

ヒドロキシクロロキン適正使用の手引き

古川福実¹ 衛藤 光² 谷川瑛子³ 池田高治¹
篠田 啓⁴ 横川直人⁵ 山本一彦⁶

はじめに

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、抗腫瘍作用等多岐にわたる作用を有する薬剤である。その分子メカニズムは必ずしも明らかではないが、Toll 様受容体の機能阻害に関連している¹⁾。HCQ は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) に対する標準的な治療薬と位置付けられており、教科書や複数の治療ガイドラインなどでもその使用が推奨されている^{2)~8)}。本邦では未承認薬として個人輸入により使用されてきたが、2015年7月にプラケニル®錠 (サノフィ株式会社) が、「全身性エリテマトーデス、皮膚エリテマトーデス」の適応症で承認を取得し、同年9月から販売されている。

適正使用の手引き作成の経緯

本剤については、米国で初めて承認が得られて以降、60年間の臨床使用の中で適正使用に関する研究が続けられてきており、海外では CLE 及び SLE の標準的な治療薬として位置づけられ、最も留意すべき副作用である網膜障害については、リスク因子の明確化のみならず⁹⁾¹⁰⁾、機能検査によらない他覚的検査での初期の構造損傷を検出することの重要性が示され¹⁰⁾、障害される部位に人種差がアジア系人種には存在する可能性も新たな知見として得られてきている¹¹⁾¹²⁾。

本邦においても遅ればせながら適応承認が得られ、適正使用を推進する目的でこれまで蓄積されてきた上記のような情報も網羅して、本手引きを策定した。

ヒドロキシクロロキン開発の経緯

本剤は1955年米国での承認取得 (国際誕生年) 以降、現在では欧州諸国を含む70カ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こなかったが、公表された論文情報などに基づいた承認申請が行われてきた。本邦では、過去にクロロキン (chloroquine : 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。しかしながら、海外では SLE、CLE 以外にも関節リウマチ、皮膚筋炎など広く標準的に使用されている背景から、国内での個人輸入による使用は年々増加し、本邦でも HCQ の使用について複数の医療機関でその有用性が示されてきた。Ikeda らは難治性の皮膚病変を有するエリテマトーデス (lupus erythematosus : LE) 患者7名において、Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)^{13)~16)}を用いた評価を行い、4名での CLASI 活動性スコアの減少を伴う著明な皮膚病変の改善と共に、関節痛及び倦怠感の改善、脂質プロファイルへの影響を示した¹⁷⁾。Momose らは7名の LE 患者において、CLASI や疾患活動性に関わる検査値などを考慮したクリニカルアセスメントにより3名で有効、2名で無効、残る2名で評価不能であったことを示した¹⁸⁾。Yokogawa らは7名の LE 皮膚病変を有する SLE 患者において CLASI を用いた評価を行い、併発する関節痛、倦怠感の変化も含めた HCQ の有用性を示した¹⁹⁾。

このような背景から、HCQ の本邦への正式導入を目指して日本ヒドロキシクロロキン研究会 (皮膚科代表 古川福実、リウマチ・内科代表 山本一彦) が立ち上げられ、国内での使用経験をまとめて適正使用を推進するかたわら²⁰⁾、厚生労働省に対して医療上の必要性が高い国内未承認薬として開発要請を行い、2012年から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 合併患者を含む) を対象に承認申請のため

1) 和歌山県立医科大学医学部皮膚科学
2) 聖路加国際病院皮膚科
3) 慶應義塾大学医学部皮膚科学
4) 帝京大学医学部眼科学
5) 多摩総合医療センターリウマチ膠原病科
6) 東京大学医学部アレルギーリウマチ学

には世界で初となる臨床試験がサノフィ株式会社により本邦で実施され、エリテマトーデスの活動性皮膚病変、SLE患者の全身症状及び筋骨格系症状に対する有効性と1年間投与での安全性が示された。

本邦での臨床試験

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相試験が実施された。CLEと診断されたSLE併発の有無を問わない日本人患者に対して、本剤を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。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、LE皮膚病変に対する効果を評価した。皮膚病変については、CLASI評価とは独立した形で、皮膚病変評価委員による病変画像の第三者評価、患者のQOLをSkindex29などで評価した。SLE患者では全身症状、筋骨格症状をvisual analogue scale (VAS)を中心に評価した。試験デザインは、4週間の前観察期後、治験薬投与開始から16週間をHCQ群とPlacebo群（参照群）の二重盲検（HCQ群とPlacebo群に3:1で割

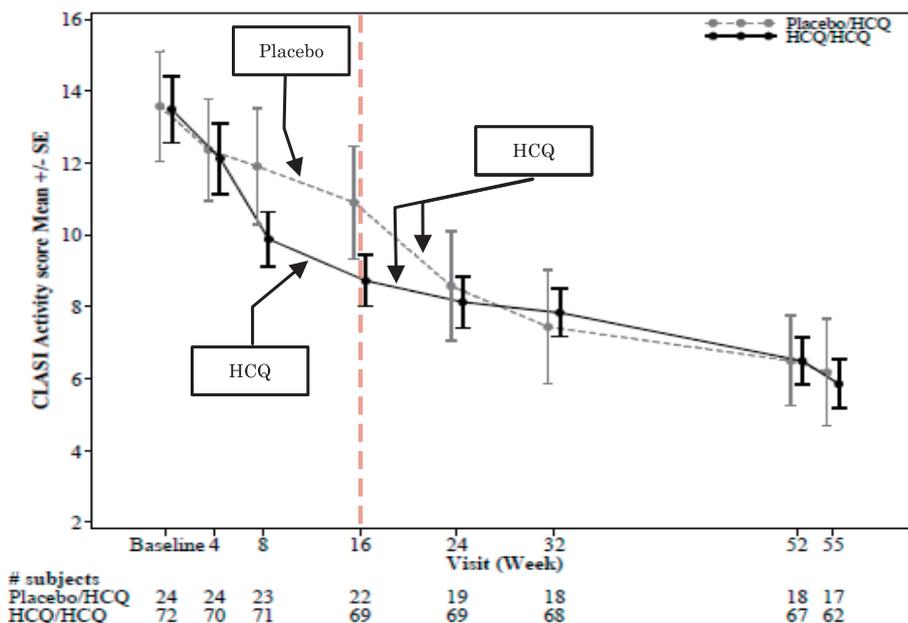
付けた）、16週以降52週までは全例にHCQを投与する単盲検とし（HCQ/HCQ群及びPlacebo/HCQ群）、投与終了後に3週間の後観察期を設けた。

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

主要評価項目である「ベースライン時と本剤投与後16週でのCLASI活動性スコアの変化」について、HCQ群での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た（対応のあるt検定、 $p < 0.0001$ ）。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、全例にHCQが投与された16週以降、52週までCLASI活動性スコアは減少した（図1）。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

図1 CLASI活動性スコアの経時推移—Full analysis set

HCQ群での投与後16週でのCLASI活動性スコアの変化量は、 -4.6 ± 6.4 （平均値±SD：対応のあるt検定、 $p < 0.0001$ ）であった。参照群に設定したPlacebo群では -3.2 ± 4.5 （平均値±SD：対応のあるt検定、 $p = 0.0021$ ）でHCQ群での変化よりも小さかった。全例にHCQが投与された16週以降は、PlaceboからHCQに切り替わったPlacebo/HCQ群でさらにスコアが減少し、結果的に両群は同程度のスコアの変化を示した。



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%及び51.4%, 「少し改善」以上の患者の割合はそれぞれ 72.9%及び 78.6%であった。

SLEの全身症状及び筋骨格系症状に対する有効性

SLE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, HCQ群では投与後 16 週で統計学的に有意な改善がみられた (RAPID3: p=0.0088, 倦怠感 VAS: p=0.0060, いずれも対応のある t 検定)。

安全性

本剤を投与された 101 例中 31 例 (30.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は下痢 10 例 (9.9%), 頭痛, 中毒性皮疹及び蜂巣炎各 3 例 (3.0%) 等であった。重篤な副作用は, 蜂巣炎, 肝機能異常, 薬疹, ステーブンス・ジョンソン症候群各 1 例 (1.0%) であった。試験期間中に死亡例は認められなかった。眼障害に関連する副作用は, 眼乾燥, 結膜炎, 網脈絡膜萎縮, 硝子体浮遊物各 1 例であったが, いずれも軽度で本剤投与は継続された。試験期間中に網膜症, 黄斑症の発現はなかった。

適正使用の手引きの内容

1. 効能又は効果, 効能効果に関連する使用上の注意

<p>【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</p> <p>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>

エリテマトーデスは, 皮膚をはじめ種々の臓器に炎症の症状が現れる自己免疫性結合組織疾患の総称であり, 皮膚症状を主体とする CLE と, 皮膚症状のみならず, 発熱, 関節痛, 口腔潰瘍, 日光過敏, 貧血, タンパク尿等の様々な全身症状を伴い, 多臓器に障害を及ぼす SLE がある。本邦での CLE 及び SLE に対するこれまでの治療は副腎皮質ステロイドの局所投与及び全身投与が多用されていた。

図 2 欧米での CLE 治療アルゴリズム (参考文献 6)

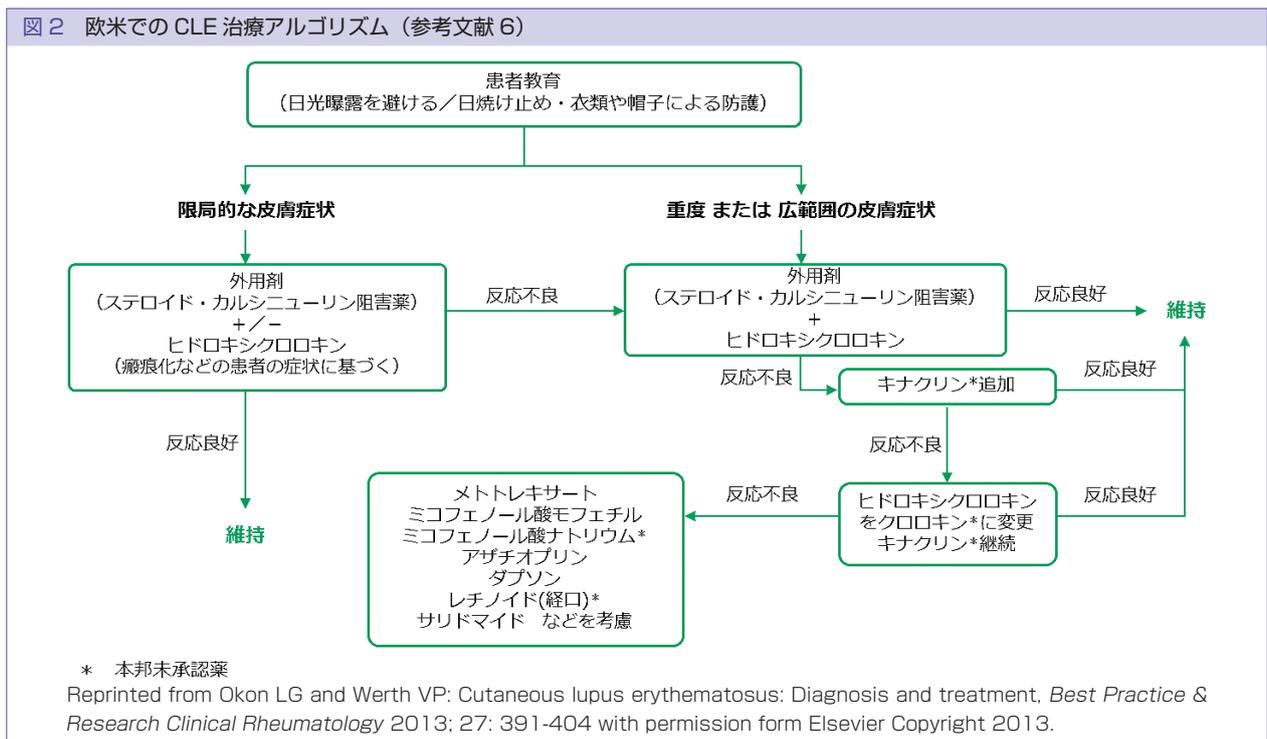
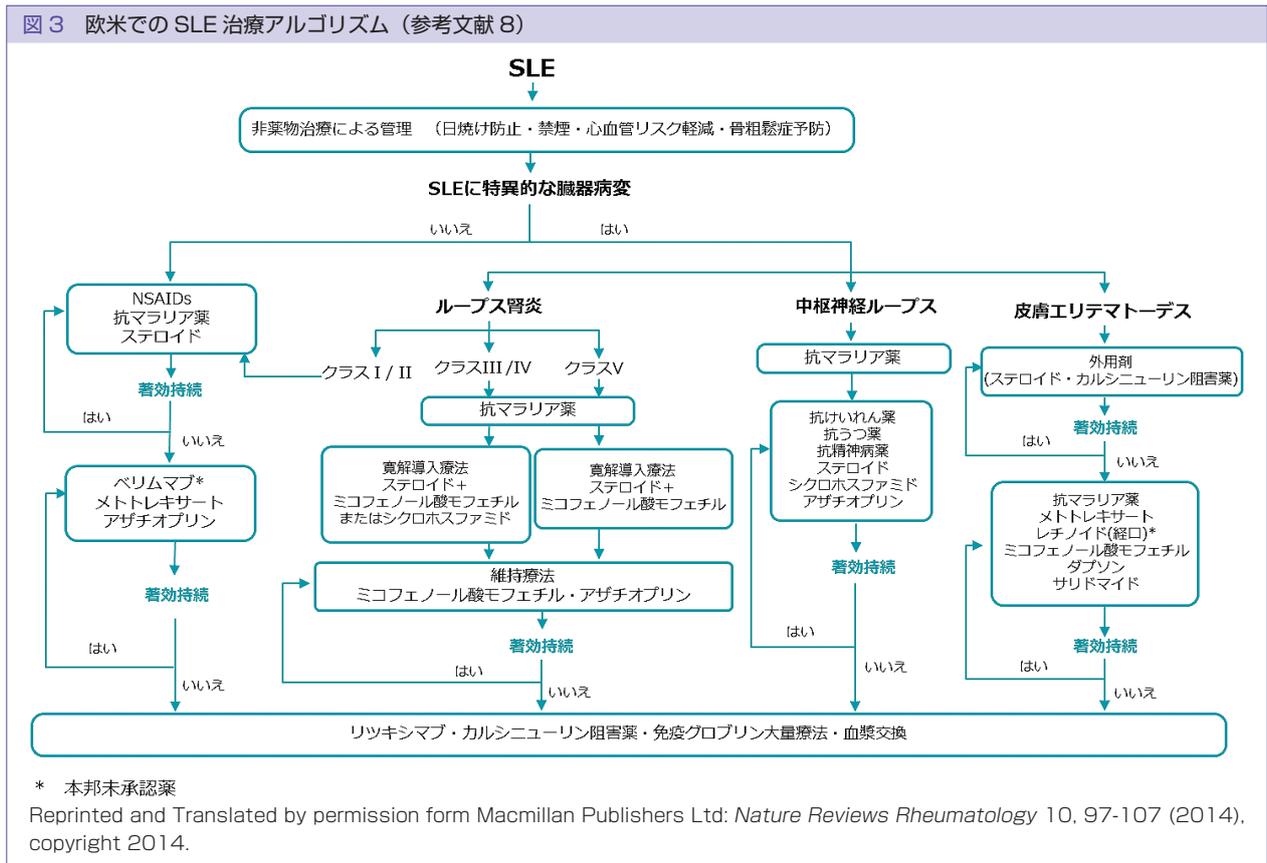


図3 欧米でのSLE治療アルゴリズム (参考文献8)



CLE 治療でのヒドロキシクロロキンの位置づけは、欧米での治療アルゴリズムなど²⁶⁾において、限局的な LE 皮膚病変のみを有する場合は、ステロイド等の外用剤から治療を開始し、それが効果不十分な場合や癒痕化している場合や重度又は広範囲な LE 皮膚病変に対しては、ヒドロキシクロロキンをステロイド等の外用剤と併用するとされている。本邦での本剤の添付文書で示される適用方法もこれと同様であり、限局的な LE 皮膚病変において、効果不十分な場合のみでなく、外用剤の使用に適さない皮膚の状態、すなわち癒痕性である場合は、LE 皮膚病変が限局的であっても HCQ の使用を考慮する。

SLE 治療においては、欧米の教科書やガイドラインなどでも効果が謳われている倦怠感等の全身症状、筋骨格系症状、皮膚症状等がある場合に投与を考慮することが添付文書では示されている。SLE でのその他の臓器障害に対して、海外では図3に示すように、クラス III/IV 及び V のループス腎炎、中枢神経ループスに対して第一選択的に本剤が用いられているが、本邦での臨床試験ではこれらへの効果と安全性については検証していない。特に、腎機能障害患者については、本

剤の血中濃度が上昇する可能性があることから慎重な投与が必要で、眼科検査を年1回よりも頻回に実施する必要がある。

2. 警告

【警告】

- (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。
- (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

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（理想体重当たりの用量）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

くなる。

本剤の網膜障害に対しては、眼科医との連携が必要であり、投与開始時及び投与後は定期的な眼科検査(リスク因子のない患者では少なくとも年1回、リスク因子を有する患者では半年に1回などより頻回に)を必須事項として実施しなくてはならない。

なお、日本眼科学会、日本網膜硝子体学会を通じて、ヒドロキシクロロキン使用患者における眼科学的なアプローチでの安全確保を眼科医に周知するためのガイドラインが検討されている。

3. 禁忌・慎重投与・重要な基本的注意

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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。〕
- (3) 6歳未満の幼児。4アミノキノリン化合物の毒性作用に感受性が高い。

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ため、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。

網膜症又は黄斑症の患者は既往も含めて投与禁忌であるが、SLE 網膜症は本剤投与によって発現する網膜症（クロロキン網膜症）とは発現機序や経過中の眼底所見などが異なるため鑑別が可能である。したがって、網膜症の中でもSLE 網膜症の既往・合併は、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場合にのみ慎重に投与することが可能である。

本剤は6歳以上の小児に投与することが可能ではあるが、低年齢の小児が本剤の毒性作用に対して感受性が高いことを考慮して投与を行うことが必要である。

なお、「用法及び用量」に示されるように136 cm未満の女性及び134 cm未満の男性には、プラケニル®錠の最小含量単位である200 mg錠を1錠投与することはできないため、錠剤を粉砕するなどして用量の調整が必要となる。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。〕
- (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。〕
- (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
- (8) 眼障害のリスク因子を有する患者
- (9) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

乾癬、ポルフィリン症、胃腸障害、神経系障害、血液障害を有する患者では、本剤の使用により症状が増悪する可能性があるため、慎重に投与することが必要である。

重要な基本的注意

- (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。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。
 - ・累積投与量が200 g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
- (2) SLE 網膜症を有する患者については、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。
- (3) 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。
- (4) 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りますので、投与を中止した後も注意深く観察すること。

- (5) 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。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。
- (6) 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。脱力が発現した場合には投与を中止すること。
- (7) 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すること。
- (8) 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。

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、定期的（少なくとも年1回）に眼科検査を実施し、眼の状態について慎重に観察することが必要である。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、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が望ましい。規定の用法・用量に従う限りは急激に網膜障害が発現・悪化することはないとされているが、リスクの高い患者に対して、眼科医と連携の上、患者の状態に応じた期間で定期的（半年に1回などより頻回）に眼科検査を実施させる工夫が必要である。なお、腎機能障害患者では眼科検査の頻度以外にも、糸球体濾過量（GFR）が30～50 ml/min/1.73 m²では減量、30 ml/min/1.73 m²では投与しないことを考慮する。

また、本剤使用による網膜障害は、初期には網膜の中心窩周辺の構造的な異常にとどまるが、進行すると不可逆的な視力障害等の機能的な異常を発現する（図

図4 ヒドロキシクロロキンによる網膜症の進行度別の各種検査所見（参考文献21）

初期・中期では眼底写真は正常であるが、OCTでは初期から傍中心窩の菲薄化、視野検査では中期で輪状暗転を認める。

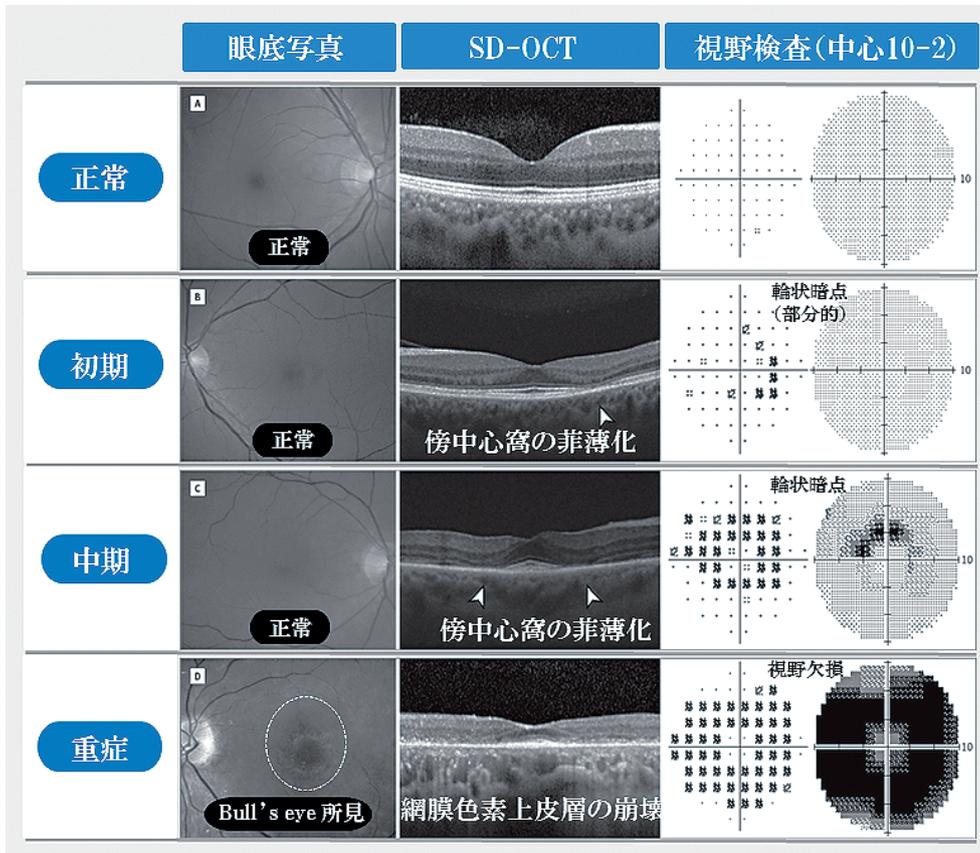
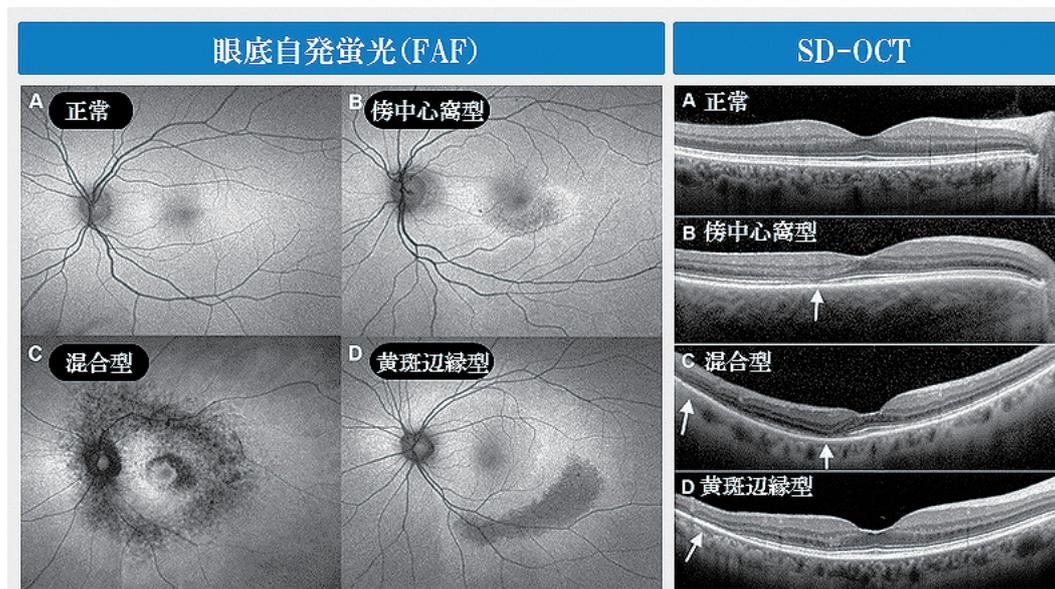


図5 ヒドロキシクロロキンによる網膜症の病型別の検査所見（参考文献11）

傍中心型 (B) が多い欧米人に対して、アジア系人種では黄斑辺縁型 (D) が多い。



4). 構造的な異常をより早期に検出し障害が不可逆的に進行する前に本剤の投与継続の可否を判断することが重要であり、欧米ではスペクトラルドメイン光干渉断層計 (SD-OCT)、多局所網膜電図 (mfERG)、眼底自発蛍光 (FAF) などの他覚的検査を機能的な検査に組み合わせて実施することが推奨されている¹⁰⁾。本邦では OCT 検査が (SD-OCT を用いる) 他覚的検査として添付文書で必須の眼科検査項目とされた。

最近、本剤による網膜障害については、障害される部位等に人種差が存在し、黄斑中心部に病変が出現する欧米人 (傍中心型) に対して、アジア系人種では黄斑辺縁部に病変 (黄斑辺縁型) が認められることが多いとの報告¹¹⁾¹²⁾があり、黄斑辺縁部の病変を適切に早期把握することも重要である (図5)。この点からも、静的視野計による中心視野検査では中心 10°に加えて中心 30°での検査も検討するが、眼底カメラ撮影 (広角カメラも考慮) や OCT 検査を組み合わせる実施することが有意義であり、本剤での網膜障害の早期発見に有用な手段となる。

4. 用法及び用量, 用法及び用量に関連する使用上の注意

【用法及び用量】

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。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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (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。【禁忌】、【2. 重要な基本的注意】及び「4. 副作用」の項参照

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)

- (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。

本剤は、脂肪組織への分布が小さいことから、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。したがって、実体重ではなく身長から算出される理想体重で投与量を決定する必要がある。また、本剤による網膜障害を含む眼障害は、理想体重あたり6.5 mg/kgを超えると発現リスクが高くなることが知られているため、それを超えない形での理想体重ごとの投与量が規定されている。最近の欧米での報告では、痩せた患者での長期的な網膜障害のリスクをさらに低減するために実体重1 kgあたり5 mgでの投与が提言されている²¹⁾。欧米人と日本人での体格差などを考慮すると、本邦において現時点では、実体重が理想体重を大きく下回る患者に長期投与している場合において、理想体重に基づく投与量を1段階下げること（例えば、300 mg/日を200 mg/日に下げる）ことを検討することも考慮する。

なお、本剤は、脂肪組織以外に広く分布し、投与量の20%程度が未変化体として尿中に排泄される。また、単回投与時の終末半減期は40日程度と長く、血中濃度が平衡状態に達するのには4カ月以上を要する。

図6 身長（理想体重）と1回投与量の関係

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)

5. 副作用

【重大な副作用】

- (1) 眼障害（網膜症，黄斑症，黄斑変性（いずれも頻度不明注））…網膜症，黄斑症，黄斑変性があらわれることがあるので，定期的に検眼鏡検査等を行い，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。【警告】，〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉及び「2. 重要な基本的注意」の項参照]
- (2) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrosis : TEN) (頻度不明注)，皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (5%未満)，多形紅斑 (頻度不明注)，紅皮症 (剝脱性皮膚炎) (頻度不明注)，薬剤性過敏症症候群 (頻度不明注)，急性汎発性発疹性膿疱症 (頻度不明注) …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 (剝脱性皮膚炎)，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，適切な処置を行うこと。
- (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（いずれも頻度不明注））…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，適切な処置を行うこと。
- (4) 心筋症 (頻度不明注) …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，適切な処置を行うこと。
- (5) ミオパチー，ニューロミオパチー（いずれも頻度不明注）…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，適切な処置を行うこと。
- (6) 低血糖 (頻度不明注) …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。

海外市販後において，多形紅斑，スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症を含む水

表 1 国内試験での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
スティーブンス・ジョンソン症候群	投与後 15 日目*

*：プラセボからヒドロキシクロロキンに切り替え後の日数

疱性皮膚疹が報告されている。国内第 III 相試験 (EFC12368) で，本剤と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) 及びスティーブンス・ジョンソン症候群 1.0% (1/101 例) が認められ，いずれも投与開始 2 週間前後で発現している。本剤投与による発現する重度の皮膚障害は，1 カ月以内に発現する頻度が高いという報告もあり²²⁾，他剤での重度の皮膚障害と同様である²³⁾。

【その他の副作用】

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^(注)
消化器	下痢	腹痛，便秘，胃腸炎，鼓腸，胃食道逆流性疾患	嘔吐，嘔気
精神神経系		頭痛，神経痛，傾眠，肋間神経痛	浮動性めまい，痙攣，感情不安定，神経過敏，精神病，ジストニア・ジスキネシア・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，全身性皮膚疹，そう痒症	血管浮腫，気管支痙攣，光線過敏症

皮膚		中毒性皮膚疹, 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
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)} 海外の市販後において認められた副作用のため頻度不明

消化器症状は対症療法や一時的な減量により本剤の投与を継続できることが多い。過敏反応を疑う場合は、速やかな中止を検討する。眼の副作用として、網膜症以外にも浮腫及び混濁など角膜変化が海外市販後で報告されている。無症状の場合もあれば、光輪、視野のかすみ、羞明のような障害を引き起こす場合もある。これらは一過性で、服薬中止により可逆的である。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。また、妊娠可能な婦人に対しては、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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、遺

伝毒性や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カ月間残存した。]

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には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。]

本剤は胎盤を通過するため妊婦への投与は慎重に行う必要がある。SLE患者では、妊娠中本剤を継続した群が中止した群より病勢が安定し、ステロイドの増量が不要で、児の予後も良かったとの報告が多数ある²⁴⁾。原病の治療に必須な場合には、妊娠中であっても本剤を使用することは可能と考える。また、乳汁移行もわずかにあるため授乳は控えることを考慮するが、米国小児学会の声明をはじめ欧米の臨床では授乳可とされている場合が多く、母乳栄養との両立が容認されている²⁵⁾。

結語

ヒドロキシクロロキンは海外ではCLE及びSLEの標準的な治療薬として使用されており、適正使用に関する知見も多く蓄積されてきた。本邦でも多くの先生方が個人輸入で使用実績を重ね、日本人での効果と安全性の情報を収集してきた。今般、本邦では新薬として保険適用下で使用できる環境が整い、これまで以上に広く皮膚科医がヒドロキシクロロキンを使用できることとなったが、眼科医との連携の必要性、投与量の決定方法など留意すべき点は多い。この手引きがCLE及びSLEを診療する皮膚科医にとってヒドロキシクロロキンを適正に使用するための参考になれば幸いである。

なお、この適正使用の手引きは、厚生労働省医薬食品局審査管理課長並びに同局安全対策課長の二課長通知として本学会宛てに発せられた適正使用の周知に関わる通知（薬食審査発0703第11号 薬食安発0703第3号）に応じたものである。また、この手引きは適宜、追加・変更されるものである。

利益相反について

サノフィ株式会社に臨床試験結果や添付文書に関連する情報を依頼し提供を受けた。資金提供はない。

謝辞

この適正使用の手引きはヒドロキシクロロキンの本邦での臨床試験の結果、プラケニル®錠の添付文書を中心に作成したが、臨床試験での皮膚評価は次の全ての医療機関の皮膚科の先生の協力を得て実施された。ここに改めて感謝の意を表したい。沖縄県立中部病院、金沢大学附属病院、亀田総合病院、北里大学病院、熊本大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、国立病院機構相模原病院、産業医科大学病院、埼玉医科大学病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、聖路加国際病院、帝京大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、東京都立多摩総合医療センター、豊見城中央病院、長崎大学病院、名古屋大学医学部附属病院、横浜市立大学附属病院、琉球大学医学部附属病院、和歌山県立医科大学附属病院（医療機関名 あいうえお順）。また、臨床試験で第三者皮膚評価に携わった次の先生方にも併せて感謝の意を表したい。十条リハビリテーション病院 名誉院長・京都大学 名誉教授 今村貞夫、川崎医科大学皮膚科学教授 藤本 亘、市立島田市民病院皮膚科部長 橋爪秀夫。

文献

- Wallace DJ, Gudsoorkar VS, Weisman MH, et al: New insights into mechanisms of therapeutic effects of anti-malarial agents in SLE, *Nat Rev Rheumatol*, 2012; 8: 522-533.
- Hahn BH: Chapter 319. Systemic lupus erythematosus, In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine (18th ed)*. New York, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2012, 2724-2735.
- Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G: Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options Part I. *J Am Acad Dermatol*, 2011; 65: e179-193.
- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults, *Arthritis Rheum*, 1999; 42: 1785-1796.
- Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics, *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 195-205.
- Okon LG, Werth VP: Cutaneous lupus erythematosus: Diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2013; 27: 391-404.
- Hahn BH, MaMahon M, Wilkinson A, et al: American College of Rheumatology guidelines for screening, case definition treatment, and management of lupus nephritis, *Arthritis Care Res*, 2012; 64: 797-808.
- Xiong W, Lahita RG: Pragmatic approaches to therapy for systemic lupus erythematosus, *Nat Rev Rheum*, 2014; 10: 97-107.
- Wolfe F, Marmor MF: Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care Res*, 2010; 62: 775-784.
- Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF: American Academy of Ophthalmology: Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy, *Ophthalmology*, 2011; 118: 415-422.
- Melles RB, Marmor MF: Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity, *Ophthalmology*, 2015; 122: 110-116.
- Lee DH, Melles RB, Joe SG, et al: Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients, *Ophthalmology*, 2015; 122: 1252-1256.
- Albrecht J, Werth VP: Clinical outcome measures for Cutaneous Lupus Erythematosus, *Lupus*, 2010; 19: 1137-1143.
- Klein R, Moghadam-Kia S, LoMonico J, et al: Development of the CLASI as a tool to measure disease severity and responsiveness to therapy in cutaneous lupus erythematosus, *Arch Dermatol*, 2011; 147: 203-208.
- Bonilla-Martinez ZL, Albrecht J, Troxel AB, et al: The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: a responsive instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus, *Arch Dermatol*, 2008; 144: 173-180.
- Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, et al: The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus, *J Invest Dermatol*, 2005; 125: 889-894.
- Ikeda T, Kanazawa N, Furukawa F: Hydroxychloroquine administration for Japanese lupus erythematosus in Wakayama: A pilot study, *J Dermatol*, 2012; 39: 531-535.
- Momose Y, Arai S, Eto H, Kishimoto M, Okada M: Experience with the use of hydroxychloroquine for the treatment of lupus erythematosus, *J Dermatol*, 2013; 40: 94-97.
- Yokogawa N, Kato Y, Sugii S, Inada S: Response to hydroxychloroquine in Japanese patients with systemic lupus erythematosus using the cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index (CLASI), *Mod Rheumatol*, 2012; 22: 249-255.

- 20) Yokogawa N, Tanikawa A, Amagai M, et al: Response to hydroxychloroquine in Japanese patients with lupus-related skin disease using the cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index (CLASI), *Mod Rheumatol*, 2013; 23: 318-322. Erratum in: *Mod Rheumatol*, 2014; 24: 701.
- 21) Melles RB, Marmor MF: The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy, *JAMA ophthalmol*, 2014; 132: 1453-1460.
- 22) Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, et al: Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)- results of a multinational case-control study (EuroSCAR), *Br J Dermatol*, 2007; 157: 989-996.
- 23) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル(ステイアブンス・ジョンソン症候群).
- 24) Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA: Clinical efficacy and side effects of anti-malarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review, *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 20-28.
- 25) Ressel G: AAP updates statement for transfer of drugs and other chemicals into breast milk, *Am Fam Physician*, 2002; 65: 979-980.