットにクロロキン 700 mg/kg/日（塩不明）を 15 日間経口投与した結果、胎児において矮小化、肝肥大、内臓の液化、肋骨欠損、波状肋骨などを認めた。Yielding ら（1976 年）[83] の報告では、妊娠 SAF/ICR マウスにクロロキン 25 mg/kg（塩不明、単独では催奇形性のみられない用量）を腹腔内投与すると、200 rad の X 線照射で誘発される口蓋裂及び尾の異常の発生率が上昇したことから、クロロキンは X 線照射による遺伝子傷害作用を増強する“co-teratogen”作用があると推察されている。

5）出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（クロロキン）

ヒドロキシクロロキンの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関しては、一部の評価項目（F1 出生児の身体的発達、行動・機能の検査、学習能力並びに成熟動物の生殖機能及び剖検）を除いて評価され、F1 出生児の成長に影響が認められた。以下に出生前及び出生後にクロロキンを投与した試験の文献を引用する。なお、F1 出生児の身体的発達、行動・機能、学習能力又は生殖機能の評価に関しては、ヒドロキシクロロキン及びクロロキンとも情報を検索したが、いずれも情報は得られなかった。

Mgbodile（1987 年）[84] は、妊娠 Wistar ラット 6 匹にクロロキン（リン酸塩）を 10 mg/kg/日の用量で妊娠 14 日から分娩後 3 週目の離乳時まで連日反復経口投与した。分娩時に出生児数を確認し、一腹雄 6 匹に調整後、離乳まで哺育させた。出生児は離乳後 5 週目まで飼育し観察を行った。

クロロキンの影響として、出生時低体重及び出生後の発育遅延が認められ、胎盤及び乳汁移行による影響が示唆された。また、生後 8 週目に血糖値の上昇が認められ、膵臓への影響が推測された。しかしながら、投与された 10 mg/kg は母動物に毒性（2/6 匹の死亡及び顕著な体重増加抑制）を示す用量であること、また、出生児では限定的な項目のみの評価であることなどを考慮する必要があるため、本報告の結果の解釈は困難である。

動物においてクロロキンは子宮筋の収縮に影響を与えることが報告されている[85, 86]。

6) 胎盤通過及び胎児への移行

ヒドロキシクロロキン及びクロロキンは動物及びヒトにおいて胎盤通過性を示し、胎児の曝露レベルは母体と同程度であることが報告されている[31, 85, 87]。また、クロロキンが動物の胎児の眼及び内耳のメラニン組織に蓄積されることも報告されている[85, 87]。

7) 生殖発生毒性のまとめ

ヒドロキシクロロキンによる生殖発生毒性に関する不足情報を補うため、クロロキンの文献情報も参照し、ヒドロキシクロロキンの生殖発生毒性を総合的に評価した。ヒドロキシクロロキンのラット及びウサギの生殖発生毒性試験において、生殖能に対する影響及び催奇形性は認められなかったが、ラット F1 出生児の成長に影響（出生児の低体重）が認められた。クロロキンの試験では雌雄生殖器及び生殖能への影響、高用量における胎児の形態学的異常及び出生児の発育遅延などが認められた。ヒドロキシクロロキンにおいてもクロロキンと同様の生殖発生毒性が発現する可能性は否定できない。

(6) 局所刺激性試験

該当しない。

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験[88]

ヒドロキシクロロキン及びクロロキンの UV 領域の吸光スペクトル測定において、両被験物質とも pH 5.0 及び pH 7.4 では 330 nm 及び 343 nm に吸収のピークが認められた。また、代謝物のデスエチルクロロキン、デスエチルヒドロキシクロロキン及び 7-chloro-4-(l-methylpropanolamino)quinoline でも同じ結果が得られた。4-amino-7-chloroquinoline では pH 5.0 及び pH 7.4 におけるピークはいずれも 325 nm 及び 337 nm であった。

① *In vitro* 光毒性試験[89]

ヒドロキシクロロキン及びクロロキンの UV 領域の吸光スペクトル測定において、両被験物質とも吸光の特性は同じであった。ヒト赤血球懸濁液（媒体はグルコース添加 PBS）にヒドロキシクロロキン及びクロロキンを添加したところ、UVB 照射により弱い溶血が認められた（クロロキン及びヒドロキシクロロキンで 1.6%の溶血）。先に光（290～800 nm）を照射し、光分解物を生成させた薬物添加緩衝液をヒト赤血球懸濁液に添加したときは、クロロキンでは 3.9%の溶血が認められたが、ヒドロキシクロロキンでは溶血は認められなかった。このことから、クロロキンとヒドロキシクロロキンの光分解生成物は異なることが示された。

2) 網膜毒性試験

ヒドロキシクロロキンの *in vitro* 及び *in vivo* 試験で、ヒトにおける網膜毒性が再現されている。しかし、明確な病理組織学的変化の報告がなかったため、クロロキンにおける網膜毒性試験も参照した。

① ラット [90]

雄アルビノラット（Charles River Wistar Cobs 系）1 群 24～28 匹に、ヒドロキシクロロキン及びクロロキンのそれぞれ 40、80、120 mg/kg/日（塩不明）、又は滅菌水（対照群）を連日経口投与した。クロロキン投与群は 120 mg/kg/日群で全例が 1 ヵ月以内に死亡したため、投与 37 日目から 80 mg/kg/日を 60 mg/kg/日に減量した。ヒドロキシクロロキン 120 mg/kg/日群とクロロキン 60 mg/kg/日群は 2 ヵ月間、他の投与群は 3 ヵ月間投与を行い、投与期間終了後は 4 ヵ月間の回復期間を設けた。

眼底検査では、クロロキン 60 mg/kg/日群のみにおいて投与 2 ヵ月に眼底の色の均一化がみられ、同様の所見は投与 3 ヵ月時点で残りの全投与群でも認められた。網膜電図（ERG）検査において、ヒドロキシクロロキン 40 mg/kg/日以上並びにクロロキン 40 mg/kg/日では b 波の変化は軽微であったが、クロロキン 60 mg/kg/日群では投与終了時に有意な b 波振幅減少が認められ（$p<0.01$）、4 ヵ月の回復期間後にはさらに悪化していた。また、ヒドロキシクロロキン 120 mg/kg/日群では投与終了時に変化は認められなかったが、休薬 2 ヵ月目では有意な b 波振幅減少が認められ（$p<0.01$）、休薬 4 ヵ月の時点ではやや回復していた。病理組織学的検査では、ヒドロキシクロロキン 120 mg/kg/日群の 1 匹のみで、網膜の外顆粒層の消失がみられた。

② *In vitro* 試験

ウシ由来初代培養の網膜色素上皮（RPE）において、5×10^{-4} mol/L のクロロキン、ヒドロキシクロロキン及びデスエチルクロロキンによりタンパク合成が有意に阻害された（$p<0.05$）[91]。

新生児ウシ由来初代培養 RPE 細胞を用い、仔ウシ由来外節視細胞（POS）の共培養及び高酸素条件下で、リポフスチンの形成を指標に 20 μmol/L のヒドロキシクロロキン及びクロロキンの影響を最大 2 週間まで検討した。いずれも被験物質の添加後 24 時間から RPE 細胞内に酸性の空胞が認められ、対照に対し有意差が認められたが（いずれも $p<0.001$）、面積で比較するとヒドロキシクロロキンよりもクロロキンの方が 24 時間後で 61%、14 日後で 77%多く、被験物質間でも有意差が認められた（$p<0.001$）。リポフスチン量を PAS 染色で検討したところ、両被験物質とも増加が認められたが、クロロキンでは対照とヒドロキシクロロキンに対し有意であった（$p<0.001$）[11]。

③ *In vivo* 試験

Hallberg ら（1990 年）[92] は、有色 C57BL マウスにクロロキン 0.74 mg/mL（二リン酸塩として 1.2 mg/mL）を 6 ヵ月間飲水投与した。神経節細胞にのみ多層

状構造体が認められ、視細胞、網膜色素上皮、双極細胞には認められなかった。また、*in vitro* の検討から、網膜組織におけるリン脂質症が確認された。

Duncker ら（1995 年）[93] は、雌 Wistar ラットにクロロキン（塩・遊離塩基不明）40～60 mg/kg/日を 4 週間、さらに 70～80 mg/kg を A 群には 4 週間、B 群には 8 週間、反復経口投与した。8 週間の投与後、A 群の動物の網膜にはリン脂質症様の封入体が神経節細胞、内網状層、内顆粒層、アマクリン細胞内に認められたが、視細胞層の変化は光学顕微鏡下ではみられなかった。ERG 検査では投与前と比較して a 波が 33%、b 波が 41%低下した。B 群の動物では、12 週間の投与後に、A 群で見られた変化に加えてミュラー細胞と視細胞層外節の変性及びマクロファージ様細胞の存在が認められた。ERG は a 波が 50%、b 波が 79%低下した。RPE 層では投与期間に関係なく封入体が認められたが、他の領域に比較するといずれも軽度であった。a 波は視細胞層に依存するが、8 週間の投与後の時点ですでに低下していたことから、光学顕微鏡ではとらえられない変化が生じていた可能性が考えられた。b 波は水平−双極細胞並びにアマクリン細胞層及びミュラー細胞に依存することが知られており、8 週の時点で認められた b 波の低下は組織学的変化と一致していた。

Mahon ら（2004 年）[94] の検討では、1 群 4 匹の有色の雄 Lister ラットの腹腔内に浸透圧ミニポンプを埋設し、クロロキン（塩・遊離塩基不明）を 10、20、40 mg/kg/日となるように 7 日間投与した。組織学的検査では、RPE 層に多層状構造が認められた。錐体細胞にも多数の多層状構造がみられたが、桿体細胞ではより軽度であった。RPE 層にはリソソーム関連小器官が無処置対照群に比較して有意に（$p<0.001$）増加していた。ウシ由来初代培養を用いた検討では、RPE 細胞のリソソーム内 pH がクロロキンにより上昇し、また桿体外節細胞ではリソソーム及び貪食胞の増加が認められた（$p<0.01$、対照群との比較）。強制経口投与による試験では網膜毒性が現れるのに長期間を要するが、本試験では浸透圧ミニポンプにより血中濃度が維持されたことから、毒性変化がより早く出現したものと考えられた。

3）角膜毒性試験

ヒドロキシクロロキン及びクロロキンとも、臨床において角膜混濁が報告されている[95～97]。正確な機序は不明であるが、涙液等を介して角膜に供給されたヒドロキシクロロキン及びクロロキンによるリン脂質症の関与が示唆されている[95, 96]。薬物未変化体が沈着したためとする説もあるが[98]、検証はされていない。ヒドロキシクロロキンの報告はクロロキンよりも少なく、非臨床薬物動態試験では角膜におけるヒドロキシクロロキンの蓄積は可逆的であることが示されており、臨床においても投与を中止すると概ねこの病変は消失する[95, 96]。

4）筋肉毒性試験

臨床において、ヒドロキシクロロキンあるいはクロロキンの使用により、稀ではあるが進行性のミオパチーを誘発することが知られている[99]。ヒドロキシクロロキンを用いたミオパチーの動物試験データは報告がなかったため、クロロキンによるミオパチーモデルの報告を参照した。

Kumamoto ら（1989 年）[100] の検討では、雄 Wistar ラットにクロロキン（塩・遊離塩基不明）50 mg/kg/日を 4～32 日間反復腹腔内投与した。ヒラメ筋の組織学的検討では、光学顕微鏡下で軽度から中等度の筋線維径のばらつき、緻密膜構造物（dense membranous body）及び空胞が認められた。空胞は好塩基性物質で縁取りされており、末梢性ミオパチーにおいて筋線維中にみられる縁取り空胞（rimmed vacuoles）に類似していた。分節性の退化あるいは壊死が多く認められた。初期の筋症で自己貪食空胞や緻密体がみられない段階では、リソソーム内プロテアーゼ（カテプシン類）及びチオールプロテアーゼ阻害剤の活性増強が認められた。

X．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：プラケニル錠 200mg：毒薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ヒドロキシクロロキン硫酸塩：毒薬

2. 有効期間

有効期間：36 ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「ⅩⅢ.2.その他の関連資料」の項参照

服薬指導箋

プラケニルによる治療を受けている患者さん・ご家族の方へ

PTP シートホルダー

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬・同効薬：なし

＜参考＞

本剤は、クロロキンとともに、欧米では皮膚エリテマトーデス及び全身性エリテマトーデスに対する第一選択薬と位置付けられている薬剤で、現在、国内で治療の中心となっている副腎皮質ステロイド療法とは異なる位置付けの薬剤である。

本剤は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で検討され、厚生労働省からの開発要請により開発をしたものであり、本剤と同じ作用機序を有する薬剤であるクロロキンは現在国内では市販されていない。

7. 国際誕生年月日

1955 年 4 月 18 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
プラケニル錠 200mg	2015 年 7 月 3 日	22700AMX00692000

薬価基準収載年月日

2015 年 8 月 31 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2025 年 3 月 5 日

内容　　：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないと通知され、「効能・効果」、「用法・用量」に変更はなかった。

11. 再審査期間

8 年間：2015 年 7 月 3 日～2023 年 7 月 2 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード （YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
プラケニル錠 200mg	3999038F1029	3999038F1029	124406902	622440601

14. 保険給付上の注意

該当しない。

ＸⅠ．文献

1．引用文献

1) Dan Longo, et al. : Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition. 2011; 2724-2735
2) Bertsias G, et al. : Ann Rheum Dis. 2008; 67(2): 195-205（PMID : 17504841）
3) Kuhn A, et al. : J Am Acad Dermatol. 2011; 65(6): e179-e193（PMID : 20739095）
4) Okon LG, et al. : Best Pract Res Clin Rheumatol. 2013; 27(3): 391-404（PMID : 24238695）
5) 福井次矢他：ハリソン内科学 第 4 版（原著第 18 版）. 2013; 2355-2365
6) Arthritis Rheum. 1999; 42(9): 1785-1796（PMID : 10513791）
7) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（EFC12368）
8) Yokogawa N, et al. : Arthritis Rheumatol. 2017; 69(4): 791-799 (PMID : 27992698)
9) Warhurst DC, et al. : J Antimicrob Chemother. 2003; 52(2): 188-193（PMID : 12837731）
10) Ohkuma S, et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 1978; 75(7): 3327-3331（PMID : 28524）
11) Sundelin SP, et al. : APMIS. 2002; 110(6): 481-489（PMID : 12193209）
12) Ziegler HK, et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 1982; 79(1): 175-178（PMID : 6798568）
13) van den Borne BE, et al. : J Rheumatol. 1997; 24(1): 55-60（PMID : 9002011）
14) Ramser B, et al. : J Invest Dermatol. 2009; 129(10): 2419-2426（PMID : 19357706）
15) Peppard JV, et al. : Curr Chem Genom Transl Med. 2014; 8(Suppl 1): 3-15（PMID : 24596680）
16) Shimomatsu T, et al. : J Invest Dermatol. 2013; 133: S34
17) Mosca M, et al. : Arthritis Rheum. 2013; 65(10 Suppl): S242-S243
18) Gómez-Guzmán M, et al. : Hypertension. 2014; 64(2): 330-337（PMID : 24842914）
19) Shen N, et al. : Nat Rev Rheumatol. 2012; 8(12): 701-709（PMID : 23070646）
20) Chafin CB, et al. : Int Immunopharmacol. 2013; 17(3): 894-906（PMID : 24121037）
21) Oberkirchner U, et al. : Vet Dermatol. 2012; 23(1): 65-70（PMID : 21718370）
22) Edwards MH, et al. : Circulation. 1997; 96(12): 4380-4384（PMID : 9416907）
23) Tett SE, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1989; 27(6): 771-779（PMID : 2757893）
24) McLachlan AJ, et al. : Br J Rheumatol. 1994; 33(3): 235-239（PMID : 8156285）
25) Miller DR, et al. : DICP. 1991; 25(12): 1302-1305（PMID : 1815421）
26) Tett SE, et al. : Chirality. 1994; 6(4): 355-359（PMID : 8068493）
27) Morita S, et al. : Ther Drug Monit. 2016; 38(2): 259-267（PMID : 26587870）
28) McLachlan AJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1993; 36(5): 405-411（PMID : 12959287）
29) Tett SE, et al. : J Pharm Sci. 1992; 81(2): 155-159（PMID : 1545355）
30) Carmichael SJ, et al. : Ther Drug Monit. 2003; 25(6): 671-681（PMID : 14639053）
31) Costedoat-Chalumeau N, et al. : Arthritis Rheum. 2002; 46(4): 1123-1124（PMID : 11953993）
32) Nation RL, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1984; 17(3): 368-369（PMID : 6712872）
33) Cissoko H, et al. : Fundam Clin Pharmacol. 2010; 24(Suppl 1): 87

34) Ferrari V, et al. : Biochem Pharmacol. 1991; 41(1): 23–30 (PMID : 1986742)
35) Brocks DR, et al. : J Clin Pharmacol. 1994; 34(11): 1088–1097 (PMID : 7876401)
36) McChesney EW, et al. : Antibiotics Chemother. 1961; 11(12): 800–810
37) McLachlan AJ, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1993; 44(5): 481–484 (PMID : 8359187)
38) McChesney EW : Am J Med. 1983; 75(1A): 11–18 (PMID : 6408923)
39) Wei Y, et al. : Chirality. 1995; 7(8): 598–604 (PMID : 8593253)
40) Ducharme J, et al. : Chirality. 1994; 6(4): 337–346 (PMID : 8068491)
41) McChesney EW, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1966; 151(3): 482–493 (PMID : 4957157)
42) Tett SE, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1988; 26(3): 303–313 (PMID : 3179169)
43) Gross AS, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1994; 268(3): 1073–1080 (PMID : 8138920)
44) Amabeoku GJ, et al. : Indian J Med Res. 1994; 99: 87–94 (PMID : 8005645)
45) Egbe PC, et al. : Arzneimittelforschung. 1990; 40(8): 847–850 (PMID : 2242074)
46) N'Gouemo P, et al. : Pharmacol Res. 1994; 30(2): 99–103 (PMID : 7816747)
47) Sánchez–Chapula JA, et al. : J Biol Chem. 2002; 277(26): 23587–23595 (PMID : 11960982)
48) Traebert M, et al. : Eur J Pharmacol. 2004; 484(1): 41–48 (PMID : 14729380)
49) Sánchez–Chapula JA, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2001; 297(1): 437–445 (PMID : 11259572)
50) Wagner M, et al. : Eur J Pharmacol. 2010; 647(1–3): 13–20 (PMID : 20807529)
51) Länsimies E, et al. : Ann Med Exp Biol Fenn. 1971; 49(1): 45–48 (PMID : 5576242)
52) Ayitey–Smith E, et al. : Eur J Pharmacol. 1974; 25(2): 210–215 (PMID : 4435024)
53) Jordan P, et al. : J Toxicol Clin Toxicol. 1999; 37(7): 861–864 (PMID : 10630270)
54) Fung HT, et al. : Hong Kong Journal of Emergency Medicine. 2007; 14(1): 53–57
55) Foley M, et al. : Pharmacol Ther. 1998; 79(1): 55–87 (PMID : 9719345)
56) Emami J, et al. : Can J Physiol Pharmacol. 1999; 77(2): 118–123 (PMID : 10535702)
57) Emami J, et al. : Life Sci. 1999; 64(5): 325–335 (PMID : 10072192)
58) Fitzhugh OG, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1948; 93(2): 147–152 (PMID : 18865197)
59) Nelson AA, et al. : Arch Pathol (Chic). 1948; 45(4): 454–462 (PMID : 18891018)
60) Middleton KR, et al. : J Pharm Pharmacol. 1981; 33(1): 75
61) Krick G, et al. : Arthritis Rheum. 1975; 18(4): 409–410
62) Schüpbach ME, et al. : Mutat Res. 1979; 68(1): 41–49 (PMID : 386109)
63) Kadotani S, et al. : Mutat Res. 1984; 138(2–3): 133–136 (PMID : 6440012)
64) Obaseiki–Ebor EE, et al. : Mutat Res. 1986; 175(2): 51–59 (PMID : 3531844)
65) Thomas SM, et al. : Mutat Res. 1987; 192(4): 233–237 (PMID : 2446128)
66) Chatterjee T, et al. : Mutagenesis. 1998; 13(6): 619–624 (PMID : 9862194)
67) Riccio ES, et al. : Environ Mol Mutagen. 2001; 38(1): 69–79 (PMID : 11473390)
68) Leifer Z, et al. : Mutat Res. 1981; 87(3): 211–297 (PMID : 6799817)
69) O'Donovan MR, et al. : Mutat Res. 1984; 137(2–3): 117–122 (PMID : 6472323)
70) Raj AS, et al. : Mutat Res. 1980; 78(3): 253–260 (PMID : 7432360)
71) Farombi EO, et al. : Cell Biol Toxicol. 2006; 22(3): 159–167 (PMID : 16532284)
72) Xamena N, et al. : Mutat Res. 1985; 158(3): 177–180 (PMID : 3935920)

73) Roy LD, et al. : Environ Mol Mutagen. 2008; 49(6): 488–495（PMID : 18618582）
74) IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man. 1977; 13: 47–55
75) IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man. 1987; (Suppl.7): 40–74
76) Okanlawon AO, et al. : West Afr J Med. 1993; 12(2): 118–121（PMID : 8398931）
77) Nicola WG, et al. : Boll Chim Farm. 1997; 136(1): 39–43（PMID : 9080720）
78) Asuquo OR, et al. : Niger J Physiol Sci. 2007; 22(1–2): 135–139（PMID : 18379633）
79) Adeeko AO, et al. : Afr J Med Med Sci. 1998; 27(1–2): 63–64（PMID : 10456132）
80) Okanlawon AO, et al. : J Appl Toxicol. 1992; 12(1): 45–48（PMID : 1564252）
81) Ambroso JL, et al. : Teratology. 1993; 48(3): 213–226（PMID : 8248859）
82) Sharma A, et al. : Pharmacol Biochem Behav. 1989; 34(1): 77–82（PMID : 2626456）
83) Yielding LW, et al. : Biochem Biophys Res Commun. 1976; 68(4): 1356–1361（PMID : 1267783）
84) Mgbodile MU, et al. : Biol Neonate. 1987; 51(5): 273–276（PMID : 3593808）
85) Roubenoff R, et al. : Semin Arthritis Rheum. 1988; 18(2): 88–110（PMID : 3064307）
86) Ladipo CO, et al. : Nig Q J Hosp Med. 2007; 17(1): 13–17（PMID : 17688166）
87) Dencker L, et al. : Arch Otolaryngol. 1975; 101(3): 185–188（PMID : 1120003）
88) Nord K, et al. : Photochem Photobiol. 1994; 60(5): 427–431
89) Kristensen S, et al. : Pharmaceutical Science Communications. 1994; 4: 183–191
90) Mary CF, et al. : Br J Clin Pract. 1987; 41(10), Suppl.52: 46–49
91) Gonasun LM, et al. : Invest Ophthalmol. 1974; 13(2): 107–115（PMID : 4811618）
92) Hallberg A, et al. : Acta Ophthalmol (Copenh). 1990; 68(2): 125–130（PMID : 2356698）
93) Duncker G, et al. : Ophthalmologica. 1995; 209(2): 79–83（PMID : 7746650）
94) Mahon GJ, et al. : Curr Eye Res. 2004; 28(4): 277–284（PMID : 15259297）
95) Dosso A, et al. : Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007; 245(2): 318–320（PMID : 16738856）
96) Hollander DA, et al. : Curr Opin Ophthalmol. 2004; 15(6): 541–548（PMID : 15523201）
97) Ma X, et al. : Curr Eye Res. 2012; 37(4): 293–299（PMID : 22440160）
98) Yam JC, et al. : Hong Kong Med J. 2006; 12(4): 294–304（PMID : 16912357）
99) Tönnesmann E, et al. : Immunopharmacol Immunotoxicol. 2013; 35(3): 434–442（PMID : 23635029）
100) Kumamoto T, et al. : Eur Neurol. 1989; 29(4): 202–207（PMID : 2759144）

2. その他の参考文献

特になし。

ⅩⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、1955 年に米国で関節リウマチ（rheumatoid arthritis : RA）、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus : SLE）、円板状エリテマトーデス（discoid lupus erythematosus : DLE）及びマラリアの適応症で承認（国際誕生日 1955 年 4 月 18 日）されて以降、同様な適応症にてカナダ（1957 年 4 月）、フランス（1959 年 12 月）、ドイツ（1962 年 2 月）、オーストラリア（1994 年 8 月）などの欧米諸国で承認され、販売されている。また、アジア諸国においても、同様の適応症で、台湾（1993 年 3 月）、中国（1995 年 7 月）、香港（1998 年 10 月）などで承認され、広く臨床使用されている。2015 年 6 月時点において、ヒドロキシクロロキンはアジア諸国を含む 70 ヵ国以上で承認されている。適応症の詳細は承認各国で異なり、例えば、ドイツでは SLE、RA 及びマラリアに対してである一方、フランスでは、SLE、RA、DLE の他に亜急性皮膚エリテマトーデス（subacute cutaneous lupus erythematosus : SCLE）、光線過敏症などの皮膚病変への適応症も承認されている。主な国における申請及び承認状況を表Ⅻ－1 に示す。

表Ⅻ－1．主要な国における申請・承認状況（2015 年 6 月調査）

	ドイツ	フランス	米国
販売名	Quensyl	PLAQUENIL	PLAQUENIL
承認年月日	1962 年 2 月 7 日	1959 年 12 月 14 日	1955 年 4 月 18 日
剤形・含量	フィルムコート錠 1 錠中にヒドロキシクロロキン硫酸塩 200 mg（ヒドロキシクロロキンとして 155 mg）を含有する。	フィルムコート錠 1 錠中にヒドロキシクロロキン硫酸塩 200 mg を含有する。	フィルムコート錠 1 錠中にヒドロキシクロロキン硫酸塩 200 mg（ヒドロキシクロロキンとして 155 mg）を含有する。
効能・効果	・関節リウマチ ・若年性特発性関節炎（他の療法と併用） ・全身性エリテマトーデス ・マラリア原虫のクロロキン耐性株を除いた、ヒトの 4 種類のマラリア病原体すべてに対する予防及び治療 耐性の頻度は地理的分布により異なることを念頭に置く必要がある。	・慢性関節リウマチの遅発性症状に対する対症療法 ・円板状エリテマトーデス ・亜急性エリテマトーデス ・全身性エリテマトーデスの補助療法又はその再発予防 ・光線性皮膚損傷の予防	三日熱マラリア原虫、四日熱マラリア原虫、卵形マラリア原虫、感受性熱帯熱マラリア原虫によるマラリア急性発作に対する治療及び発症予防に使用する。 本剤はまた、円板状エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、関節リウマチの治療にも適応される。 マラリアによる発作の治療及び抑制に使用する。 以下の疾患に対し重篤な副作用のおそれが少ない薬剤を使用しても反応が良好でない場合、プラケニルが有用である。 エリテマトーデス（慢性円板状及び全身性）、急性又は慢性関節リウマチ

<table>
<tr><th></th><th>ドイツ</th><th>フランス</th><th>米国</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>注意
すべての用量データは、ヒドロキシクロロキン主成分量ではなく、ヒドロキシクロロキン硫酸塩の量を示している。用量は体重（kg）に基づいて選択し、過体重の場合は、実測体重ではなく理想体重に基づくこと。実測体重に基づいて用量を算出すると、過体重の患者で過量投与が生じる場合がある。
腎又は肝機能障害を有する患者は、用量調節が必要となる可能性がある。

小児
最小有効量を使用し、体重（過体重の場合は理想体重）に基づき 6.5 mg/kg/日を超えてはならない。
本剤は、体重が 35 kg 未満の小児への使用には適さない。

治療の適応症により、以下の用量基準を適用する。

<u>関節リウマチ（慢性多発性関節炎）、全身性エリテマトーデス</u>
成人は、初回投与量としてフィルムコート錠 1 錠を 1 日 2〜3 回（400〜600 mg/日）を投与する。維持用量は、フィルムコート錠 1 錠を 1 日 1〜2 回（200〜400 mg/日）：
<table><tr><th>体重(kg)</th><th>Quensyl
1 日当たりのフィルムコート錠剤数</th></tr><tr><td>30〜49</td><td>1</td></tr><tr><td>50〜64</td><td>1（1 日おきに 2 錠）</td></tr><tr><td>65 以上</td><td>2</td></tr></table>
6 歳以上の小児（体重 35 kg 以上）には、体重 1 kg 当たり 5〜6.5 mg 又は 1 日 400 mg のどちらか少ない量を投与する。

<u>マラリア予防</u>
マラリアの流行地に旅行する 2 週間前に、以下のように予防投与を開始すること：
成人：週 1 回、同じ曜日にフィルムコート錠 2 錠（400 mg）（体重 1 kg 当たり 6.5 mg に相当）を投与する。
6 歳以上の小児（体重 35 kg 以上）：週 1 回、同じ曜日に体重 1 kg 当たり 6.5 mg を投与する。ただし、体重にかかわらず個々の投与量が 400 mg を超えてはならない。</td><td><u>投与法</u>
経口投与；食後に服用すること。
投与期間；本剤は長期投与が可能である。
<u>用量</u>
本剤の投与は成人及び 6 歳以上の小児のみとする。
<u>慢性関節リウマチの治療：</u>
成人：
発作の治療には、1 日 2〜3 錠を 2 回ないし 3 回に分けて投与する。
維持療法には、1 日 1〜2 錠を 1 回ないし 2 回に分けて投与する。

小児：
1 日 10〜20 mg/kg を少なくとも 6 ヵ月にわたって投与する。

<u>円板状エリテマトーデス又は亜急性エリテマトーデス：</u>
病変が消失するまでは初期用量として 1 日 1〜2 錠（200〜400 mg/日）を投与する。1〜2 ヵ月を経ても効果がみられない場合には、1 日 3 錠（600 mg）に増量してもよい。
寛解に達した場合には、数ヵ月以上かけて用量を 1 日あたり 100 mg まで漸減し、長年にわたって 1 週間あたり 200〜300 mg を投与する。

<u>全身性エリテマトーデスの再発予防：</u>
一般に、ヒドロキシクロロキンの 1 日量である理想体重に基づく 7 mg/kg 未満で十分である。

<u>光線性皮膚損傷の予防：</u>
日光曝露開始の 7 日前から 1 日あたり 2〜3 錠（ヒドロキシクロロキン 400〜600 mg に相当）投与し、曝露後 15 日間投与を継続する。</td><td>エリテマトーデス：成人に対し平均的な初回用量として 400 mg（ヒドロキシクロロキンとして 310 mg）を一日 1〜2 回服用する。患者の反応によりこの用量を数週間から数ヵ月続ける。長期的な維持療法では一日用量を 200 mg〜400 mg（ヒドロキシクロロキンとして 155 mg〜310 mg）に減らしても十分な場合が多い。

この維持用量を超えると網膜症の発現率が上昇すると報告されている。

関節リウマチ：本剤の作用は蓄積し、治療効果が表れるのに数週間かかるが、軽度の副作用が比較的初期に発現するおそれがある。効果を最大限発揮するまでに数ヵ月間の服用が必要な場合もある。他覚的改善（例えば関節腫脹の低減、可動性の向上）が 6 ヵ月以内に見られない場合、本剤の使用を中止すること。若年性関節炎の治療における本剤の使用は、安全性が確立していない。

初回用量；成人では一日用量を 400 mg〜600 mg（ヒドロキシクロロキンとして 310 mg〜465 mg）とし、食事やコップ 1 杯の牛乳と一緒に服用する。少数例ではあるが、副作用が生じ初回用量を一時的に減らす必要がある患者もいる。その後（通常 5〜10 日）至適な反応レベルまで用量を徐々に増やすが、副作用の再発は通常見られない。

維持用量；反応が良好であれば（通常 4〜12 週以内）、用量を 50%減らして一日用量 200 mg〜400 mg（ヒドロキシクロロキンとして 155 mg〜310 mg）の通常の維持レベルを継続する。食事やコップ 1 杯の牛乳と一緒に服用すること。この維持用量を超えると網膜症の発症率が上昇すると報告されている。

服用中止後に再発した場合、目に関する禁忌に該当しなければ、治療を再開するか、間欠的なスケジュールで継続することができる。</td></tr>
</table>

	ドイツ	フランス	米国
用法・用量	以上が可能でない場合は、以下の用量を推奨する： 成人：旅行開始から 2 日連続で 1 日当たりフィルムコート錠 2 錠（400 mg）を投与し、その後、週 1 回（同じ曜日）フィルムコート錠 2 錠（400 mg）（週 1 回体重 1 kg 当たり 6.5 mg の投与に相当）を投与する。 6 歳以上の小児（体重 35 kg 以上）：旅行開始から 2 日連続で体重 1 kg 当たり 6.5 mg を投与する。その後週 1 回、体重 1 kg 当たり 6.5 mg を投与する（同じ曜日）。 1 回の投与量が 400 mg を超えてはならない。 旅行中は予防薬を必ず継続し、マラリアの流行地を離れてからさらに 8 週間継続すること。 <u>マラリア治療</u> 成人： クロロキン感受性マラリア原虫（Plasmodia）により発症したマラリアの治療に対するヒドロキシクロロキン硫酸塩の総投与量は 2000～2400 mg（体重 1 kg 当たり 33.3～40 mg に相当）である。 上記用量を 3～4 日かけて分割量で経口投与する。以下の投与計画を推奨する： 成人：初回投与量としてフィルムコート錠 4 錠（800 mg）を投与し、6～8 時間後にフィルムコート錠 2 錠（400 mg）を投与。その後 2 日間毎日フィルムコート錠 2 錠（400 mg）を投与。 以上でヒドロキシクロロキン硫酸塩合計 2 g に相当する。 この用量は、小児の場合と同様に体重に基づいて算出することも可能である（以下参照）。 小児： 6 歳以上の小児（体重 35 kg 以上）に体重 1 kg 当たり 32 mg（ヒドロキシクロロキン硫酸塩は 2 g 以下）総用量を 3 日超をかけて分割投与する。 投与 1 回目：13 mg/kgBW（1 回の投与量が 800 mg 以下） 投与 2 回目：6.5 mg/kgBW（1 回の投与量が 400 mg 以下）、投与 1 回目から 6 時間後 投与 3 回目：6.5 mg/kgBW（1 回の投与量が 400 mg 以下）、投与 2 回目から 18 時間後		コルチコステロイド及びサリチル酸塩は本剤と併用可能であるが、一般的には用量を徐々に減らすか、数週間使用した後に使用を中止することができる。ステロイドを徐々に減量するよう指示されている場合は、コルチゾンは最大 5 mg～15 mg、ヒドロコルチゾンは 5 mg～10 mg、プレドニゾロン及びプレドニゾンは 1 mg～2.5 mg、メチルプレドニゾロン及びトリアムシノロンは 1 mg～2 mg、デキサメタゾンは 0.25 mg～0.5 mg ずつ 4～5 日ごとに減量する。 マラリア： 抑制；成人に対し 400 mg（ヒドロキシクロロキンとして 310 mg）を毎週 1 回、同じ曜日に投与する。乳児、小児に対する一週間あたりの抑制用量は、体重 1 kg あたりヒドロキシクロロキンとして 5 mg とする。ただし体重に関わらず成人用量を超えないこと。 マラリア原虫に接触する 2 週間前に可能であれば抑制療法を開始するものとするが、2 週間前に開始できない場合は、成人に対しては初回ローディング用量として 2 回分の 800 mg（ヒドロキシクロロキンとして 620 mg）、小児に対しては体重 1 kg あたりヒドロキシクロロキンとして 10 mg を 2 回に分けて 6 時間おきに投与する。マラリア流行地を離れてからも 8 週間は抑制療法を続けること。 発作治療；成人に対し初回用量 800 mg（ヒドロキシクロロキンとして 620 mg）を投与後、6～8 時間以内に 400 mg（ヒドロキシクロロキンとして 310 mg）を投与し、その後 2 日間 400 mg（ヒドロキシクロロキンとして 310 mg）を連日投与する（総投与量はヒドロクロロキン硫酸塩として 2 g（ヒドロキシクロロキンとして 1.55 g）を投与）。代替法として、800 mg（ヒドロキシクロロキンとして 620 mg）を単回投与しても有効であることが示されている。 成人用量も体重に応じて算出することができるが、この方法は乳児や小児に推奨する。以下の様に体重 1 kg あたりヒドロキシクロロキンとして 25 mg の総投与量を 3 日間で投与する：

	ドイツ	フランス	米国
用法・用量	投与 4 回目：6.5 mg/kgBW（1 回の投与量が 400 mg 以下）、投与 3 回目から 24 時間後 投与方法 可能ならば、フィルムコート錠は食事と一緒に、十分な液体と一緒に噛まずに服用する。 6 歳以上の小児（体重 35 kg 以上）に Quensyl を 6 ヵ月を超えて投与してはならない。本剤は、小児を対象とした長期のマラリア予防に使用しないこと。		投与 1 回目：ヒドロキシクロロキンとして 10 mg/kg（ただし 1 回の用量がヒドロキシクロロキンとして 620 mg を超えないこと） 投与 2 回目：初回投与から 6 時間後にヒドロキシクロロキンとして 5 mg/kg（ただし 1 回の用量がヒドロキシクロロキンとして 310 mg を超えないこと） 投与 3 回目：2 回目の投与から 18 時間後にヒドロキシクロロキンとして 5 mg/kg 投与 4 回目：3 回目の投与から 24 時間後にヒドロキシクロロキンとして 5 mg/kg 三日熱マラリア原虫及び四日熱マラリア原虫に起因するマラリアの根治治療には、8−アミノキノリン化合物の併用療法が必要である。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

	分類
FDA：Pregnancy Category	D（2013 年 5 月）
オーストラリアの分類 （An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）	D（2013 年 7 月）

参考：分類の概要

FDA の分類：Pregnancy Category

D：Positive evidence of risk. Studies in humans, or investigational or post-marketing data, have demonstrated fetal risk. Nevertheless, potential benefits from the use of the drug may outweigh the potential risk. For example, the drug may be acceptable if needed in a life-threatening situation or serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective.

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage.These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する情報

ドイツ、フランス及び米国の添付文書の概要における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

出典	記載内容
ドイツ	最小有効量を使用し、体重（過体重の場合は理想体重）に基づき 6.5 mg/kg/日を超えてはならない。本剤は、体重が 35 kg 未満の小児への使用には適さない。 6 歳以上の小児（体重 35 kg 以上）には、体重 1 kg 当たり 5～6.5 mg 又は 1 日 400 mg のどちらか少ない量を投与する。
フランス	本剤の投与は成人及び 6 歳以上の小児のみとする。 6 歳未満の小児には適合しない剤形であるため、この年齢層の患者には禁忌である。
米国	禁忌：小児に対する長期投与

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【特定の背景を有する患者に関する注意】抜粋

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は 6 歳未満の幼児

投与しないこと。4-アミノキノリン化合物の毒性作用に感受性が高い。［2.3、13.1、14.1.2 参照］

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

個別に照会すること

照会先：旭化成セラピューティクス株式会社　くすり相談窓口

なお、錠剤が粉砕された状態での薬物動態試験、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。以上の理由により本剤の粉砕投与は推奨されない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

照会先：旭化成セラピューティクス株式会社　くすり相談窓口

なお、錠剤を崩壊または懸濁及び経管投与チューブ投与における薬物動態試験、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。以上の理由により本剤の崩壊または懸濁及び経管投与チューブ投与は推奨されない。

2. その他の関連資料

医療従事者向け資材及び患者向け資材は、医療関係者向けサイト、
旭化成セラピューティクス株式会社　Pharma DIGITAL 参照
https://akp-pharma-digital.com/products/list/5631

旭化成セラピューティクス株式会社
IFPLQ202100001010