

【日本皮膚科学会】ヒドロキシクロロキン適正使用の手引き（簡易版）（2015. 10. 20 版）
【日本リウマチ学会】皮膚エリテマトーデスおよび全身性エリテマトーデスに対する
ヒドロキシクロロキン使用のための簡易ガイドライン（2015. 10. 20 版）

目的

ヒドロキシクロロキン（HCQ）は皮膚エリテマトーデス（CLE）・全身性エリテマトーデス（SLE）・関節リウマチの標準的治療薬で、WHO の指定する必須医薬品の一つでもある。日本でも 2015 年 7 月に CLE と SLE が適応症として承認された。^a

本剤の投与に関しては、エリテマトーデスの治療経験をもつ医師が、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するべきである。そこで日本リウマチ学会と日本皮膚科学会が合同で臨床医向けに本剤の使用方法について概説した。なお内容については適宜、変更・追記されるものである。

1. 適応

① CLE

限局的な CLE の場合はステロイド等の外用剤が効果不十分な場合や外用剤の使用が適切でない場合

② SLE

特に皮膚症状・倦怠感等の全身症状・筋骨格系症状等がある場合

2. 禁忌

① 本剤成分への過敏症の既往

② 網膜症（ただし SLE 網膜症を除く）あるいは黄斑症（既往含む）

③ 6 才未満の幼児

3. 慎重投与

① 肝機能障害または腎機能障害・胃腸障害・神経系障害（癲癇・重症筋無力症他）・血液障害（G6PD 欠損症他）、ポルフィリン症、乾癬

② SLE 網膜症を有する患者、眼障害のリスク因子を有する患者

③ 妊婦あるいは妊娠している可能性のある患者

^a 類似薬クロロキンは、日本でも 1955 年から販売されたが、腎炎の治療薬として販売されたことや現在の推奨量に比べて過量な用量であったこと、重篤な副作用である網膜症に関する警告の遅れなどにより深刻な薬害を引き起こし、1974 年に販売中止となった。

4. 用量・用法

理想体重 1kg あたり 6.5mg を超えない量(200mg～400mg/日)を 1 日 1 回で投与する。

理想体重	性別・身長と理想体重の対応表		1 日量
	女性	男性	
31kg 以上 46kg 未満	136cm 以上 154cm 未満	134cm 以上 151cm 未満	1 錠(200mg)
46kg 以上 62kg 未満	154cm 以上 173cm 未満	151cm 以上 169cm 未満	1 錠と 2 錠を 1 日おき(300mg)
62kg 以上	173cm 以上	169cm 以上	2 錠(400mg)

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に基づき投与量を決定する。^b（ブローカ式桂変法による理想体重(kg)：女性(身長(cm)-100)×0.85 男性(身長(cm)-100)×0.9)

5. 投与開始前のスクリーニング（以下全て必須）

視力検査・視野検査（特に中心視野）・スペクトラルドメイン光干渉断層計（SD-OCT）・眼底検査・細隙灯顕微鏡検査・色覚検査・眼圧検査

6. 投与中のモニタリング

少なくとも年に 1 回、定期的に上記の眼科検査を実施
以下の網膜症のリスクを有する患者ではより頻回（半年に 1 回など）に検査を行う。^c

① 腎機能障害・肝機能障害のある患者

② 累積投与量が 200g を超えた患者

③ 視力障害のある患者

④ 高齢者

^b 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 1kg あたり 5mg での投与が提言されている。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で長期投与している場合に、投与量を 1 段階下げる（例えば、300mg/日を 200mg/日に下げるなど）も考慮する[1]。

^c 2011 年の米国眼科学会のガイドラインは、5 年を超える使用、累積 1000g を超える使用、1 日あたり 400mg あるいは 6.5mg/理想体重 kg を超える使用、高齢、腎機能障害あるいは肝機能障害、既存の網膜疾患あるいは黄斑症[2]、2014 年の米国の報告は、用量、投与期間、腎機能障害(GFR < 60 mL/min /1.73 m²)、タモキシフェンの併用、低体重[1]をリスクとして挙げた。

7. 主な副作用とその対応

①初期に注意が必要な副作用

- ・消化器症状
一時減量や中止・漸増などで通常継続可能。
- ・皮膚過敏反応
1～4週間後に多い。必ず中止。
重症例ではステロイド投与なども検討。
- ・霧視・視調節障害
運転等に注意するように指導。眼科受診。

②長期に注意が必要な副作用

- ・網膜症(別記)
- ・ミオパチー・ニューロミオパチー
脱力やCK上昇。必ず中止。
- ・心毒性
心筋症(ときに致死性)や伝導障害。必ず中止。
- ・低血糖
糖尿病用薬の併用の有無を問わない。必ず中止。
低血糖時はすぐに糖を補充するなどの処置を行う。
- ・骨髄抑制
血小板減少症、無顆粒球症、白血球減少症、再生不良性貧血の報告。必ず中止。
- ・色素沈着
皮膚や粘膜に青黒い色素沈着。

8. 網膜毒性

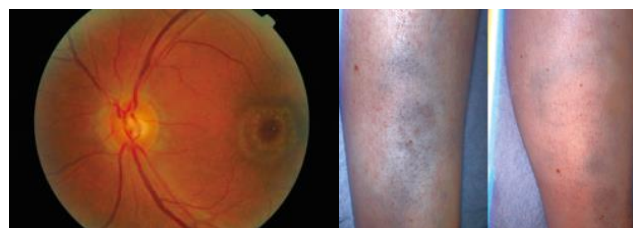
視力低下、視野欠損、あるいは色覚異常などの異常が認められた場合には直ちに投与を中止し原因を精査する。

視機能の低下を防ぐためには、定期的に眼科検査を行い、網膜症を早期に発見し、本剤を中止することが重要である。初期の変化は中心視野検査で傍中心暗点や輪状暗点、SD-OCTで局所的な網膜層における菲薄化である(5年以上の治療で約5%^[1])。さらに進行すると特徴的なBull's eye(標的黃斑症)と呼ばれる黄斑周囲(傍中心窩)^dの顆粒状変化をきたし(5年以上の投与で約1-2%^[5])、末期には周辺部網膜までメラニン色素の沈着を伴った網脈絡膜萎縮をきたす。用量を守り、定期的なスクリーニングを行っていれば臨床的に問題となることは稀である。

^d 障害部位は傍中心窩が典型だが、アジア人で黄斑辺縁部の障害が他の人種より高頻度であるという報告がある[3,4]。

Bull's eye (標的黃斑症)

色素沈着



【参考】臓器系統別副作用のリスト^e

	10%以上	1-10%	0.1-1%	頻度不明
血液				骨髄抑制・溶血 (G6P欠損)
心臓				心筋症
耳			回転性めまい・耳鳴	難聴
眼		霧視	角膜変化 網膜症・黄斑症	黄斑変性症
消化管	腹痛・嘔気	下痢・嘔吐		
肝胆道			肝機能異常	劇症肝不全
免疫				蕁麻疹・血管浮腫・ 気管攣縮
代謝 栄養		食欲不振		低血糖
筋骨格				ミオパチー・ニューロ ミオパチー
神経		頭痛	浮動性めまい	痙攣
精神		情緒不安定	神経過敏	精神病・自殺行為
皮膚		皮疹・掻痒	色素沈着・ 毛髪退色・ 脱毛	水疱・中毒疹・多形 紅斑・スティーブンス ジョンソン症候群他

眼科検査(特にSD-OCTや中心視野)で異常が認められた場合は、検査の頻度を増やし、必要に応じて眼底自発蛍光(FAF)や多局所網膜電図(mERG)などで精査を行う。

HQCによる網膜症と診断した場合は、本剤を中止し、網膜症の進行の有無を慎重にフォローする。

^e 本表はカナダの添付文書を参考に学会が編集した。国内治験および海外市販後全般のデータについては添付文書を参照。

9. 臨床効果

CLE では局所療法が効果不十分な場合の第一選択枝として用いられている[6]。本邦で行われたプラセボを用いたランダム化試験で有効性が示された。

SLE では多くの観察研究より皮膚、関節症状に対して有効であることが示されてきたため臓器合併症のない SLE に対する使用が推奨されてきたが、本邦の治療でも有効性が示唆された。SLE の再燃抑制効果については海外でのランダム化試験ですでに示されている[7]。また複数の観察研究で臓器障害の予防効果[8,9]や生命予後の改善効果が示唆されたことより[10-12]、海外では臓器合併症の有無に関わらず HCQ の使用を推奨する専門家の意見が多い[13-16]f。

10. 薬理作用

ヒドロキシクロロキンの薬理作用は多彩であり、その分子メカニズムについては十分明らかではない。第一のヒドロキシクロロキンの薬理作用は Toll 様受容体 (TLR) の機能の阻害である。SLE においては DNA、RNA に対する自己抗体が産生されるが、これら自己抗体と核酸による免疫複合体はエンドソームにおいて TLR により認識され、I 型インターフェロン産生を誘導する。ヒドロキシクロロキンはエンドソームの pH を上昇させることにより、または核酸への直接結合により TLR の活性化阻害を行う。第二のヒドロキシクロロキンの薬理作用は、エンドソーム pH 上昇作用を通じて抗原提示を阻害することである[21]。

11. 薬物動態

脂肪を除く組織に広範に分布し、20%程度が未変化体として尿中に排泄される。単回投与時の終末半減期が 40 日と長いとため、平衡状態に達するのに 4 か月以上を要する。よって臨床的効果の発現も遅く通常 1 か月以上かかる。

12. 相互作用

シクロスポリン・ジゴキシン(血中濃度上昇)、アミオダロン・モキシフロキサシン(心室性不整脈のリスク)、抗てんかん薬(抗てんかん薬の作用減弱)、他

f 抗血栓作用[10,17]、脂質降下作用[18]、血糖降下作用[19]、感染症リスク軽減[20]なども観察研究で示されている。

13. 肝または腎機能に障害がある場合

肝または腎機能に障害がある場合や高齢者(生理的な機能低下)では血中濃度上昇にも配慮が必要である。たとえば GFR 30-50 (ml/min/1.73m²)では減量、30 以下では投与しないことが望ましい。肝毒性を有する薬剤との併用は慎重に行う。そして眼科スクリーニングはより頻回(半年に1回など)に行う。

14. 妊娠・授乳希望への対応.

妊娠初期の催奇形性と妊娠中期以降の胎児毒性の二つに分けて考える必要がある。催奇形性については妊娠初期に HCQ を使用した群での先天異常の発生率は対照に比べて上昇していなかったとの報告が散見される[22-24]。HCQ の胎児移行率はほぼ 100%であるため、胎児毒性として児の目の障害が懸念されるが、それを否定する報告がある[25]。また、SLE の妊娠管理[24]ならびに抗 SS-A 抗体関連心ブロックの発生抑制[26]において HCQ の有効性を示す研究結果が報告されている。このように、大規模な疫学研究報告はないものの、小規模ながら複数の前向きコホートないしはケースシリーズで明らかな催奇形性ならびに胎児毒性が示されておらず、原病の治療に必須な場合には、妊娠中であっても使用することは可能と考える。HCQ を使用しながら妊娠に臨む場合や妊娠中に使用する場合には、流産および先天異常の自然発生率がそれぞれ 15%、2%であることを説明しておく。

妊娠中は母親の血中濃度とほぼ同等の濃度で曝露されるにもかかわらずこれまで胎児毒性が示されていない上に、母乳を介して児が曝露される量が非常に少ない^gことから母乳栄養との両立は容認されるものと考ええる。

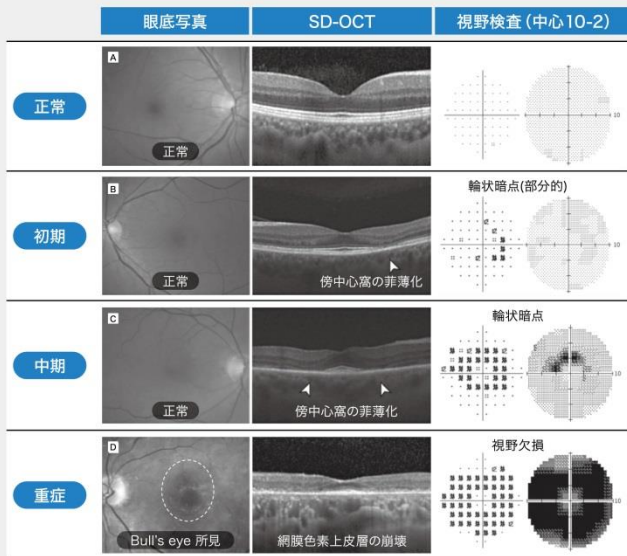
15. 小児等に対する使用

低出生体重児、新生児、乳児又は 6 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(禁忌)。4-アミノキノリン化合物は乳幼児では 1-2g でも致死的であるという報告があり[28]、誤って口に入れることのないように指導する。

g 400mg/日の HCQ を内服中の授乳婦において、母乳中に分泌された HCQ 量は 3.2 µg/48 時間であった[27]。母親の体重を 67kg、児の体重を 4kg と仮定すると、授乳している乳児は、母乳を介して 0.4 µg/kg/日の、体重あたりでは母親の摂取量(6mg/kg/日)の 15,000 分の 1 の HCQ を内服する計算になる。

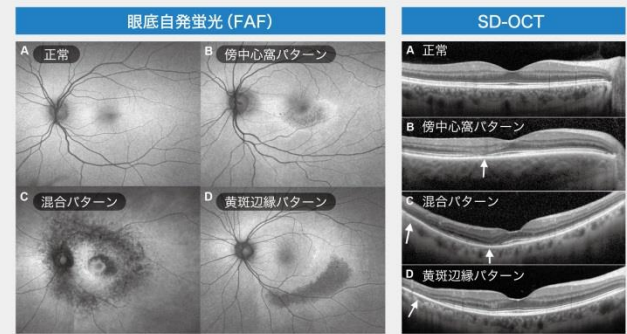
ヒドロキシクロロキンによる網膜症

ヒドロキシクロロキンによる網膜症(初期・中等症・重症)と検査所見(眼底写真・スペクトラムドメイン光干渉断層計(SD-OCT)・中心視野)



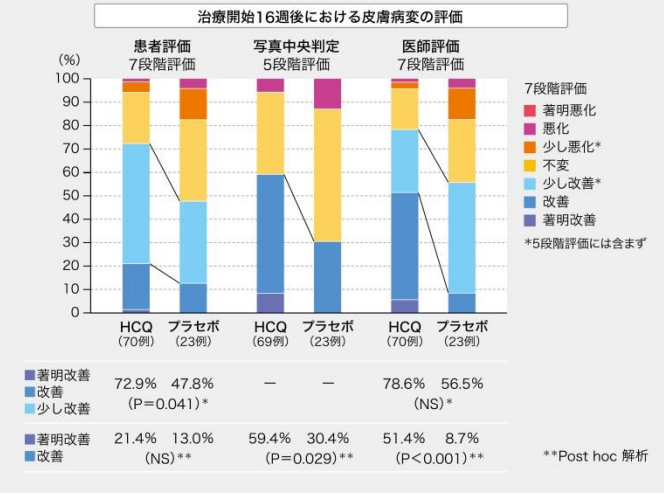
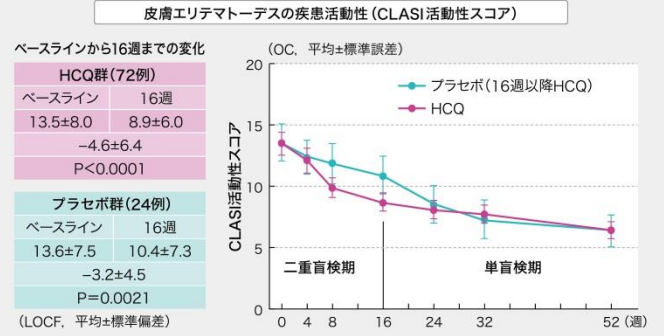
初期・中期では眼底所見は正常であるが、SD-OCTで傍中心窩の非薄化や輪状暗点を認める

ヒドロキシクロロキンによる網膜症の病型(傍中心窩パターン・混合パターン・黄斑辺縁パターン)と検査所見(眼底自発蛍光・SD-OCT)



アジア人では黄斑辺縁型が多い

本邦の治験におけるヒドロキシクロロキンの皮膚エリテマトーデスに対する有効性の評価



参考文献

1. Melles, R. B., et al. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*, 132, 1453–1460, 2014.
2. Marmor, M. F., et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*, 118, 415–422, 2011.
3. Melles, R. B., et al. Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology*, 122, 110–116, 2015.
4. Lee, D. H., et al. Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients. *Ophthalmology*, 122, 1252–1256, 2015.
5. Wolfe, F., et al. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 62, 775–784, 2010.
6. Kuhn, A., et al. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part I. *J Am Acad Dermatol*, 65, e179–193, 2011.
7. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 324, 150–154, 1991.
8. Fessler, B. J., et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum*, 52, 1473–1480, 2005.
9. Pons-Estel, G. J., et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum*, 61, 830–839, 2009.
10. Ruiz-Irastorza, G., et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 15, 577–583, 2006.
11. Alarcon, G. S., et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*, 66, 1168–1172, 2007.
12. Shirjo, S. K., et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum*, 62, 855–862, 2010.
13. Ruiz-Irastorza, G., et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*, 69, 20–28, 2010.
14. Hahn, B. H., et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64, 797–808, 2012.
15. Bertsias, G. K., et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*, 71, 1771–1782, 2012.
16. van Vollenhoven, R. F., et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*, 73, 958–967, 2014.
17. Jung, H., et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 62, 863–868, 2010.
18. Cairolì, E., et al. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus*, 21, 1178–1182, 2012.
19. Chen, Y. M., et al. Hydroxychloroquine reduces risk of incident diabetes mellitus in lupus patients in a dose-dependent manner: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*, 2015.
20. Ruiz-Irastorza, G., et al. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*, 11, R109, 2009.
21. Wallace, D. J., et al. New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE. *Nat Rev Rheumatol*, 8, 522–533, 2012.
22. Diav-Citrin, O., et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to hydroxychloroquine: a prospective comparative observational study. *Reprod Toxicol*, 39, 58–62, 2013.
23. Costedoat-Chalumeau, N., et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum*, 48, 3207–3211, 2003.
24. Clowse, M. E., et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*, 54, 3640–3647, 2006.
25. Osadchy, A., et al. Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs: review of the literature. *J Rheumatol*, 38, 2504–2508, 2011.
26. Izmirly, P. M., et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*, 126, 76–82, 2012.
27. Ostensen, M., et al. Hydroxychloroquine in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol*, 28, 357, 1985.
28. Smith, E. R., et al. Are 1–2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. *J Emerg Med*, 28, 437–443, 2005.