

審議結果報告書

平成 27 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] プラケニル錠200mg
[一 般 名] ヒドロキシクロロキン硫酸塩
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 8 月 8 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 5 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

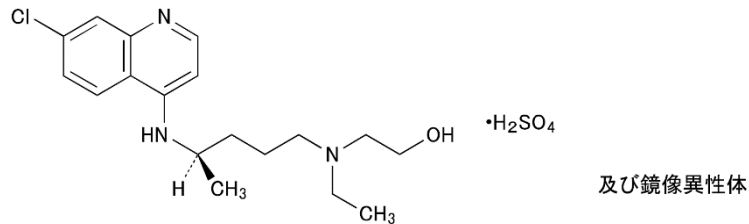
審査報告書

平成 27 年 5 月 19 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] プラケニル錠 200 mg
[一般名] ヒドロキシクロロキン硫酸塩
[申請者名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 8 月 8 日
[剤形・含量] 1 錠中にヒドロキシクロロキン硫酸塩を 200 mg 含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{18}H_{26}ClN_3O \cdot H_2SO_4$

分子量： 433.95

化学名：

(日本名) 2-[(4RS)-4-[(7-クロロキノリン-4-イル)アミノ]ペンチル}(エチル)アミノ]エタノール ー硫酸塩

(英名) 2-[(4RS)-4-[(7-Chloroquinolin-4-yl)amino]pentyl}(ethyl)amino]ethanol monosulfate

[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 27 年 5 月 19 日

[販 売 名] プラケニル錠 200 mg
[一 般 名] ヒドロキシクロロキン硫酸塩
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 8 月 8 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、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本剤の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。安全性については、本剤投与時には投与期間及び累積投与量に依存して眼障害が発現する可能性があることから、適切な安全対策を講じる必要があると考える。また、臨床試験における評価期間は限定的であることから、製造販売後調査において、長期投与時の眼障害の発現状況についても検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス

[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。
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。

$$\text{女性患者の理想体重 (kg)} = (\text{身長 (cm)} - 100) \times 0.85$$

$$\text{男性患者の理想体重 (kg)} = (\text{身長 (cm)} - 100) \times 0.9$$

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。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 4 月 3 日

I. 申請品目

[販売名]	プラケニル錠 200 mg
[一般名]	ヒドロキシクロロキン硫酸塩
[申請者名]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 8 月 8 日
[剤形・含量]	1 錠中にヒドロキシクロロキン硫酸塩を 200 mg 含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果]	皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス
[申請時用法・用量]	通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として 200～400 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理想体重に基づき下記の用量を経口投与する。 <ol style="list-style-type: none">理想体重が 46 kg 未満の場合 ヒドロキシクロロキン硫酸塩として、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 ヒドロキシクロロキン硫酸塩として、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 ヒドロキシクロロキン硫酸塩として、1 日 1 回 2 錠 (400 mg) を経口投与する。

[ブローカ式桂変法による理想体重の算出方法]

男性患者の理想体重 (kg) = (身長 (cm) - 100) × 0.9

女性患者の理想体重 (kg) = (身長 (cm) - 100) × 0.85

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

プラケニル錠 200 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるヒドロキシクロロキン硫酸塩は、Bayer 社が抗マラリア薬として見出した 4-アミノキノリン化合物であるクロロキンの誘導体であり、抗炎症作用、免疫調節作用、抗マラリア作用、細胞増殖抑制作用等を有する。海外において、本剤は、米国 Winthrop-Stearns 社（現 Sanofi 社）において 1950 年代から開発され、1955 年 4 月に米国で承認されて以降、2015 年 3 月時点では、主にマラリア、全身性エリテマトーデス（Systemic Lupus Erythematosus、以下、「SLE」）、円板状エリテマトーデス（Discoid Lupus Erythematosus、以下、「DLE」）、関節リウマチ（Rheumatoid Arthritis、

以下、「RA」等に係る治療薬として 70 カ国以上で承認されている。

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皮膚エリテマトーデス (Cutaneous Lupus Erythematosus、以下、「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。

ヒドロキシクロロキン及びクロロキンは、国際的な成書 (ハリソン内科学第 4 版 [原著第 18 版] . 2355-2365, 2013) 及び海外診療ガイドライン (Kuhn A et al. *J Am Acad Dermatol.* 65: e179-193, 2011、American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum.* 42: 1785-1796, 1999、Bertsias G et al. *Ann Rheum Dis.* 67: 195-205, 2008) において、CLE に対しては、副腎皮質ステロイド外用剤で効果不十分な限局性皮膚病変や、重度又は広範囲な皮膚病変に対して第一選択薬として用いられる旨が記載されている。また、SLE に対しては、上記の成書や診療ガイドラインでは、臓器障害を除く倦怠感等の全身症状、皮膚症状、筋骨格系症状等に対して用いられる旨が記載されており、CLE 及び SLE に対する標準的治療薬として位置付けられている。一方、本邦においては、ヒドロキシクロロキンは現在市販されておらず、CLE 及び SLE に対する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る傾向がある。

本邦では、ヒドロキシクロロキン硫酸塩を有効成分とする経口剤 (販売名：プラキニール錠 (山之内製薬株式会社：現 アステラス製薬株式会社)、エルコクイン錠 (塩野義製薬株式会社) 等) が製造許可され、マラリア、RA、ランブリア症、DLE、多形日光疹等に対し使用されていた。しかしながら、4-アミノキノリン化合物であるクロロキン等の高用量での使用により網膜症が発現することが国内外から報告されたことから、国内ではクロロキンは 1974 年に製造中止となり、誘導体であるヒドロキシクロロキン製剤も現在は市販されていない。しかしながら、ヒドロキシクロロキンを 1 日平均投与量として 6.5 mg/kg を超えない用量で投与する場合には網膜障害を含む眼障害が発現するリスクは低いことが明らかとなり、海外では当該用量で長年にわたり臨床使用されている。

このような背景の下、日本ヒドロキシクロロキン研究会より本剤に係る要望書が提出され、厚生労働省の第 6 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において医療上の必要性の高い薬剤に該当するとの評価を得たのち、2010 年 12 月に、厚生労働省から申請者に対し本剤の開発要請がなされた。当該要請を踏まえ、今般、本剤の新たな国内臨床試験成績等に基づき、CLE 及び SLE に係る効能・効果で製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色～帯黄白色の粉末であり、性状、溶解性、旋光性、融点について検討されている。原薬には、2 種類の結晶多形 (融点はそれぞれ約 198°C 及び 240°C) が認められているが、実生産における製造方法では融点が約 240°C の結晶形のみが生成されることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、核磁気共鳴スペクトル (^1H -、 ^{13}C -NMR)、質量スペクトル (MS)、紫外吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (以下、「IR」)、粉末 X 線回折、熱分析 (熱質量分析、示差

走査熱量測定)により確認されている。また、原薬はラセミ体である。

2) 製造方法

原薬は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを出発物質として合成される。重要工程として、XXXXXXXXXX工程が設定されている。また、重要中間体として、XXXXXXXXXXが管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量（乾燥物換算）、性状、確認試験（IR、液体クロマトグラフィー<以下、「LC」>、定性反応<硫酸塩>）、純度試験（類縁物質<LC>、残留溶媒<ガスクロマトグラフィー（GC）>）、乾燥減量、及び定量法（LC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋（二重） +ファイバードラム	60ヵ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6ヵ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムで室温で保存するとき、60ヵ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬200mgを含有する錠剤である。製剤には、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、オパドライホワイトYS-1-7443、マクロゴール400、カルナウバロウが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、造粒・乾燥、整粒、混合、打錠、フィルムコーティングからなる工程により製造される。なお、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXに、それぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（定性反応<硫酸塩>、IR<有機窒素塩基>、LC<ヒドロキシクロロキン>）、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（UV）及び定量法（LC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	24 ヶ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に基づき、PTP（ポリ塩化ビニルフィルム／アルミニウム箔）に包装し、室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

プラケニル錠 200 mg（以下、「本剤」）は 1955 年に米国で承認されて以降、現在までに欧米を含む 70 カ国以上で承認され、豊富な臨床使用実績があること等から、今般の申請に当たり新たな非臨床試験は実施されていない。今般の承認申請では、申請者が選択した公表文献と Sterling-Winthrop Research Institute（現 Sanofi 社）及び [REDACTED]（現 [REDACTED]）がそれぞれ 1950～1960 年代及び 1990 年代に実施した毒性試験成績が提出された。

なお、公表文献ではヒドロキシクロロキンの非臨床試験成績が限られていることから、これを補足するためにクロロキンをを用いた公表文献も併せて提出されている。申請者は、ヒドロキシクロロキンの承認申請における、クロロキンの試験成績の利用可能性について、以下のように説明している。

- ヒドロキシクロロキンとクロロキンは、側鎖のヒドロキシ基以外は同一の化学構造を有し（図 1）、酸解離定数（pKa）、オクタノール／水分配係数（LogP）及び LogD 値等の物性も類似している。

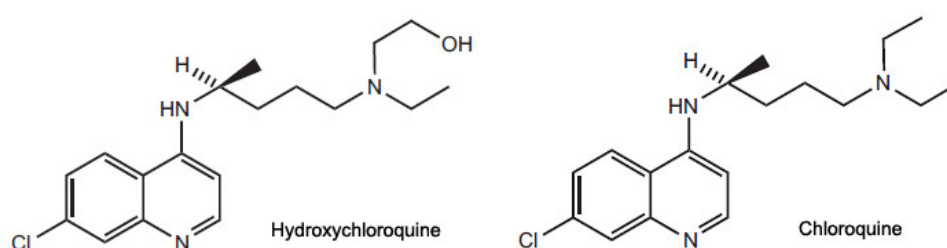


図 1 ヒドロキシクロロキン及びクロロキンの構造

- 両化合物はいずれも抗炎症作用、免疫調整作用、抗マラリア作用等の薬理作用を有しており（Lee SJ et al. *Nat Rev Nephrol.* 7: 718-729, 2011、Wozniacka A et al. *Lupus.* 11: 71-81, 2002）、その効力は同等又はヒドロキシクロロキンが若干弱い程度と報告されている。

- ヒドロキシクロロキンはクロロキンより極性が高いため、組織内/血漿中濃度比が低い (Grundmann M et al. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med.* 102: 99-105, 1982、McChesney EW et al. *Toxicol Appl Pharmacol.* 10: 501-513, 1967) 等の違いはあるものの、吸収、排泄及び分布等の特性は両化合物でおおむね類似している。また、代謝については、デスエチルヒドロキシクロロキン (以下、「DHCQ」) がヒドロキシクロロキン投与後のみに認められることを除き、代謝経路はほぼ同様である。
- 急性毒性の 50%致死量 (以下、「LD₅₀」) 値及び反復投与毒性試験における耐用量の比較により、クロロキンの毒性はヒドロキシクロロキンと比較して 2~3 倍程度強いとされているが (McChesney EW, Fitch CD. *Handbook of Experimental Pharmacology.* 3-60, 1984、Browning DJ. *Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy.* 35-83, 2014)、これまでの豊富な臨床使用実績より、ヒトにおける両化合物の安全性プロファイルは質的に類似していることが知られている (眼障害、心筋及び骨格筋障害、皮膚色素沈着、QTc 間隔延長等)。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用に関する以下の公表文献が提出された。

なお、提出された公表文献は、Elsevier 社が提供するデータベース embase より hydroxychloroquine、chloroquine、desethylhydroxychloroquine、desethylchloroquine、bisdesethylchloroquine、antimalarial、4-aminoquinoline、metabolite、systemic lupus erythematosus、erythematosus、antiinflammatory、immunomodulation、toll like receptor、autophagy、lysosome、ion trap、lysosome tropic、antigen presentation、cytokine、antitumor、apoptosis、model animal、NZB/W F1 をキーワードとして検索された文献のうち、申請者が全身性エリテマトーデス (以下、「SLE」) モデル動物を用いた検討、作用機序等に関する 20 報を選択した。また、副次的薬理試験に関する公表文献として 7 報、安全性薬理試験に関する公表文献として 9 報が提出された。このうち、ヒドロキシクロロキン又はクロロキンの薬理に関する公表文献について、主な内容を以下に示す。なお、特に記載のない限り、ヒドロキシクロロキン及びクロロキンの投与量及び血中濃度は遊離体換算量で示す。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 作用機序に関する検討

① リソソームへの蓄積 (4.3-2、4.3-28)

ヒドロキシクロロキン及びクロロキンは親脂質性の二酸塩基の弱塩基である (Warhurst DC et al. *J Antimicrob Chemother.* 52: 188-193, 2003)。マウス腹腔内から単離したマクロファージを用いて、クロロキン (100 µmol/L) 添加前後のリソソーム内 pH が測定され、添加前後の pH はそれぞれ 4.7~4.8 及び 6.3 であった (Ohkuma S et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 75: 3327-3331, 1978)。以上より、ヒドロキシクロロキンはリソソーム内 pH を上昇させることにより、リソソーム内の種々の機能を抑制する可能性が示唆された旨が説明されている。

② 抗原提示抑制作用 (4.3-5)

マウス腹腔内から単離したマクロファージを用いて、¹²⁵I 標識 *Listeria monocytogenes* 死菌のマクロファ

ージへの取り込みに対するクロロキン 0.1 mmol/L の作用が検討された。クロロキン処理により、*Listeria monocytogenes* 死菌のマクロファージへの取り込みは抑制されなかったが、取り込み後の分解の抑制及び T 細胞への抗原提示の抑制が認められた (Ziegler HK et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 79: 175-178, 1982)。

③ サイトカイン産生抑制作用 (4.3-6, 4.3-7)

ヒト末梢血単核細胞 (以下、「PBMC」) を用いて、フィトヘマグルチニン (以下、「PHA」) 又はリポ多糖 (以下、「LPS」) 刺激により惹起された腫瘍壊死因子 (以下、「TNF」) α 、インターロイキン (以下、「IL」) -6 及びインターフェロン (以下、「IFN」) γ 産生に対するヒドロキシクロロキン又はクロロキン (各 1、10、25 又は 50 $\mu\text{mol/L}$) の作用が検討された。PHA 刺激による IL-6 産生は、ヒドロキシクロロキン及びクロロキンのいずれも抑制しなかったが、TNF- α 産生は 25 $\mu\text{mol/L}$ 以上の各被験物質、IFN- γ 産生は 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上の各被験物質により抑制された。また、LPS 刺激による TNF- α 産生は 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上の各被験物質、LPS 刺激による IL-6 産生は 25 $\mu\text{mol/L}$ 以上の各被験物質により抑制された (van den Borne BE et al. *J Rheumatol*. 24: 55-60, 1997)。

SLE 患者から単離された PBMC を用いて、ホルボールミリステートアセテート (以下、「PMA」) 及びイオノマイシン刺激により惹起される IL-6、IL-17 及び IL-22 産生に対するヒドロキシクロロキン 100 $\mu\text{mol/L}$ の抑制作用が検討され、いずれのサイトカイン産生もヒドロキシクロロキンにより抑制された (Silva JC et al. *Clinics (Sao Paulo)*. 68: 766-771, 2013)。

④ トール様受容体 (以下、「TLR」) に対する作用 (4.3-9)

本剤 200~400 mg/kg/日投与中及び非投与の SLE 患者から単離したヒト形質細胞様樹状細胞 (以下、「pDC」) を用いて、TLR9 アゴニストである CpG オリゴデオキシヌクレオチド又は TLR7 アゴニストであるイミキモド刺激により惹起される IFN- α 及び TNF- α 産生に対する本剤投与の影響が検討された。本剤群における IFN- α 及び TNF- α 産生 pDC の割合は、非投与群に比べ低値であった (Sacre K et al. *Arthritis Res Ther*. 14: R155, 2012)。

⑤ アポトーシス誘導作用 (4.3-10)

ヒト皮膚線維芽細胞を用いて、テトラゾリウム塩の分解を指標として、細胞の代謝活性に対するヒドロキシクロロキン 1~100 $\mu\text{mol/L}$ の抑制作用が検討された。ヒドロキシクロロキンは濃度依存的にヒト皮膚線維芽細胞の代謝活性を抑制し、50%阻害濃度 (以下、「IC₅₀」) は 27 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、同細胞を用いて、³H 標識チミジンの DNA への取り込みを指標として、細胞増殖に対するヒドロキシクロロキンの抑制作用が検討された。ヒドロキシクロロキンは濃度依存的にヒト皮膚線維芽細胞の増殖を抑制し、IC₅₀ は 30 $\mu\text{mol/L}$ であった。さらに同細胞を用いて、アネキシン V 染色を指標として、アポトーシスに対するヒドロキシクロロキンの作用が検討された。ヒドロキシクロロキンの添加により濃度依存的にアポトーシス誘導が促進された (Ramser B et al. *J Invest Dermatol*. 129: 2419-2426, 2009)。

⑥ アラキドン酸遊離抑制作用 (4.3-12)

健康成人の静脈血から単離した単核細胞を用いて、免疫活性化物質であるザイモサン刺激により惹起されるアラキドン酸遊離に対するヒドロキシクロロキン又はクロロキン (各 1~100 $\mu\text{mol/L}$) の作用が検討された。ヒドロキシクロロキン添加により、濃度依存的にアラキドン酸遊離抑制作用が認められたが、

クロロキン添加時に当該作用は認められなかった (Hurst NP et al. *Biochem Pharmacol.* 35: 3083-3089, 1986)。

2) モデル動物を用いた検討

① MRL/lpr マウスを用いたエリテマトーデス様皮膚症状抑制作用 (4.3-13)

SLE モデルである MRL/lpr マウス (各群 11 又は 13 例) に、ヒドロキシクロロキン 4 又は 40 mg/kg/日 を 4 ヶ月間反復経口投与したときのエリテマトーデス様皮膚症状に対する影響が検討された。エリテマトーデス様皮膚症状が認められた割合 (例数) は、4 mg/kg/日群、40 mg/kg/日群及び対照群 (飲水) でそれぞれ 27% (3/11 例)、18% (2/11 例) 及び 46% (6/13 例) であった (Shimomatsu T et al. *J Invest Dermatol.* 133: S34, 2013)。

② NZB/W F1 マウスを用いた血管内皮保護作用及び腎保護作用 (4.3-15)

雌性 NZB/W F1 マウス (各群 11 又は 13 例) に、ヒドロキシクロロキン 10 mg/kg/日又は溶媒を 5 週間反復経口投与したときの血管内皮保護作用及び腎保護作用が検討された。被験物質群では、溶媒群に比べ、収縮期血圧の低下、アセチルコリン誘導血管拡張の増加、腎糸球体病変及び尿細管病変の軽減、尿中タンパク量の減少が認められた。抗 dsDNA 抗体量は被験物質群及び溶媒群で同程度であった (Gomez-Guzman M et al. *Hypertension.* 64: 330-337, 2014)。

③ NZB/W F1 マウスを用いたマイクロ RNA 発現低下作用 (4.3-16、4.3-29)

SLE 発症とマイクロ RNA との関連が示唆されていることから (Shen et al. *Nat Rev Rheumatol.* 8: 701-709, 2012)、雌性 NZB/W F1 マウス (各群 6 又は 8 例) に、ヒドロキシクロロキン 2.5 mg/kg/日又は溶媒を 12 週間反復経口投与したときのマイクロ RNA 発現低下作用が検討された。被験物質群では、溶媒群に比べ尿中の miR-let-7a 発現、メサンギウム細胞、T 細胞、pDC 細胞、末梢血単核細胞及び尿中の miR-21 発現、並びに pDC 細胞中の miR-146a 発現の低下が認められた (Chafin CB et al. *Int Immunopharmacol.* 17: 894-906, 2013)。

④ マウス血栓形成誘導モデルを用いた抗血栓作用 (4.3-18)

マウス血栓形成誘導モデルを用いて、ヒドロキシクロロキンの抗血栓作用が検討された。雄性マウス (各群 9 例) に、抗リン脂質抗体症候群患者由来の IgG を 48 時間間隔で 2 回腹腔内投与し、2 回目の投与 22 時間後にヒドロキシクロロキン 3、6 mg/kg 又は溶媒を腹腔内投与し、その 2 時間後に大腿静脈を結紮することにより血栓形成を惹起した。その結果、ヒドロキシクロロキン 3 mg/kg、6 mg/kg 及び溶媒群において形成された血栓の面積はそれぞれ 1230、470 及び 2122 μm^2 、結紮解放後に血栓が消失するまでの時間はそれぞれ 4.1、4.1 及び 9.8 分であり、ヒドロキシクロロキン投与による抗血栓作用が認められた (Edwards MH et al. *Circulation.* 96: 4380-4384, 1997)。

(2) 副次的薬理試験

1) 血糖低下作用

① 糖尿病ラットを用いた血糖低下作用 (4.3-34)

ストレプトゾトシン 60 mg/kg を単回腹腔内投与することにより誘発されたインスリン依存型糖尿病モデルラットを用いて、ヒドロキシクロロキンの血糖低下作用が検討された。モデルラット (各群 7 例) に

ヒドロキシクロロキン 80、120、160 mg/kg/日又は溶媒を 10 日間反復経口投与した後、インスリン 0.1 IU/kg を単回静脈内投与したときの血糖値のベースラインからの最大低下量は、それぞれ 17.1、24.3、34.1 及び 14.7%であり、ヒドロキシクロロキン投与によるインスリン誘発血糖低下の増強が認められた (Emami J et al. *Can J Physiol Pharmacol.* 77: 118-123, 1999)。

② 正常及び糖尿病ラットを用いたインスリン分解阻害作用 (4.3-35)

正常ラット又はストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルラットの肝臓細胞質分画に、¹²⁵I 標識インスリンを添加し、ヒドロキシクロロキン 5 mg/mL 存在下又は非存在下でインキュベーションしたときのインスリン分解量を測定することにより、インスリン分解に対するヒドロキシクロロキンの阻害作用が検討された。ヒドロキシクロロキン存在下では、いずれのラット由来の肝臓細胞質分画においても、最大反応速度 (以下、「 V_{max} 」) が低下し、 V_{max} の半分の反応速度を示すときの基質濃度 (K_m) はヒドロキシクロロキン非存在下と同程度であったことから、ヒドロキシクロロキンはインスリン分解を非競合的に阻害すると考えられた (Emami J et al. *Life Sci.* 64: 325-335, 1999)。

2) 網膜色素上皮細胞のリソソームに対する作用 (4.3-3)

視細胞外節懸濁物存在下で培養したウシ網膜色素上皮細胞を用いて、ヒドロキシクロロキン 20 $\mu\text{mol/L}$ 、クロロキン 20 $\mu\text{mol/L}$ 又は陽性対照¹である塩化アンモニウム 10 mmol/L を 2 週間処置したときの細胞内リソソーム容量に対する影響が、二次元的に検討された。ヒドロキシクロロキン又はクロロキン処置によりリソソーム容量の増加が認められ、ヒドロキシクロロキン、クロロキン、塩化アンモニウム及び無処置対照群におけるリソソーム容量はそれぞれ 322、491、267 及び 2.5 μm^2 であった (Sundelin SP et al. *APMIS.* 110: 481-489, 2002)。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する影響

① 症状・行動に対する影響 (4.3-25)

雌雄ラット (各群 8 例) にクロロキン 2.5、5 又は 10 mg/kg を単回腹腔内投与したときの一般症状・行動に対する影響がオープンフィールド法により検討された。クロロキン群では、溶媒群 (生理食塩水及び Tween 80) に比べ運動量の用量依存的な増加が認められた (Amabeoku GJ et al. *Indian J Med Res.* 99: 87-94, 1994)。

② 抗葛藤作用 (4.3-26)

雄性ラット (各群 5~9 例) にクロロキン 0.125、0.25、0.5、1.0 又は 4.0 mg/kg を単回皮下投与したときの抗葛藤 (抗コンフリクト) 作用が Vogel 型コンフリクト試験法を用いて被電気ショック数を指標として検討された。クロロキン 0.125 及び 0.25 mg/kg 群では、溶媒群 (生理食塩液) に比べ被電気ショック数の増加 (抗コンフリクト様作用) が認められたが、0.5 mg/kg 以上の投与群では溶媒群と同程度であった。また、雄性マウス (各群 3~8 例) にクロロキン 0.25、0.5、1.0 又は 2.0 mg/kg を単回皮下投与したときの抗葛藤作用が Light/dark 試験法により検討された。クロロキン 0.5 及び 1.0 mg/kg 群では、溶媒群に比べ

¹ リソソーム指向性の弱塩基であり、リソソーム内 pH を上昇させる。

明暗所間移動回数の増加及び明所滞在時間の延長（抗コンフリクト様作用）が認められた（Egbe PC et al. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 40: 847-850, 1990）。

③ マウスの痙攣に対する影響（4.3-27）

ペンチレンテトラゾール（以下、「PTZ」）誘発痙攣に対するクロロキンの影響が検討された。雄性マウス（各群 12 例）にクロロキン 1.0、2.5、5.0、10、25、50 mg/kg 又は溶媒（生理食塩液）を単回腹腔内投与し、その 30 分後に PTZ 投与 85 mg/kg を単回皮下投与し、間代性痙攣の発現潜時が検討された結果、それぞれ 7.71、5.37、4.81、3.83、3.67、3.35 及び 3.69 分であった（N'Gouemo P et al. *Pharmacol Res.* 30: 99-103, 1994）。

2) 心血管系に対する影響

① *in vivo* における検討（4.3-23）

イヌ（各群 6 例）にヒドロキシクロロキン又はクロロキン（各 5～10 mg/kg）を 30 分間隔で静脈内投与²したときの心血管系に対する影響が検討された。いずれの被験物質投与においても、血圧低下、心拍数及び心拍出量減少が認められたが、ヒドロキシクロロキンによる作用は、クロロキンと比べ弱かった。また、いずれの投与群においても、PQ 間隔及び QRS 間隔の延長が認められた（Lansimies E et al. *Annales Medicinæ Experimentalis et Biologiae Fenniae.* 49: 45-48, 1971）。

② hERG 電流に対する影響（4.3-19、4.3-20）

hERG チャネルを発現させたアフリカツメガエル卵母細胞を用いて、hERG 電流に対するクロロキンの影響がパッチクランプ法により検討され、IC₅₀ は 8.4 µmol/L であった（Sanchez-Chapula JA et al. *J Biol Chem.* 277: 23587-23595, 2002）。

hERG チャネルを発現させた HEK293 細胞を用いて、hERG 電流に対するクロロキンの影響がパッチクランプ法により検討され、IC₅₀ は 2.5 µmol/L であった。以上の結果から、クロロキンは QT 間隔延長リスクを有することが示唆された（Traebert M et al. *Eur J Pharmacol.* 484: 41-48, 2004）。

③ 活動電位に対する影響（4.3-21、4.3-22）

ネコ単離プルキンエ線維及び単離心室筋細胞を用いて、活動電位に対するクロロキン 0.3、1、3 又は 10 µmol/L の影響が検討された。クロロキンは 3 µmol/L 以上の濃度で単離プルキンエ線維の活動電位最大立ち上がり速度を減少させ、0.3 µmol/L 以上の濃度で 90%再分極時の活動電位持続時間（以下、「APD₉₀」）を延長させた。また、単離心室筋細胞を用いた検討においては、10 µmol/L の濃度で静止膜電位を低下させ、0.3 µmol/L 以上の濃度で APD₉₀ を延長させた（Sanchez-Chapula JA et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 297: 437-445, 2001）。

ラット単離心筋細胞を用いて、一過性外向き K⁺電流（以下、「I_{to}」）に対するクロロキンの影響が検討された。クロロキンは I_{to} 振幅及び I_{to} 電荷を抑制し、IC₅₀ はそれぞれ 4.6 mmol/L 及び 439 µmol/L であった（Wagner M et al. *Eur J Pharmacol.* 647: 13-20, 2010）。

² 累積投与量はヒドロキシクロロキン 30～45 mg/kg、クロロキン 25～50 mg/kg。

3) 呼吸系に対する影響 (4.3-24)

麻酔下ウサギ (7例) にクロロキンを 30 分間持続静脈内投与 (18.9 mg/kg、0.63 mg/kg/min) したとき、呼吸数の増加が認められた (Ayitey-Smith E et al. *Eur J Pharmacol.* 25: 210-215, 1974)。

<審査の概略>

申請者は、ヒドロキシクロロキンの皮膚エリテマトーデス (以下、「CLE」) 及び SLE に対する作用機序について、以下のように説明している。

効力を裏付ける試験として選択した公表文献成績等を踏まえると、リソソーム内に蓄積したヒドロキシクロロキンはリソソーム内の pH を上昇させることにより種々の細胞機能を抑制することで、抗炎症作用、免疫調節作用、抗マalaria作用、細胞増殖抑制作用等の薬理作用が発現すると推定され、CLE 及び SLE の症状改善に対しては、抗原処理及び抗原提示細胞表面への抗原ペプチド発現の抑制、サイトカイン産生抑制、TLR 受容体を介する免疫反応抑制、アポトーシス誘導、アラキドン酸遊離抑制等の作用が関与していると考えられる (<提出された資料の概略>の項参照)。SLE モデル動物を用いた検討においても、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、血管保護作用、腎保護作用及び抗血栓作用等が認められており、CLE 及び SLE に対しヒドロキシクロロキンは治療効果を発揮し得ることが支持されていると考える。

機構は、ヒドロキシクロロキンについて種々の薬理作用が報告されているものの、CLE 及び SLE に対する作用機序は十分に解明されているとは言い難く、今後も更なる情報収集が必要であると考え。しかしながら、ヒドロキシクロロキンの国内外の臨床使用実績を考慮すると、CLE 及び SLE に対するヒドロキシクロロキンの臨床使用は可能と考える。

機構は、安全性薬理に関する公表文献において、ヒドロキシクロロキン又はクロロキンの投与により、hERG 電流の阻害、PQ 間隔及び QRS 間隔の延長等の心血管系に対する影響、行動等の中枢神経系に対する影響、並びに呼吸系に対する影響が認められていることを踏まえ、これらに関連する可能性のある有害事象が臨床使用において発現する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、本剤の国内臨床試験 (EFC12368 試験) 成績及び海外製造販売後安全性情報 (2007 年 5 月 1 日～2013 年 4 月 30 日、当該期間におけるヒドロキシクロロキンの販売総計は ■■■錠、■■■■ kg 相当であり、世界保健機関 (以下、「WHO」) の 1 日規定量より 1 日の平均投与量を 516 mg と仮定すると総計 ■■ 万人年) 等に基づき、以下のように説明した。

心血管系に対する影響については、安全性薬理に関する公表文献において、hERG 電流の阻害、PQ 間隔及び QRS 間隔の延長等が認められていること (<提出された資料の概略>の項参照) から、ヒドロキシクロロキンは QT 間隔延長の潜在的リスクを有すると考えられる。しかしながら、国内臨床試験 (投与 55 週まで) において、器官別大分類で心臓障害に分類される事象及び潜在的な催不整脈作用に関連し得ると考えられる事象、並びに臨床的に意義のある心電図異常は認められていない。また、海外製造販売後安全性情報においては、潜在的な催不整脈作用に関連し得ると考えられる有害事象として、*Torsades de*

pointes 4 件（うち本剤過量投与 1 件³、本剤 600 mg 投与 2 件）、心室性頻脈 6 件（うち本剤過量投与 2 件⁴）、心室細動 4 件、失神 5 件、てんかん発作 3 件、QT 延長症候群 1 件、心電図 QT 延長 9 件（うち過量投与 3 件⁵、本剤 600 mg 投与 2 件）及び心電図 QRS 群延長 3 件（うち本剤過量投与 3 件⁶）が認められたが、過量投与以外の症例については、患者の基礎疾患や本剤以外の被疑薬の併用の有無等の情報が不足しており、本剤との因果関係を評価することは困難であった。また、リウマチ性疾患患者 60 例を対象としたケース・コントロール研究及びヒドロキシクロロキンが 1 年間以上投与されている膠原病患者 85 例を対象とした臨床研究において、QT 間隔に対するヒドロキシクロロキンの影響は示されていないこと（Jimenez S et al. *European Journal of Heart Failure*. SUPPL.1: S52-53, 2010、Costedoat-Chalumeau N et al. *Rheumatology (Oxford)*. 46: 808-810, 2007）も踏まえると、ヒドロキシクロロキンは、臨床用量においては QT/QTc 間隔を延長する可能性は低いと考える。

中枢神経系に対する影響については、安全性薬理に関する公表文献において、間代性痙攣潜時の延長又は短縮等が認められたが、国内臨床試験（投与 55 週まで）において、当該事象に関連する可能性のある事象は傾眠 1 例のみであった。海外製造販売後安全性情報において、当該事象に関連する可能性のある事象として、医療従事者等から報告された主な事象は痙攣（重篤 7 件）、意識消失（重篤 6 件）、失神（重篤 5 件）等、消費者から報告された主な事象は痙攣（重篤 4 件）、意識消失（重篤 2 件）、記憶障害（非重篤 2 件）等であったものの、現時点において本剤との因果関係が明らかな事象は集積されていないと考える。ただし、本剤投与により痙攣閾値を低下させる可能性があることから、痙攣誘発作用を有する抗マラリア薬等との併用により痙攣のリスクが上昇する可能性があることを添付文書等で注意喚起する予定である。

呼吸器系に対する影響については、安全性薬理に関する公表文献において呼吸数の増加が認められたが、クロロキンの臨床用量（3.0 mg/kg<理想体重>）よりも高用量での結果であり、国内臨床試験（投与 55 週まで）において、呼吸器系に関連する事象⁷は認められなかった。海外製造販売後安全性情報において、呼吸器系に関連する事象として、医療従事者等から臨床検査 1 件（呼吸音異常）、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 125 件（呼吸困難、咳嗽等）、消費者から臨床検査 1 件（呼吸数増加）、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 39 件（呼吸困難等）が報告されたものの、現時点において本剤との因果関係が明らかな事象は集積されていないと考える。

機構は、安全性薬理に関するクロロキンの公表文献において認められた、伝導障害等の心血管系に対する影響、中枢神経系及び呼吸器系に対する影響については、ヒドロキシクロロキンも同様の作用を有する可能性はあるものの、臨床用量での投与においては大きな懸念は示唆されていないと考える。ただし、製造販売後調査において、当該事象の発現状況を引き続き検討する必要があると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

³ ヒドロキシクロロキン 6 g 及びクロロキン 6.25 g 投与。

⁴ ヒドロキシクロロキン 20 g 投与 2 件。

⁵ ヒドロキシクロロキン 20 g 投与 1 件、ヒドロキシクロロキン 8 g 投与 2 件。

⁶ ヒドロキシクロロキン 20 g 投与 2 件、ヒドロキシクロロキン 8 g 投与 1 件。

⁷ 器官別大分類で「臨床検査」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される有害事象。

吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用に関する資料として、ラット、ウサギ及びビヌにおける経口及び静脈内投与時の薬物動態に関する公表文献が提出された。なお、提出された公表文献は、Elsevier社が提供するデータベース embase より、hydroxychloroquine、chloroquine、pharmacokinetics、absorption、metabolism、distribution、excretion、transporter、P450、lysosome、drug-drug interaction、animal、rat、mouse、rabbit、dog のキーワードを組み合わせて検索された文献のうち、申請者が試験目的、試験方法、動物種等を考慮し、43 報を選択した。

本項には、ヒトにおける薬物動態に関する報告等についても併せて記載している。なお、特に記載のない限り、ヒドロキシクロロキン及びクロロキンの投与量はラセミ体としての遊離体換算量で記載しており、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

(1) 吸収

1) 単回投与試験 (4.3-29、33、81)

ラット、ウサギ及びビヌにヒドロキシクロロキン硫酸塩又は各エナンチオマーを単回投与したときのラセミ体、R 体及び S 体の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。全血中では R 体と比較して S 体の濃度が低く、血漿中では R 体と比較して S 体の濃度がより高値であった。また、R 体又は S 体投与の試験結果から、生体内における各エナンチオマー間の光学変換はほとんど起きないと考察されている (Emami J et al. *Pharm Res.* 15: 897-903, 1998、Ducharme J et al. *Chirality.* 6: 337-346, 1994、McChesney EW et al. *Antibiotics Chemother.* 11: 800-810, 1961)。

表 3 ラット、ウサギ及びビヌにヒドロキシクロロキン硫酸塩又は各エナンチオマーを単回投与したときのラセミ体、R 体及び S 体の薬物動態パラメータ

試験系	投与経路	試料	投与量 (mg/kg)	例数	ラセミ体/R 体/S 体	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
雌性ラット	経口	全血	40	5 又は 6	R 体	1.13 ± 0.37	2.6 ± 1.1	9.21 ± 1.33	—	—	—
					S 体	0.94 ± 0.32	2.0 ± 0.7	7.39 ± 1.35	—	—	—
	静脈内	全血	40	5 又は 6	R 体	—	—	12.1 ± 2.31	6.95 ± 1.3 ^{a)}	1.69 ± 0.3	14.6 ± 2.7
					S 体	—	—	10.6 ± 1.93	7.5 ± 2.2 ^{a)}	1.93 ± 0.3	17.2 ± 4.0
雌性ウサギ	経口	全血	20	6~8	ラセミ体	—	—	3.42 ± 0.62 ^{b)}	—	—	—
					R 体	0.42 ± 0.11	1~2	2.05 ± 0.40 ^{b)}	—	—	—
					S 体	0.26 ± 0.81	1~2	1.34 ± 0.36 ^{b)}	—	—	—
					ラセミ体	—	—	2.50 ± 0.49 ^{b)}	—	—	—
			R 体		—	—	2.37 ± 0.60 ^{b)}	—	—	—	
			S 体		—	—	0.13 ± 0.11 ^{b)}	—	—	—	
			ラセミ体		—	—	2.47 ± 0.46 ^{b)}	—	—	—	
			S 体		—	—	0.15 ± 0.05 ^{b)}	—	—	—	
		20 (S 体投与)	R 体	—	—	2.19 ± 0.60 ^{b)}	—	—	—		
			S 体	—	—	0.90 ± 0.23 ^{b)}	—	—	—		
			R 体	0.10 ± 0.031	1~1.5	0.37 ± 0.12 ^{b)}	—	—	—		
			S 体	0.14 ± 0.053	1~1.5	0.52 ± 0.15 ^{b)}	—	—	—		
血漿	20	7~9	ラセミ体	—	—	0.90 ± 0.23 ^{b)}	—	—	—		
			R 体	0.10 ± 0.031	1~1.5	0.37 ± 0.12 ^{b)}	—	—	—		
			S 体	0.14 ± 0.053	1~1.5	0.52 ± 0.15 ^{b)}	—	—	—		
			ラセミ体	—	—	0.90 ± 0.23 ^{b)}	—	—	—		

雄性イヌ	経口	血漿	12 ^{a)}	4	ラセミ体	0.29 (0.16-0.54)	3	—	—	—	—
------	----	----	------------------	---	------	---------------------	---	---	---	---	---

平均値又は平均値±標準偏差、—：データなし。C_{max}：最高濃度、t_{max}：最高濃度到達時間、AUC：血中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期、CL：クリアランス、V_{ss}：定常状態の分布容積。a) ヒドロキシクロロキンニリン酸塩として、b) AUC₀₋₃₆₀

2) 反復投与試験 (4.2.3.1-1、4.2.3.2-1、4.3-83)

雌雄有色ラット（各群雌雄各9例）にヒドロキシクロロキン硫酸塩 16 又は 24 mg/kg/日を6週間反復経口投与し、その後 8 mg/kg/日を2週間反復経口投与したとき、最終投与2時間後の血中未変化体濃度は雄で 279.9 ng/mL、雌で 331.9 ng/mL であった。

雌雄イヌ（各群2例）にヒドロキシクロロキンニリン酸塩 5、10 又は 20 mg/kg/日を週6日間、3ヵ月間反復経口投与したとき、最終投与から22時間後の血漿中未変化体濃度は、投与開始4週間後ではそれぞれ 771、2086、499 µg/L、投与開始8週間後ではそれぞれ 711、890、1228 µg/L、投与開始12週間後ではそれぞれ 1492、3190、2158 µg/L であった。

雌雄アルビノ又は有色ラット（各時点4~6例）に、ヒドロキシクロロキン硫酸塩 40 mg/kg を週6日間、3ヵ月間反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度が検討された。アルビノ及び有色ラットにおける血漿中未変化体濃度は、投与開始1ヵ月後でそれぞれ 0.26±0.02 及び 0.29±0.02 µg/mL、投与開始3ヵ月後でそれぞれ 0.43±0.09 及び 0.23±0.05 µg/mL であり、最終投与9日後ではそれぞれ 0.04±0.02 及び 0.03±0.00 µg/mL であった (McChesney EW et al. *Toxicol Appl Pharmacol.* 7: 627-636, 1965)

(2) 分布

1) 組織内分布 (4.3-49、83、144、146)

雌雄アルビノラット（雌雄各4例）にヒドロキシクロロキン硫酸塩 40 mg/kg/日を1日1回2週間反復経口投与したときの組織中未変化体濃度が検討された。最終投与翌日の未変化体濃度は、雌雄とも副腎で最も高く、次いで脾臓、肝臓、肺、腎臓、皮膚、心臓、腓膜筋、血漿の順に高く、いずれの組織においても雄と比べ雌において高い傾向が認められた。また、クロロキン二硫酸塩 40 mg/kg/日を1日1回2週間反復経口投与したとき、クロロキンの各組織への分布はヒドロキシクロロキン投与時とほぼ同様であったが、各組織中のクロロキン濃度はヒドロキシクロロキンより高い傾向が認められた (Grundmann M et al. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med.* 102: 99-105, 1982)。

雌雄アルビノラット（各時点4又は6例）にヒドロキシクロロキン硫酸塩 40 mg/kg/日を週6日間、3ヵ月反復経口投与したとき、最終投与翌日の未変化体濃度は、脾臓で最も高く、次いで肺、肝臓、腎臓、心臓、眼の順に高値を示した。組織中未変化体濃度は投与終了後に急速に低下し、最終投与16日後の各組織中未変化体濃度は最終投与翌日の4~23%であった。また、雌雄有色ラット（各時点4又は6例）を用いた同様の検討では、最終投与翌日の未変化体濃度は、眼で最も高く、次いで脾臓、肺、肝臓、腎臓、心臓の順に高値を示した。最終投与翌日に対する15日後の組織中未変化体濃度残存率は、眼68%、その他の臓器6~10%であった (McChesney EW et al. *Toxicol Appl Pharmacol.* 7: 627-636, 1965)。

雄性アルビノウサギ（2例）にヒドロキシクロロキン硫酸塩 20 mg/kg/日を1日1回8日間反復経口投与したときの眼組織内における未変化体濃度は、虹彩で最も高く、次いで角膜、網膜/脈絡膜、強膜、結膜の順に高値を示した。これらの組織における未変化体濃度は最終投与7日後には低下し、最終投与時に対する虹彩、角膜、網膜/脈絡膜及び強膜における残存率は17~27%であった。また、雄性有色ウサギ

(2例)を用いた同様の検討では、最終投与後の眼組織内未変化体濃度は、虹彩で最も高く、次いで網膜/脈絡膜、強膜、結膜、角膜の順に高値を示した。最終投与7日後の未変化体濃度は、投与終了時と比較して強膜、虹彩及び網膜/脈絡膜では上昇し、角膜及び結膜ではほぼ変化せず、その他の眼組織においては低下が認められた (Wainer IW et al. *Chirality*. 6: 347-354, 1994)。以上より、ヒドロキシクロロキンはメラニン組織に対する蓄積性が高いことが示唆された。

雌雄アルビノラット (各群雌雄各9例) にヒドロキシクロロキンスル酸塩 8、16 又は 24 mg/kg/日を1日1回10週間反復経口投与したときの組織中未変化体及び代謝物濃度が高速液体クロマトグラフィー-蛍光キラルカラム法を用いて検討された。未変化体濃度は、小腸平滑筋で最も高く、その他副腎、肝臓、肺、脾臓、腎臓、眼後部で高値を示した。また、代謝物である DHCQ、ビスデスエチルクロロキン (以下、「BDCQ」) 及びデスエチルクロロキン (以下、「DCQ」) 濃度は、いずれも肝臓及び副腎で特に高く、その他肺、腎臓、脾臓、眼後部で高値を示した (Wei Y et al. *Chirality*. 7: 598-604, 1995)。

2) 胎児移行 (4.3-23)

妊娠6ヵ月以上前より本剤 200 mg が1日1回又は2回投与されている妊婦の血液中及び出生児 (在胎 37.7±1.4 週齢) の臍帯血における未変化体濃度はそれぞれ 893 及び 894 ng/mL であり、臍帯血/母体血未変化体濃度比は 1.04 ± 0.34 であったことから、ヒドロキシクロロキンは胎盤を通過する可能性が示唆された (Costedoat-Chalumeau N et al. *Arthritis Rheum*. 46: 1123-1124, 2002)。

妊娠マウスに ¹⁴C-クロロキンを静脈内投与したときの胎児中放射能分布が、オートラジオグラフィーを用いて検討された。眼組織においては、その他の組織からの放射能消失が認められた5ヵ月後においても、明らかな放射能の残存が認められた (Ullberg S et al. *Nature*. 227: 1257-1258, 1970)。

3) タンパク結合 (4.3-88)

in vitro において、ヒト血漿、ヒト血清アルブミン (各 40 mg/mL) 及び α 1 酸性糖タンパク質 0.7 mg/mL に対するヒドロキシクロロキン 50~1000 ng/mL の結合率は、それぞれ 52、40 及び 34% であり、DHCQ、DCQ 及び BDCQ (各 25~500 ng/mL) の結合率は、ヒト血漿 49~55%、ヒト血清アルブミン 23~45%、 α 1 酸性糖タンパク質 33~34% であった (McLachlan A et al. *Eu J Clin Pharmacol*. 44: 481-484, 1993)。

4) 血球移行 (4.3-13)

ヒト血球細胞を用いて、各細胞へのラセミ体ヒドロキシクロロキン 10 μ mol/L の取り込みが検討された。赤血球、血小板、単球、リンパ球、単核白血球及び多形核白血球内の R 体濃度は、それぞれ 0.1±0.02、1.2±1.2、105±25、132±69.6、71.4±27.9 及び 164±26.8 ng/10⁶ cells であり、多形核白血球で高値を示した。また、各血液細胞内の R 体と S 体比は 1.00~1.06 であり、光学異性体間で差は認められなかった (Brocks DR et al. *J Clin Pharmacol*. 34: 1088-1097, 1994)。

(3) 代謝 (4.3-29、86、146、5.4-27)

雌雄アルビノラット (各群雌雄各9例) にヒドロキシクロロキンスル酸塩 8、16 又は 24 mg/kg を1日1回10週間反復経口投与したとき、血液中では未変化体及び代謝物が検出され、主な代謝物は、未変化体の N-脱エチル化体である DHCQ、未変化体の N-脱ヒドロキシエチル化体である DCQ、及び DHCQ の N-

脱ヒドロキシエチル化体又は DCQ の N-脱エチル化体である BDCQ と推定された (Wei Y et al. *Chirality*. 7: 598-604, 1995)。

雄性アルビノウサギ (10 又は 11 例) にヒドロキシクロロキン硫酸塩 20 mg/kg を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与したとき、血液中では未変化体及び代謝物が検出され、主な代謝物は DHCQ、DCQ 及び BDCQ と推定された (Ducharme J et al. *Chirality*. 6: 337-346, 1994)。

SLE 患者 (8 例) にヒドロキシクロロキン 155 又は 310 mg/日を反復経口投与したとき、血漿中では代謝物として DHCQ、DCQ 及び BDCQ が認められた (McChesney EW et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 151: 482-493, 1966)。

ヒドロキシクロロキンの代謝には、クロロキンと同様に CYP2C8 及び CYP3A4 が関与すると考えられているが、代謝酵素は同定されていない

ヒドロキシクロロキンの代謝経路は図 2 のとおり推定されている (McChesney EW. *Am J Med*. 18: 11-18, 1983)。

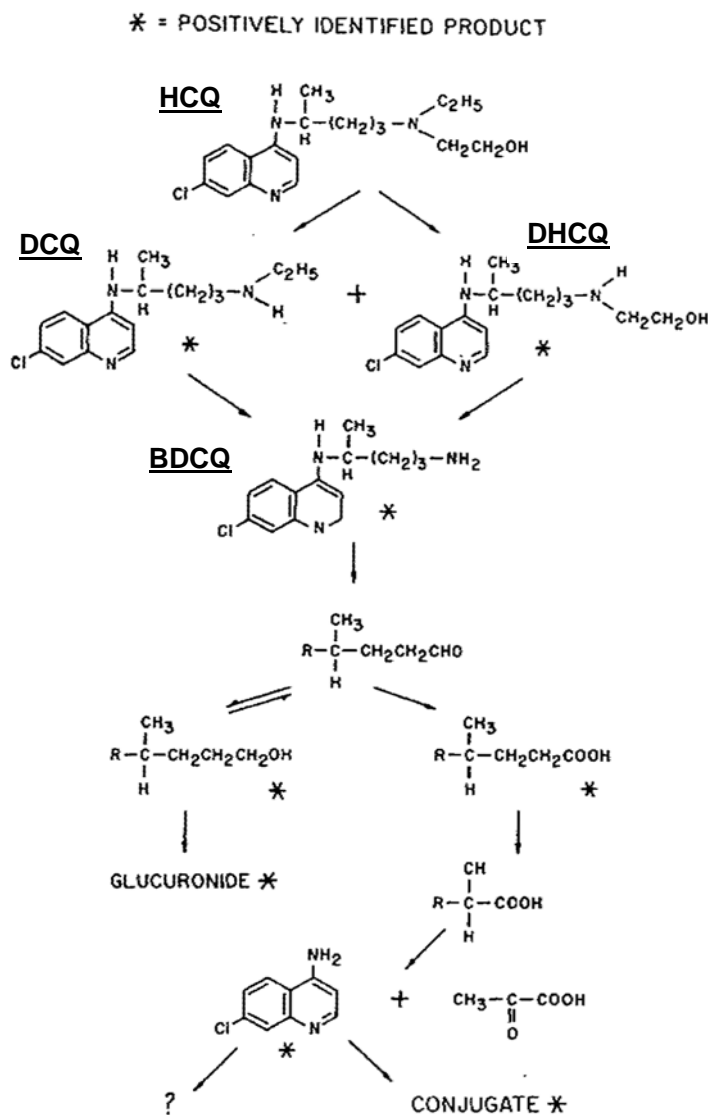


図 2 ヒドロキシクロロキンの推定代謝経路

(4) 排泄

1) 尿中及び糞中排泄 (4.3-33、81)

雄性アルビノラット (5 又は 6 例) にラセミ体ヒドロキシクロロキン硫酸塩 40 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 108 時間後における R 体及び S 体の尿中排泄率 (投与量に対する累積排泄量の割合、以下同様。) は、それぞれ 28.8 及び 34.3%であった (Enami J et al. *Pharm Res.* 15: 897-903, 1998)。

雌雄ラット (雌雄各 3 例) にヒドロキシクロロキンニリン酸塩 5 mg/kg を経口投与し、その 6 及び 24 時間後に 2.5 mg/kg を 2 回経口投与したとき、最終投与 2 時間後までの未変化体の尿中排泄率は約 7%であり、消化管内容物を含めて算出された糞中排泄率は 20~30%であった (McChesney EW et al. *Antibiotics Chemother.* 11: 800-810, 1961)。

2) 乳汁中排泄 (4.3-20)

ヒドロキシクロロキン硫酸塩 200 又は 400 mg/日投与中の女性 (6 例) における乳汁中未変化体濃度 (平均値) は 376 ng/mL であった (Cissoko H et al. *Fundam Clin Pharmacol.* 24: 87. Abstract 420, 2010)。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) トランスポーター (4.3-48)

ラット腎刷子縁膜小胞を用いて、¹⁴C-テトラエチルアンモニウム (以下、「TEA」) 250 µmol/L の取り込みに対するヒドロキシクロロキンの作用が、放射能を指標として検討された。ヒドロキシクロロキン 0.2 ~5 µmol/L の添加により、TEA の取り込みは抑制され、IC₅₀ は 0.7 µmol/L であった。TEA の取り込みには Organic cation transporter 1 (以下、「OCT1」) が関与すると考えられることから、ヒドロキシクロロキンは OCT1 の阻害作用を有する可能性が示唆された (Gross AS et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 268: 1073-1080, 1994)。

<審査の概略>

機構は、提出された公表文献より、ヒドロキシクロロキンの生体内挙動について、メラニン含有組織への蓄積性が高いことを含め、一定の把握は可能と考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ヒドロキシクロロキンをを用いたラット 10 週間経口投与毒性試験が評価資料として提出され、1970 年以前に実施された単回及び反復投与毒性試験、並びに生殖発生毒性試験成績の試験報告書が参考資料として提出された。遺伝毒性試験、がん原性試験及びその他の毒性試験については公表文献が提出された。特に記載のない限り、ヒドロキシクロロキン及びクロロキンの投与量及び血中濃度は遊離体換算量で示す。

なお、提出された公表文献は、Elsevier 社が提供するデータベース embase より hydroxychloroquine (HCQ)、chloroquine (CQ)、antimalarial、rheumatoid、immunosuppressive、4-aminoquinoline をキーワードとして検索された文献のうち、申請者が試験系、試験方法、評価パラメータ及び試験結果等を考慮し、80 報を選択した。

(1) 単回投与毒性試験 (参考 4.2.3.1-1)

マウスにヒドロキシクロロキン 40.1、45.0 又は 50.5 mg/kg が単回静脈内投与、158.5、198.9 又は 250.7 mg/kg が単回腹腔内投与、1579、1989 又は 2501 mg/kg が単回経口投与された。静脈内投与、腹腔内投与及び経口投与の LD₅₀ は、それぞれ 46.9、189.4 及び 1958 mg/kg と算出され、静脈内投与群及び腹腔内投与群では、死亡前に間代性痙攣又は抑うつ状態が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 21 日間経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.1-1)

アルビノラットに、ヒドロキシクロロキン 0 (生理食塩液)、31.6、63.1、126.3 mg/kg/日又はクロロキン 62 mg/kg/日が週 6 日、3 週間経口投与された。ヒドロキシクロロキン 31.6 及び 126.3 mg/kg/日群において、いずれも 2/10 例の死亡が認められ、ヒドロキシクロロキン 63.1 mg/kg/日以上 及び クロロキン 62 mg/kg/日群において、体重増加抑制が認められた。血液学的検査値、病理学的検査等への影響は認められなかった。

2) ラット 6 週間及び 10 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-1)

雌雄 SD ラットに、ヒドロキシクロロキン 0 (脱イオン水)、8、16 又は 24 mg/kg/日が 6 週間経口投与され、各群半数が剖検に供された。残りの半数は、更に 4 週間投与が継続されたが、16 及び 24 mg/kg/日群は、投与量が 8 mg/kg/日に減量された。いずれの投与群においても、投与に関連した死亡例は認められなかった。投与 6 週後、16 mg/kg/日群の雌雄及び 24 mg/kg/日群の雌においてリンパ球数の低値、16 mg/kg/日群の雌雄において白血球数の低値が認められ、16 mg/kg/日以上 及び 24 mg/kg/日群の雌で尿 pH の低値が認められた。投与 10 週後には 8、16/8 及び 24/8 mg/kg/日群の雌で白血球数及びリンパ球数の低値傾向が認められた。また、8、16/8 及び 24/8 mg/kg/日群の雌で尿 pH の低値傾向が認められた。これらの臨床検査値の変化は被験物質投与に起因するものと考えられたが、その変動は試験実施施設の背景値の範囲内であった。これらの所見以外は、毒性を示す臨床徴候、病理組織学的異常等は認められなかったことから、無毒性量は 24/8 mg/kg/日と判断されている。

3) イヌ 3 ヶ月間経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.1-1)

イヌに、ヒドロキシクロロキンニリン酸塩 0 (乳糖)、5、10 又は 20 mg/kg/日が週 6 日の頻度で 3 ヶ月間経口投与された。本試験において毒性は認められなかったことから、無毒性量は 20 mg/kg/日と判断されている。

4) クロロキンをを用いた反復投与毒性試験 (4.3-39、96)

雌雄 Osborne-Mendel ラットに、クロロキン 0、100、200、400、800 又は 1000 ppm が 2 年間混餌投与⁸された。800 ppm 以上の投与群の全例が 1 年以内に死亡し、400 ppm 以上の投与群で体重増加抑制が認められた。200 ppm 以上の投与群において好中球数の増加に起因する白血球数の高値、800 ppm の投与群においてヘモグロビン及び赤血球数の高値が認められた。病理組織学的検査では、800 ppm 以上の投与群において、心筋を含む横紋筋の巣状壊死、肝臓の小葉中心性壊死及び線維化、精巢の萎縮、肺、小腸、脾臓及び腎臓

⁸ 100 ppm 群における 2 年間のクロロキン摂取量 (平均値) は約 4 mg/kg/日。

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 (Fitzhugh et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 93: 147-152, 1948、Nelson AA et al. *Arch Pathol (Chic).* 45: 454-462, 1948)。

(3) 遺伝毒性試験 (4.3-67、4.3-90 等)

ヒドロキシクロロキンの遺伝毒性が、細菌を用いた復帰突然変異試験 2 試験において検討され、いずれも陰性であった (Middleton et al. *J Pharm. Pharmacol.* 33: 75, 1981、Krick et al. *So arthrrheum (NY).* 18: 409-410, 1975)。

クロロキンの遺伝毒性が、細菌を用いた復帰突然変異試験、細菌を用いた DNA 修復試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ほ乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験、*in vitro* 小核試験、*in vivo* マウス染色体異常試験、*in vivo* マウス小核試験、*in vivo* ラット小核試験等により検討された。申請者は、これらの試験では一貫した成績が得られていないものの、キノリン誘導体による DNA 修復酵素の阻害作用に関連した変異原性及び染色体異常誘発性の懸念があることを踏まえると、クロロキンの遺伝毒性は「陽性」と判断することが妥当であり、類似した化学構造を有するヒドロキシクロロキンについても遺伝毒性物質の可能性がある旨を説明している。

(4) がん原性試験 (4.3-39、96、56、57)

クロロキンをを用いたラット 2 年間混餌投与毒性試験 (4.3-39、4.3-96) では、増殖性病変及び腫瘍性変化の増加は報告されていない (Fitzhugh et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 93: 147-152, 1948、Nelson AA et al. *Arch Pathol (Chic).* 45: 454-462, 1948)。

なお、International Agency for Research on Cancer (IARC) による発がん性に関する評価において、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、発がん性を適切に分類できない) に該当するとされている (IARC Monographs. 13: 47-55, 1977、13 (supp 7): 1-74, 1987)。

(5) 生殖発生毒性試験 (参考 4.2.3.5.1-1 及び参考 4.2.3.5.2-1、4.3-23、27、70、117)

ヒドロキシクロロキンについて、ラットを用いた F₀ 生殖能及び F₁ 世代に対する影響に関する試験及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された。また、クロロキンをを用いた生殖発生毒性試験に関する公表文献が提出された。なお、動物及びヒトにおいて、ヒドロキシクロロキン及びクロロキンは胎盤を通過し、胎児における暴露量は母体と同程度であること、また、クロロキンは動物の胎児の眼及び内耳のメラニン組織に蓄積すること、並びに動物の子宮筋の収縮に影響を与えることが報告されている (Costedoat-Chalumeau N et al. *Arthritis Rheum.* 46: 1123-1124, 2002、Roubenoff R et al. *Semin Arthritis Rheum.* 18: 88-110, 1988、Dencker L et al. *Arch Otolaryngol.* 101: 185-188, 1975、Ladipo CO et al. *Nig Q J Hosp Med.* 17: 13-17, 2007)。

1) ラット F₀ 生殖能及び F₁ 世代に対する影響に関する試験 (参考 4.2.3.5.1-1)

雌雄 SD ラットに、ヒドロキシクロロキン 0、7.8、19.4 又は 48.4 mg/kg/日を 30 週間混餌投与し、投与 60 日目及び 150 日目に雌雄動物を交配させたときの交尾、妊娠及び分娩に対する影響が検討された。48.4 mg/kg/日群において、F₀ 親動物の体重増加抑制が認められた。いずれの投与群においても、2 回の交配試験後の交尾、受胎、妊娠経過及び分娩に対する影響は認められなかった。F₁ 出生児について、いずれの投

与群においても催奇形性及び行動異常は認められず、平均出生児数及び性比に対する影響は認められなかった。2回目交配の48.4 mg/kg/日群のF₁出生児において体重の低値が認められ、また1回目交配の48.4 mg/kg/日群及び2回目交配の19.4 mg/kg/日以上投与群で、離乳時における体重の低値が認められた。病理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 (参考 4.2.3.5.2-1)

妊娠 NZW ウサギに、ヒドロキシクロロキン 0、7.8、15.5 又は 31.0 mg/kg/日が妊娠 8 日から 16 日まで経口投与された。試験群の母動物からの出生児の死亡率及び平均体重に被験物質投与の影響は認められず、催奇形性も認められなかった。

3) 生殖発生に対するクロロキンの影響 (4.3-98 等)

- ① 精巣毒性について：雄性アルビノラットにクロロキンリン酸塩 5 mg/日が 30～90 日間経口投与された試験において、テストステロン濃度の低下、精子生存率の減少、精子奇形率の増加、精巣、精巣上体、精囊及び前立腺重量の減少が認められ、いずれの事象についても回復性は認められなかった (Nicola WG et al. *Boll Chim Farmaceutico*. 136: 39-43, 1997)。また、雄性 Wistar ラットにクロロキンリン酸塩 0 (生理食塩液)、2 又は 4 mg/kg/日が 30 日間経口投与された試験において、被験物質群では、対照群と比較して精細管の変形、精細管間質の組織学的変化、ライディヒ細胞の減少/消失、精細胞上皮、精細管及び管腔容積の減少、並びに間質容積の増大が認められ、当該変化は 4 mg/kg/日群で顕著であった (Asuquo OR et al. *Niger J Physiol Sci*. 22: 135-139, 2007)。
- ② 交配への影響について：雄性 Wistar ラットにクロロキンニリン酸塩 0 (生理食塩液)、5 又は 10 mg/kg/日が 14 日間腹腔内投与された試験において、被験物質群で精子数の減少傾向が認められ、無処置雌ラットとの交配の結果、生存胚及び胎児数の減少が認められた (Adeeko AO et al. *Afr J Med Med Sci*. 27: 63-64, 1998)。また、雄性 SD ラットにクロロキンリン酸塩 0 (生理食塩液)、10 又は 40 mg/kg/日が週 5 日間、16 週間腹腔内投与された試験において、無処置雌ラットとの交配の結果、被験物質群で交尾能への影響は認められなかったが、1 腹当たりの出生児数の減少傾向が認められ、当該変化については、*in vitro* 試験で認められた精子運動性の低下に起因すると考察されている (Okanlawon AO et al. *West Afr J Med*. 12: 118-121, 1993)。また、雌性 SD ラットにクロロキンリン酸塩 0 (生理食塩液) 又は 40 mg/kg/日が週 5 日間、4 週間腹腔内投与された試験において、被験物質群で発情休止期が持続する性周期への影響、エストロゲン及び黄体形成ホルモンの低下、排卵障害が認められたことから、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されている (Okanlawon AO et al. *J Appl Toxicol*. 12: 45-48, 1992)。
- ③ 胚・胎児発生について：SD ラット 10 日齢胚にクロロキン 0、10、20 又は 30 µmol/L が 26 時間処置された *in vitro* 試験において、濃度依存的な頭腎長、胚タンパク及び DNA 含量の低値、形態学的異常 (頭顔部の異形成、小眼、体軸回転異常等)、脳神経管発達抑制、脳神経堤細胞の異形等が認められた (Ambroso JL et al. *Teratology*. 48: 213-226, 1993)。また、妊娠 Wistar ラットにクロロキン 0 (生理食塩液) 又は 700 mg/kg/日が 15 日間経口投与された試験において、被験物質群の胎児で胎児重量の低値、成長及び骨化遅延に加え、肝肥大、内臓組織の液化、指趾骨の未骨化、内反足、脳水腫、肋骨欠損、波状肋骨等の発生頻度の増加が認められた (Sharma A et al. *Pharmacol Biochem Behav*. 34: 77-82, 1989)。さらに、妊娠 SAF/ICR マウスにクロロキン 0 (生理食塩液) 又は 25 mg/kg

が妊娠 10.5 日に腹腔内投与された試験において、200 ラドの X 線照射により誘発される口蓋裂及び尾の異常の発生率が被験物質群で上昇したことから、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可能性があると考えられている (Yielding LW et al. *Biochemical & Biophysical Research Communications*. 68: 1356-1361, 1976)。

- ④ 出生前・出生後の発達について:妊娠 Wistar ラットにクロロキンリン酸塩 0 (蒸留水) 又は 10 mg/kg/日が妊娠 14 日から分娩後 3 週目の離乳時まで経口投与された。被験物質群では 2/6 例が死亡し、体重増加抑制が認められた。分娩後、一腹当たりの出生児を雄 6 例に調整して離乳まで哺育させ、離乳後 5 週間まで観察したところ、被験物質群において出生時低体重及び出生後の発育遅延が認められた。また、生後 8 週目に血糖値の上昇が認められたことから、クロロキンは膵臓 β 細胞への影響を及ぼす可能性があると考えられている (Mgbodile MUK. *Biol. Neonate*. 51: 273-276, 1987)。

(6) その他の毒性試験

ヒドロキシクロロキン及びクロロキンの臨床使用において既知の所見である、光毒性、眼毒性 (網膜及び角膜毒性) 及び筋肉毒性に関する公表文献が提出された。

1) 光毒性 (4.3-68)

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の特性は同様である。各被験物質を含むヒト赤血球懸濁液に 290~800 nm の光を照射したときの影響が検討された *in vitro* 光毒性試験において、UVB 照射の範囲 (290~320 nm) で溶血が認められ、光毒性が示唆された。一方、事前に各被験物質溶液に 290~800 nm の光を照射し、これをヒト赤血球懸濁液に添加した場合には、クロロキンでは溶血が認められたが、ヒドロキシクロロキンでは認められなかった。以上より、ヒドロキシクロロキンとクロロキンの光分解生成物は異なることが示唆された (Kristensen S et al. *Pharmaceutical Sci Comm*. 4: 183-191, 1994)。

2) 網膜毒性 (4.3-30、78、135)

雄性アルビノラットに、ヒドロキシクロロキン又はクロロキンがそれぞれ 0 (滅菌水)、40、80 又は 120 mg/kg/日の用量で 3 ヶ月間経口投与された。クロロキン 120 mg/kg/日群の殆どの個体は 1 ヶ月以内に死亡したため、投与 37 日目からクロロキン 80 mg/kg/日群は 60 mg/kg/日に減量された。ヒドロキシクロロキン 120 mg/kg/日群及びクロロキン 80/60 mg/kg/日群の投与は 2 ヶ月間で中止し、いずれの投与群においても投与終了後 4 ヶ月間の回復期間が設定された。眼底検査により、クロロキン 80/60 mg/kg/日群において、投与 2 ヶ月後に眼底色の均一化が認められ、投与 3 ヶ月後には同様の所見がすべての被験物質群において認められた。網膜電図 (ERG) 検査により、クロロキン 80/60 mg/kg/日群において投与終了時に b 波振幅の減少が認められ、回復期間後に更なる減少が認められた。ヒドロキシクロロキン 120 mg/kg/日群では、投与 2 ヶ月後に認められた b 波振幅への影響は軽微であったものの、投与終了 2 ヶ月後に更なる b 波振幅の減少が認められ、回復期間終了時にわずかな回復が認められた。病理組織学的検査により、ヒドロキシクロロキン 120 mg/kg/日群の 1 例において、網膜の外顆粒層の消失が認められた (Mary CF et al. *Br J Clin Pract*. 41, Suppl. 52: 46-49, 1987)。

ウシ由来初代培養の網膜色素上皮細胞を用いて、細胞質内の不飽和脂肪酸の過酸化によりリソソーム内に形成される不溶性色素である、リポフスチンの形成に対するヒドロキシクロロキン又はクロロキン

(各 20 $\mu\text{mol/L}$) の影響が検討された。被験物質の添加によりリポフスチン量の増加が認められ、当該作用はクロロキンでより顕著であったことから、クロロキンによる網膜色素上皮細胞の機能低下作用はヒドロキシクロロキンに比べ強い可能性が示唆された (Sundelin SP et al. *APMIS*. 110: 481-489, 2002)。

雌性 Wistar ラットにクロロキン 40~60 mg/kg/日が 4 週間、さらに 70~80 mg/kg/日が 4 又は 8 週間経口投与された。いずれの投与群においても、リン脂質症様の封入体が網膜組織中の神経節細胞、内網状層、内顆粒層及びアМакリン細胞内に認められ、また計 12 週間投与した群では、ミュラー細胞内の封入体、視細胞層外節の変性及び視細胞間におけるマクロファージ様細胞の存在が認められた (Duncker G et al. *Ophthalmologica*. 209: 79-83, 1995)。

3) 角膜毒性 (4.3-28、54)

臨床使用において、ヒドロキシクロロキン及びクロロキン投与による角膜混濁が生じ、投与中止により病変はほぼ消失することが報告されており、涙液等を介して角膜に移行し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可能性があると考察されている (Dosso A et al. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 245: 318-320, 2007、Hollander DA et al. *Curr Opin Ophthalmol*. 15: 541-548, 2004)。

4) 筋肉毒性 (4.3-69、139)

雄性 Wistar ラットにクロロキン 50 mg/kg/日を 4~32 日間腹腔内投与したときのヒラメ筋に対する形態学的及び生化学的影響が検討され、光学顕微鏡下で軽度から中等度の筋線維径のばらつき、ち密膜構造物 (dense membranous body)、空胞、分節性の退化及び壊死が認められた。空胞は好塩基性物質で縁取りされており、遠位型ミオパチーにおいて筋線維中に認められる縁取り空胞 (rimmed vacuoles) への類似性が認められた。光学顕微鏡下で自己貪食空胞や緻密体が認められない投与初期段階では、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 (Kumamoto T et al. *Eur Neurol*. 29: 202-207, 1989)。

<審査の概略>

機構は、ヒドロキシクロロキン及びクロロキンの遺伝毒性及び生殖発生毒性に関する公表文献、また、ヒドロキシクロロキンが承認されている国及び地域のうち、英国、ドイツ等においては、ヒドロキシクロロキンは妊婦に対して禁忌とされていること等を踏まえ、妊婦に対するヒドロキシクロロキン投与を禁忌とする必要性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ヒドロキシクロロキンの遺伝毒性及び生殖発生毒性に関する公表文献は限られているが、クロロキンの公表文献も勘案すれば、ヒドロキシクロロキンには遺伝毒性及び生殖発生毒性の懸念があると考えられる。また、ヒドロキシクロロキンはヒトで胎盤通過性を示し (「(ii) 薬物動態試験成績の概要<提出された資料の概略>」の項参照)、胎児のメラニン組織への蓄積性も示すと推測されている (Ullberg S et al. *Nature*. 227: 1257-1258, 1970)。さらに、ヒト乳児は 4-アミノキノリン化合物の毒性に対して極めて感受性が高いことが報告されている (Smith ER et al. *J Emerg Med*. 28: 437-443, 2005)。

一方、SLE 患者等の妊婦におけるヒドロキシクロロキン投与例と非投与例の催奇形性 (治療により回復する先天異常含む) の発現率は、複数の前向き臨床研究において大きく異なることが報告されている (Costedoat-Chalumeau N et al. *Arthritis Rheum*. 48: 3207-3211, 2003 : ヒドロキシクロロキン群 2.3%<

3/133 例>、非投与群 5.7%<4/70 例>、Clowse ME et al. *Arthritis Rheum.* 54:3640-3647, 2006 : ヒドロキシクロロキン群 (中止例含む) 3.2%<3/94 例>、非投与群 6.7%<11/163 例>等)。胎児への薬物の影響が最も懸念される器官形成期 (妊娠初期) での安全性を検討した報告においても、ヒドロキシクロロキン投与による催奇形性のリスク増加は認められていない (Diav-Citrin O et al. *Reprod Toxicol.* 39: 58-62, 2013、Cooper WO et al. *Arthritis Rheumatol.* 66: 444-450, 2014)。また、ヒドロキシクロロキンの副作用として懸念される網膜毒性については、詳細な眼科検査⁹や網膜電図検査等が実施された報告においても、ヒドロキシクロロキン投与患者から授乳を受けた出生児も含め、視覚異常は認められない (Motta M et al. *Lancet.* 359: 524-525, 2002、Cimaz R et al. *Arthritis Rheum.* 50: 3056-3057, Author's reply: 3057-3058, 2004、Motta M et al. *J Perinatol.* 25: 86-89, 2005)。

以上より、非臨床に関する公表文献からはヒドロキシクロロキン及びクロロキンに関する遺伝毒性及び生殖発生毒性に関する懸念が示唆されていることから、妊娠している可能性のある女性や妊婦に対するヒドロキシクロロキンの使用は避けることが望ましいと考える。しかしながら、上記の臨床使用に関する公表文献、並びに SLE 患者においてヒドロキシクロロキンの投与中止により症状の再燃リスクの増加が報告されていること (「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>」の項参照)、妊娠期間中における SLE 等の活動性病変の亢進や再燃が、妊娠・出産時の母体に影響を及ぼす可能性が指摘されていること (Clowse ME et al. *Arthritis Rheum.* 52: 514-521, 2005)、及び海外の診療ガイドラインでは妊娠中を含む SLE の全罹病期間にヒドロキシクロロキンを服用することが推奨されていること (Kuhn A, et al. *J Am Acad Dermatol.* 65: e179-193, 2011、Bertsias G et al. *Ann Rheum Dis.* 67: 195-205, 2008) 等も踏まえ、添付文書等において、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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、本剤投与中は授乳を避ける旨を注意喚起することを予定している。

機構は、妊娠中にヒドロキシクロロキン投与を継続する治療上の必要性は理解できるが、ヒドロキシクロロキンはヒトで胎盤通過性及び乳汁移行性を示し、胎児における暴露量は母体と同程度であることが示されていること (「3. 非臨床に関する資料 (ii) 薬物動態試験成績の概要<提出された資料の概略>」の項参照)、乳幼児におけるヒドロキシクロロキンの毒性感受性は成人よりも高いことが報告されており、胎児の毒性感受性も同様に高いと推測されること等も踏まえると、申請者の案に加え、催奇形性・胎児毒性のリスクを有する可能性がある旨も添付文書に記載し、ヒドロキシクロロキンを妊娠可能な女性患者に使用する場合には、治療開始前に当該リスクの可能性を患者に十分に説明する必要があると考える。また、医療関係者向け資材等において、ヒドロキシクロロキンの催奇形性・胎児毒性リスクに係るより詳細な情報を提供し、注意喚起を徹底する必要があると考える。

機構は、ヒドロキシクロロキンに遺伝毒性の懸念があることを踏まえ、ヒドロキシクロロキンのがん原性のリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

Sanofi 社のグローバル副作用報告データベース (2014 年 10 月 31 日カットオフ) における本剤に関する報告 13,594 例のうち、24 例 (29 事象) が悪性新生物の症例であり、主な事象は造血器悪性腫瘍 10 例、

⁹ 前眼部の視診、眼球運動性、乳頭径、対光反応、屈折、視神経頭、網膜、網膜血管の検査。

皮膚癌 5 例等であった。24 例の疾患の内訳は SLE 6 例、RA 12 例、ベーチェット病 1 例、細分類不能な結合組織病 1 例及び不明 4 例であった。本剤の投与期間と事象の発現時期が矛盾しない症例は 19/24 例であり、発現時期は 1 ヶ月～10 年の範囲であった。造血器悪性腫瘍又は皮膚癌発現例では 10/15 例は、免疫抑制剤の併用が要因として考えられたが、5 例は既往歴、家族歴又は危険因子がないか、交絡因子が確認できなかった。

ヒドロキシクロロキンあるいはアミノキノリン化合物への暴露によるヒトにおけるがん原性リスクについては、公表文献等における報告は確認されなかったことから、IMS データ (2002 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日まで) に基づき、SLE 患者及び RA 患者における悪性新生物・癌の報告率を算出した。ヒドロキシクロロキンの販売総計は ■■■錠、■■■■ kg 相当であり、WHO が規定したヒドロキシクロロキンの 1 日投与量より、1 日の平均投与量を 516 mg と仮定すると総計 ■■■ 万人年となるが、当該期間における悪性新生物に関する報告は 18 例であった。このうち、SLE 患者は 3 例、関節リウマチ患者は 9 例であり、それぞれの疾患に対する投与は全販売の ■■■%及び ■■■%を占めることを考慮すると、SLE 患者及び関節リウマチ患者における悪性新生物の報告率の推定値は 10 万人年当たり 0.63 例及び 0.7 例と算出され、IARC Globocan 2012 による一般集団におけるがんの発生率 (10 万人年当たり 0.9～182.3 例) (<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>) と比較すると高いものではないと考えられた。なお、マラリア患者では悪性新生物を発現した症例はなかった。

以上より、悪性新生物に関連する可能性のある報告数は少なく、投与開始から事象発現までの期間の情報が得られている症例も限られていることから、ヒドロキシクロロキンのがん原性のリスクを詳細に検討することは困難であると考え、現時点では、ヒドロキシクロロキンとがん原性との関連が疑われる情報は得られていないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

また、提出された毒性試験成績からは、上記の遺伝毒性、生殖発生毒性、並びにヒドロキシクロロキン及びクロロキンの臨床使用より既知の事象である眼毒性、筋肉毒性等以外に、臨床使用上大きな安全性上の懸念となる新たな毒性は示唆されていないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

食事の影響に関する公表文献 (5.4-22) 等が提出された。なお、特に記載のない限り、ヒドロキシクロロキンの投与量は遊離塩基換算量で、測定値及び薬物動態パラメータは平均値で示す。

(1) 食事の影響 (5.4-22)

健康成人 (9 例) を対象として、ヒドロキシクロロキン 155 mg を単回経口投与したときのヒドロキシクロロキンの薬物動態に対する食事の影響が海外で検討された。食後投与及び空腹時投与におけるヒドロキシクロロキンの全血中濃度の C_{max} はそれぞれ 214.4 及び 223.5 ng/mL、 T_{max} はそれぞれ 4.8 及び 3.2 時間であり、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 0.64 及び 0.67 であったことから、ヒドロキシクロロキンの薬物動態に対して臨床上問題となる食事の影響はないと考えられた (McLachlan AJ

et al. *Br J Clin Pharmacol.* 36: 405-411, 1993)。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、皮膚エリテマトーデス（以下、「CLE」）患者（全身性エリテマトーデス、以下「SLE」、合併の有無を問わない）を対象とした国内臨床試験成績を用いた母集団薬物動態解析結果（5.3.3.1-1：POH0421）が提出された。また、ヒドロキシクロロキンの臨床薬理試験に関する公表文献等が提出された。なお、提出された公表文献は、hydroxychloroquine、pharmacokinetic 及び pharmacokinetics のキーワードで 2013 年 12 月時点で検索された 51 報のうち、申請者が試験目的、試験方法等を考慮し、17 報を選択した。POH0421 試験における全血中及び血漿中未変化体濃度は、液体クロマトグラフ/タンデム質量分析（LC/MS/MS）法により測定された（定量下限：1 ng/mL）。なお、特に記載のない限り、ヒドロキシクロロキンの投与量は遊離塩基換算量で、血中濃度及び薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

(1) 健康成人における検討

1) 海外単回経口投与試験（5.4-17）

健康成人（5 例）を対象とした非盲検非対照試験において、ヒドロキシクロロキン硫酸塩 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態が検討された。全血中及び血漿中における C_{max} はそれぞれ 244 及び 46 ng/mL、終末相消失半減期はそれぞれ 50 ± 16 及び 32 ± 9 日、 T_{max} はいずれも 3.2 時間であった（Tett SE et al. *Br J Clin Pharmacol.* 27: 771-779, 1989）。

(2) 患者における検討

1) 母集団薬物動態解析（5.3.3.1-1：POH0421 試験）

CLE 患者を対象とした国内臨床試験（EFC12368 試験<5.3.5.1-1>）から得られた定常状態¹⁰における血漿中及び全血中未変化体濃度データ（それぞれ 90 例、270 測定点）を用いて、NONMEM Version 7.2.0 により母集団薬物動態解析が実施された。用法・用量は、理想体重 46 kg 未満の患者はプラケニル錠 200 mg（以下、「本剤」）200 mg¹¹を毎日（200 mg/日群）、理想体重 46 kg 以上 62 kg 未満の患者は本剤 200 mg と 400 mg¹¹を隔日（300 mg/日群）、理想体重 62 kg 以上の患者は本剤 400 mg¹¹を毎日（400 mg/日群）、1 日 1 回朝食後に経口投与することと設定された。血漿中及び全血中未変化体濃度データ共に、吸収ラグタイムを考慮した 1 次吸収過程を有する 1-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量選択¹²の結果、CL/F に対して体重が選択された。最終モデルにより推定された、血漿中未変化体濃度に対する母集団薬物動態パラメータ及び個体間変動（%CV）は、CL/F が 68.2 L/h（34.1%）、V/F が 2440 L であり、全血中

¹⁰ 投与 36～48 週後における投与 3～5 時間後、投与 7～11 時間後及び投与 20～28 時間後の 3 時点で採血された。

¹¹ ヒドロキシクロロキン硫酸塩として。

¹² 全血中未変化体濃度に影響を及ぼす共変量として、CL/F に対する体重、理想体重、ボディマス指数（BMI）、クレアチニン、クレアチニンクリアランス、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ（ γ -GTP）、総コレステロール、性別、SLE の有無、併用薬プレドニゾン換算量及び年齢が検討された。血漿中未変化体濃度に影響を及ぼす共変量として、全血中母集団薬物動態解析モデルで検討された共変量の項目に加えてアルブミンとヘマトクリット値が CL/F に対して検討された。

未変化体濃度に対する母集団薬物動態パラメータ及び個体間変動 (%CV) は、CL/F が 18.6 L/h (30.8%)、V/F が 903 L であった。最終モデルに基づく患者の薬物動態パラメータの予測値は表 4 のとおりであった。なお、AUC 推定値より算出した全血/血漿比の平均値は 200 mg/日群 4.09、300 mg/日群 3.75、400 mg/日群 3.63 であった。

表 4 薬物動態パラメータの予測値

	投与量	例数	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	CL/F (L/h)
血漿中 未変化体	200 mg	20	0.17 ± 0.04	0.10 ± 0.04	3.27 ± 1.09	27.7 ± 9.2	3.07 ± 0.07	67.7 ± 23.7
	300 mg	55	0.29 ± 0.07	0.13 ± 0.07	4.73 ± 1.88	26.7 ± 10.6	3.05 ± 0.08	73.3 ± 30.5
	400 mg	15	0.26 ± 0.04	0.13 ± 0.04	4.60 ± 1.11	19.5 ± 4.7	3.00 ± 0.06	91.5 ± 21.7
全血中 未変化体	200 mg	20	0.63 ± 0.22	0.46 ± 0.22	13.2 ± 5.3	41.4 ± 16.6	4.05 ± 0.08	17.4 ± 7.9
	300 mg	55	0.94 ± 0.19	0.50 ± 0.19	16.6 ± 4.8	34.7 ± 10.0	4.02 ± 0.07	19.8 ± 6.9
	400 mg	15	0.85 ± 0.17	0.52 ± 0.17	16.5 ± 4.2	25.9 ± 6.6	3.96 ± 0.07	25.6 ± 6.1

平均値 ± 標準偏差

C_{max} : 最高濃度、C_{trough} : 最低濃度、AUC : 血中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2} : 消失半減期、T_{max} : 最高濃度到達時間、CL/F : クリアランス。

2) 関節リウマチ患者を対象とした海外反復経口投与試験 (5.4-19)

関節リウマチ患者 (5 例) を対象とした非盲検非対照試験において、ヒドロキシクロロキン硫酸塩を反復経口投与したときの薬物動態が検討された。ヒドロキシクロロキン硫酸塩 6 mg/kg/日を 6 ヶ月間以上反復経口投与したとき、全血中及び血漿中における C_{max} はそれぞれ 1273 ± 435 及び 288 ± 74 ng/mL、AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 25886 ± 9190 及び 4935 ± 1026 ng·h/mL、終末相消失半減期はそれぞれ 86 及び 95 時間、T_{max} はそれぞれ 4.4 ± 3.3 及び 3.6 ± 2.5 時間であった (Miller DR et al. *DICP*. 25: 1302-1305, 1991)。

(3) 薬物相互作用の検討

1) CYP2D6 代謝活性への影響 (4.3-133)

CYP2D6 に対する extensive metabolizer である健康成人 (6 例) を対象とした海外プラセボ対照 2 期クロスオーバー試験において、ヒドロキシクロロキン硫酸塩 400 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 8 日間反復経口投与した翌日、CYP2D6 の基質であるメトプロロール酒石酸塩 100 mg を単回経口投与したときのメトプロロールの薬物動態が検討された。プラセボ及びヒドロキシクロロキン投与時における血漿中メトプロロールの C_{max} はそれぞれ 383 及び 586 nmol/L、AUC はそれぞれ 2275 及び 3428 nmol·h/L であり、ヒドロキシクロロキン投与によりメトプロロールの暴露量は上昇したが、t_{1/2} 及び T_{max} に変化は認められなかった (Somer M et al. *Br J Clin Pharmacol*. 49: 549-554, 2000)。

<審査の概略>

(1) 本剤の用法・用量の薬物動態学的な観点からの妥当性について

申請者は、日本人における本剤の用法・用量の妥当性について、薬物動態学的な観点から以下のように説明している。

国内臨床試験 (EFC12368 試験) から得られた全血中未変化体濃度データに基づく母集団薬物動態解析により、理想体重に基づく用法・用量に従い本剤を反復経口投与したときのヒドロキシクロロキンの暴露量を予測したところ、本剤 200 mg/日群、本剤 300 mg/日群及び 400 mg/日群における全血中 C_{trough} はそれぞれ 0.46 ± 0.22、0.50 ± 0.19 及び 0.52 ± 0.17 µg/mL であり、全血中 AUC はそれぞれ 13.2 ± 5.3、16.6 ± 4.8

及び $16.5 \pm 4.2 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。本剤 200 mg/日群における暴露量は、本剤 300 mg/日群及び 400 mg/日群に比べやや低値を示したものの、おおむね類似した傾向が認められた（＜提出された資料の概略＞の項参照）ことから、申請用法・用量で投与したときの暴露量は、いずれの理想体重区分においても同程度であると考えられた。

また、以下の成績を踏まえると、ヒドロキシクロロキンの薬物動態について、臨床的に問題となる明らかな民族差はないと考える。

- 国内臨床試験成績に基づく母集団薬物動態解析により推定された全血中ヒドロキシクロロキンの母集団薬物動態パラメータは CL/F 18.6 L/h、V/F 903 L であり、海外で報告されている全血中ヒドロキシクロロキンの母集団薬物動態パラメータ（CL/F 13.25 L/h 及び V/F 810 L、Carmichael SJ et al. *Thromb Drug Monit.* 25: 671-681, 2003）と大きく異ならなかったこと。
- RA 患者（5 例）を対象とした海外反復経口投与試験（5.4-19）において、ヒドロキシクロロキン 5.7～6.4 mg/kg/日¹³を 6 ヶ月間以上反復経口投与したときの全血中及び血漿中 C_{max} はそれぞれ 1273 及び 288 ng/mL であり、国内臨床試験における 400 mg/日群（5.3～6.4 mg/kg/日¹⁴）の定常状態における全血中及び血漿中 C_{3-5h} （それぞれ 498～1540 ng/mL 及び 99～423 ng/mL）の範囲内であったこと。

以上より、本邦における用法・用量として、海外と同様に理想体重に基づき 200～400 mg/日を設定することについて、薬物動態学的観点からは特段の問題はないと考える。

機構は、本剤の用法・用量を海外と同様に理想体重に基づき 200～400 mg/日を設定することについて、薬物動態学的な観点からは可能と考えるが、申請用法・用量の妥当性については、臨床試験成績を踏まえて判断する（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）。

(2) 肝機能障害及び腎機能障害の影響について

機構は、肝機能又は腎機能の低下によるヒドロキシクロロキンの薬物動態への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

肝機能又は腎機能の低下によるヒドロキシクロロキンの薬物動態への影響を検討した情報は公表文献等においても見出せておらず、詳細な考察は困難であるが、健康成人にヒドロキシクロロキン 155 mg を静脈内投与したときの累積未変化体尿中排泄率は 23～25 %であったと報告されていること（Tett SE. *Br J Clin Pharmacol.* 27: 771-779, 1989）、及びヒドロキシクロロキンは肝代謝を受ける可能性が示唆されていることを踏まえると、肝機能又は腎機能低下時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と考えられる。なお、海外添付文書において、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対して本剤を使用する際には用量調節を検討することと記載されていることも参考に、本邦の添付文書においても当該患者に対して慎重に投与するよう注意喚起する予定である。

機構は、肝機能又は腎機能の低下によるヒドロキシクロロキンの薬物動態への影響は不明であるが、本剤投与時に懸念される網膜障害を含む眼障害の発現リスクは暴露量に依存して増大すること（「(iii) 有効

¹³ 実側体重に基づき投与用量を算出。

¹⁴ 理想体重に基づき投与用量を算出。

性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 安全性について」の項参照)も勘案すると、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対して慎重に投与するよう添付文書等において注意喚起をするとともに、当該患者に対してはより頻回に眼科検査を実施する旨も注意喚起することが適切であると考え。また、製造販売後調査等においては、肝機能障害及び腎機能障害患者における安全性情報等を収集し、医療現場に適宜情報提供する必要があると考える。

(3) 薬物相互作用について

申請者は、ヒドロキシクロロキンの薬物相互作用について、以下のように説明している。

ヒドロキシクロロキンは、クロロキンと同様に CYP2C8 及び CYP3A4/5 で代謝されると考えられているが、代謝酵素は同定されていない(「3. 非臨床に関する資料 (ii) 薬物動態試験成績の概要<提出された資料の概略>」の項参照)。また、ヒドロキシクロロキンは CYP2D6 を阻害する可能性も示唆されているが(<提出された資料の概略>の項参照)、その程度は不明であること、海外製造販売後安全性情報においても CYP を介する薬物相互作用に関連した有害事象は報告されていないことから、CYP を介する薬物相互作用について注意喚起の必要はないと考える。なお、ヒドロキシクロロキン及びクロロキンの非臨床薬理試験成績、公表論文並びに海外添付文書等を踏まえ、薬物相互作用について、添付文書において以下の注意喚起を行う予定である。

- 本剤との併用により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、ジゴキシンの併用する場合には血中ジゴキシンの濃度をモニターする等慎重に投与する。
- 本剤との併用によりシクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があることから、シクロスポリンとの併用には注意する。
- インスリン又は糖尿病治療薬と本剤との併用により、血糖降下作用が強くなり得る可能性があることから、必要に応じてインスリン又は糖尿病治療薬の投与量の減量を考慮する(「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 安全性について」の項参照)。
- クロロキンとの併用により、心室性不整脈を起こすおそれがあるとの報告があり、ヒドロキシクロロキンでも同様の作用が発現する可能性があることから、アミオダロン等の不整脈用剤やモキシフロキサシン等との併用には注意する。
- クロロキンと痙攣閾値を低下させる抗マラリア薬等との併用により痙攣のリスクが上昇する可能性があり、ヒドロキシクロロキンでも同様の作用が発現する可能性があること、本剤と抗てんかん薬との併用により抗てんかん薬の作用が減弱するとの報告があることから、当該薬剤との併用には注意する(「3. 非臨床に関する資料 (i) 薬理試験成績の概要」の項参照)。
- 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り、ヒドロキシクロロキンでも同様の作用が発現する可能性があることから、プラジカンテルとの併用には注意する。
- クロロキンとの併用により、 α -ガラクトシダーゼの作用が減弱するとの報告があり、ヒドロキシクロロキンでも同様の作用が発現する可能性があることから、アガルシダーゼ製剤との併用には注意する。

機構は、ヒドロキシクロロキンの代謝、薬物相互作用等について十分な情報は得られていないが、海外における使用経験において薬物相互作用に関連する特段の問題は報告されていないこと、国内外で CLE

及び SLE の治療に用いられる薬剤の種類に大きな相違はないと考えられること等を踏まえると、海外と同様に上記の注意喚起を行うことにより、薬物相互作用に関連した新たな問題が生じる可能性は低いと考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

海外において、ヒドロキシクロロキン¹⁵は CLE 及び SLE に対する標準的治療薬として汎用されている一方、本邦におけるヒドロキシクロロキンの使用経験は限定的であることから、海外と同一の用法・用量にて、日本人患者においても有効性が期待でき、安全性も許容可能であることを検討する目的で、CLE 及び SLE 患者を対象とした国内臨床試験 (EFC12368 試験<5.3.5.1-1~2>) 1 試験が実施された。また、関連する診療ガイドライン、公表文献等が提出された。

なお、本剤の投与量は、ヒドロキシクロロキン硫酸塩としての用量を示す。

(1) 国内臨床試験 (5.3.5.1-1~2 : EFC12368 試験<2012 年 3 月~2014 年 4 月>)

活動性皮膚病変を有する CLE 患者¹⁵ (SLE の合併の有無を問わない) (目標例数 100 例<本剤群 75 例、プラセボ群 25 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態の成績は、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 患者における検討 1) 母集団薬物動態解析」の項参照)。

用法・用量は、本剤又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に 52 週間又は 16 週間経口投与することと設定され、本剤については、各患者の身長に基づき、以下の計算式に従って理想体重を算出した上で、理想体重 46 kg 未満の患者は本剤 200 mg を毎日、理想体重 46 kg 以上 62 kg 未満の患者は本剤 200 mg と本剤 400 mg を隔日、理想体重 62 kg 以上の患者は本剤 400 mg を毎日経口投与することと設定された。なお、ステロイド薬については、治験薬投与開始 30 日以上前より同一の用法・用量にて継続投与されている場合には、同条件で治験期間中も併用可能とされたが、投与 16 週以降は減量も可能と設定された。

男性の場合：理想体重 (kg) = (身長 [cm] - 100) × 0.9

女性の場合：理想体重 (kg) = (身長 [cm] - 100) × 0.85

本試験は、投与 16 週までの二重盲検期及び投与 16 週以降から 52 週までの単盲検¹⁶期から構成され、プラセボ群は二重盲検期終了後、本剤投与に切り替えることと設定された。

登録時における Cutaneous Lupus erythematosus disease Area and Severity Index (以下、「CLASI」) 活動性スコア¹⁷ (9 点未満、9 点以上) を層別因子として、本剤群又はプラセボ群に 3 : 1 にランダム化された 103 例 (本剤群 77 例、プラセボ群 26 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、このうち、本剤群 5 例¹⁸、プラ

¹⁵ 皮膚科医により CLE と診断され (CLE として特徴的でない場合は皮膚生検を実施して診断を行う)、急性、亜急性又は慢性円板状のいずれかの皮膚病変を有する患者。SLE については、米国リウマチ学会 1997 年改定基準により SLE と診断された患者とされた。なお、①プレドニゾロン換算で 15 mg/日超の経口ステロイドを使用している患者、②スクリーニング開始時又は投与初日に皮膚科医が評価した CLASI 活動性スコアが 4 点未満、③SLE を合併している場合は、倦怠感 visual analogue scale (以下、「VAS」) 及び Routine Assessment of Patient Index Data 3 (以下、「RAPID3」) の原疾患による痛み (VAS) の値のいずれかが 0、④SLE の中枢症状 (中枢神経ループス) を有する、のいずれかに該当する患者は除外された。

¹⁶ 被験者に対して単盲検期への移行時期は伝達しないこととされた。

¹⁷ 全身を 13 に分けた各部位についての紅斑 (4 段階) 及び鱗屑/肥厚 (3 段階) をそれぞれ評価し、さらに、粘膜症状の有無、直近 30 日間の脱毛の有無、脱毛の状態 (4 段階) をそれぞれ評価して得られた各スコアの合計。

¹⁸ 利用可能な投与後の CLASI 活動性スコアがなかったため、FAS から除外された。

セボ群 2 例¹⁹を除く 96 例（本剤群 72 例、プラセボ群 24 例）が FAS（Full Analysis Set）及び有効性解析対象集団とされた。二重盲検期における中止例は、本剤群 5.2%（4/77 例）、プラセボ群 7.7%（2/26 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤群 3.9% <3/77 例>）等であった。すべての治験薬投与期（二重盲検期及び単盲検期）における中止例は、本剤群 10.4%（8/77 例）、プラセボ群 19.2%（5/26 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤群 7.8% <6/77 例>、プラセボ群 7.7% <2/26 例>）等であった。

本試験では、本剤投与前後の有効性の比較が主要な解析とされ、プラセボ群は参考として扱う計画とされた。主要評価項目である本剤投与 16 週後の CLASI 活動性スコアのベースラインからの変化量は表 5 のとおりであった。

表 5 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	プラセボ群
ベースライン	13.5 ± 8.0 (72)	13.6 ± 7.5 (24)
投与 16 週後	8.9 ± 6.0 (72)	10.4 ± 7.3 (24)
ベースラインからの変化量 [95%信頼区間]	-4.6 ± 6.4 (72) [-6.1, -3.1]	-3.2 ± 4.5 (24) [-5.1, -1.3]
プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	-1.6 [-4.29, 1.11]	

平均値 ± 標準偏差（例数）

a) 投与群及び CLASI 活動性スコア（9 点未満、9 点以上）を説明変数とした分散分析モデル。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

FAS 及び有効性解析対象集団とされた 96 例（本剤群 72 例、プラセボ群 24 例）のうち、SLE を合併した被験者は 54 例（本剤群 42 例、プラセボ群 12 例）であった。当該被験者における投与 16 週後の Routine Assessment of Patient Index Data 3（以下、「RAPID3」）合計スコア²⁰、倦怠感 visual analogue scale（以下、「VAS」）²¹のベースラインからの変化量は表 6 のとおりであった。

表 6 投与 16 週後の RAPID3 合計スコア、倦怠感 VAS スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

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

平均値 ± 標準偏差（例数）

二重盲検期（投与 16 週後まで）における有害事象は、本剤群 74.0%（57/77 例）、プラセボ群 73.1%（19/26 例）に認められ、主な事象は表 7 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 1.3%（1/77 例、薬疹）、プラセボ群 3.8%（1/26 例、ウイルス性上気道感染）に認められ、このうち本剤群の薬疹は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。中止に至った

¹⁹ 除外基準（治験薬の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤の投与 1 例、重篤な合併症を有する 1 例）に抵触したため、FAS から除外された。

²⁰ 筋骨格系症状についての質問等で構成された健康状態に関する調査票（Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire）の 3 つの質問項目「日常生活活動度」、「原疾患による筋肉又は関節の痛み（VAS）」及び「原疾患の患者による重症度（VAS）」の点数（それぞれ 0～10 点）の合計であり、リウマチ性疾患における疾患活動性の総合指標。

²¹ 原疾患である SLE によると考えられる倦怠感（身体的・精神的消耗を含む衰弱として特徴づけられる主観的症状）について、0～10 点（0.5 点刻み）で被験者が評価することとされた。

有害事象は、本剤群 5.2% (4/77 例、薬疹、中毒性皮疹、全身性皮疹、皮膚エリテマトーデス各 1 例) に認められ、このうち薬疹、中毒性皮疹、全身性皮疹は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) は、本剤群 24.7% (19/77 例)、プラセボ群 15.4% (4/26 例) に認められた。

表 7 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象 (投与 16 週まで、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (77 例)	プラセボ群 (26 例)
鼻咽頭炎	13 (16.9)	4 (15.4)
下痢	7 (9.1)	1 (3.8)
頭痛	4 (5.2)	2 (7.7)
蕁麻疹	4 (5.2)	0
薬疹	3 (3.9)	0
中毒性皮疹	3 (3.9)	0
背部痛	3 (3.9)	0
気管支炎	2 (2.6)	2 (7.7)
膀胱炎	2 (2.6)	1 (3.8)
嘔吐	2 (2.6)	0
下腹部痛	2 (2.6)	0
歯痛	2 (2.6)	0
接触性皮膚炎	2 (2.6)	0
皮膚炎	2 (2.6)	0
全身性皮疹	2 (2.6)	0
筋肉痛	2 (2.6)	0
非心臓性胸痛	2 (2.6)	0

例数 (%)

治験薬投与終了 3 週間の後観察期を含む投与 55 週後までの有害事象は、本剤群 97.4% (75/77 例)、プラセボ→本剤群 92.3% (24/26 例) に認められ、主な事象は表 8 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 10.4% (8/77 例、骨壊死 2 例、薬疹、蜂巣炎、肺炎球菌性髄膜炎、子宮平滑筋腫、回転性めまい、肝機能異常各 1 例)、プラセボ→本剤群 11.5% (3/26 例、ウイルス性上気道感染、スティーブンス・ジョンソン症候群、骨壊死各 1 例) に認められ、このうち本剤群の薬疹、蜂巣炎、肝機能異常及びプラセボ→本剤群のスティーブンス・ジョンソン症候群は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。中止に至った有害事象は、本剤群 7.8% (6/77 例、薬疹、中毒性皮疹、全身性皮疹、皮膚エリテマトーデス、肺炎球菌性髄膜炎、肝機能異常各 1 例)、プラセボ→本剤群 7.7% (2/26 例、中毒性皮疹、スティーブンス・ジョンソン症候群各 1 例) に認められ、本剤群の皮膚エリテマトーデス、肺炎球菌性髄膜炎以外は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。

副作用は、本剤群 32.5% (25/77 例)、プラセボ→本剤群 34.6% (9/26 例) に認められた。

表 8 いずれかの群で4%以上に認められた有害事象（投与 55 週まで、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (77 例)	プラセボ→本剤群 (26 例)
鼻咽頭炎	31 (40.3)	7 (26.9)
下痢	13 (16.9)	4 (15.4)
背部痛	8 (10.4)	0
頭痛	6 (7.8)	4 (15.4)
気管支炎	6 (7.8)	2 (7.7)
筋肉痛	6 (7.8)	1 (3.8)
爪囲炎	5 (6.5)	1 (3.8)
接触性皮膚炎	5 (6.5)	1 (3.8)
蕁麻疹	5 (6.5)	1 (3.8)
胃腸炎	4 (5.2)	1 (3.8)
嘔吐	4 (5.2)	1 (3.8)
発疹	4 (5.2)	1 (3.8)
靭帯捻挫	4 (5.2)	0
熱傷	4 (5.2)	0
インフルエンザ	3 (3.9)	2 (7.7)
膀胱炎	2 (2.6)	2 (7.7)
皮膚乳頭腫	2 (2.6)	2 (7.7)
上気道の炎症	2 (2.6)	2 (7.7)
疲労	2 (2.6)	2 (7.7)
咽頭炎	1 (1.3)	2 (7.7)
回転性めまい	1 (1.3)	2 (7.7)
鼻炎	0	2 (7.7)
角膜びらん	0	2 (7.7)

例数 (%)

(2) 診療ガイドラインにおける記載

ヒドロキシクロロキンの CLE 又は SLE に対する使用に関する記載がある診療ガイドラインとして、海外診療ガイドライン 3 報が提出された。主な内容を以下に示す。

① Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options (Kuhn A et al. *J Am Acad Dermatol.* 65: e179-193, 2011) (5.4-7)

CLE について、限局的な皮膚症状の場合はステロイド等の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との記載がある。広範囲な皮膚症状や症状が重症である場合、又は皮膚以外にも関節痛等の症状がある場合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との記載がある。ヒドロキシクロロキンで効果が得られない場合にはクロロキンを使用してもよく、活動性が高く、重症で再発を繰り返す場合には、抗マラリア薬に加えてステロイドの全身投与が考慮されるとの記載がある。

② Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults (American College of Rheumatology Ad Hoc Committee. *Arthritis Rheum.* 42: 1785-1796, 1999) (5.4-8)

抗マラリア薬は SLE の皮膚症状及び関節症状、並びに再燃の予防及びその他の全身症状に対して有用であるとの記載がある。さらに、倦怠感及び低比重リポタンパクレベルを回復させるとの記載がある。

③ EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. (Bertsias G et al. *Ann Rheum Dis.* 67: 195-205, 2008) (5.4-9)

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るとの記載がある。

(3) 成書における記載

ヒドロキシクロロキンの CLE 又は SLE に対する使用に関する記載がある成書（海外 1 編）が提出された。主な内容を以下に示す。

① ハリソン内科学第 4 版 [原著第 18 版] (2355-2365, 2013) (5.4-3)

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、主に用いられるのは鎮痛薬と抗マalaria薬（ヒドロキシクロロキン、クロロキン等）であるとの記載がある。抗マalaria薬は多くの場合、皮膚炎、関節炎、倦怠感を軽減し、ランダム化比較試験において、ヒドロキシクロロキンは再燃回数を減少させることが明らかになっているとの記載がある。

(4) 公表文献における記載

CLE 及び SLE に対するヒドロキシクロロキンの有効性に関する公表文献 7 報が提出された。主な内容を以下に示す。なお、提出された公表文献は、Elsevier 社が提供するデータベース embase より hydroxychloroquine、lupus erythematosus、systemic lupus erythematosus、cutaneous、clinical study、controlled study、priority journal、risk factor、survival rate、human、japanese をキーワードとして検索された文献のうち、申請者が臨床上的エビデンス等を勘案し 7 報を選択した。

出典	対象患者	投与群、例数、用法・用量	結果（概略）	資料番号
Williams H, et al. <i>J Rheumatol.</i> 21: 1457-1462, 1994	有痛性の関節炎又は関節痛を有する、ステロイド剤の投与量が 10 mg/日以下（プレドニゾン換算）の軽症 SLE 患者 71 例	・ ヒドロキシクロロキン群：40 例、400 mg/日を 48 週間投与 ・ プラセボ群：31 例	ヒドロキシクロロキン群、プラセボ群ともに寛解例はなく、投与 6 週後から改善効果が認められたが、関節の痛み/圧痛についてはヒドロキシクロロキン群の改善率がプラセボ群に比べて高かった。関節腫脹については両投与群の改善率に差は認められなかった。両投与群とも 48 週間の忍容性は良好であった。	5.4-32
Yokogawa N et al. <i>Mod Rheumatol.</i> 23: 318-322, 2013	SLE 及び CLE 患者 27 例	ヒドロキシクロロキン 6.5 mg/kg/日（最大 400 mg/日）を 16 週間投与	CLASI 活動性スコアのベースラインからの変化について、85% (23/27 例) で改善が認められ、投与前及び投与 16 週後における CLASI 活動性スコア（平均値）はそれぞれ 10.1 及び 4.5 であった。 有害事象について、一過性の眼症状 3 例（霧視、めまい、複視各 1 例）、消化器症状 2 例、皮疹 1 例が認められたが、消化器症状 2 例は用量調節によりコントロール可能であり、皮疹 1 例は休薬及び減量でコントロール可能であった。重篤な有害事象は認められなかった。	5.4-46
Ruiz-Irastorza G et al. <i>Ann Rheum Dis.</i> 69: 20-28, 2010	1982～2007 年に報告された公表文献 95 報の総説		ヒドロキシクロロキン及びクロロキンは SLE の再燃を予防し、長期生存期間を延長する高いエビデンスがあること、非可逆的臓器障害、血栓症、骨密度減少に対する保護効果に関して中等度のエビデンスがあることが示され、長期の生命予後の改善にも有効であることが確認された。 ヒドロキシクロロキン及びクロロキンによる副作用は稀で、主な事象は胃腸障害と皮膚障害で、大半は軽度かつ可逆的であった。ヒドロキシクロロキン及びクロロキン比較試験におけるそれぞれの有害事象の発現頻度は 14.7 及び 28.4% であり、ヒドロキシクロロキンはより安全性が高いことが示された。また、副作用による中止もクロロキンと比べ、ヒドロキシクロロキンで少なかった（調整ハザード比 [95%信頼区間] 0.62 [0.40, 0.96]）。 眼毒性について、10 年以上の投与によりヒドロキシクロロキンで 0.1% (2/2043 例)、クロロキンで 2.5% (16/647 例) に網膜毒性が認められた（オッズ比 [95%信頼区間] 25.88 [6.05, 232.28]、 $p<0.001$ ）。 心毒性について、ヒドロキシクロロキン又はクロロキンが投与された 70 及び 28 例において、臨床的に意義のある心毒性は認められなかった。	5.4-51
Ruzicka T et al. <i>Br J Dermatol.</i> 127: 513-518, 1992	円板状エリテマトーデス (DLE) 及び亜急性皮膚エリテマトーデス (SCLE) 患者 60 例	・ ヒドロキシクロロキン群：30 例、400 mg/日を 8 週間投与 ・ Acitretin 群：28 例、50 mg/日を 8 週間投与	紅斑、浸潤及び鱗屑/角化の各病変の重症度を 3 段階（症状なし=0、中等度=1、重度=2）でスコア化した結果、ヒドロキシクロロキン群及び Acitretin 群における各病変の症状の消失又は著明な改善が認められた被験者の割合は、紅斑：68 及び 42%、浸潤：68 及び 63%、鱗屑/角化：65 及び 60% であった。試験期間終了後の医師による症状改善率の判定に基づく全般改善度（症状が消失又は著明改善した被験者の割合）は、ヒドロキシクロロキン群及び Acitretin 群でそれぞれ 50 及び 46% であった。	5.4-52
The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. <i>N Engl J Med.</i> 324: 150-154, 1991	ヒドロキシクロロキンを服用している SLE 患者 47 例	・ ヒドロキシクロロキン群：25 例、試験前のヒドロキシクロロキン投与量は 271 mg/日であり、試験中（24 週間）も同量のヒドロキシクロロキンを引き続き服用することとされた。 ・ プラセボ群：22 例、試験前のヒドロキシクロロキン投与量は 274 mg/日。	主要評価項目である脱毛、蝶型紅斑、円板状疹、光過敏疹、SLE による他の皮疹や皮膚粘膜症状、関節炎等の SLE 特異的炎症とその他の全身症状の再燃までの期間は、プラセボ群と比べヒドロキシクロロキン群で長かった。ヒドロキシクロロキン群及びプラセボ群における症状の再燃例数はそれぞれ 9/25 例 (36%) 及び 16/22 例 (73%) であり、プラセボ群ではヒドロキシクロロキン群に比べ症状の再燃のリスクが 2.5 倍高かった。投与 24 週後のプレドニゾンの増加量はヒドロキシクロロキン群で 0.4 mg/日、プラセボ群で 2.7 mg/日であった。	5.4-53
Fessler BJ et al. <i>Arthritis Rheum.</i> 52: 1473-1480, 2005	患者登録時点で罹病期間 5 年未満の SLE 患者 518 例	・ ヒドロキシクロロキン服用患者：291 例 ・ ヒドロキシクロロキン非服用患者：227 例	ヒドロキシクロロキン非服用患者では、腎障害や中枢神経系障害等の主要臓器障害の合併が多く、ヒドロキシクロロキンは臓器障害発現リスクの低減に寄与している可能性が考えられた。	5.4-54

Ruiz-Irastorza G et al. <i>Lupus</i> . 15: 577-583, 2006	SLE 患者 232 例	<ul style="list-style-type: none"> 抗マラリア薬服用患者：150 例 抗マラリア薬非服用患者：82 例 	<p>15 年の追跡期間において発生した血栓イベント 42 件のうち、7 件 (17%) が抗マラリア薬服用中の患者、7 件 (17%) が抗マラリア薬中止後の患者、28 件 (66%) が抗マラリア薬非服用患者での発生であった。抗マラリア薬非服用患者に対する抗マラリア薬服用患者のハザード比 [95%信頼区間] は 0.28 [0.08, 0.90] であった。死亡数及び生存率は、抗マラリア薬服用患者で 4/150 例及び 0.95、抗マラリア薬非服用患者で 19/82 例及び 0.68 であり、追跡開始時の年齢及び傾向スコアで調整した場合のリスクは、ハザード比 [95%信頼区間]: 0.14 [0.04, 0.48] であった。抗マラリア薬は SLE 患者での血栓症発症を予防し、死亡リスクを低減させたことから、すべての SLE 患者に抗マラリア薬を日常的に使用することが支持された。</p>	5.4-55
--	--------------	--	---	--------

(5) 海外における承認状況

承認国	米国	フランス	ドイツ	英国								
承認年月日	1955 年 4 月 18 日	1959 年 12 月 14 日	1962 年 2 月 7 日	1990 年 2 月 16 日								
効能・効果	<p>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、感受性熱帯マラリア原虫によるマラリア発作に対する抑制療法</p> <p>既存治療で効果不十分な下記疾患 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</p>	<p>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</p>	<p>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シン耐性株を除いた、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。</p>	<p>成人 関節リウマチ、円板状又は全身性エリテマトーデス、日光が原因で生じる又は増悪する皮膚疾患の治療 小児 若年性特発性関節炎（他の療法と併用）、円板状又は全身性エリテマトーデスの治療</p>								
用法・用量（エリテマトーデスに関する記載のみを抜粋）	<p>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 を 1 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ヶ月続ける。長期的な維持療法では 200～400 mg/日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。</p>	<p>円板状エリテマトーデス又は亜急性エリテマトーデス：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 ヶ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、数ヶ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。</p> <p>全身性エリテマトーデスの再発予防：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。</p>	<p>全身性エリテマトーデス：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）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）：</p> <table border="1" data-bbox="885 1243 1141 1467"> <tr> <td>体重 (kg)</td> <td>1 日当たりのフィルムコート錠剤数</td> </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> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	体重 (kg)	1 日当たりのフィルムコート錠剤数	30～49	1	50～64	1 (1 日おきに 2 錠)	65 以上	2	<p>成人（高齢者を含む） 最小有効量を用いること。投与量は、1 日当たり 200 mg 又は 400 mg とするが、6.5 mg/kg/日を超えてはならない。（実体重ではなく、理想体重で計算する）</p> <p>一日に 400 mg を投与可能な患者：投与開始時は、1 日当たり 400 mg を分割して投与する。それ以上の改善が認められない場合は 200 mg に減量することが可能である。効果の減弱がみられる場合は、維持量は 1 日当たり 400 mg に増量する。</p> <p>小児 最小有効量を用い、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、理想体重が 31 kg 未満の小児を対象とした使用には適さない。</p>
体重 (kg)	1 日当たりのフィルムコート錠剤数											
30～49	1											
50～64	1 (1 日おきに 2 錠)											
65 以上	2											

<審査の概略>

(1) 有効性について

申請者は、国内臨床試験（EFC12368 試験）の試験計画について、以下のように説明している。

ヒドロキシクロロキンは、国際的な成書や欧米の CLE 及び SLE の診療ガイドラインにおいて、CLE 及び SLE に対する標準的治療薬と記載されており、ヒドロキシクロロキンの有効性及び安全性については国際的に広くコンセンサスが得られている。一方、本邦においては、CLE 及び SLE 患者におけるヒドロキシクロロキンの使用経験は限定的であることから、本剤の承認申請に当たっては、国内臨床試験の実施が必要と判断した。海外におけるヒドロキシクロロキンの豊富な使用実績を踏まえると、国内臨床試験は、海外において確立されている用法・用量にて、日本人においても有効性が期待でき、安全性も許容可能であることを検討すると、観点から実施することが適当と考え、以下のように計画した。

- 試験デザイン：

CLE 及び SLE 患者に対する本剤の有効性及び安全性の評価について、一定のエビデンスレベルの確保のため、プラセボ群を設定した二重盲検試験を実施することとした。ただし、プラセボ投与時の CLASI 活動性スコアのデータが得られていないため、プラセボを対照として設定した比較試験の立案は困難であったことから、プラセボ群との対比較は参考として扱う計画とした。なお、長期投与時の安全性を検討するため、本剤投与期間は 1 年間と設定し、有効性の主要評価時点（16 週）以降は、プラセボ群に割り付けられた被験者に対しては、単盲検下（被験者に対して単盲検期への移行時期を伝達しない）で、本剤を投与する計画とした。

- 有効性評価項目：

海外において、ヒドロキシクロロキンは、CLE に対してはステロイド外用剤で効果不十分な限局性の皮膚症状や重度又は広範な皮膚症状に、SLE に対しては、皮膚症状に加え、生命予後に影響を及ぼさない倦怠感等の全身症状や筋骨格系症状等に用いられている（<提出された資料の概略>の項参照）。したがって、国内臨床試験では、SLE の合併の有無を問わず CLE と診断された患者を組み入れ、ヒドロキシクロロキンの主要な適用症状の一つと想定され、CLE 及び SLE に共通する病変である、皮膚症状に対する有効性を主に評価する計画とした。主要評価項目としては、CLE 及び SLE の皮膚病変を評価するために開発された CLASI 活動性スコアを設定した（Bonilla-Martinez ZL et al. *Arch Dermatol.* 144: 173-180, 2008、Albrecht J et al. *J Invest Dermatol.* 125: 889-894, 2005、EMA. EMEA/CHMP/EWP/604040/2009）。さらに、皮膚病変に関する副次評価項目として、皮膚病変評価委員による皮膚病変の中央判定、皮膚病変に関する患者の全般評価、皮膚疾患に関する QOL の指標である Skindex29²²、皮膚病変に関する医師の全般評価²³を設定し、本剤の皮膚病変に対する有効性を多面的に評価することとした。また、倦怠感等の全身症状及び筋骨格系症状に対する有効性についても一定の検討が可能となるよう、SLE 患者については倦怠感、関節痛又は筋肉痛のいずれかの症状を有する患者を組み入れ、副次評価項目として、関節痛や筋肉痛等の評価に基づいて疾患活動性を評価する RAPID3、被験者による倦怠感 VAS、British Isles Lupus Assessment Group（以下、「BILAG²⁴」）

²² 感情、症状及び機能の 3 つの下位尺度に分類される 30 の質問項目について、被験者がそれぞれ 5 段階で回答することとされた。

²³ 皮膚病変の中央判定、皮膚病変に関する患者の全般評価及び Skindex29 の結果を時点毎に総合的に勘案して、CLASI 評価者とは独立した医師が 7 段階（著明改善、改善、やや改善、不変、やや悪化、悪化、著明悪化）で評価することとされた。

²⁴ SLE の臨床症状・臓器病変について 8 つのカテゴリー（一般全身症状、粘膜皮膚症状、神経系、筋骨格系、心血管系及び呼吸器系、消

の一般全身症状²⁵及び筋骨格系症状²⁶の2つの症状群コンポーネント、皮膚病変以外の症状に関する医師の全般評価²⁷も設定した。

有効性の評価時期については、本剤のSLEでの筋骨格系症状及びCLEを含む皮膚症状に対する効果の発現は投与開始後4～8週程度であり（Kuhn A et al. *J Am Acad Dermatol.* 65: e179-193, 2011、Willams HJ et al. *J Rheumatol.* 21: 1457-1462, 1994）、最大効果に達するのは投与8週後と報告されていること（Ochsendorf FR. *J Dtsch Dermatol Ges.* 8: 829-845, 2010）等を踏まえ、投与16週後を主要評価時点と設定した。

- 用法・用量：

本剤のエリテマトーデスに対する国際的な推奨用量として、1日平均投与量として6.5 mg/kg（理想体重）を超えない用量（以下、「6.5 mg/kg/日」（1日200～400 mg）が、網膜障害の発現リスクが低い投与量として確立していること（Marmor MF et al. *Ophthalmology.* 118: 415-422, 2011）から、国内臨床試験においても同用量を設定することとした。また、ヒドロキシクロロキン及びクロロキンは投与後の脂肪組織中濃度が低いことが報告されており（Wei Y et al. *Chirality.* 7: 598-604, 1995）、特に肥満患者では実体重当たりで投与された場合に過量投与となる可能性があること（Marmor MF et al. *Ophthalmology.* 118: 415-422, 2011）も考慮して、海外では理想体重に基づく投与量の設定が推奨されていることから、国内臨床試験においても理想体重に基づく以下の用法・用量を設定した。

理想体重46 kg未満の場合：ヒドロキシクロロキン1錠（200 mg）又はプラセボ1錠を朝食後に経口投与

理想体重46 kg以上62 kg未満の場合：ヒドロキシクロロキン1錠（200 mg）／2錠（400 mg）又はプラセボ1錠／2錠を隔日で朝食後に経口投与

理想体重62 kg以上の場合：ヒドロキシクロロキン2錠（400 mg）又はプラセボ2錠を朝食後に経口投与

理想体重の算出には、日本人に適する方法として開発された比較的簡易な計算法であり、ヒドロキシクロロキン投与量の計算法としてCLEに関する米国皮膚科学会誌掲載の治療アルゴリズム（Kuhn A et al. *J Am Acad Dermatol.* 65: e179-93, 2011）等でも推奨されている、ブローカ式桂変法（男性被験者：理想体重（kg）＝（身長〔cm〕－100）×0.9、女性被験者：理想体重（kg）＝（身長〔cm〕－100）×0.85）を採用した。

なお、海外での承認用法は食後投与であるが、SLEの治療において経口ステロイド剤が朝に服用されることが多いことから、服薬コンプライアンスの維持の観点から、国内臨床試験では治験薬の投与を朝食後と規定した。

さらに申請者は、CLE及びSLEに対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

国内臨床試験の主要評価項目である投与16週後のCLASI活動性スコアのベースラインからの変化量は表9のとおりであり、全体集団における本剤群のスコア減少量はプラセボ群よりも大きかった（＜提

化器系、眼症状、腎症）に分け、それぞれについてA～Eの5段階でスコア化する、SLEの疾患活動性の評価指標。

²⁵ 発熱、5%を超える意図しない体重減少、リンパ節腫脹／脾腫、食欲不振の4項目についてそれぞれ4段階（改善、不変、増悪、新規）で評価した上で、これらの評価に基づきA～Eの5段階でスコア化することとされた。

²⁶ 重度の筋炎、軽度の筋炎、重度の関節炎、中等度の関節炎／腱炎／腱鞘炎、軽度の関節炎／関節痛／筋肉痛の5項目についてそれぞれ4段階（改善、不変、増悪、新規）で評価した上で、これらの評価に基づきA～Eの5段階でスコア化することとされた。

²⁷ RAPID3、倦怠感VAS及びBILAGの結果を時点毎に総合的に勘案して、医師が7段階（著明改善、改善、やや改善、不変、やや悪化、悪化、著明悪化）で評価することとされた。

出された資料の概略の項参照)。また、皮膚症状に関する副次的評価項目の結果は表 9 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められた。なお、CLE 及び SLE の部分集団の結果に大きな相違は認められなかった。

表 9 国内臨床試験における投与 16 週後の皮膚症状に関する有効性評価項目 (FAS、LOCF)

	全体集団		SLE		CLE	
	本剤群 (72 例)	プラセボ群 (24 例)	本剤群 (42 例)	プラセボ群 (12 例)	本剤群 (30 例)	プラセボ群 (12 例)
CLASI 活動性スコア ^{a)}	-4.6 ± 6.4	-3.2 ± 4.5	-6.0 ± 7.3	-3.2 ± 5.4	-2.7 ± 4.3	-3.3 ± 3.7
皮膚病変の中央判定 ^{b)}	59.4 (41/69)	30.4 (7/23)	56.4 (22/39)	27.3 (3/11)	63.3 (19/30)	33.3 (4/12)
皮膚病変に関する患者の Global assessment ^{b)}	21.4 (15/70)	13.0 (3/23)	22.5 (9/40)	9.1 (1/11)	20.0 (6/30)	16.7 (2/12)
皮膚病変に関わる Skindex29 Total score ^{a)}	-7.43 ± 14.44 (70)	-4.30 ± 13.80 (23)	-10.65 ± 14.05 (40)	-0.54 ± 17.96 (11)	-3.13 ± 14.05 (30)	-7.74 ± 7.79 (12)
皮膚病変に関する医師の Global assessment ^{b)}	51.4 (36/70)	8.7 (2/23)	50.0 (20/40)	18.2 (2/11)	53.3 (16/30)	0 (0/12)

平均値 ± 標準偏差 (例数) 又は% (例数)

a) ベースラインからの変化量

b) 「改善」以上 (「著明改善」又は「改善」) の被験者の割合

SLE 患者の倦怠感等の全身症状及び筋骨格系症状に関する各有効性評価項目の結果は表 10 のとおりであった。評価例数は限られ、特にプラセボ群の例数はいずれの評価項目においても 10 例程度以下であること等から、評価に限界があるものの、おおむね本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められ、これまでに得られている知見と矛盾する傾向は示唆されなかった。

表 10 国内臨床試験における投与 16 週後の一般全身症状及び筋骨格系症状に関する有効性評価項目 (FAS、LOCF)

	本剤群	プラセボ群
RAPID3 合計スコア ^{a)}	-1.67 ± 3.94 (42)	0.18 ± 4.51 (12)
倦怠感 VAS ^{b)}	-1.11 ± 2.48 (42)	-0.71 ± 3.14 (12)
BILAG 筋骨格系症状 ^{b)}	1 段階以上改善した被験者の割合	42.1 (16/38)
	2 段階以上改善した被験者の割合	5.3 (2/38)
BILAG 一般全身症状 ^{b)}	1 段階以上改善した被験者の割合	57.1 (4/7)
	2 段階以上改善した被験者の割合	14.3 (1/7)
皮膚病変以外の症状に関する医師の Global assessment ^{c)}	47.4 (18/38)	36.4 (4/11)

平均値 ± 標準偏差 (例数) 又は% (例数)

a) ベースラインからの変化量

b) ベースライン時のカテゴリーが A~C (A=9、B=3、C=1、D=0、E=0) であった SLE 合併被験者集団

c) 「改善」以上 (「著明改善」又は「改善」) の被験者の割合

機構は、国内臨床試験において、皮膚症状に関する評価項目のいずれにおいても、本剤群の改善効果がプラセボ群を上回る傾向が認められることから、本剤の CLE 及び SLE の皮膚症状に対する有効性は示唆されていると考える。また、国内臨床試験における SLE 患者の倦怠感等の全身症状及び筋骨格系症状に対する本剤の有効性評価には限界はあるものの、公表文献や海外における豊富な使用経験に基づき、皮膚症状と同様にこれらの症状に対する有効性についても国際的にコンセンサスが得られていること、国内臨床試験において主要評価項目である皮膚症状の改善効果に関しては海外における知見と矛盾しない成績が得られていること、さらに日本人と外国人におけるヒドロキシクロロキンの薬物動態は類似していること (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照) 等も踏まえれば、日本人の CLE 及び SLE 患者においても海外の患者と同様に有効性が期待できると評価することは可能と考える。

なお、本剤の有効性に関する機構の判断については、専門協議で議論することとしたい。

(2) 安全性について

申請者は、本剤投与時の安全性について、国内臨床試験（EFC12368 試験）（投与 55 週まで）及び海外製造販売後安全性情報（2007 年 5 月 1 日～2013 年 4 月 30 日、当該期間におけるヒドロキシクロロキンの販売総計は ██████錠、██████ kg 相当であり、WHO の 1 日規定量より 1 日の平均投与量を 516 mg と仮定すると総計 █████ 万人年）に基づき、以下のように説明している。

国内臨床試験及び海外製造販売後安全性情報における主な有害事象（器官別大分類<SOC>）は表 11 のとおりであった。

表 11 国内臨床試験及び海外製造販売後安全性情報における主な有害事象（器官別大分類<SOC>、安全性解析対象集団）

国内試験 ^{a)} （投与 55 週まで）			海外製造販売後安全性情報	
発現率（%）			医療従事者、消費者等からの副作用報告件数	
器官別大分類	有害事象	副作用	器官別大分類	合計
胃腸障害	38.8	13.6	皮膚及び皮下組織障害	1025
皮膚及び皮下組織障害	46.6	11.7	一般・全身障害及び投与部位の状態	622
感染症及び寄生虫症	68.9	9.7	眼障害	548
神経系障害	18.4	6.8	胃腸障害	508
眼障害	16.5	3.9	神経系障害	385

a) 本剤群及びプラセボ→本剤群の合算（103 例）。

国内臨床試験及び海外製造販売後安全性情報のいずれにおいても、胃腸障害（下痢、嘔吐等）、皮膚及び皮下組織障害、神経系障害（浮動性めまい、頭痛等）、眼障害の発現が多かった。国内試験では感染症及び寄生虫症に分類される有害事象が多く認められたが、主な事象は鼻咽頭炎 36.9% (38/103 例) であり、副作用と判断された鼻咽頭炎は認められなかった。国内臨床試験において認められた感染症及び寄生虫症に分類される主な副作用は、蜂巣炎 2.9% (3/103 例)、爪囲炎 1.9% (2/103 例)、限局性感染 1.9% (2/103 例) であり、類似の副作用が海外製造販売後安全性情報でも報告された。また、国内試験において認められた重篤な副作用は、薬疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、蜂巣炎、肝機能異常各 1 例であり、類似の副作用が海外製造販売後安全性情報でも報告された。

以上より、国内臨床試験における有害事象の発現状況は海外製造販売後安全性情報と同様であると考えられた。

機構は、国内臨床試験成績、海外製造販売後安全性情報、ヒドロキシクロロキンの薬理作用等を踏まえ、特に以下に示す事象について重点的に検討を行った。

1) 眼障害

申請者は、本剤投与時の網膜障害を含む眼障害の発現リスクについて、以下のように説明している。

本剤を含む 4-アミノキノリン化合物は網膜毒性を示すことが知られている（「3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要」の項参照）。

国内臨床試験では、各来院時にアムスラーグリッド検査、16 週毎に眼科医による眼科学的検査を実施することとし、眼科医の判断を参考に治験期間中に発現したすべての眼科的症状及び所見を有害事象として集計した。国内臨床試験の二重盲検期（投与 16 週まで）において、眼障害に関連する有害事象は、本剤群で 6.5% (5/77 例、結膜炎、白内障、霰粒腫、角膜炎、麦粒腫各 1 例)、プラセボ群で 3.8% (1/26 例、霰粒腫) に認められ、いずれも軽度で治験薬との因果関係は否定された。投与 55 週までの全期間に

において、眼障害に関連する有害事象は、本剤群 18.2% (14/77 例、白内障 2 例、眼乾燥、結膜炎、角膜炎/麦粒腫、眼乾燥/角膜炎/アレルギー性結膜炎、麦粒腫/結膜炎、一過性黒内障/眼乾燥、霰粒腫、網脈絡膜萎縮、結膜出血、眼充血、硝子体浮遊物、視野検査異常各 1 例)、プラセボ→本剤群 15.4% (4/26 例、角膜びらん、霰粒腫、羞明/角膜びらん、視力低下各 1 例) に認められた。本剤群の眼乾燥、結膜炎、網脈絡膜萎縮、硝子体浮遊物 (各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも軽度で本剤投与は継続され、網脈絡膜萎縮以外は回復が確認された。網脈絡膜萎縮は、投与 32 週の眼科検査で右眼周辺部に認められたが、本剤は継続投与され、投与 52 週まで事象の悪化や視機能への影響は認められなかった。当該事象は、SLE による眼合併症による可能性が高いと判断された。投与 55 週までに認められた因果関係が否定された眼障害に関連する有害事象についても、いずれも軽度で白内障 2 例及び眼乾燥 1 例以外は回復が確認され、いずれの被験者も本剤投与は継続された。

本剤投与時の網膜障害の発現リスクについて、公表文献及び成書における網膜障害の発現率は、網膜障害の発現のリスク因子とされている 6.5 mg/kg/日を超える用量が投与された症例が含まれる報告もあわせて、0.08~1.91%と報告されている (ハリソン内科学第 4 版 [原著第 18 版] .2013、Kuhn A et al. *J Am Acad Dermatol.* 65: e179-193, 2011、Tehrani R et al. *Semin Ophthalmol.* 23: 201-209, 2008、Wolfe F et al. *Arthritis Care Res.* 62: 775-784, 2010、Marmor MF et al. *Ophthalmology* 118: 415-422, 2011、Ochsendorf FR. *J Dtsch Dermatol Ges.* 8: 829-845, 2010、Levy GD et al. *Arthritis Rheum.* 40: 1482-1486, 1997)。また、本剤が投与された 1207 例において、6.5 mg/kg/日以下の用量では網膜障害の発現は認められず、網膜障害の発現率と人種との関連は認められなかったこと (Levy GD et al. *Arthritis Rheum.* 40: 1482-1486, 1997)、6.5 mg/kg/日以下の用量での投与により網膜障害が認められた症例は、投与開始から 6 年以上経過した症例であったこと (Tehrani R et al. *Semin Ophthalmol.* 23: 201-209, 2008) 等が報告されている。

海外製造販売後安全性情報において、眼障害 (SOC) は、医療従事者等から 394 件 (重篤 271 件、非重篤 123 件) が報告され、主な事象は黄斑症 (黄斑変性を含む) (重篤 75 件、非重篤 5 件)、視力低下 (重篤 38 件、非重篤 8 件)、網膜症 (重篤 37 件、非重篤 1 件) 等であった。消費者からは 154 件 (重篤 29 件、非重篤 125 件) が報告され、主な事象は霧視 (非重篤 29 件)、視力障害 (重篤 4 件、非重篤 22 件) 等であった。IMS データに基づく当該期間での総計 (■ 万人年) を考慮すると、重篤な網膜症の報告率は 10 万人年当たり 2.3 例、重篤な黄斑症の報告率は 10 万人年当たり 4.7 例と推定されることから、海外製造販売後安全性情報における眼障害の発現状況は、公表文献及び成書における発現率を超えるものではないと考える。

以上より、本剤を 1 日平均投与量として 6.5 mg/kg (理想体重) を超えない用量で投与する場合には網膜障害を含む眼障害が発現する可能性は低く、投与期間が 5 年間を超える長期間投与の場合に発現すると想定される。また、網膜障害を含む眼障害は、一般に発現初期では可逆的であるが、進行すると遷延化するおそれがあることも踏まえ、眼障害に対する安全対策として、以下の対応を予定している。

- 本剤の投与は、エリテマトーデス治療の知識と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、また、網膜症等の重篤な眼障害に対応できる眼科医と連携のもと使用する旨を、添付文書の警告欄において注意喚起する。
- 網膜症又は黄斑症の患者又はそれらの既往歴のある患者に対する本剤の投与は禁忌とする。
- 網膜障害については早期把握が重要であることから、本剤の投与に当たっては、事前に両眼の視力、中心視野、色覚等を眼科学的検査 (視力検査、細隙灯顕微鏡検査、眼圧検査、眼底検査、視野テスト、色覚検査) により慎重に観察し、長期投与する場合には、年間 1 回以上はこれらの眼科学的検査を実

施する旨を添付文書等で注意喚起する。また、本剤投与時の網膜障害の発現のリスク因子として、投与期間5年間超、累積投与量1000g超²⁸、1日平均投与量400mg超（低身長者では6.5mg/kg<理想体重>超）、高齢者、腎機能障害又は肝機能障害、網膜疾患又は黄斑症等が報告されている（Kuhn A et al. *J Am Acad Dermatol.* 65: e179-193, 2011、Tehrani R et al. *Semin Ophthalmol.* 23: 201-209, 2008、Wolfe F et al. *Arthritis Care Res.* 62: 775-784, 2010、Marmor MF et al. *Ophthalmology* 118: 415-422, 2011）。したがって、網膜障害の発現リスクは用量及び投与期間に依存して増大する可能性があること、及び1日投与量が6.5mg/kg（理想体重）超、累積投与量200g超²⁹、腎不全患者、高齢者、視力障害等のリスク因子を有する患者に投与する場合には、より頻回に眼科学的検査を実施する旨を添付文書等で注意喚起する。

- 視力低下、色覚異常等の視覚障害があらわれる可能性があることから、これらの事象が認められた場合は投与を中止すること、また、網膜の変化や視覚障害は投与中止後も進行する可能性があることから、投与中止後も注意深く観察する旨を添付文書等で注意喚起する。
- 視力調節障害に起因する霧視があらわれる可能性があることから、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には注意させる旨を添付文書等で注意喚起する。

以上の医療従事者に対する注意喚起に加え、患者に対しても、網膜障害を含む眼障害の発現リスクを理解の上、投与量を遵守すること、定期的に眼科学的検査を受けること等を資材で注意喚起する予定である。さらに、製造販売後調査においても、本剤投与時の眼障害の発現リスクについて引き続き検討する予定である。

機構は、本剤投与時の網膜障害を含む眼障害の発現リスクについて、以下のように考える。

本剤を1日平均投与量として6.5mg/kg（理想体重）を超えない用量で用いることにより、網膜障害の発現リスクは小さくなることが報告されており（Levy GD et al. *Arthritis Rheum.* 40: 1482-1486, 1997）、当該用量がエリテマトーデス患者に対する国際的な推奨用量として確立している（Marmor MF, et al. *Ophthalmology.* 118: 415-422, 2011）。また、国内試験における評価期間は1年間のため、眼障害の評価は限定的であるものの、詳細な眼科学的検査を含む検討の結果、本剤投与との関連が疑われる眼障害は認められていないこと、また、ヒドロキシクロロキンによる眼障害の発現率と人種との関連は報告されていないことも踏まえると、本邦での製造販売後においても、海外と同様の適切な安全対策下で使用される場合には、眼障害の発現を管理することは可能と考える。具体的な安全対策については、申請者の説明のとおり、エリテマトーデスの治療の知識と経験を持つ医師が、眼科医と連携して使用すること、初期の眼症状の早期把握のための定期的な眼科学的検査を実施すること等の対策を講じ、当該対策が遵守されるよう、医療関係者及び患者に対する注意喚起を徹底することが重要と考える。また、製造販売後調査において、長期使用時における眼障害の発現状況について検討し、安全対策の充足性について検討する必要があると考える。

2) 眼障害以外の本剤投与時に発現する可能性のある有害事象

申請者は、眼障害以外に、本剤投与時に発現する可能性のある有害事象として、皮膚及び皮下組織障害、骨髄抑制、ミオパチー及びニューロミオパチー、心筋症、意識消失を含む重度の低血糖症が挙げられると

²⁸ 本剤を1日400mg使用した場合、累積投与量が1000gに達する期間は約7年と推定される。

²⁹ 本剤を1日400mg使用した場合、累積投与量が200gに達する期間は約1.4年と推定される。

説明しており、本剤投与時の発現リスク等について、主に本剤の海外製造販売後安全性情報等に基づき、以下のように説明している。

① 皮膚及び皮下組織障害

申請者は、本剤投与時の皮膚及び皮下組織障害の発現リスクについて、以下のように説明している。

皮膚障害は本剤投与による副作用の一つとして知られている (Ruiz-Irastorza G et al. *Ann Rheum Dis.* 69: 20-28, 2010)。国内臨床試験の二重盲検期 (投与開始後 16 週まで) において、皮膚及び皮下組織障害は、本剤群 29.9% (23/77 例)、プラセボ群 11.5% (3/26 例) に認められ、主な事象は蕁麻疹 (本剤群 5.2% < 4/77 例 >)、薬疹 (本剤群 3.9% < 3/77 例 >)、中毒性皮疹 (本剤群 3.9% < 3/77 例 >) 等であった。投与 55 週までの全期間における皮膚及び皮下組織障害は、本剤群 49.4% (38/77 例)、プラセボ→本剤群 38.5% (10/26 例) に認められ、主な事象は接触性皮膚炎 (本剤群 6.5% < 5/77 例 >、プラセボ→本剤群 3.8% < 1/26 例 >)、蕁麻疹 (本剤群 6.5% < 5/77 例 >、プラセボ→本剤群 3.8% < 1/26 例 >) 等であった。さらに、本試験においては、薬物過敏反応に関わる重篤な皮膚及び皮下組織障害として本剤群で薬疹 1 例、プラセボ→本剤群でスティーブンス・ジョンソン症候群 1 例が認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。皮膚及び皮下組織障害の発現時期については、国内試験の二重盲検期において、本剤群で皮膚及び皮下組織障害が認められた 23 例のうち、約半数は投与 28 日目までに発現した (投与 1~14 日目 6 例、投与 15~28 日目 8 例)。

また、海外製造販売後安全性情報において、医療従事者及び消費者から報告された重度の皮膚障害を発現した症例は 49 例 53 件であった。内訳は多形紅斑 25 例、スティーブンス・ジョンソン症候群 18 例及び中毒性表皮壊死融解症 10 例であった。重度の皮膚障害の発現時期については、ほとんどの事象が本剤投与開始後 1 ヶ月以内に発現しており、国内臨床試験及びヒドロキシクロロキンの薬剤過敏反応の好発時期に関する公表文献 (Sidoroff A et al. *Br J Dermatol.* 157: 989-996, 2007) と同様の傾向が認められた。

以上より、本剤投与時にはスティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症等を含む重篤な皮膚障害が発現するおそれがある旨を添付文書において注意喚起し、好発時期は投与初期と想定されることも、医療従事者向け資材で併せて注意喚起する予定である。患者に対しては、通常と異なる皮膚症状が発現した場合には主治医に相談するよう、患者向け資材で注意喚起する予定である。なお、海外製造販売後安全性情報において、乾癬に関連する自発報告 55 例のうち 11 例で乾癬の既往歴があること、抗マラリア薬による乾癬の増悪に関する公表文献及び成書 (Herman SM et al. *American Journal of Clinical Dermatology.* 7: 249-257, 2006、Bielsky T et al. *Dermatologica.* 129: 339-348, 1964、Wolf R et al. *Int J Dermatol.* 36: 704-707, 1997、Wolf R et al. *Adv Exp Med Biol.* 455: 221-225, 1999、Wolf R et al. *Int J Dermatol.* 36: 10-13, 1997) を踏まえ、乾癬を合併する患者に対する本剤の投与は添付文書において慎重投与に設定する予定である。

② 骨髄抑制

ヒドロキシクロロキン及びクロロキンの反復投与毒性試験において、白血球数等に対する影響が認められている (「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要」の項参照)。

国内臨床試験 (投与 55 週まで) において、骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象は認められなかった。また、二重盲検期終了時点 (投与 16 週) において、血小板数、白血球数、赤血球数のベースラインからの変化量は、本剤群とプラセボ群で同程度であった。

海外製造販売後安全性情報において、骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象として、医療従事者等から報告された主な事象は好中球減少症（重篤 12 件、非重篤 4 件）、血小板減少症（重篤 10 件、非重篤 2 件）、貧血（重篤 6 件、非重篤 4 件）、汎血球減少症（重篤 10 件）等であり、消費者から報告された主な事象は貧血（重篤 2 件）、血小板数減少（重篤 1 件、非重篤 1 件）、白血球数減少（重篤 1 件、非重篤 1 件）等であった。また、公表文献においても、ヒドロキシクロロキン及びクロロキンの臨床使用により骨髄抑制が発現する可能性があることが報告されている（Arcangelo VP, Peterson AM. *Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach*. 2nd Edition. 430-452, 2006）。

以上より、国内臨床試験では骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象は認められておらず、臨床検査値についても臨床使用上問題となる変動は認められていないと考えるものの、海外製造販売後安全性情報における報告等を踏まえ、長期投与する場合には定期的に血球検査を行い、骨髄抑制に関連すると考えられる有害事象が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行う旨を添付文書等で注意喚起する予定である。

③ ミオパチー及びニューロミオパチー、心筋症

クロロキンを用いた *in vivo* 試験において、筋線維に対する影響が認められている（「3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要」の項参照）。

国内臨床試験（投与 55 週まで）において、ミオパチー及びニューロミオパチー、心筋症及びその合併症である心不全は認められなかった。

海外製造販売後安全性情報において、医療従事者等からミオパチー 20 件（重篤 15 件、非重篤 5 件）、ニューロミオパチー 1 件（重篤）が報告された。心臓障害については、医療従事者等から心筋症（重篤 16 件、非重篤 1 件）、心不全（重篤 8 件）等が報告された。また、公表文献においては、ヒドロキシクロロキン及びクロロキン投与による筋肉毒性は、発生部位により神経筋障害、心筋障害等を引き起こすことがあり、SLE の原疾患との鑑別が困難な場合もあるものの、抗マラリア薬との因果関係が否定できないと考えられる筋障害の発現例がある旨が報告されている（Tonnesmann E et al. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 35: 434-442, 2013, Casado E et al. *Ann Rheum Dis*. 65: 385-390, 2006）。

以上より、国内臨床試験ではミオパチー及びニューロミオパチー、並びに心筋症及びその合併症である心不全等の心臓障害は認められていないものの、海外製造販売後安全性情報における報告、及び初期のミオパチー及びニューロミオパチーに関連する感覚障害は、SLE の原疾患による筋障害と鑑別が難しく、見逃される可能性も指摘されていること（Casado E et al. *Ann Rheum Dis*. 65: 385-390, 2006）を踏まえ、定期的に骨格筋検査、腱反射検査を行い、脱力が発現した場合には投与を中止すること、また、心筋症についても、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旨を添付文書等で注意喚起する予定である。

④ 意識消失を含む重度の低血糖症

非臨床において、ヒドロキシクロロキンは、インスリン分解を非競合的に阻害することにより、インスリン誘発性血糖低下作用を増強することが認められている（「3. 非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要」の項参照）。

国内臨床試験（投与 55 週まで）において、低血糖症は認められなかった。

海外製造販売後安全性情報において、医療従事者等から低血糖症 6 件（すべて重篤）、低血糖性意識消

失1件（重篤）報告された。

なお、非臨床薬理試験（4.3-34）において、血糖低下作用が認められた最小用量である120 mg/kg/日投与群における投与2時間後の全血中ヒドロキシクロロキン濃度の推定値（4198.5 ng/mL）は、日本人患者に対してヒドロキシクロロキン（400 mg/日）を16週間以上反復経口投与したときのC_{max}（850 ng/mL）の約4.9倍と推定された。

以上より、国内臨床試験では低血糖症は認められず、海外製造販売後安全性情報における発現頻度も少ないものの、ヒドロキシクロロキン投与により重度の低血糖及びこれに伴う意識消失があらわれるおそれがあることから、患者に対し低血糖のリスク、低血糖の臨床徴候・症状について十分に説明するとともに、本剤投与中に低血糖症状が認められた場合には、血糖値を確認し投与継続の可否を慎重に判断する旨を添付文書等で注意喚起する予定である。また、糖尿病治療薬の併用の有無によらず、本剤投与により重度の低血糖を発現した症例が報告されているが、併用により血糖低下作用が強く発現する可能性があることから、必要に応じてインスリン又は糖尿病治療薬の投与量の減量を考慮する旨も併せて添付文書等で注意喚起する予定である。

以上の各事象については、添付文書、資材等における注意喚起に加え、製造販売後調査においても引き続き情報収集する予定である。

機構は、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症等を含む重篤な皮膚障害が本剤投与時に散見されていることについて、エリテマトーデス自体が中毒性表皮壊死融解症等を含む重篤な皮膚障害を発現しやすい傾向があることから、原疾患がその発現に影響を及ぼしている可能性もあるものの、国内臨床試験において、プラセボ群と比較して本剤群で皮膚及び皮下組織障害の発現率が高い傾向が認められ、本剤投与時のみに重篤又は中止に至った皮膚障害が発現していることを踏まえると、本剤投与により重篤な皮膚障害の発現リスクが増大する可能性が懸念されることから、十分に留意する必要があると考える。特に国内臨床試験においては皮膚障害に係る有害事象が多く認められていることから、製造販売後調査において、本邦での使用実態下における皮膚及び皮下組織障害の発現状況について引き続き慎重に検討する必要があると考える。

皮膚障害も含め、骨髄抑制、ミオパチー、ニューロミオパチー、心筋症、意識消失を含む重度の低血糖症の有害事象について予定されている安全対策についてはおおむね妥当なものと考えているが、本剤投与により想定される副作用は、発現は稀ではあるものの重篤な転帰に至るおそれのある事象があることから、安全対策が的確に実行されるよう、医療関係者及び患者に対し注意喚起を継続していくことが重要であり、また、本邦における本剤のCLE及びSLE患者に対する使用経験は限られることから、本邦の使用実態下で実施される製造販売後調査等より得られる情報を踏まえ、安全対策の充足性について更に検討する必要があると考える。

以上の本剤の安全性に係る機構の判断及び製造販売後の安全対策については、専門協議において更に議論することとしたい。

(3) 用法・用量について

申請者は、用法・用量について、以下のように説明している。

「(1) 有効性について」の項に記載のとおり、網膜障害の発現リスクが低い投与量として1日平均投与

量として 6.5 mg/kg（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ことから、国内臨床試験においても理想体重当たり 6.5 mg/kg/日を超えない用量を設定した。国内臨床試験において、日本人 CLE 及び SLE 患者に対する皮膚症状、倦怠感等の全身症状及び筋骨格系症状に対する有効性が確認され、安全性についても、本剤で最も懸念される網膜症等の眼障害は認められず、おおむね良好な忍容性が確認された。また、国内臨床試験において、本剤 200～400 mg/日を投与したときの血漿中ヒドロキシクロロキン濃度は理想体重によらず同程度であり、当該試験から得られた血漿中ヒドロキシクロロキン濃度データを用いて実施された母集団薬物動態解析においても、海外の推奨用量である本剤 200～400 mg/日を投与したときの日本人における暴露は外国人と類似していると考えられた（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。以上より、日本人 CLE 及び SLE 患者に対しても海外の推奨用量を適用可能と判断した。

また、国内臨床試験には小児患者は組み入れていないが、CLE 及び SLE は小児においても発症し、皮膚症状、倦怠感等の全身症状及び筋骨格系症状等、おおむね成人と同様の症状を呈するとされている。海外においては、本剤 200 mg 錠にて対応可能な理想体重の下限値を規定した上で、小児に対しても、成人と同様に理想体重として 6.5 mg/kg/日を超えない用量が適用され、小児特有の問題はなく長年臨床使用されている。したがって、本邦においても小児への投与を考慮し、国内臨床試験における用法・用量に理想体重の下限値（31 kg）を付記し、申請用法・用量を以下のとおり設定することが適切と考えた。なお、ヒト乳児は 4-アミノキノリン化合物の毒性に対して極めて感受性が高いことが報告されているため（Smith ER et al. *J Emerg Med.* 28: 437-443, 2005）、海外において 6 歳未満の患者への本剤の使用は禁忌とされており、本邦においても同様に規定する予定である。

[用法・用量]

通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として 200～400 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理想体重に基づき下記の用量を経口投与する。

1. 理想体重が 31 kg 以上 46 kg 未満の場合

ヒドロキシクロロキン硫酸塩として、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

ヒドロキシクロロキン硫酸塩として、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

ヒドロキシクロロキン硫酸塩として、1 日 1 回 2 錠（400 mg）を経口投与する。

[ブローカ式桂変法による理想体重の算出方法]

男性患者の理想体重（kg）＝（身長（cm）－100）×0.9

女性患者の理想体重（kg）＝（身長（cm）－100）×0.85

機構は、有効性及び安全性に関する検討結果を踏まえ、日本人 CLE 及び SLE 患者における本剤の用法・用量を、小児も含め 6.5 mg/kg/日を超えない用量（200～400 mg/日）と設定することは可能と考える。なお、ヒドロキシクロロキンは投与後の脂肪組織中濃度が低いことが報告されており、特に肥満患者では

実体重当たりで投与された場合に過量投与となるおそれがあることから、理想体重に基づき本剤の用量が設定されている。当該設定根拠が医療現場において正しく理解されることにより、用法・用量が遵守されると考えられることから、承認事項である用法・用量において理想体重に基づく用量を明記することは重要と考える。一方、ブローカ式桂変法では身長のみに基づき理想体重が算出されること、実体重に基づいて本剤の投与量が判断される過誤が生じる可能性を回避するため、身長別の用量についても併せて情報提供することが適切と考える。

また、理想体重が46 kg以上62 kg未満の患者では、本剤200 mg/日と400 mg/日が1日おきに交互に投与されることから、当該患者における投与過誤防止のための対策が重要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論することとしたい。

(4) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果について、有効性及び安全性に関する検討結果を踏まえ、申請のとおり「皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス」と設定することは可能と考える。ただし、適正使用を推進する上では、成書及び診療ガイドラインに記載されている本剤の臨床的位置付け（＜提出された資料の概略＞の項参照）が明らかになるよう、併せて以下の内容の注意喚起を行うことが適切と考える。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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。
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。

(5) 製造販売後調査等について

申請者は、「(2) 安全性について」の項における議論のとおり、本剤投与時に副作用として発現する可能性のある、眼障害（網膜症及び黄斑症を含む）、重度の皮膚障害（多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症を含む水疱性皮疹）、骨髄抑制、ミオパチー及びニューロミオパチー、心臓障害、意識消失を含む重度の低血糖症等の有害事象の発現状況も含め、使用実態下における安全性及び有効性について情報収集が可能な、目標例数300例（安全性解析対象例数として）、観察期間1年の製造販売後調査の実施を予定している。

機構は、本剤の重要な有害事象である網膜障害を含む眼障害については、本剤の用量及び累積投与量と関連して発現リスクが増大することが知られていること（「(2) 安全性について」の項参照）等を踏まえると、眼障害については長期投与時の発現状況の検討が可能となるようにより長期間の観察期間を設定した調査を別途実施する必要があると考える。また、製造販売後調査において、国内臨床試験には組み入れられていない小児における本剤の安全性及び有効性等についても検討する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提

出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（視野テストにおいて規定外の検査機器を使用）

治験依頼者

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（視野テストにおいて規定外の検査機器を使用）に関し、モニタリングで適切な時期に把握していなかった

IV. 総合評価

提出された資料から、CLE 及び SLE に対する本剤の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は CLE 及び SLE に対して新たな薬物治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。安全性については、本剤投与時には投与期間及び累積投与量に依存して眼障害が発現する可能性があることから、適切な安全対策を講じる必要があり、臨床試験における評価期間は限定的であることから、製造販売後調査において、長期投与時の眼障害の発現状況についても検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 5 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名]	プラケニル錠 200 mg
[一 般 名]	ヒドロキシクロロキン硫酸塩
[申 請 者 名]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 8 月 8 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性及び効能・効果について

「プラケニル錠 200 mg」（以下、「本剤」）の有効性及び効能・効果について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 用法・用量について

本剤の用法・用量について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、本剤の用法・用量を以下のとおり整備するとともに、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。また、機構は、本剤の用法・用量について、理想体重が 46 kg 以上 62 kg 未満の患者では、本剤 200 mg/日と 400 mg/日が 1 日おきに交互に投与されることから、医療従事者向け資材及び患者向け資材における情報提供に加え、薬剤師による本剤交付時にも当該患者に対し用法・用量に関する注意喚起が徹底される必要があると考える（「(3) 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について」の項参照）。

[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。
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。

$$\text{女性患者の理想体重 (kg)} = (\text{身長 (cm)} - 100) \times 0.85$$

$$\text{男性患者の理想体重 (kg)} = (\text{身長 (cm)} - 100) \times 0.9$$

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・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。

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・用量を遵守すること。

(3) 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、審査報告（1）に記載した本剤の安全性に関する機構の判断は支持され、専門委員からも、以下のような意見が出された。

- 本剤投与時に発現する可能性のある網膜障害は、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、進行すると視力障害等の機能的な異常も発現することを踏まえると、構造的な異常をより早期に検出するために、眼科検査として光干渉断層計（OCT）検査を実施すべきである。
- ヒドロキシクロロキン使用による網膜障害について、障害される部位等に人種差が存在し、アジア系では黄斑辺縁部に病変が認められることが多いとの報告（Melles RB et al. *Ophthalmology* 122: 110-116, 2015）を踏まえ、黄斑辺縁部の病変を適切に早期把握できるよう、情報提供する必要がある。
- 長期投与時の眼障害の発現状況の検討が可能となるよう、5年程度の観察期間を設定した調査を実施する必要がある。

機構は、審査報告(1)の「II.4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (5) 製造販売後調査等について」の項における検討、専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表12に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表13に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表12 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 眼障害(網膜症及び黄斑症を含む) 骨髄抑制 ミオパチー及びニューロミオパチー、心筋症 重度の皮膚障害(多形紅斑、ステイブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症を含む水疱性皮疹) 意識消失を含む重度の低血糖症 	<ul style="list-style-type: none"> 催奇形性・胎児毒性 	<ul style="list-style-type: none"> なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性(皮膚エリテマトーデス/全身性エリテマトーデス) 		

表13 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 医療関係者向け資材(使用の手引き)の作成及び配布 薬剤師向け資材(調剤及び服薬指導用)の作成及び配布 患者向け資材(服薬指導箋、患者説明用冊子)の作成及び配布 眼科医に対する眼科検査等の情報提供

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表14のとおり、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に、眼障害(網膜症及び黄斑症を含む)を重点調査項目とし、目標例数を1000例とする使用成績調査を実施すること、観察期間は実施可能性も考慮し最低3年間とするが、調査期間(6年間)内で延長可能な場合には観察期間を適宜延長することにより、可能な限り長期投与時の眼障害の発現状況を検討すること、観察期間の最初の1年間については、眼障害(網膜症及び黄斑症を含む)に加え、骨髄抑制、ミオパチー及びニューロミオパチー、心筋症、重度の皮膚障害(多形紅斑、ステイブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症を含む水疱性皮疹)、意識消失を含む重度の低血糖症も重点調査項目に設定した上で、使用実態下での安全性を検討すること等を説明した。

表 14 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	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
観察期間	3年（最長6年）
予定症例数	1000例（安全性解析対象症例）
重点調査項目	眼障害（網膜症及び黄斑症を含む）、骨髄抑制、ミオパチー及びニューロミオパチー、心筋症、重度の皮膚障害（多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症を含む水疱性皮疹）、意識消失を含む重度の低血糖症
主な調査項目	患者背景（年齢、性別、身長、体重、既往歴・合併症等） 本剤の投与状況 前治療歴 併用薬剤・併用療法 有害事象 有効性評価

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも毒薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス

[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。

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。

$$\text{女性患者の理想体重 (kg)} = (\text{身長 (cm)} - 100) \times 0.85$$

$$\text{男性患者の理想体重 (kg)} = (\text{身長 (cm)} - 100) \times 0.9$$

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。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。