

ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠 200mg「DSEP」

適正使用のお願い

免疫調整剤

薬価基準収載

ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠 200mg「DSEP」

ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠
HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE TABLETS「DSEP」

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

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]

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]

I はじめに

ヒドロキシクロロキンはクロロキンとともに皮膚エリテマトーデス (CLE) および、全身性エリテマトーデス (SLE) に対して、海外では標準的治療薬と位置付けられており、標準的な教科書や治療ガイドラインで第一選択薬として推奨されています。

本適正使用の願いは、ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠「DSEP」を適正に使用していただくために、患者への説明、発現する可能性のある副作用とその対策について解説したものです。

ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠「DSEP」の使用にあたっては、本適正使用の願い、最新の製品情報概要および電子添文を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

目次

| | |
|---|----|
| I はじめに | 2 |
| 海外でのヒドロキシクロロキンの位置付け | 3 |
| II ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠「DSEP」の投与を開始する前に | 4 |
| 1. 効能又は効果 | 4 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 4 |
| 3. 用法及び用量 | 4 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 4 |
| 5. 慎重に投与すべき患者 | 5 |
| 6. 患者への説明 | 5 |
| III 注意を要する副作用 | 6 |
| 1. 眼障害（網膜症、黄斑症、黄斑変性） | 6 |
| 2. 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、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） | 7 |
| 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） | 7 |
| 4. 心筋症 | 8 |
| 5. ミオパチーおよびニューロミオパチー | 8 |
| 6. 低血糖 | 8 |
| 7. QT延長、心室頻拍（Torsade de pointesを含む） | 9 |
| 8. 肝機能障害 | 9 |
| 9. 過量投与 | 10 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 10 |
| IV 付録：国内第Ⅲ相試験の概要（先発医薬品プラケニル [®] での試験データ） | 11 |
| 1. 試験概要 | 11 |
| 2. 試験デザイン | 13 |
| 3. 患者背景 | 13 |
| 4. 有効性 | 14 |
| 5. 安全性 | 15 |

海外でのヒドロキシクロロキンの位置付け

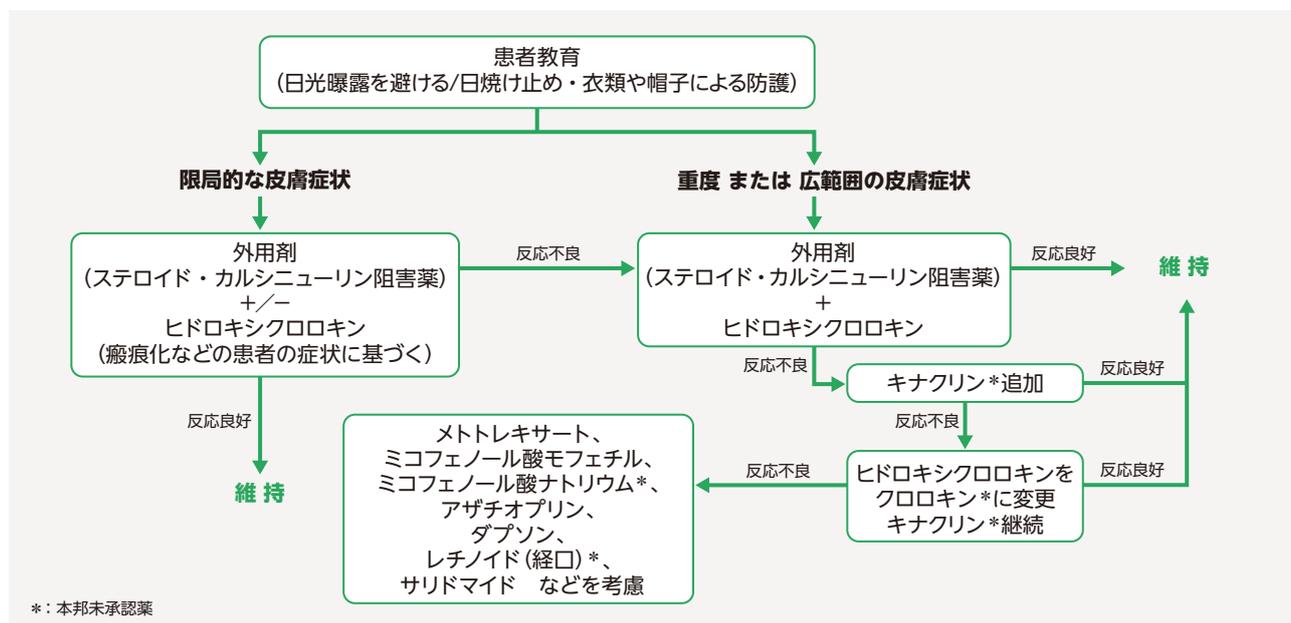
1) CLE 治療

米国皮膚科学会誌掲載の治療アルゴリズム [American Academy of Dermatology (AAD)]からのまとめ

- ・ 限局的な皮膚症状の場合はステロイド等外用剤の治療を開始するが、それが無効であればヒドロキシクロロキンの服用を選択する。
- ・ 広範囲な皮膚症状や症状が重症である場合、または、皮膚以外に症状がある場合（関節痛など）にはヒドロキシクロロキンが第一選択薬となり、ステロイド外用剤と併用される。

Kuhn A et al: J Am Acad Dermatol. 65 (6): e179-193, 2011

● 海外でのCLE治療のアルゴリズム



Okon LG, Werth VP: Best Pract Res Clin Rheumatol. 27 (3): 391-404, 2013

2) SLE 治療

ハリソン内科学 第19版 [Harrison's principles of internal medicine 19th Edition]からのまとめ

- ・ 生命にかかわらない病態に対する保存的治療として、主要臓器障害を有しないが、倦怠感、痛み、SLEに特徴的な自己抗体が認められるSLE患者では、症状を抑えることに主眼をおいた疾患の管理が行われる。主に用いられるのは鎮痛薬と抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキン、クロロキン、quinacrine）である。
- ・ 抗マラリア薬は多くの場合、皮膚炎、関節炎、倦怠感を軽減する。ランダム化比較前向き試験では、ヒドロキシクロロキンの中止によって再燃患者数が増加することが明らかになっている。

Hahn BH. 全身性エリテマトーデス. In: 福井 次矢, 黒川 清, 監訳. ハリソン内科学第5版(原著第19版). 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2017: p.2184

米国リウマチ学会ガイドライン1999 [American College of Rheumatology (ACR)]

- ・ 抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキン）はSLEの皮膚症状および関節症状に対して、また、再燃の予防およびその他の全身症状に対して有用である。さらに、倦怠感および低比重リポタンパクレベルの低下も回復させ得る。

ACR Committee on SLE Guidelines: Arthritis Rheum. 42 (9): 1785-1796, 1999

欧州リウマチ学会の推奨 [The European League Against Rheumatism (EULAR)]

- ・ 重大な臓器障害を併発しないSLEの治療において、抗マラリア薬（Strength of statement A）はステロイド、非ステロイド系消炎鎮痛剤（NSAIDs）とともに有用であり使用され得る。

Bertsias G et al: Ann Rheum Dis. 67 (2): 195-205, 2008

II ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠「DSEP」の投与を開始する前に

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

〈皮膚エリテマトーデス〉

(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〉

(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。

3. 用法及び用量

通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として200mg又は400mg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31kg以上46kg未満の場合、1日1回1錠(200mg)を経口投与する。
- ・ 理想体重が46kg以上62kg未満の場合、1日1回1錠(200mg)と1日1回2錠(400mg)を1日おきに経口投与する。
- ・ 理想体重が62kg以上の場合、1日1回2錠(400mg)を経口投与する。

4. 用法及び用量に関連する注意

(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。[電子添文 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 | 136cm以上154cm未満 | 154cm以上173cm未満 | 173cm以上 |
|-------|--|---|--|
| 理想体重 | 31kg以上46kg未満 | 46kg以上62kg未満 | 62kg以上 |
| 1回投与量 |  1錠(200mg) |  1錠(200mg)と2錠(400mg)を1日おき |  2錠(400mg) |

● 男性患者の場合

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



ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠「DSEP」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ります。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ります。このため、ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠「DSEP」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、ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠「DSEP」投与開始時並びに投与中は定期的に眼科検査を実施してください。

(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6.5mg/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から、用法及び用量を遵守すること。[電子添文 1.2、11.1.1 参照]

5. 慎重に投与すべき患者

- (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もある。]
- (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。]
- (3) ポルフィリン症の患者 [症状が増悪することがある。]
- (4) 乾癬の患者 [皮膚症状が増悪することがある。]
- (5) 肝機能障害患者又は腎機能障害患者 [本薬は尿中に未変化体が排泄され、また代謝を受けることから、肝又は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。] [電子添文 16. 薬物動態参照]
- (6) 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。]
- (7) SLE 網膜症を有する患者 [電子添文 2. 禁忌、8. 重要な基本的注意参照]
- (8) 眼障害のリスク因子を有する患者 [電子添文 8. 重要な基本的注意参照]
- (9) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [電子添文 9.5 妊婦参照]

6. 患者への説明

ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠「DSEP」を投与される患者や家族の方に対しては、投与前にヒドロキシクロロキン硫酸塩錠「DSEP」の有効性、安全性などについて十分に説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始してください。

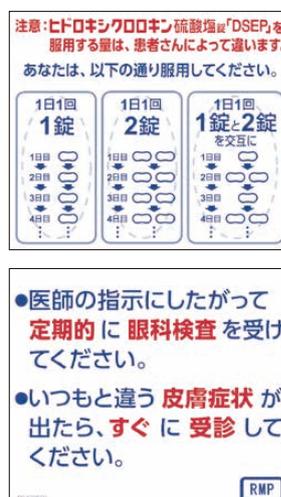
服用するヒドロキシクロロキン硫酸塩錠「DSEP」の数は、患者の理想体重によって違うので、指示された量を守って服用するよう指導してください。

特に理想体重が46kg以上62kg未満 (女性患者の場合：身長154cm以上173cm未満、男性患者の場合：151cm以上169cm 未満) の患者では、1日1回1錠と1日1回2錠を1日おきに服用する複雑な服用法なので、患者資材などを用いて正しく服用できるよう指導してください。患者への説明時は、下記資材をご活用ください。

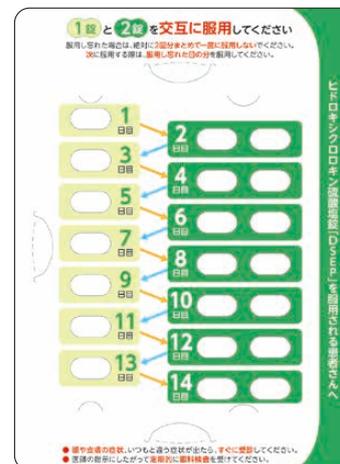
● 患者向け適正使用ガイド



● 服薬指導箋



● PTPシートホルダー



表

裏

1錠と2錠を1日おきに服用する患者用

Ⅲ 注意を要する副作用

1. 眼障害(網膜症、黄斑症、黄斑変性)

海外市販後において、色素沈着および視野欠損を伴う網膜症がまれに報告されています。この網膜障害のリスクは用量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ります。初期にはヒドロキシクロロキン硫酸塩の中止により可逆的ですが、進行すると投与中止後も遷延化するおそれがあります。また、不可逆性の黄斑症および黄斑変性が報告されています。初期の網膜変化は無症候性の可能性があり、一時的に発現する傍中心暗点あるいは輪状暗点および色素異常を生じる場合があります。アジア系人種では、黄斑周辺部に病変が認められることが多いとの網膜障害部位に対する人種差を示唆する報告も存在します。

先発医薬品の国内第Ⅲ相試験(EFC12368)において、ヒドロキシクロロキン硫酸塩との因果関係が否定できない眼障害に関する有害事象として網脈絡膜萎縮1.0%(1/101例)、結膜炎1.0%(1/101例)、硝子体浮遊物1.0%(1/101例)および眼乾燥1.0%(1/101例)が認められました。網膜症および黄斑症は認められませんでした。

対処法

- ヒドロキシクロロキン硫酸塩の投与に際しては、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してください。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してください。
- 以下の患者に対しては、より頻回に検査を実施してください。

より頻回に検査を実施すべき患者

- 累積投与量が200gを超えた患者
- 肝機能障害患者または腎機能障害患者
- 視力障害のある患者
- 高齢者
- SLE網膜症を有する患者
- 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

- 網膜症、黄斑症、黄斑変性があらわれることがあるので、定期的に眼科検査を行い、視力低下や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およ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してください。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りますので、投与を中止した後も注意深く観察してください。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- ### 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. 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)

海外市販後において、多形紅斑、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症を含む水疱性皮疹、および急性熱性好中球性皮膚症 (Sweet 症候群) が報告されています。

先発医薬品の国内第Ⅲ相試験 (EFC 12368) での、ヒドロキシクロロキン硫酸塩との因果関係が否定できない重度の皮膚障害*として薬疹1.0% (1/101例) および皮膚粘膜眼症候群1.0% (1/101例) が認められました。

● ヒドロキシクロロキン硫酸塩との因果関係が否定できない重度の皮膚障害*の発現時期

| 副作用 | 治験薬投与から発現までの日数 |
|--------------------------------|----------------|
| 薬疹 | 投与後10日目 |
| 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) | 投与後*15日目 |

*: 多形紅斑、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症を含む水疱性皮疹
※: プラセボからヒドロキシクロロキン硫酸塩に切り替え後

対処法

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、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、および急性熱性好中球性皮膚症 (Sweet 症候群) 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直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。

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)

海外市販後において、貧血、再生不良性貧血、無顆粒球症、白血球減少症および血小板減少症等を含む骨髄抑制が報告されています。

先発医薬品の国内第Ⅲ相試験 (EFC 12368) において、骨髄抑制に関連すると考えられる有害事象は認められませんでした。

対処法

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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。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い、異常がみられた場合には投与を中止してください。

Ⅲ 注意を要する副作用

4. 心筋症

海外市販後において、心筋症およびその合併症である心不全、慢性毒性の結果として生じた伝導障害等の心臓障害が報告されています。

先発医薬品の国内第Ⅲ相試験 (EFC12368) において、心臓障害に関連すると考えられる有害事象は認められませんでした。

対処法

心不全に至り、致命的転帰をたどる心筋症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直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。

5. ミオパチーおよびニューロミオパチー

海外市販後において、近位筋の進行性萎縮と筋力低下をきたす骨格筋ミオパチーまたはニューロミオパチーが認められています。ミオパチーは投与中止で可逆的な場合がありますが、回復には数ヵ月を要する場合があります。ミオパチー、ニューロミオパチーに関連する感覚障害は軽度で、腱反射の低下および神経伝達異常が認められています。

先発医薬品の国内第Ⅲ相試験 (EFC12368) において、ミオパチーおよびニューロミオパチーに関連すると考えられる有害事象は認められませんでした。

対処法

ミオパチー、ニューロミオパチー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直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。

6. 低血糖

海外市販後において、低血糖が報告されています。

先発医薬品の国内第Ⅲ相試験 (EFC12368) において、低血糖は認められていません。

対処法

糖尿病用薬の併用の有無を問わず、ヒドロキシクロロキン硫酸塩の服用により重度の低血糖を起こし、生命を脅かすおそれのある意識障害があらわれることがあります。このため、ヒドロキシクロロキン硫酸塩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・症状およ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した上で投与を開始してください。ヒドロキシクロロキン硫酸塩服用中に低血糖症状がみられた場合には、血糖値を確認し、投与継続の可否を慎重に判断してください。

7. QT延長、心室頻拍(Torsade de pointesを含む)

海外の市販後において、ヒドロキシクロロキン硫酸塩との関連性が否定できないQT延長、心室頻拍 (Torsade de pointes を含む) が認められています。

先発医薬品の国内第Ⅲ相試験 (EFC12368) において、QT延長、心室頻拍 (Torsade de pointes を含む) に関連すると考えられる有害事象は認められませんでした。

ヒドロキシクロロキン硫酸塩の投与開始から数年後にQT延長、心室頻拍 (Torsade de pointes を含む) が認められた症例も報告されています。ヒドロキシクロロキン硫酸塩投与中は、必要に応じて心電図検査を実施してください。

QT延長、心室頻拍 (Torsade de pointes を含む) のリスク因子

- ① 高齢者
- ② 女性 (これに関連して月経周期によって、QT延長作用を持つ薬物への反応性も異なってくることも知られている)
- ③ 徐脈 (完全房室ブロックに伴うものが良く知られている)
- ④ 低カリウム血症や低マグネシウム血症などの血清電解質異常
- ⑤ 心筋梗塞、心不全や心肥大などの心疾患
- ⑥ 糖尿病 (K電流が減少することが報告されている)
- ⑦ 肝疾患および腎疾患 (ヒドロキシクロロキン硫酸塩の血中濃度の上昇)
- ⑧ QT延長を起こす他の薬剤との併用 (併用により作用が増強する可能性がある)
- ⑨ 利尿剤の多用、重症の下痢、過度のダイエットなど (低カリウム血症との関連)
- ⑩ 患者の遺伝的素因 (遺伝性QT延長症候群の原因であるKチャンネル (HERGチャンネルやKvLQT1チャンネル)、あるいはそれらの付属蛋白をコードする遺伝子多型もチャンネル機能の働きを変えたりすることにより、QT延長作用のある薬物に対する感受性を上げる結果、QT延長を起こす可能性が指摘されている。)

重篤副作用疾患別対応マニュアル「心室頻拍」より一部改変

対処法

QT延長、心室頻拍 (Torsade de pointes を含む) 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し、適切な処置を行ってください。

8. 肝機能障害

先発医薬品の国内および海外の市販後において、薬物性肝障害 (DILI) を含む、ヒドロキシクロロキン硫酸塩との関連性が否定できないAST、ALT、 γ -GTP上昇を伴う肝機能障害が認められています。

先発医薬品の国内第Ⅲ相試験 (EFC12368) において、ヒドロキシクロロキン硫酸塩との因果関係が否定できない肝機能障害として肝機能異常1.0% (1/101例) が認められました。

対処法

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、適切な処置を行ってください。

Ⅲ 注意を要する副作用

9. 過量投与

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、低カリウム血症なら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、トルサード・ド・ポアント、心室頻拍、心室細動などのリズム伝導異常などでした。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ます。

先発医薬品の国内第Ⅲ相試験 (EFC12368) において、偶発性過量投与が2例認められましたが、無症候性で、医学的処置なく経過しました。

対処法

催吐あるいは胃洗浄により直ちに胃内容物を排出してください。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ります。

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してください。

必要に応じ、呼吸補助およびショック対処法を実施してください。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦また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してください。また、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、およ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してください。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。ヒドロキシクロロキンと化学構造およ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、ヒドロキシクロロキン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ません。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ました。また、放射能は5ヵ月間残存しました。]

(2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を避けさせてください。

[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ます。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ます。]

1. 試験概要 (EFC12368試験: 検証的試験)

| | |
|-------------|--|
| <p>対 象</p> | <p>CLEと診断された日本人患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・SLEの合併の有無を問わない。 ・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)。 <p>[有効性解析対象集団 (FAS) 96例、安全性解析対象集団103例]</p> <p>主な除外基準:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経口ステロイド剤を使用している場合は、プレドニゾロン換算で15mg/日超の患者 ・Day 1に皮膚科医が評価したCLASI活動性スコアが4点未満 ・Day 1の4週間前からDay 1におけるCLASI活動性スコアの変動が±20%以上 |
| <p>方 法</p> | <p>第Ⅲ相、二重盲検、ベースライン対照、多施設共同試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・皮膚病変に対するヒドロキシクロロキン硫酸塩の有効性を検討する目的で、対象患者をベースラインのCLASI活動性スコア (9点未満、9点以上) で層別化し、ヒドロキシクロロキン硫酸塩 (ヒドロキシクロロキン硫酸塩/ヒドロキシクロロキン硫酸塩) 群とプラセボ (プラセボ/ヒドロキシクロロキン硫酸塩) 群に3:1の比率で割り付け、16週間の二重盲検期間を設定した。 ・ヒドロキシクロロキン硫酸塩1日1回投与時の52週までの長期安全性および有効性を検討するために、二重盲検期間後に36週間の単盲検の実薬投与期間を設けた。 <p><用量></p> <ul style="list-style-type: none"> ・理想体重46kg未満: ヒドロキシクロロキン硫酸塩1錠 (200mg) またはプラセボ1錠を朝食後経口投与 ・理想体重46kg以上62kg未満: ヒドロキシクロロキン硫酸塩1錠 (200mg)/2錠 (400mg) またはプラセボ1錠/2錠を隔日で朝食後経口投与 ・理想体重62kg以上: ヒドロキシクロロキン硫酸塩2錠 (400mg) またはプラセボ2錠を朝食後経口投与 |
| <p>評価項目</p> | <p>有効性:</p> <p><主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p><主な副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン時と治験薬投与後52週時点でのCLASI活動性スコアの変化 ・医師による全般改善度評価 (皮膚および皮膚以外)、患者による全般改善度評価 (皮膚)、患者の皮膚病変に関わる生活の質 (QOL) (Skindex 29)、皮膚病変の中央判定、RAPID3 (日常生活活動度、原疾患による筋肉または関節の痛み [VAS]、原疾患の患者による重症度 [VAS])、倦怠感VAS、BILAG (一般全身症状、筋骨格系症状) および免疫学的パラメータ (抗dsDNA抗体、補体 [C3、C4]) ・ステロイド減量 (治験薬投与後16週以降55週まで) <p>安全性:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象、全ての死亡、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図 ・眼科所見 (視力検査、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、視野テスト、色覚検査) |

IV 〈付録〉国内第Ⅲ相試験の概要 (先発医薬品プラケニル[®]での試験データ)

(試験概要 続き)

評価方法

エリテマトーデス (LE) の皮膚症状に対する有効性

<1. CLASIスコア>

Day 1の4週前、ベースライン、治験薬投与後4週、8週、16週、24週、32週、52週 (または中止時) および55週 (治験薬最終投与後3週) 時点に実施医療機関の皮膚科医 (CLASI評価者) がCLASI評価シートを用いて、CLASI活動性スコアおよびCLASI慢性スコアを評価する。

<2. 皮膚病変の中央判定>

皮膚病変評価委員が皮膚病変の写真を基に、ベースラインからの変化を5段階 (著明改善、改善、不変、悪化、著明悪化) で判定する。

<3. 皮膚病変に関する患者による全般改善度評価>

患者が皮膚病変のベースラインからの変化に関する印象を7段階 (著明改善、改善、少し改善、不変、少し悪化、悪化、著明悪化) で回答する。

<4. 皮膚病変に関わるQOL (Skindex 29)>

患者が「Skindex 29皮膚の状態についてのアンケート」用紙の「感情」、「症状」および「機能」の3つの下位尺度に分類される30の質問項目について、5段階 (1点:全くなかった、2点:ほとんどなかった、3点:ときどきあった、4点:しばしばあった、5点:いつもそうだった) で回答する。

<5. 皮膚病変に関する医師による全般改善度評価>

CLASI評価者以外の治験責任 (または担当) 医師が、1. ~ 3. の結果を総合的に勘案して、皮膚病変のベースラインからの変化を7段階 (著明改善、改善、少し改善、不変、少し悪化、悪化、著明悪化) で判定する。

SLEの全身症状および筋骨格系症状に対する有効性

<6. RAPID3>

SLEを合併する患者が、「日常生活活動度 (FN)」、「原疾患による筋肉または関節の痛み (PN)」、「原疾患の患者による重症度 (PTGL)」の質問項目について回答した点数を合計して算出する。

<7. 倦怠感VAS>

SLEを合併する患者が、原疾患であるSLEによると考えられる倦怠感の来院直前1週間の状態を「なし」(0点) ~ 「これ以上考えられないだるさ」(10点) の範囲でその程度に応じて0.5点刻みで回答する。

<8. BILAG>

治験責任 (または担当) 医師が、SLEを合併する患者について、「一般全身症状」および「筋骨格系症状」をA ~ Eの5段階で評価する。

<9. 皮膚病変以外の症状に関する医師による全般改善度評価>

治験責任 (または担当) 医師が、6. ~ 8. の結果を総合的に勘案して、皮膚病変以外の症状のベースラインからの変化を7段階 (著明改善、改善、少し改善、不変、少し悪化、悪化、著明悪化) で判定する。

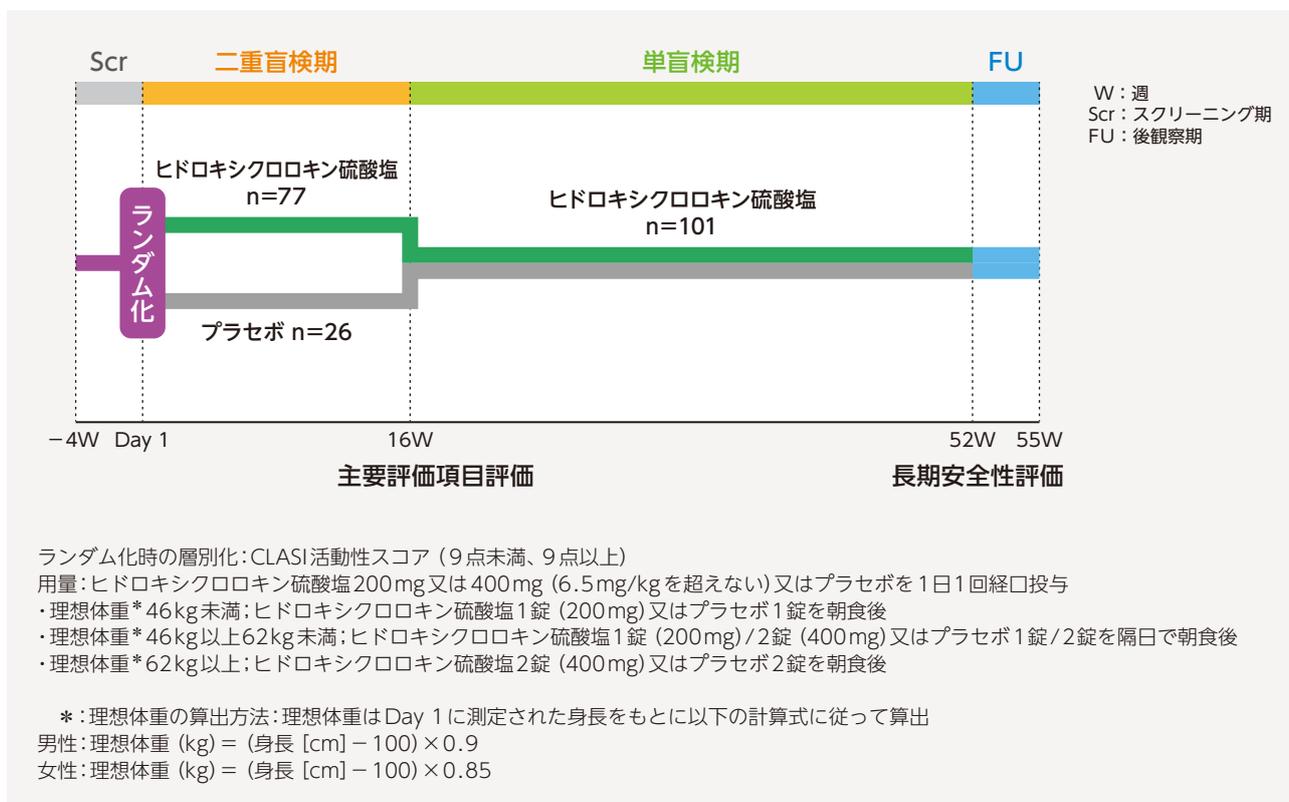
<10. 免疫学的パラメータ>

SLEを合併する患者について、SLEの疾患活動性の指標である免疫学的パラメータ (抗dsDNA抗体、補体C3、補体C4) のベースラインからの変化を評価する。

<11. ステロイド減量>

治験薬投与後16週時点である二重盲検期間最終来院以降の、併用する経口ステロイド剤および外用ステロイド剤の減量 (外用ステロイド剤では弱いclass への変更を含む) を評価する。

2. 試験デザイン



3. 患者背景

● 患者背景 - FAS

| | ヒドロキシクロロキン硫酸塩/ ヒドロキシクロロキン硫酸塩群 (N=72) | プラセボ/ ヒドロキシクロロキン硫酸塩群 (N=24) | 全体 (N=96) |
|--------------------|--|-----------------------------------|---------------|
| 年齢 [歳] | 43.1 ± 12.8 | 41.6 ± 12.7 | 42.7 ± 12.7 |
| 男性 | 19 (26.4) | 6 (25.0) | 25 (26.0) |
| 体重 [kg] | 59.13 ± 12.86 | 57.50 ± 12.51 | 58.72 ± 12.73 |
| LEの病歴* | | | |
| 急性皮膚エリテマトーデス | 16 (22.2) | 2 (8.3) | 18 (18.8) |
| 亜急性皮膚エリテマトーデス | 6 (8.3) | 2 (8.3) | 8 (8.3) |
| 慢性皮膚エリテマトーデス | 61 (84.7) | 21 (87.5) | 82 (85.4) |
| 慢性丹斑状エリテマトーデス | 60 (83.3) | 21 (87.5) | 81 (84.4) |
| 深在性エリテマトーデス | 5 (6.9) | 3 (12.5) | 8 (8.3) |
| 肥厚性エリテマトーデス | 2 (2.8) | 0 | 2 (2.1) |
| 凍瘡性エリテマトーデス | 7 (9.7) | 2 (8.3) | 9 (9.4) |
| 腫脹性エリテマトーデス | 2 (2.8) | 0 | 2 (2.1) |
| SLEを合併するCLE | 42 (58.3) | 12 (50.0) | 54 (56.3) |
| SLEを合併しないCLE | 30 (41.7) | 12 (50.0) | 42 (43.8) |
| ベースラインのCLASI活動性スコア | | | |
| CLASI活動性スコア | 13.5 ± 8.0 | 13.6 ± 7.5 | 13.5 ± 7.8 |
| スコア<9 | 25 (34.7) | 7 (29.2) | 32 (33.3) |
| スコア≥9 | 47 (65.3) | 17 (70.8) | 64 (66.7) |

| | ヒドロキシクロロキン硫酸塩/ ヒドロキシクロロキン硫酸塩群 (N=72) | プラセボ/ ヒドロキシクロロキン硫酸塩群 (N=24) | 全体 (N=96) |
|--------------------------|--|-----------------------------------|--------------|
| CLE/SLE診断からの期間 (月) | | | |
| <12 | 16 (22.2) | 1 (4.2) | 17 (17.7) |
| 12~60 | 22 (30.6) | 6 (25.0) | 28 (29.2) |
| >60 | 34 (47.2) | 17 (70.8) | 51 (53.1) |
| ベースライン時の経口ステロイド剤 | | | |
| なし | 41 (56.9) | 11 (45.8) | 52 (54.2) |
| あり | 31 (43.1) | 13 (54.2) | 44 (45.8) |
| ベースライン時の外用ステロイド剤 | | | |
| なし | 32 (44.4) | 11 (45.8) | 43 (44.8) |
| あり | 40 (55.6) | 13 (54.2) | 53 (55.2) |
| ステロイド剤以外のLE治療を目的とした前治療薬* | | | |
| なし | 23 (31.9) | 7 (29.2) | 30 (31.3) |
| あり | 49 (68.1) | 17 (70.8) | 66 (68.8) |
| 免疫抑制剤 | 26 (53.1) | 11 (64.7) | 37 (56.1) |
| 非ステロイド系抗炎症剤 | 26 (53.1) | 8 (47.1) | 34 (51.5) |
| ジアフェニルスルホン | 3 (6.1) | 4 (23.5) | 7 (10.6) |
| その他 | 0 | 1 (5.9) | 1 (1.5) |

平均値 ± SD、例数 (%)
 ※: 重複例あり

(プラケニル®錠: 2015年7月3日承認、承認時評価資料)

4. 有効性

皮膚症状に対する有効性

主要評価項目である「ベースライン時とヒドロキシクロロキン硫酸塩投与後16週でのCLASI活動性スコアの変化」について、CLASI活動性スコア（平均値±SD）は、ベースラインで13.5±8.0、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みられました（対応のあるt検定、 $p < 0.0001$ ）。

皮膚疾患に特異的なQOLの評価尺度であるSkindex29総合スコアにおいても、ベースラインから統計学的に有意な減少がみられました（対応のあるt検定、 $p < 0.0001$ ）。

また、皮膚病変評価委員による写真中央判定で「改善」以上の患者の割合は59.4%であり、患者または医師による全般改善度評価で「改善」以上の患者の割合はそれぞれ21.4%および51.4%、「少し改善」以上の患者の割合はそれぞれ72.9%および78.6%でした。

● 投与16週後におけるCLASI活動性スコア - FAS、LOCF

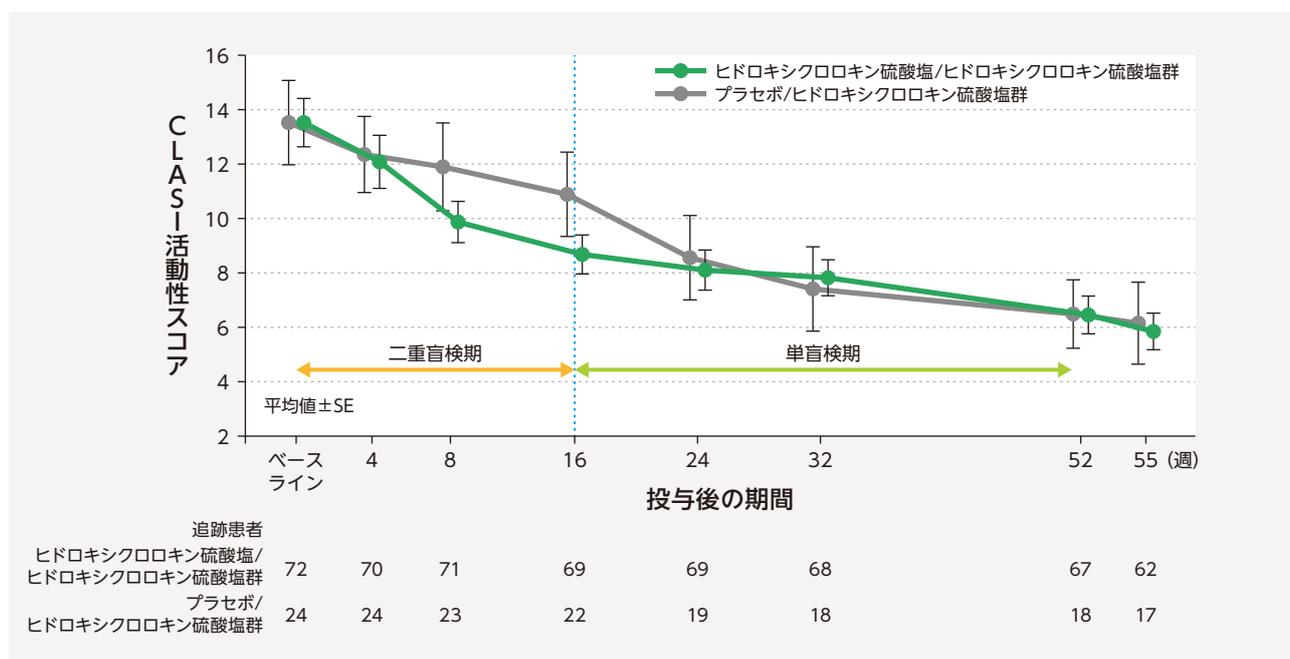
| | ヒドロキシクロロキン硫酸塩群 (N=72) | プラセボ群 (N=24) |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| ベースライン | 13.5±8.0 | 13.6±7.5 |
| 投与16週後 | 8.9±6.0 | 10.4±7.3 |
| ベースラインからの変化量 [95%信頼区間] | -4.6±6.4 [-6.1, -3.1] | -3.2±4.5 [-5.1, -1.3] |
| プラセボ群との差 [95%信頼区間] | -1.6* [-4.29, 1.11] | — |

平均値±SD

※：本試験ではヒドロキシクロロキン硫酸塩群のプラセボ群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。

(プラケニル®錠：2015年7月3日承認、添付文書)

● CLASI活動性スコアの推移 - FAS



(プラケニル®錠：2015年7月3日承認、承認時評価資料)

全身性エリテマトーデス患者での全身症状および筋骨格系症状に対する有効性

SLEを合併する患者において、RAPID3（日常生活活動度、原疾患による筋肉または関節の痛み [VAS]、原疾患の患者による重症度 [VAS]）、倦怠感VAS 共に、投与後16週で統計学的に有意な改善がみられました（RAPID3：p=0.0088、倦怠感VAS：p=0.0060、いずれも対応のあるt検定）。

● 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 | |
|--------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | ヒドロキシクロロキン硫酸塩群 (N=42) | プラセボ群 (N=12) | ヒドロキシクロロキン硫酸塩群 (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 ± SD

(プラケニル®錠：2015年7月3日承認、添付文書)

5. 安全性

二重盲検期に認められた有害事象

ヒドロキシクロロキン硫酸塩群では、TEAEが74.0% (57/77例)、因果関係が否定できないTEAE（副作用）が24.7% (19/77例)、治験薬を最初に投与した後に発現した重篤な有害事象（TESAE）が1.3% (1/77例)、治験薬投与中止に至ったTEAEが5.2% (4/77例)に認められました。死亡に至ったTEAEは認められませんでした。一方、プラセボ群では、TEAEが73.1% (19/26例)、因果関係が否定できないTEAEが15.4% (4/26例)、TESAEが3.8% (1/26例)に認められました。死亡に至ったTEAEおよび治験薬投与中止に至ったTEAEは認められませんでした。

眼障害に関連するTEAEは、ヒドロキシクロロキン硫酸塩群で6.5%に認められましたが、いずれもヒドロキシクロロキン硫酸塩との因果関係は否定されました。

治験薬投与後55週までの全期間（二重盲検期、単盲検期、および後観察期）に認められた有害事象

ヒドロキシクロロキン硫酸塩/ヒドロキシクロロキン硫酸塩群では、TEAEが97.4% (75/77例)、因果関係が否定できないTEAEが32.5% (25/77例)、TESAEが10.4% (8/77例)、治験薬投与中止に至ったTEAEが7.8% (6/77例)に認められました。一方、プラセボ/ヒドロキシクロロキン硫酸塩群では、TEAEが92.3% (24/26例)、因果関係が否定できないTEAEが34.6% (9/26例)、TESAEが11.5% (3/26例)、治験薬投与中止に至ったTEAEが7.7% (2/26例)に認められました。死亡に至ったTEAEは、いずれの投与群でも認められませんでした。

IV 〈付録〉国内第Ⅲ相試験の概要 (先発医薬品プラケニル®での試験データ)

● 治験薬投与後16週間 (二重盲検期) に認められた TEAE - 安全性解析対象集団

| | ヒドロキシクロロキン硫酸塩群 (N=77) | プラセボ群 (N=26) |
|-----------------------|-----------------------|--------------|
| 全ての TEAE | 57 (74.0%) | 19 (73.1%) |
| 治験薬との因果関係が否定できない TEAE | 19 (24.7%) | 4 (15.4%) |
| 治療中に発生した SAE* | 1 (1.3%) | 1 (3.8%) |
| 死亡に至った TEAE | 0 | 0 |
| 治験薬投与中止に至った TEAE | 4 (5.2%) | 0 |

TEAE: treatment-emergent adverse event; 治験薬を最初に投与した後に発現または悪化した有害事象

SAE: serious adverse event; 重篤な有害事象

例数 (%): 少なくとも1件の TEAE が発現した患者

※: 二重盲検期および後観察期に発生した SAE を含む

(プラケニル®錠: 2015年7月3日承認、承認時評価資料)

● 治験薬投与後55週までの全期間に認められた TEAE - 安全性解析対象集団

| | ヒドロキシクロロキン硫酸塩/ ヒドロキシクロロキン硫酸塩群 (N=77) | プラセボ/ ヒドロキシクロロキン硫酸塩群 (N=26) |
|-----------------------|---|--------------------------------|
| 全ての TEAE | 75 (97.4%) | 24 (92.3%) |
| 治験薬との因果関係が否定できない TEAE | 25 (32.5%) | 9 (34.6%) |
| 治療中に発生した SAE | 8 (10.4%) | 3 (11.5%) |
| 死亡に至った TEAE | 0 | 0 |
| 治験薬投与中止に至った TEAE | 6 (7.8%) | 2 (7.7%) |

TEAE: treatment-emergent adverse event; 治験薬を最初に投与した後に発現または悪化した有害事象

SAE: serious adverse event; 重篤な有害事象

例数 (%): 少なくとも1件の TEAE が発現した患者

(プラケニル®錠: 2015年7月3日承認、承認時評価資料)

投与後55週までの全期間において、眼障害に関連する有害事象は、ヒドロキシクロロキン硫酸塩/ヒドロキシクロロキン硫酸塩群 18.2% (14/77例)、プラセボ/ヒドロキシクロロキン硫酸塩群 15.4% (4/26例) に認められました。ヒドロキシクロロキン硫酸塩/ヒドロキシクロロキン硫酸塩群の眼乾燥、結膜炎、網脈絡膜萎縮、硝子体浮遊物 (各1例) はヒドロキシクロロキン硫酸塩との因果関係が否定されませんでした。いずれも軽度でヒドロキシクロロキン硫酸塩投与は継続されました。

ヒドロキシクロロキン硫酸塩の有効性について

ヒドロキシクロロキン硫酸塩は、CLE と診断された日本人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、主要評価項目である『エリテマトーデスによる皮膚症状の改善』に対する有効性が認められています。また、副次評価項目である『筋肉または関節の痛み』および『倦怠感』に対する改善が認められています。



副作用（臨床検査値異常を含む）

国内臨床試験においてヒドロキシクロロキン硫酸塩を投与された101例中31例（30.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められました。主な副作用は下痢10例（9.9%）、頭痛、中毒性皮疹および蜂巣炎各3例（3.0%）等でした。（承認時）

| | |
|-----------|-------|
| 安全性解析対象例数 | 101 |
| 副作用発現例数 | 31 |
| 副作用発現率 | 30.7% |

| 副作用の種類 | 副作用発現例数(%) |
|---------------|------------|
| 感染症および寄生虫症 | 10 (9.9) |
| 気管支炎 | 1 (1.0) |
| 爪囲炎 | 2 (2.0) |
| 胃腸炎 | 1 (1.0) |
| 蜂巣炎 | 3 (3.0) |
| 帯状疱疹 | 1 (1.0) |
| 限局性感染 | 2 (2.0) |
| 腎盂腎炎 | 1 (1.0) |
| 神経系障害 | 7 (6.9) |
| 頭痛 | 3 (3.0) |
| 肋間神経痛 | 1 (1.0) |
| 神経痛 | 2 (2.0) |
| 傾眠 | 1 (1.0) |
| 眼障害 | 4 (4.0) |
| 眼乾燥 | 1 (1.0) |
| 結膜炎 | 1 (1.0) |
| 網脈絡膜萎縮 | 1 (1.0) |
| 硝子体浮遊物 | 1 (1.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (1.0) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (1.0) |
| 胃腸障害 | 14 (13.9) |
| 下痢 | 10 (9.9) |
| 腹痛 | 1 (1.0) |

| 副作用の種類 | 副作用発現例数(%) |
|----------------------------------|------------|
| 口唇炎 | 1 (1.0) |
| 便秘 | 1 (1.0) |
| 鼓腸 | 1 (1.0) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (1.0) |
| 肝胆道系障害 | 1 (1.0) |
| 肝機能異常 | 1 (1.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 10 (9.9) |
| 蕁麻疹 | 1 (1.0) |
| 発疹 | 1 (1.0) |
| 薬疹 | 1 (1.0) |
| 中毒性皮疹 | 3 (3.0) |
| 全身性皮疹 | 1 (1.0) |
| 色素沈着障害 | 1 (1.0) |
| そう痒症 | 1 (1.0) |
| 皮膚潰瘍 | 1 (1.0) |
| 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) | 1 (1.0) |
| 一般・全身障害および 投与部位の状態 | 1 (1.0) |
| 発熱 | 1 (1.0) |

国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA J version 16.1)の基本語を使用し表示した。
例数 (%) : 少なくとも1件のTEAEが発現した患者

(プラケニル®錠: 2015年7月3日承認、承認時評価資料)

☆詳細は電子化された添付文書（電子添文）をご参照いただきますようお願い申し上げます。
最新の電子添文は以下のホームページに掲載しております。

・PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」:

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>

・弊社ホームページ:

<https://www.daiichisankyo-ep.co.jp/>

また、専用アプリ「添文ナビ」より、GS1 データバーを読み取ることでも電子添文等をご参照いただけます。

ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠200mg「DSEP」 
(01)14987081181046

【お問い合わせ先及び文献請求先】

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室  0120-100-601 受付時間: 平日9:00~17:30 (土・日・祝日・弊社休日を除く)

【夜間・休日 緊急時のお問い合わせ先】

日本中毒情報センター第一三共エスファ受付  0120-856-838 受付時間: 平日17:30~翌9:00及び土・日・祝日・弊社休日

製造販売元

第一三共エスファ株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1



Daiichi-Sankyo

販売提携

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1