

免疫調整剤

薬価基準収載

ヒドロキシクロロキン 硫酸塩錠200mg「サワイ」

毒薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

● 適正使用のお願い ●

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識とエリテマトーデスの治療経験をもつ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。
- 1.2 本剤の投与により、網膜症等の重篤な眼障害が発現することがある。網膜障害に関するリスクは用量に依存して大きくなり、また長期に服用される場合にも網膜障害発現の可能性が高くなる。このため、本剤の投与に際しては、網膜障害に対して十分に対応できる眼科医と連携のもとに使用し、本剤投与開始時並びに本剤投与中は定期的に眼科検査を実施すること。[2.2、7.1、7.2、8.1、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 網膜症(ただし、SLE 網膜症を除く)あるいは黄斑症の患者又はそれらの既往歴のある患者[副作用として網膜症、黄斑症、黄斑変性が報告されており、このような患者に投与するとこれらの症状が増悪することがある。][1.2、9.1.6、11.1.1参照]
- 2.3 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児[9.7.1、13.1、14.1.2参照]

はじめに

ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠200mg「サワイ」(以下、本剤)は、「皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス」の効能又は効果で承認されています。

本冊子は、本剤を適正に使用していただくために、患者への説明、発現する可能性のある副作用とその対策について記載しています。本剤の投与にあたりましては、最新の電子添文及び本冊子の記載事項についてご留意いただき、適正にご使用くださいますようお願いいたします。

目次

はじめに	1
海外でのヒドロキシクロロキンの位置付け	2
本剤の投与を開始する前に	3
1. 警告	3
2. 効能又は効果	3
3. 効能又は効果に関連する注意	3
4. 用法及び用量	3
5. 用法及び用量に関連する注意	4
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	4
7. 患者への説明	5
注意を要する副作用	6
1. 眼障害(網膜症、黄斑症、黄斑変性)	6
2. 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、紅皮症、 薬剤性過敏症症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、急性熱性好中球性皮膚症	7
3. 骨髄抑制(血小板減少症、無顆粒球症、白血球減少症、再生不良性貧血)	7
4. 心筋症	7
5. ミオパチー、ニューロミオパチー	7
6. 低血糖	7
7. QT延長、心室頻拍(Torsade de pointesを含む)	8
8. 肝機能障害	8
その他の注意	9
1. リン脂質の蓄積に関連する症状	9
2. 過量投与	9



(01)14987080013706

専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、
電子添文を閲覧できます。

海外でのヒドロキシクロロキンの位置付け

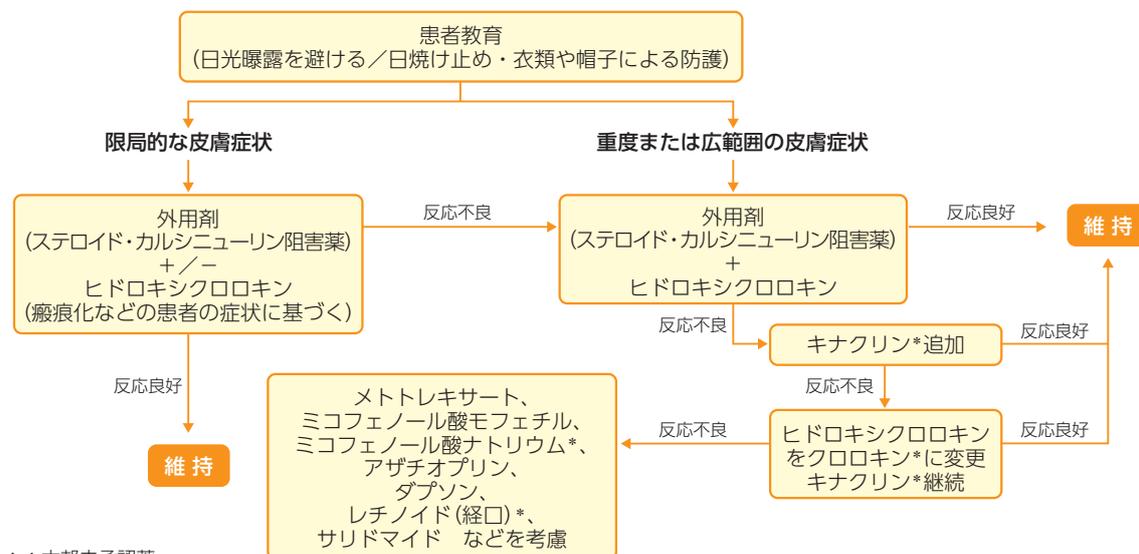
1) 皮膚エリテマトーデス (CLE) 治療

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

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

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

〈海外での CLE 治療のアルゴリズム〉



* : 本邦未承認薬

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

2) 全身性エリテマトーデス (SLE) 治療

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

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

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

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

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

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

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

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

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

本剤の投与を開始する前に

1. 警告

- (1)本剤の投与は、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識とエリテマトーデスの治療経験をもつ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。
- (2)本剤の投与により、網膜症等の重篤な眼障害が発現することがある。網膜障害に関するリスクは用量に依存して大きくなり、また長期に服用される場合にも網膜障害発現の可能性が高くなる。このため、本剤の投与に際しては、網膜障害に対して十分に対応できる眼科医と連携のもとに使用し、本剤投与開始時並びに本剤投与中は定期的に眼科検査を実施すること。

2. 効能又は効果

皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス

3. 効能又は効果に関連する注意

〈皮膚エリテマトーデス〉

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

〈全身性エリテマトーデス〉

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。

4. 用法及び用量

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

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

女性患者の理想体重(kg) = (身長(cm) - 100) × 0.85

男性患者の理想体重(kg) = (身長(cm) - 100) × 0.9

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

5. 用法及び用量に関連する注意

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

〈身長(理想体重)と1回投与量の関係〉

女性患者さんの場合

$$\text{理想体重(kg)} = (\text{身長(cm)} - 100) \times 0.85$$

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

男性患者さんの場合

$$\text{理想体重(kg)} = (\text{身長(cm)} - 100) \times 0.9$$

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

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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

- (1) キニーネに過敏症を有する患者
皮膚反応のリスクが高くなることがある。
- (2) グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症のある患者
溶血を起こすおそれがある。
- (3) ポルフィリン症の患者
症状が増悪することがある。
- (4) 乾癬の患者
皮膚症状が増悪することがある。
- (5) 胃腸障害、神経系障害、血液障害のある患者
これらの症状が増悪することがある。
- (6) SLE 網膜症を有する患者
本剤投与による有益性と危険性を慎重に評価した上で、使用の可否を判断し、投与する場合は、より頻回に眼科検査を実施すること。
- (7) 眼障害のリスク因子を有する患者
- (8) 腎機能障害患者
本剤は尿中に未変化体が排泄されることから、腎機能に障害がある場合には血中ヒドロキシクロロキン濃度が上昇する可能性がある。
- (9) 肝機能障害患者
本剤は代謝を受けることから、肝機能に障害がある場合には血中ヒドロキシクロロキン濃度が上昇する可能性がある。
- (10) 生殖能を有する者
妊娠可能な女性に対しては、催奇形性・胎児毒性のリスクを有する可能性があること、及びそのために避妊を行うことが望ましいことを十分に説明し理解を得た上で投与すること。

(11) 妊婦

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

(12) 授乳婦

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

(13) 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児

投与しないこと。4-アミノキノリン化合物の毒性作用に感受性が高い。

(14) 高齢者

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

7. 患者への説明

(1) 本剤を投与される患者や家族の方に対しては、投与前に本剤の有効性、安全性などについて十分に説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始してください。

服用する本剤の錠数は、患者の理想体重によって異なるので、指示された量を守って服用するよう指導してください。

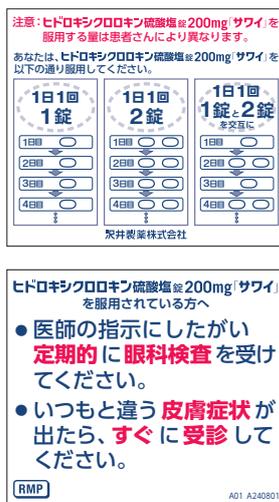
特に理想体重が46kg以上62kg未満(女性患者の場合:身長154cm以上173cm未満、男性患者の場合:身長151cm以上169cm未満)の患者では、1日1回1錠と1日1回2錠を1日おきに服用する複雑な服用法なので、患者資材などを用いて正しく服用するよう指導してください。

患者への説明時は、下記資材をご活用ください。

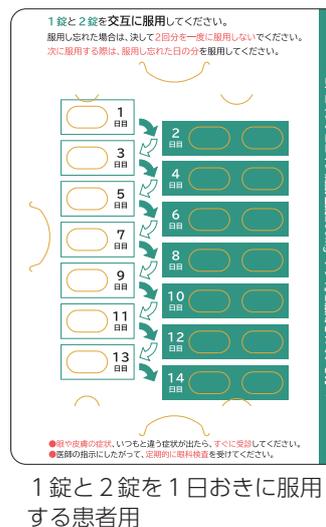
◆ 患者向け小冊子



◆ 服薬指導箋



◆ PTPホルダー



(2) 乳幼児は特に4-アミノキノリン化合物の毒性の影響に対して感受性が高いため、本剤は小児の手の届かない場所に保管するよう指導してください。

(3) 視調節障害、霧視等の視覚異常や低血糖症状があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作や高所での作業等には注意するよう指導してください。

注意を要する副作用

1. 眼障害 (網膜症、黄斑症、黄斑変性)

色素沈着および視野欠損を伴う網膜症がまれに報告されています。この網膜障害のリスクは用量に依存して大きくなり、また長期に服用されることで発現する可能性が高くなります。

初期には本剤の中止により可逆的ですが、進行すると投与中止後も遷延化するおそれがあります。また、不可逆性の黄斑症および黄斑変性が報告されています。早期の網膜症は通常は無症状であり、一時的に発現する傍中心暗点あるいは輪状暗点および色素異常を生じる場合があります。

アジア系人種では、黄斑周辺部に病変が認められることが多いとの網膜障害部位に対する人種差を示唆する報告も存在します。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究(自己免疫班)、日本リウマチ学会 編、
全身性エリテマトーデス診療ガイドライン2019, 南山堂, 東京, 2019, p.101-105
Melles RB, Marmor MF. Ophthalmology. 2015; 122(1): 110-116.

対処法

- ・本剤の投与に際しては、事前に両眼の視力、中心視野、色覚等を、以下の眼科検査により慎重に観察してください。
 - 視力検査
 - 細隙灯顕微鏡検査
 - 眼圧検査
 - 眼底検査(眼底カメラ撮影、OCT(光干渉断層計)検査を含む)
 - 視野テスト
 - 色覚検査
- ・本剤投与中は、定期的に眼科検査を実施してください。
- ・長期にわたって投与する場合には、少なくとも年に1回これらの眼科検査を実施してください。
- ・以下の患者に対しては、より頻回に検査を実施してください。

より頻回に検査を実施すべき患者

- ▶ 累積投与量が200gを超えた患者
- ▶ 肝機能障害患者または腎機能障害患者
- ▶ 視力障害のある患者
- ▶ 高齢者
- ▶ SLE 網膜症を有する患者
- ▶ 視野異常等の機能的な異常は伴わないが、眼科検査(OCT検査等)で異常が認められる患者

- ・定期的に眼科検査を行い、視力低下や部分的な視野の喪失、一時的に発現する傍中心暗点あるいは輪状暗点および色覚異常といった異常が認められた場合には直ちに投与を中止してください。
- ・網膜の変化や視覚障害は投与中止後も進行する場合がありますので、投与を中止した後も注意深く観察してください。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(一部抜粋)

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

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

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、紅皮症 (剥脱性皮膚炎)、薬剤性過敏症症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、および急性熱性好中球性皮膚症 (Sweet 症候群) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。

3. 骨髄抑制 (血小板減少症、無顆粒球症、白血球減少症、再生不良性貧血)

血小板減少症、無顆粒球症、白血球減少症、再生不良性貧血等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。長期投与する場合には定期的に患者の血液学的検査を行ってください。

4. 心筋症

心不全に至り、致死的転帰をたどる心筋症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

5. ミオパチー、ニューロミオパチー

ミオパチー、ニューロミオパチーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、脱力が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。長期投与する場合には定期的に骨格筋検査、腱反射検査、血中クレアチンキナーゼ測定を行ってください。

6. 低血糖

糖尿病用薬の併用の有無を問わず、本剤の服用により重度の低血糖を起し、生命を脅かすおそれのある意識障害があらわれることがあります。このため、本剤を服用する患者に対し、低血糖のリスク、低血糖の臨床徴候・症状および対処方法について十分に説明した後、患者が理解したことを確認した上で投与を開始してください。本剤服用中に低血糖症状がみられた場合には、血糖値を確認し、投与継続の可否を慎重に判断してください。

7. QT 延長、心室頻拍 (Torsade de pointes を含む)

QT 延長、心室頻拍(Torsade de pointes を含む)があらわれることがあるので、本剤投与中は、必要に応じて心電図検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

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

- ①高齢者(一般的に徐脈傾向であること、潜在的な腎機能障害など)
- ②女性(これに関連して月経周期によって、QT 間隔延長作用を持つ薬剤への反応性も異なってくることも知られている)
- ③徐脈
- ④低カリウム血症や低マグネシウム血症などの血清電解質異常
- ⑤心筋梗塞、心不全や心肥大などの心疾患
- ⑥糖尿病(K 電流が減少することが報告されている)
- ⑦患者の薬物代謝系の障害(原因薬剤の血中濃度の上昇)
- ⑧肝臓での代謝酵素阻害作用を持つ薬剤の併用(原因薬剤の血中濃度の上昇)
- ⑨利尿剤の多用、重症の下痢、過度のダイエットなど(低カリウム血症との関連)
- ⑩患者の遺伝的素因(遺伝性 QT 延長症候群の原因である K チャネル(HERG チャネルや KVLQT1 チャネル)、あるいはそれらの付属蛋白をコードする遺伝子多型もチャネル機能の働きを変えたりすることにより、QT 間隔延長作用のある薬剤に対する感受性を上げる結果、QT 間隔延長を起こす可能性が指摘されている。)

厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル」：心室頻拍

8. 肝機能障害

AST、ALT、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

その他の注意

1. リン脂質の蓄積に関連する症状

リン脂質の蓄積に関連する症状が心臓、腎臓、筋肉、神経系等の臓器・組織にあらわれることがあります。観察を十分に行い、リン脂質の蓄積に関連する副作用が疑われる場合は、本剤の投与中止を考慮してください。

2. 過量投与

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

対処法

- ・催吐あるいは胃洗浄により直ちに胃内容物を排出してください。胃洗浄後、過量投与から30分以内に胃管で投与量の最低5倍の活性炭を投与すれば、それ以上の吸収を妨げる可能性があります。
- ・心毒性の緩和にはジアゼパムが有効であるとの報告があることから、ジアゼパムの非経口投与を検討してください。
- ・必要に応じ、呼吸補助およびショック対処法を実施してください。

■ 医療関係者向け総合情報サイト
<https://med.sawai.co.jp/>

■ お問い合わせ窓口
医薬品情報センター 0120-381-999



沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30