

# プラケニル錠 200mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、サノフィ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

サノフィ株式会社



サノフィ株式会社

プラケニル錠 200mg

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

---

---

Total number of pages: 15

## 目 次

<b>1</b>	<b>起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....</b>	<b>4</b>
1.1	対象疾患の治療法及び本剤の臨床的位置づけ.....	5
1.2	開発の経緯.....	6
1.2.1	非臨床試験.....	6
1.2.2	臨床試験.....	7
1.2.2.1	対面助言.....	7
1.2.2.2	臨床データパッケージ.....	8
1.2.2.3	第Ⅲ相臨床試験（EFC12368）結果.....	9
1.2.3	申請効能・効果、用法・用量.....	11
1.3	開発の経緯図.....	11
<b>2</b>	<b>参考文献.....</b>	<b>15</b>

## 表 目 次

表 1 -臨床試験一覧.....	10
------------------	----

## 図 目 次

図 1 -ヒドロキシクロロキン硫酸塩の構造式.....	4
図 2 プラケニル錠 200 mg に係る開発の経緯図.....	12

## 1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ヒドロキシクロロキン硫酸塩（以下、「本剤」）は、4-アミノキノリン骨格を有し、1つの不斉中心を持つため光学異性体があるが、製品はラセミ体である（[図1](#)）。本剤の *R*-, *S*-体はいずれも薬理活性があり、抗炎症作用、免疫調節作用、抗マラリア作用、抗腫瘍作用等を有する。

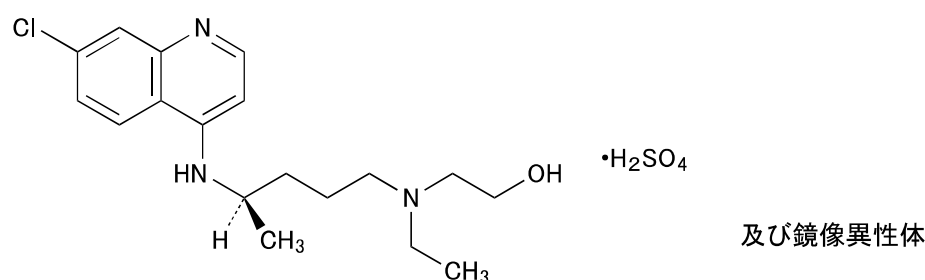


図1-ヒドロキシクロロキン硫酸塩の構造式

本剤は米国において Winthrop-Stearns 社（現 Sanofi 社）が承認申請し、1955 年 4 月に承認され、現在、欧州諸国をはじめ 70 カ国以上で承認されている。

適応症の詳細は各国で異なるが、主なものはマラリア、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus : SLE）、円板状エリテマトーデス（discoid lupus erythematosus : DLE）、光線過敏症、関節リウマチ（rheumatoid arthritis : RA）及び若年性慢性関節炎である。

本剤の開発は 1950 年代と古く、各国での承認申請において、承認申請のための臨床試験は実施されておらず、現在求められているような規制要件に適合した臨床試験及び非臨床試験に関するデータはほとんど存在しない。しかしながら、これまでに臨床使用に関する経験は豊富にあり、諸外国での承認申請に際しては、公表された論文のデータなどに基づいた承認申請が行われ、承認されている。

本剤はクロロキン（chloroquine : CQ）とともに、皮膚エリテマトーデス（cutaneous lupus erythematosus : CLE）及び SLE に対する世界的な標準的治療薬と位置付けられており、標準的な教科書<sup>(1)</sup>や治療ガイドライン<sup>(2)</sup>、<sup>(3)</sup>、<sup>(4)</sup>で第一選択薬として推奨されている。しかし、本邦では、過去に CQ で高用量の服用など適切でない使用によるクロロキン網膜症問題が起きて以降、CQ は使用されなくなるとともに本剤は国内での開発は行われずに、現在に至っている。

本剤は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて、医療上の必要性が高い薬剤と評価され、早期に国内で製造販売承認を取得し、医療現場で使用する事ができるよう、平成 22 年 12 月 13 日に厚生労働省より開発要請を受けた（[\[Module 1.13.4.2-1、未承認薬・適応外薬の開発の要請について\]](#)）。

これを受け、2012 年 3 月より活動性皮膚病変を有する CLE と診断された日本人患者（SLE 合併患者を含む）を対象に国内第Ⅲ相試験を実施した。その結果、本剤の安全性に関して最も重要な眼障害（網

膜症) のリスクが非常に少ないとされる用法・用量において、エリテマトーデス患者の活動性皮膚病変及び SLE 患者の皮膚病変以外の全身症状及び筋骨格系症状に対する改善効果が確認され、忍容性も良好であることが示された。

今般、国内第 III 相臨床試験成績並びに本剤の臨床薬物動態、用法・用量、有効性及び安全性に関して公表された論文のデータなども踏まえ、承認申請を行うこととした。

### 1.1 対象疾患の治療法及び本剤の臨床的位置づけ

本剤は欧米などにおいて CLE 及び SLE の標準的な治療薬と位置付けられている。一方、本邦では、過去に CQ の適切な使用方法が周知されなかったことによるクロロキン網膜症の問題から昭和 49 年より使用中止となったこともあり、その類薬である本剤も開発されることはなかった。

したがって、現在の本邦でのエリテマトーデス (lupus erythematosus : LE) 皮膚病変に対する治療は欧米と異なり、副腎皮質ステロイドの外用剤 (軟膏) が中心であり、また、タクロリムス軟膏が用いられる場合もある(5)(6)。しかし、皮膚症状のコントロールが困難なことが多く、皮膚症状を苦痛に感じる患者が少なくないことから、余儀なくステロイドの全身投与を受けている患者も多い。さらに、ステロイド外用薬の使用に際しては、長期使用による皮膚の萎縮、血管拡張、酒さ様皮膚炎などの副作用を避けるため、効力による使い分け (クロベタゾールが strongest) と部位による使い分け (顔面と足底では吸収に 100 倍の差)、炎症のない皮膚には使わないこと、自己判断での長期の使用を避けることが大切であるとされている。また、皮膚症状が改善しても急に中止せず、より効果が弱い薬剤に変更あるいは、連続使用から間歇使用に変更したり段階的に中止することが必要であるとされており(7)、ステロイドの使用は患者にとって負担となることが多い。

SLE に対する治療も、副腎皮質ステロイドの経口投与が中心である。疾患の重症度により初回投与量を決定し、2~4 週間前後継続したのち、臨床症状、理学的所見、検査所見などの改善状態を判断して投与量を漸減する。ステロイド抵抗性の症例では、ステロイド・パルス療法が行われることもある。ステロイド抵抗性の症例やステロイド剤に対する副作用が発現する症例においては免疫抑制剤の投与が考慮される。免疫抑制剤としては、アザチオプリン、シクロホスファミドなどが用いられる。ループス腎炎に対してはタクロリムスが用いられる。また、非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAIDs) も発熱、関節炎などの軽減に用いられる(8)。このように SLE では経口ステロイド剤の使用が中心となるが、長期使用により患者の予後に影響する骨粗鬆症、糖尿病、日和見感染症、脂質異常などの副作用が良く知られている(1)。最近 Shah ら(9)が実施した 2717 名の SLE 患者を対象としたレトロスペクティブ調査においても、経口ステロイド剤使用患者 (989 名) では非使用患者 (1728 名) に比べて、睡眠障害、片頭痛、白内障、高血圧及び 2 型糖尿病の発症リスクが 1.5 倍高まること、また、これらの副作用管理のために非使用患者に比べてステロイド剤使用患者では年間 784 ドルの追加費用が必要であると報告している。

以上のように、本邦では本剤が使用できないためステロイドの使用を余儀なく強いられることが多いのが現状である。しかしながら、本邦でも本剤が承認された場合には、欧米をはじめとする諸外国と同様に本剤が LE に対する標準的治療薬に位置づけられると考える。例えば、標準的な教科書である *Harrison's principles of internal medicine* (18th ed) (1)では、「生命にかかわらない疾患の管理のための保存的治療として、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 (hydroxychloroquine:HCQ、CQ など) 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。ランダム化比較対照前向き試験において、HCQ は再燃回数を減少させることが明らかになっている。」また、米国皮膚科学会誌掲載の治療アルゴリズム(2)では、「限局的な皮膚症状の場合はステロイドなどの外用剤の治療を開始するが、それが無効であれば HCQ 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 HCQ が第一選択薬となり、ステロイド外用剤と併用される。HCQ で反応がない場合は CQ を用いてもよい。活動性が高く重症で再発を繰り返す場合は、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」と言及されている。

よって標準的な教科書及び治療ガイドラインを踏まえると、SLE では、臓器障害を除く生命予後に影響を及ぼさない SLE の症状（倦怠感などの全身症状、皮膚症状、筋関節症状）に対して用いられ、基礎治療薬としてステロイドと併用されると共に併用ステロイドの使用量を低減することも目的として使用されることが想定される。また、CLE では、ステロイド外用剤で対処不十分な限局性皮膚病変や重度または広範な皮膚病変に対して第一選択薬となると考える。

## 1.2 開発の経緯

### 1.2.1 非臨床試験

HCQ の非臨床試験成績は、単回投与毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性試験が実施されているが、実施時期が古いため、現在求められているような規制要件に適合した試験ではない。これらの結果以外の毒性、薬理、薬物動態成績については公表された論文の情報を用いて評価した。なお、本申請にあたり HCQ の不足している情報に関しては、それを補完する目的で CQ の情報も利用して説明している。

HCQ は、抗炎症作用、免疫調節作用、抗マラリア作用、抗腫瘍作用など、幅広い薬理作用を有する。HCQ 及び CQ の種々の *in vitro* 試験結果から、リソソーム内への HCQ の蓄積による pH の変化とそれに伴うリソソーム内の種々の機能の抑制、抗原提示の阻害、サイトカイン産生と放出の抑制、トール様受容体を介する免疫反応抑制、アポトーシス誘導、アラキドン酸放出抑制などが CLE、SLE の症状改善に寄与するものと推察された。

また、*in vivo* 試験では円板状エリテマトーデス発症イヌでの症状改善、ループスエリテマトーデスマウスでのエリテマトーデス様皮膚症状抑制、血管保護作用、腎保護作用、マウス血栓形成誘導モデルで抗血栓作用といった、本剤の CLE、SLE 治療における有用性が期待される結果が得られている。

HCQ をラット、ウサギ及びイヌに経口投与したとき、HCQ は速やかに吸収された。HCQ (エナンチオマー) の絶対バイオアベイラビリティは 0.72~0.79 であり、吸収は良好であった。生体内でエナンチオマーの光学変換はほとんど生じないと考えられた。

HCQ を投与したとき、副腎、脾臓、肝臓及び肺の組織内濃度が高く、心臓、皮膚、筋肉は低かった。眼組織において、メラニン親和性が見られた。HCQ のヒト血漿に対するタンパク結合率は、約 52% であった。

HCQ は、N-脱エチル化又は N-脱ヒドロキシエチル化によりデスエチルヒドロキシクロロキン及びデスエチルクロロキンに代謝され、これらはさらにビデスエチルクロロキンに代謝された。

HCQ 及び CQ を用いて実施された毒性試験及び文献報告から得られた結果から、HCQ の毒性プロファイルが明らかになった。生殖発生毒性、眼毒性、筋肉毒性のリスクが示されたことから、臨床使用において注意喚起と慎重な観察が推奨されるが、非臨床試験で特定されたリスクは、臨床において CLE 及び SLE 患者に HCQ を投与することのリスク／ベネフィット比を変えるものではなく、CLE 及び SLE 患者への使用を支持するものである。

### 1.2.2 臨床試験

本邦における未承認薬の一つとして厚生労働省より開発要請を受けた本剤の開発予定適応症は、開発要望者である「日本ヒドロキシクロロキン研究会」の意見に基づき、CLE 及び SLE である。本剤は CQ とともに、CLE 及び SLE に対する世界的な標準的治療薬と位置付けられており、標準的な教科書や治療ガイドラインで第一選択薬として推奨されている。前述のとおり欧米を含む各国と地域で既に承認されている。

本臨床開発は海外での豊富な臨床使用経験より、推奨用量の情報が十分得られていると考えることから、対面助言を実施した上で、用量探索試験を実施せず、海外での承認用法・用量を参考に設定した用法・用量を用いて検証的試験を計画した。

#### 1.2.2.1 対面助言

国内第Ⅲ相臨床試験 (EFC12368) 開始に先立ち、医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) との対面助言を 20 年 月 日に実施し、 について相談した ([Module 1.13.2-1、医薬品第Ⅱ相試験終了後相談記録])。

臨床開発に関する主要な助言は以下のとおりである。



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯  
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

1.2.2.2 臨床データパッケージ

以上の経緯を踏まえ、国内で実施した臨床試験成績と国内外の豊富な臨床使用経験による本剤の臨床薬物動態、用法・用量、有効性及び安全性に関して公表された論文のデータなどを補完的に用い、臨床データパッケージを構築した。

### 1.2.2.3 第Ⅲ相臨床試験（EFC12368）結果

EFC12368 試験は、本剤を 1 日 1 回経口投与する第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、ベースライン対照試験であり、CLE と診断された日本人患者（SLE の合併の有無を問わない）を対象に本剤を 52 週間反復投与し、その有効性及び安全性を確認するために実施した。主要目的は、ステロイド剤併用／非併用下で活動性皮膚病変を有する（CLASI 活動性スコアが 4 点以上）CLE 患者（SLE の合併の有無を問わない）において本剤 1 日 1 回投与時の 16 週間での皮膚病変に対する有効性について検討することであった。皮膚病変は LE に共通の症状であり、かつ本剤での治療ターゲットとなる症状の一つであることから、本試験では、CLE を評価するために開発された CLASI を使用し、主要評価項目としてベースライン時と試験薬投与後 16 週時点での CLASI 活動性スコアの変化の評価を行った。

本剤群での CLASI 活動性スコア（平均値±標準偏差）は、ベースラインで  $13.5 \pm 8.0$ 、投与後 16 週時点で  $8.9 \pm 6.0$  であり、ベースラインからの変化量は  $-4.6 \pm 6.4$  で統計学的に有意な減少が示された（ $p < 0.0001$ 、対応のある t 検定）。参照群に設定した Placebo 群の変化量は  $-3.2 \pm 4.5$  であり本剤群よりも小さかった。

試験薬投与後 16 週までの二重盲検期における TEAE の発現率は、本剤群 74.0%（57/77 名）、Placebo 群 73.1%（19/26 名）、試験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率は、本剤群 24.7%（19/77 名）、Placebo 群 15.4%（4/26 名）であった。発現頻度が高かった TEAE（発現率 5%以上）は、本剤群で、「鼻咽頭炎」、「下痢」、「頭痛」及び「蕁麻疹」、Placebo 群で、「鼻咽頭炎」、「頭痛」及び「気管支炎」であった。本剤群で Placebo 群より 5%以上発現頻度が高かった TEAE は、「下痢」及び「蕁麻疹」であった。

試験薬投与後 16 週までの二重盲検期に認められた TEAE の多くが軽度及び中等度であり、高度の TEAE は、HCQ 群の「薬疹」1 名で、投与中止後の後観察期に重篤な TEAE として報告され、試験薬との因果関係は有りとは判断されたが、投与中止後に回復した。Placebo 群では「ウイルス性上気道感染」が 1 名重篤な TEAE として報告され（重症度は中等度）、試験薬との因果関係は無しと判断され、回復が確認された。

なお、本剤が医療上の必要性の高い未承認薬として開発要請されていることを考慮して、申請時に国内 EFC12368 試験のすべての結果は得られていないが、本剤投与後 16 週間での有効性が確認されていることから、32 週までの成績をもって申請した。申請後に母集団薬物動態解析の成績を含む最終成績を反映した改訂版を作成した。表 1 に示すように、臨床試験は 1 試験のみであるが、報告書は 3 報である。

表 1 -臨床試験一覧

試験番号	試験目的	試験デザイン	投与量 投与方法・期間	対象	被験者数	実施国 実施期間	総括報告書の 種類 [添付資料番号]
EFC12368 第Ⅲ相 評価資料	有効性 安全性	多施設共同、ランダム化、二重盲検、ベースライン対照試験	被験薬： HCQ 200 mg 錠 参照薬： プラセボ錠  HCQ 200～400 mg (6.5 mg/kg を超えない) 又はプラセボを1日1回経口投与  HCQ 又はプラセボを 16 週間、その後 HCQ を 36 週間(合計 52 週間)	活動性皮膚病変を有する CLE 患者 (SLE の合併の有無を問わない)	HCQ 群 77 Placebo 群 26	日本 2012/3 ~ 2013/4 (32 週まで)	中間報告書 <a href="#">[Module 5.3.5.1-1]</a>
	有効性 安全性				HCQ/HCQ 群 77 Placebo/HCQ 群 26	日本 2012/3 ~ 2014/4 (55 週まで)	最終報告書 <a href="#">[Module 5.3.5.1-2]</a>
	薬物動態		治験薬投与後 36～48 週に 3 時点の血液試料採取				母集団薬物動態解析報告書 <a href="#">[Module 5.3.3.1-1]</a>

### 1.2.3 申請効能・効果、用法・用量

これまでに得られた本剤に関する成績から申請効能・効果及び用法・用量を次のようにすることとした。

【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

【用法及び用量】

通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として 200～400 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 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

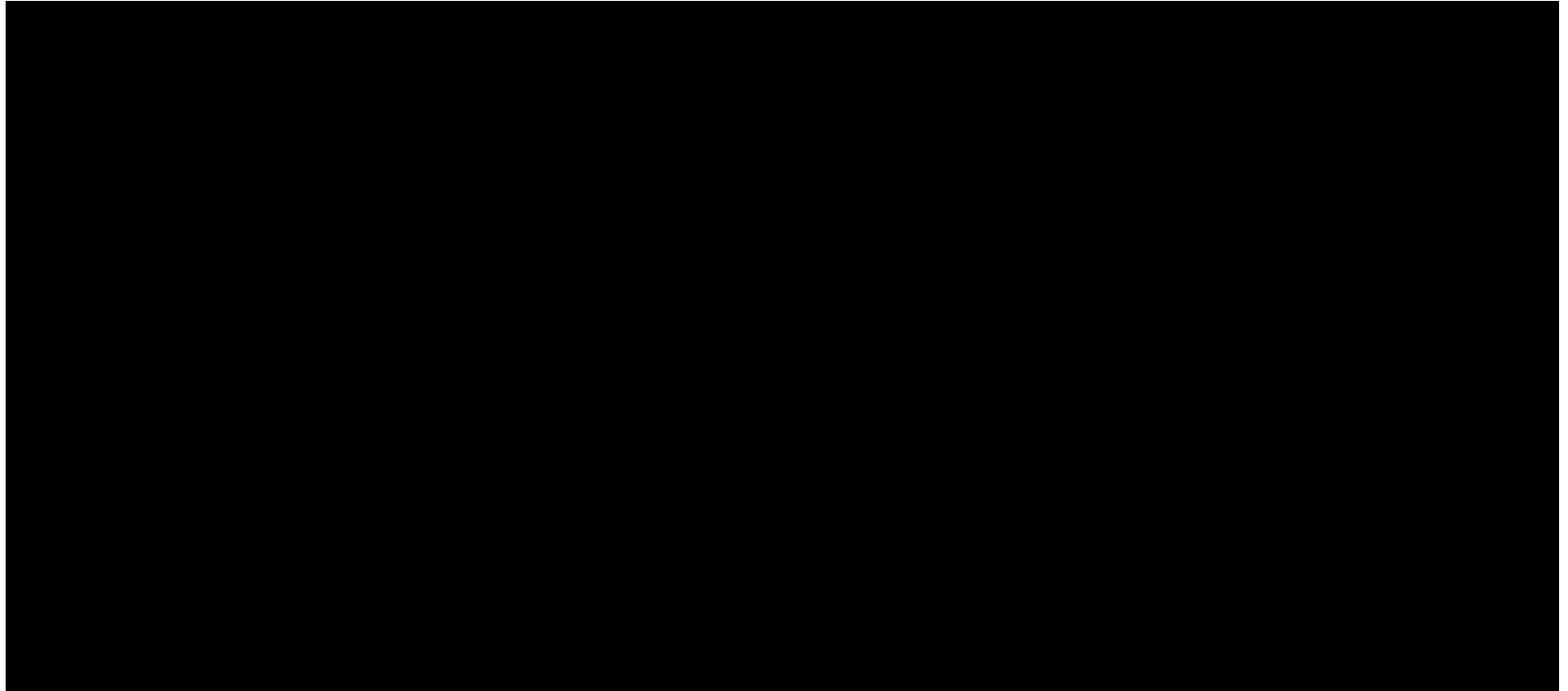
女性患者の理想体重（kg）＝（身長（cm）－100）×0.85

### 1.3 開発の経緯図

開発の経緯図を [図 2](#) に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯  
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

図 2 プラケニル錠 200 mg に係る開発の経緯図

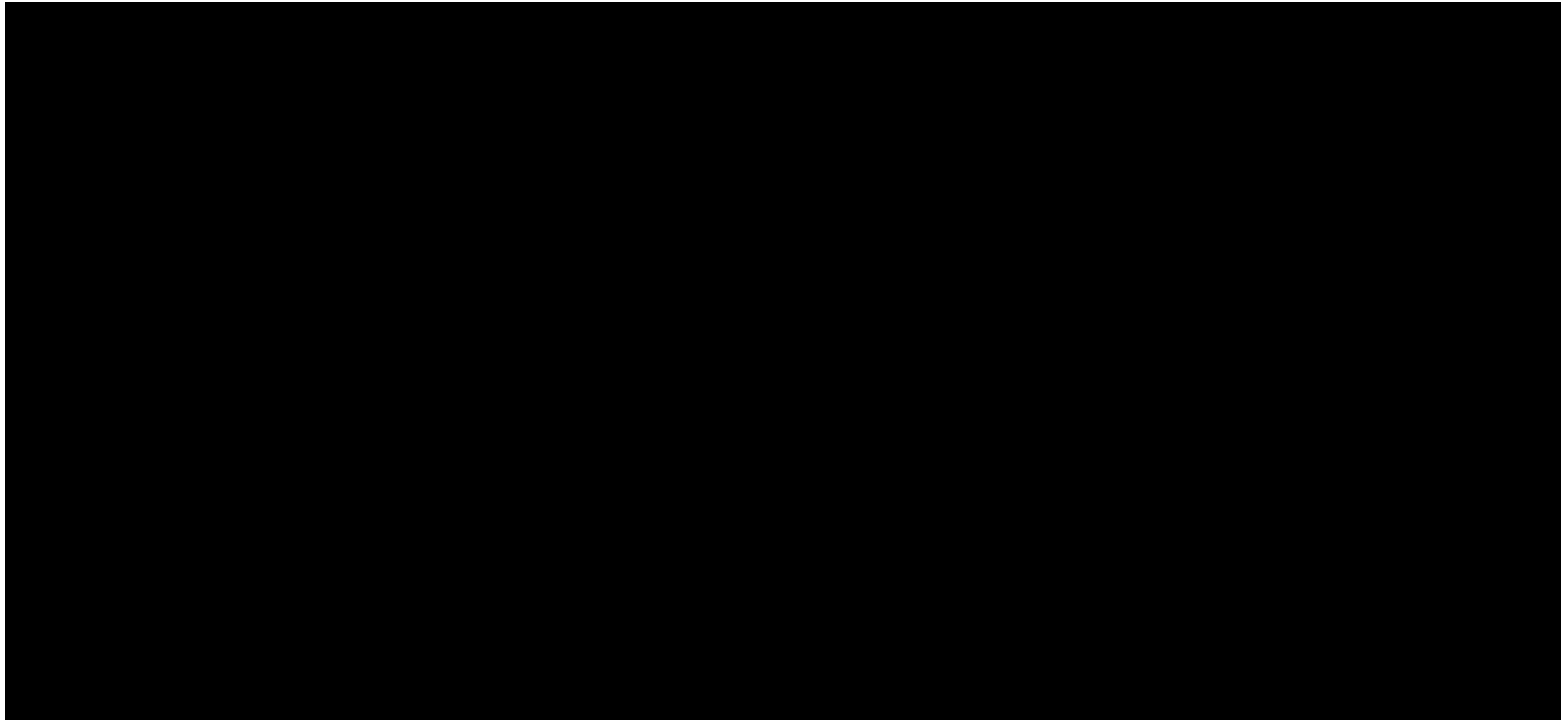


—— : 国内試験

■ ■ ■ ■ ■ : 外国試験

数字は開始及び終了月を示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯  
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩



—— : 国内試験

■ ■ ■ ■ : 外国試験

数字は開始及び終了月を示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯  
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

資料区分	試験項目		2012 年 平成 24 年	2013 年 平成 25 年	2014 年 平成 26 年
第五部	臨床試験	第Ⅲ相試験	3 	EFC12368	 4

 : 国内試験

 : 外国試験

数字は開始及び終了月を示す。

## 2 参考文献

1. 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4版 (原著第18版). 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2013: p.2355-65.
2. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options Part I. J Am Acad Dermatol. 2011 Dec;65(6):e179-93.
3. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. Arthritis Rheum. 1999;42(9):1785-96.
4. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis. 2008;67(2):195-205.
5. 片山一朗、古川福実 編集. 目で見えるアレルギー性皮膚疾患. 南山堂. 2007. p. 155-75.
6. 清水宏. あたらしい皮膚科学 第2版. 中山書店. 2011. p. 179-87.
7. 横川 直人、谷川 瑛子. SLE の皮膚病変の治療. リウマチ科 2013; 50(5):551-9.
8. 公益財団法人難病医学研究財団 難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp/>
9. Shah M, Chaudhari S, McLaughlin TP, Kan HJ, Bechtel B, Dennis GJ, et al. Cumulative burden of oral corticosteroid adverse effects and the economic implications of corticosteroid use in patients with systemic lupus erythematosus. Clin Ther. 2013 Apr;35(4):486-97.





サノフィ株式会社

プラケニル錠 200mg

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

---

---

Total number of pages: 9

## 目 次

1	外国での承認(許可)及び使用状況 .....	4
---	------------------------	---

## 表 目 次

表 1 主要な国における申請・承認状況 (2015 年 5 月調査).....	4
---	---

## 1 外国での承認(許可)及び使用状況

本剤は米国において Winthrop-Stearns 社（現 Sanofi 社）が承認申請し、1955 年 4 月に関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus：SLE）、円板状エリテマトーデス（discoid lupus erythematosus：DLE）及びマラリアの適応症で承認されて以降、同様な適応症にてドイツ（1962 年 2 月）、フランス（1959 年 12 月）、カナダ（1957 年 4 月）、オーストラリア（1994 年 8 月）などの欧米諸国で承認され、販売されている。また、アジア諸国においても、同様の適応症で、台湾（1993 年 3 月）、香港（1998 年 10 月）、中国（1995 年 7 月）などで承認され、広く臨床使用されている。本申請時点において、本剤はアジア諸国（日本を除く）を含む 70 カ国以上で承認されている。適応症の詳細は承認各国で異なり、例えば、ドイツでは SLE、RA 及びマラリアに対してである一方、フランスでは、SLE、RA、DLE の他に亜急性皮膚エリテマトーデス、光線過敏症などの皮膚病変への適応症も承認されている。なお、主要な国における申請・承認状況を表 1 に示す。米国においては 2013 年 4 月から本剤は Covis 社が販売しているが製造は Sanofi 社が行っている。

表 1 主要な国における申請・承認状況 (2015 年 5 月調査)

	ドイツ	フランス	米国
販売名	Quensyl	PLAQUENIL	PLAQUENIL
承認年月日	1962 年 2 月 7 日	1959 年 12 月 14 日	1955 年 4 月 18 日
剤型・含量	フィルムコート錠 1 錠中にヒドロキシクロロキン硫酸塩 200 mg（ヒドロキシクロロキンとして 155 mg）を含有する。	フィルムコート錠 1 錠中にヒドロキシクロロキン硫酸塩 200mg を含有する。	フィルムコート錠 1 錠中にヒドロキシクロロキン硫酸塩 200 mg（ヒドロキシクロロキンとして 155 mg）を含有する。
効能・効果	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。	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またはその再発予防 光線性皮膚損傷の予防	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、感受性熱帯熱マラリア原虫によるマラリア急性発作に対する治療及び発症予防に使用する。本剤はまた、円板状エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、関節リウマチの治療にも適応される。  マラリアによる発作の治療および抑制に使用する。

	ドイツ	フランス	米国
			以下の疾患に対し重篤な副作用のおそれが少ない薬剤を使用しても反応が良好でない場合、プラケニルが有用である：エリテマトーデス（慢性円板状および全身性）、急性または慢性関節リウマチ。
用法・用量	<p><b>注意</b></p> <p>すべての用量データは、ヒドロキシクロロキン主成分ではなく、ヒドロキシクロロキン硫酸塩の量を示している。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> <p><b>小児</b></p> <p>最小有効量を使用し、体重（過体重の場合は理想体重）に基づき 6.5 mg/kg/日を超えてはならない。</p> <p>本剤は、体重が 35 kg 未満の小児への使用には適さない。</p> <p>治療の適応症により、以下の用量基準を適用する。</p> <p>関節リウマチ（慢性多発性関節炎）、全身性エリテマトーデス</p> <p>成人は、初回投与量としてフィルムコート錠 1 錠を 1</p>	<p><b>投与法</b></p> <p>経口投与</p> <p>食後に服用すること。</p> <p><b>投与期間</b></p> <p>本剤は長期投与が可能である。</p> <p><b>用量</b></p> <p>本剤の投与は成人および 6 歳以上の小児のみとする。</p> <p><b>慢性関節リウマチの治療：</b></p> <p>成人：</p> <p>発作の治療には、1 日 2～3 錠を 2 回ないし 3 回に分けて投与する。</p> <p>維持療法には、1 日 1～2 錠を 1 回ないし 2 回に分けて投与する。</p> <p>小児：</p> <p>1 日 10～20mg/kg を少なくとも 6 ヶ月にわたって投与する。</p> <p><b>円板状エリテマトーデスまたは亜急性エリテマトーデス：</b></p> <p>病変が消失するまでは初期用量として 1 日 1～2 錠（200～400mg/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</p>	<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 400mg（ヒドロキシクロロキンとして 310mg）を一日 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か月続ける。長期的な維持療法では一日用量を 200mg～400mg（ヒドロキシクロロキンとして 155mg～310mg）に減らし、ても十分な場合が多い。</p> <p>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>関節リウマチ—本剤の作用は蓄積し、治療効果が表れるのに数週間かかるが、軽度の副作用が比較的初期に発現するおそれがある。効果を最大限発揮するまでに数か月間の服用が必要な場合もある。他覚的改善（例えば関節腫脹の低減、可動性の向上）が 6 か月以内に見られない場合、本剤の使用を中止すること。若年性関節炎の治療における本剤の使用は、安全性が確立していない。</p> <p>初回用量—成人では一日用量を 400mg～600mg（ヒドロキシクロロキンとして 310mg～465mg）とし、食事やコップ 1 杯の牛乳と一緒に服用する。少数例では</p>

	ドイツ	フランス	米国										
	<p>日 2～3 回（400～600 mg/日）を投与する。</p> <p>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><tr><td>体重</td><td>Quensyl</td></tr><tr><td>(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><u>マラリア予防</u></p> <p>マラリアの流行地に旅行する 2 週間前に、以下のよう に予防投与を開始すること：</p> <p>成人：週 1 回、同じ曜日に フィルムコート錠 2 錠（400 mg）（体重 1 kg 当たり 6.5 mg に相当）を投与する。</p> <p>6 歳以上の小児（体重 35 kg 以上）：週 1 回、同じ曜日に 体重 1 kg 当たり 6.5 mg を投与する。ただし、体重にかかわらず個々の投与量が 400 mg を超えてはならない。</p> <p>以上が可能でない場合は、 以下の用量を推奨する：</p> <p>成人：旅行開始から 2 日連</p>	体重	Quensyl	(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>錠（600mg）に増量してもよい。</p> <p>寛解に達した場合には、数 ヵ月以上かけて用量を 1 日 あたり 100mg まで漸減し、 長年にわたって 1 週間あた り 200～300mg を投与す る。</p> <p><u>全身性エリテマトーデスの 再発予防</u>：</p> <p>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 7mg/kg 未満で 十分である。</p> <p><u>光線性皮膚損傷の予防</u>：</p> <p>日光曝露開始の 7 日前から 1 日あたり 2～3 錠（ヒドロ キシクロロキン 400～ 600mg に相当）投与し、曝 露後 15 日間投与を継続す る。</p>	<p>あるが、副作用が生じ初回 用量を一時的に減らす必要 がある患者もいる。その後 （通常 5～10 日）至適な反 応レベルまで用量を徐々に 増やすが、副作用の再発は 通常見られない。</p> <p>維持用量—反応が良好であ れば（通常 4～12 週以内）、 用量を 50%減らして一日用 量 200mg～400mg（ヒドロ キシクロロキンとして 155mg～310mg）の通常の 維持レベルを継続する。食 事やコップ 1 杯の牛乳と一 緒に服用すること。この維 持用量を超えると網膜症の 発症率が上昇すると報告さ れている。</p> <p>服用中止後に再発した場 合、目に関する禁忌に該当 しなければ、治療を再開す るか、間欠的なスケジュール で継続することができる。</p> <p>コルチコステロイドおよび サリチル酸塩は本剤と併用 可能であるが、一般的には 用量を徐々に減らすか、数 週間使用した後に使用を中 止することができる。ステ ロイドを徐々に減量するよ う指示されている場合は、 コルチゾンは最大 5mg～ 15mg、ヒドロコルチゾンは 5mg～10mg、プレドニゾロ ンおよびプレドニゾンは 1mg～2.5mg、メチルプレド ニゾロンおよびトリアムシ ノロンは 1mg～2mg、デキ サメタゾンは 0.25mg～ 0.5mg ずつ 4～5 日ごとに減 量する。</p> <p>マラリア：</p> <p>抑制—成人に対し 400mg</p>
体重	Quensyl												
(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												

	ドイツ	フランス	米国
	<p>続で1日当たりフィルムコート錠2錠(400 mg)を投与し、その後、週1回(同じ曜日)フィルムコート錠2錠(400 mg)(週1回体重1 kg 当たり 6.5 mg の投与に相当)を投与する。</p> <p>6歳以上の小児(体重 35 kg 以上)：旅行開始から2日連続で体重1 kg 当たり 6.5 mg を投与する。その後週1回、体重1 kg 当たり 6.5 mg を投与する(同じ曜日)。1回の投与量が400 mg を超えてはならない。</p> <p>旅行中は予防薬を必ず継続し、マラリアの流行地を離れてからさらに8週間継続すること。</p> <p><u>マラリア治療</u></p> <p>成人：</p> <p>クロロキン感受性マラリア原虫(Plasmodia)により発症したマラリアの治療に対するヒドロキシクロロキン硫酸塩の総投与量は2000～2400 mg(体重1 kg 当たり 33.3～40 mg に相当)である。</p> <p>上記用量を3～4日かけて分割量で経口投与する。以下の投与計画を推奨する：</p> <p>成人：初回投与量としてフィルムコート錠4錠(800 mg)を投与し、6～8時間後にフィルムコート錠2錠(400 mg)を投与。その後2日間毎日フィルムコート錠2錠(400 mg)を投与。以上でヒドロキシクロロキン硫酸塩合計2 g に相当する。</p>		<p>(ヒドロキシクロロキンとして310mg)を毎週1回、同じ曜日に投与する。乳児、小児に対する一週間あたりの抑制用量は、体重1kg あたりヒドロキシクロロキンとして5mg とする。ただし体重に関わらず成人用量を超えないこと。</p> <p>マラリア原虫に接触する2週間前に可能であれば抑制療法を開始するものとするが、2週間前に開始できない場合は、成人に対しては初回ローディング用量として2回分の800mg(ヒドロキシクロロキンとして620mg)、小児に対しては体重1kg あたりヒドロキシクロロキンとして10mg を2回に分けて6時間おきに投与する。マラリア流行地を離れてからも8週間は抑制療法を続けること。</p> <p>発作治療—成人に対し初回用量800gm(ヒドロキシクロロキンとして620mg)を投与後、6～8時間以内に400mg(ヒドロキシクロロキンとして310mg)を投与し、その後2日間400mg(ヒドロキシクロロキンとして310mg)を連日投与する(総投与量はヒドロクロロキン硫酸塩として2g(ヒドロキシクロロキンとして1.55g)を投与)。代替法として、800mg(ヒドロキシクロロキンとして620mg)を単回投与しても有効であることが示されている。</p> <p>成人用量も体重に応じて算出することができるが、この方法は乳児や小児に推奨する。以下の様に体重1kg あたりヒドロキシクロロキ</p>

	ドイツ	フランス	米国
	<p>この用量は、小児の場合と同様に体重に基づいて算出することも可能である（以下参照）。</p> <p>小児：</p> <p>6歳以上の小児（体重 35 kg 以上）に体重 1kg 当たり 32 mg（ヒドロキシクロロキン硫酸塩は 2 g 以下）総用量を 3 日超をかけて分割投与する。</p> <p>投与 1 回目：13 mg/kg BW （1 回の投与量が 800 mg 以下）</p> <p>投与 2 回目：6.5 mg/kg BW （1 回の投与量が 400 mg 以下）、投与 1 回目から 6 時間後</p> <p>投与 3 回目：6.5 mg/kg BW （1 回の投与量が 400 mg 以下）、投与 2 回目から 18 時間後</p> <p>投与 4 回目：6.5 mg/kg BW （1 回の投与量が 400 mg 以下）、投与 3 回目から 24 時間後</p> <p><u>投与方法</u></p> <p>可能ならば、フィルムコート錠は食事と一緒に、十分な液体と一緒に嚙まずに服用する。</p> <p>6歳以上の小児（体重 35 kg 以上）に Quensyl を 6 ヶ月を超えて投与してはならない。本剤は、小児を対象とした長期のマラリア予防に使用しないこと。</p>		<p>ンとして 25mg の総投与量を 3 日間で投与する：</p> <p>投与 1 回目：ヒドロキシクロロキンとして 10mg/kg（ただし 1 回の用量がヒドロキシクロロキンとして 620mg を超えないこと）</p> <p>投与 2 回目：初回投与から 6 時間後にヒドロキシクロロキンとして 5mg/kg（ただし 1 回の用量がヒドロキシクロロキンとして 310mg を超えないこと）</p> <p>投与 3 回目：2 回目の投与から 18 時間後にヒドロキシクロロキンとして 5mg/kg</p> <p>投与 4 回目：3 回目の投与から 24 時間後にヒドロキシクロロキンとして 5mg/kg</p> <p>三日熱マラリア原虫および四日熱マラリア原虫に起因するマラリアの根治治療には、8-アミノキノリン化合物の併用療法が必要である。</p>



1.6 外国における使用状況等に関する資料  
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

本剤のドイツ、フランス及び米国の添付文書の概要、並びに企業中核データシートを以下に添付する。

## 製品概要（ドイツ）

### 1. 医薬品の名称

Quensyl<sup>®</sup>

200 mg フィルムコート錠

有効成分：ヒドロキシクロロキン硫酸塩

### 2. 定性的及び定量的組成

フィルムコート錠 1 錠中にヒドロキシクロロキン硫酸塩 200 mg（ヒドロキシクロロキンとして 155 mg）を含有する。

賦形剤：乳糖（セクション 4.4 参照）

賦形剤一覧はセクション 6.1 を参照。

### 3. 剤型

白色、両凸形のフィルムコート錠。片側に「200」、反対側に「HCQ」の印字がある。

### 4. 臨床的事項

#### 4.1 適応症

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（セクション 4.4 も参照）。（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。）

#### 4.2 用量及び投与法

##### 用量

##### 注意

すべての用量データは、ヒドロキシクロロキン主成分量ではなく、ヒドロキシクロロキン硫酸塩の量を示している。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。

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。

## 小児

最小有効量を使用し、体重（過体重の場合は理想体重）に基づき 6.5 mg/kg/日を超えてはならない。本剤は、体重が 35 kg 未満の小児への使用には適さない。

治療の適応症により、以下の用量基準を適用する。

### 関節リウマチ（慢性多発性関節炎）、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）を投与する。

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）：

体重（kg）	Quensyl 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

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。

### マラリア予防

マラリアの流行地に旅行する 2 週間前に、以下のように予防投与を開始すること：

成人：週 1 回、同じ曜日にフィルムコート錠 2 錠（400 mg）（体重 1 kg 当たり 6.5 mg に相当）を投与する。

6 歳以上の小児（体重 35 kg 以上）：週 1 回、同じ曜日に体重 1 kg 当たり 6.5 mg を投与する。ただし、体重にかかわらず個々の投与量が 400 mg を超えてはならない。

以上が可能でない場合は、以下の用量を推奨する：

成人：旅行開始から 2 日連続で 1 日当たりフィルムコート錠 2 錠（400 mg）を投与し、その後、週 1 回（同じ曜日）フィルムコート錠 2 錠（400 mg）（週 1 回体重 1 kg 当たり 6.5 mg の投与に相当）を投与する。

6 歳以上の小児（体重 35 kg 以上）：旅行開始から 2 日連続で体重 1 kg 当たり 6.5 mg を投与する。その後週 1 回、体重 1 kg 当たり 6.5 mg を投与する（同じ曜日）。1 回の投与量が 400 mg を超えてはならない。

旅行中は予防投与を必ず継続し、マラリアの流行地を離れてからさらに 8 週間継続すること。

### マラリア治療

成人：

クロロキン感受性マラリア原虫 (*Plasmodia*) により発症したマラリアの治療に対するヒドロキシクロロキン硫酸塩の総投与量は 2000～2400 mg (体重 1 kg 当たり 33.3～40 mg に相当) である。

上記用量を 3～4 日かけて分割量で経口投与する。以下の投与計画を推奨する：

成人：初回投与量としてフィルムコート錠 4 錠 (800 mg) を投与し、6～8 時間後にフィルムコート錠 2 錠 (400 mg) を投与。その後 2 日間毎日フィルムコート錠 2 錠 (400 mg) を投与。以上でヒドロキシクロロキン硫酸塩合計 2 g に相当する。

この用量は、小児の場合と同様に体重に基づいて算出することも可能である (以下参照)。

小児：

6 歳以上の小児 (体重 35 kg 以上) に体重 1kg 当たり 32 mg (ヒドロキシクロロキン硫酸塩は 2 g 以下) 総用量を 3 日超をかけて分割投与する。

投与 1 回目：13 mg/kg BW (1 回の投与量が 800 mg 以下)

投与 2 回目：6.5 mg/kg BW (1 回の投与量が 400 mg 以下)、投与 1 回目から 6 時間後

投与 3 回目：6.5 mg/kg BW (1 回の投与量が 400 mg 以下)、投与 2 回目から 18 時間後

投与 4 回目：6.5 mg/kg BW (1 回の投与量が 400 mg 以下)、投与 3 回目から 24 時間後

### 投与方法

可能ならば、フィルムコート錠は食事と一緒に、十分な液体と一緒に嚙まずに服用する。

6 歳以上の小児 (体重 35 kg 以上) に Quensyl を 6 ヶ月 を超えて投与してはならない。本剤は、小児を対象とした長期のマラリア予防に使用しないこと。

## 4.3 禁忌

本剤は以下の患者には禁忌である：

- ・有効成分、4--アミノキノリン、又は賦形剤のいずれかに過敏症を有する患者
- ・網膜症又は黄斑症の病歴がある患者 (視野の限定など)
- ・グルコース-6-リン酸脱水素欠損症 (溶血性貧血、ソラマメ中毒) を有する患者
- ・造血細胞系の疾患を有する患者

- ・重症筋無力症を有する患者
- ・妊娠中の患者（例外：マラリア適応症、セクション 4.4 及び 4.6 参照）
- ・授乳中の患者
- ・6 歳未満の小児（35 kg 未満）

#### 4.4 特別な警告及び使用上の注意

本剤は、必ず以下の患者におけるリスク・ベネフィット比を慎重に検討した後に使用すること。

- ・胃腸疾患、神経疾患、又は血液疾患の既往歴のある患者
- ・キニンに対する過敏症の既往歴のある患者
- ・乾癬の既往歴のある患者
- ・ポルフィリン症の患者
- ・てんかんを有する患者
- ・腎疾患患者又は肝疾患患者（用量減量を検討する）
- ・腎毒性又は肝毒性の可能性がある薬剤と併用される患者
- ・妊娠中の患者（適応症：マラリア）

好ましくない影響が目に見える可能性を考慮して、長期療法の開始前、又は本療法期間中最低でも 3 ヶ月に 1 回は両眼の眼科管理検査（視力、色覚、視野、眼底などに対する検眼鏡検査及び眼底検査を含む）を実施すること。このような検査は、体重 1 kg 当たり 6.5 mg/kg を上回る用量を服用する患者（過体重の場合は標準体重に基づいて用量を算出する）、腎機能不全を有する患者、累積投与量が 200 g を上回る患者、高齢の患者、又は視力が低下した患者をはじめ、個々に適用しなければならない。網膜症の最初の徴候（視力の低下、赤視）がみられた時点で、直ちに投与を中止する。網膜の変化および視覚障害は、投与を中止した後でも進行する場合があるため、投与中止後も障害が進行しないか十分観察する必要がある（セクション 4.8 も参照）。

網膜症のリスクは用量に大きく依存する。1 日の用量が体重 1 kg 当たり 6.5 mg までであればリスクは小さい（過体重の場合は理想体重に基づく）。1 日の推奨用量を超えると、網膜毒性のリスクが急激に上昇する。

本剤を投与した患者に、心不全に至った心筋症の症例が報告されている。心筋症の徴候及び症状の臨床的モニタリングを推奨する。心筋症が発現した場合は本剤の投与を中止すること。伝導障害（脚ブロック/房室性の心ブロック）及び両心室性肥大と診断された場合は、慢性毒性を考える。

継続療法を開始する前、及び開始後 2 ヶ月毎に全血球算定を実施すること。血球数変化がみられた場合は本剤の投与を中止すること。

ヒドロキシクロロキン、抗糖尿病薬との併用の有無を問わず、生命を脅かす失神などの重篤な低血糖症を引き起こすことが明らかになっている。ヒドロキシクロロキンを投与する患者には、低血糖症のリスク及びその関連する臨床的徴候及び症状について警告する必要がある。ヒドロキシクロロキン投与期間に低血糖症が疑われる臨床的症状が現れた患者は、血糖値を確認し、必要に応じて本剤投与の可否を検討すること。

てんかんを有する患者は、本剤投与中、モニタリングを継続すること。

ヒドロキシクロロキンを投与する患者に極めて稀ではあるが自殺行為が報告されている。

クロロキン耐性が周知の特定の地理的地域では、本剤は他の抗マラリア薬と併用可能であり、併用する必要がある。

長期投与期間に、骨格筋及び腱の反射機能を定期的に検査する。脱力が発現した場合は、投与を中止すること。

ヒドロキシクロロキンには累積作用があり、関節リウマチ及び全身性エリテマトーデスに対する治療効果が明らかになるまでに数週間を要する。これに対し、比較的早い段階で軽度の副作用が生じる可能性がある。治療の成功は早くて 4～12 週間後に評価できる。6 ヶ月以内に症状に客観的な改善が見られない場合は、薬剤を中止すること。

マラリア：ヒドロキシクロロキンは、クロロキン耐性熱帯熱マラリアに対して有効でなく、赤外型の三日熱マラリア原虫 (*P. vivax*)、卵型マラリア原虫 (*P. ovale*)、及び四日熱マラリア原虫 (*P. malariae*) に対して効果がない。そのため、予防的に投与することによりこれらの微生物が引き起こす感染症を防ぐことも、こうした微生物が原因の感染症の再発を防止することもできない。

幼児は、4-アミノキノリンの毒性の影響に対して特に感受性があるため、常に小児の手の届かない場所に保管するよう患者に警告すること。

稀な遺伝的疾患であるガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症、又はグルコース・ガラクトース吸収不良症を有する患者に本剤を投与してはならない。

#### 4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

##### Quensyl と以下の医薬品との併用投与は副作用のリスクを高める：

副作用の発現率を高める可能性があるため、Quensyl の投与期間中は、可能であれば他のいわゆる疾患修飾治療薬を使用しないこと。

フェニルブタゾンを追加投与すると、剥奪性皮膚炎を発症する可能性が上昇する。

Quensyl を肝毒性物質又はモノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬と併用投与してはならない（大量のアルコールとの併用も注意）。

プロベネシド又はインドメタシンとの併用は、感作及び網膜症のリスクを高める。

筋障害又は心筋症のリスクは、コルチコステロイド誘導体との併用投与により助長される場合がある。

アミノ配糖体との併用は、神経筋の遮断を増強させる場合がある。

ピリメタミン/スルファドキシンの併用は皮膚反応のリスクを大幅に上昇させる。

ハロファントリンは QT 間隔を延長させるため、ヒドロキシクロロキンなど不整脈を誘発する可能性のある他の薬剤と併用してはならない。また、ヒドロキシクロロキンをアミオダロンやモキシフロキサシンなどの他の不整脈惹起性薬剤と併用すると、心室性不整脈を誘発するリスクが高まる可能性がある。

シクロスポリンとヒドロキシクロロキンとを併用した場合に、血漿中のシクロスポリン濃度が上昇したことが報告されている。

ヒドロキシクロロキンは痙攣の閾値を低下させ得る。ヒドロキシクロロキンと、メフロキンなどの他の抗マラリア薬又は痙攣閾値を低下させることが既知の他の薬剤（Bupropion など）とを併用投与すると、痙攣リスクが上昇する場合がある。また、抗てんかん薬の作用も、ヒドロキシクロロキンと併用投与することにより損なわれる可能性がある。

##### 併用投与すると、Quensyl 又はもう一方の薬剤の効果に影響が出る場合：

葉酸拮抗薬（メトトレキサート）の効果は、Quensyl との併用により高まる。

ジゴキシンの併用投与は、ジゴキシンの血漿中濃度の上昇を招き、グリコシド中毒を起こす可能性がある。したがって、併用投与期間中はジゴキシンの血漿濃度を厳重にモニタリングする必要がある。

ヒドロキシクロロキンは、低血糖症治療の効果を高める場合があるため、インスリン又は他の抗糖尿病薬の用量を減量しなければならない場合がある。

アンピシリンの吸収は、Quensyl との併用投与により低下する場合がある。

ネオスチグミン又はピリドスチグミンと併用投与すると、それらの効果が弱まる場合がある。

制酸薬は Quensyl の吸収を低下させ得るため、制酸薬と Quensyl は 4 時間間隔をあけて投与すること。

シメチジンは Quensyl の排泄を遅延させ得る。

ヒドロキシクロロキンは agalsidase9 とを併用投与すると、細胞内の  $\alpha$ -ガラクトシダーゼ活性を抑制する理論上のリスクがある。

構造的に関連がある物質であるクロロキンリン酸塩の投与では、以下の相互作用が観察されている。そのため、Quensyl についても除外できない。

ペンシラミンは、重篤な血液学的及び/又は腎性の副作用並びに皮膚反応のリスクを高める可能性がある。

単回投与相互作用試験では、クロロキンはプラジカンテル 8 のバイオアベイラビリティを低下させることが報告されている。ヒドロキシクロロキンはプラジカンテルとを併用投与した場合に同様の影響があるか否かは不明である。外挿法に従えば、ヒドロキシクロロキンはクロロキンとの構造上及び薬物動態パラメータの類似性により、ヒドロキシクロロキンにも同様の影響があることが予測される。

狂犬病に対して HDC ワクチン（ヒト二倍体細胞ワクチン）を接種する場合、抗体形成が低下する可能性がある（筋肉内狂犬病予防薬を推奨する）。定期予防接種（破傷風、ジフテリア、麻疹、ポリオ、発疹チフス、及び結核）に及ぼす影響は観察されていない。



## 4.6 生殖、妊娠、及び授乳

### 避妊

すべての適応症について投与期間及び投与終了後最低 3 ヶ月間は有効な避妊法をとること。

### 妊娠

妊娠中にヒドロキシクロロキンを投与した経験は限られる。動物試験では、本剤と類似の構造を有するクロロキンリン酸塩は、母親の高曝露量に関連した生殖毒性を示した（セクション 5.3 参照）。

*関節リウマチ（慢性多発性関節炎）、全身性エリテマトーデス：*

ヒドロキシクロロキン投与開始前に妊娠中の女性は除外しなければならない。Quensyl の妊娠中の投与は禁忌である。

*マラリア予防及び治療*

妊娠のどの段階でも感染予防及びマラリアの治療に Quensyl を使用してもよい。ただし、マラリア感染自体が胎児損傷を引き起こすため、リスク・ベネフィット比を検討する。

### 授乳

ヒドロキシクロロキンは母乳に移行する（約 2~4%）。現在のところ母乳栄養の乳児への悪影響は報告されていない。

*関節リウマチ（慢性多発性関節炎）、全身性エリテマトーデス：*

血漿中半減期が長く、1 日当たりのヒドロキシクロロキン用量が多いことから、母乳で育てられる乳児へ蓄積することが考えられる。授乳期間中の Quensyl の投与は禁忌とする。

*マラリア予防及び治療*

乳児への母乳栄養のベネフィットと母親への予防又は治療のベネフィットとを検討し、母乳を中止するか、Quensyl の投与を中止するかを決定しなければならない。母乳を通して摂取するヒドロキシクロロキンの量は、母乳栄養の乳児のマラリア予防に有効となるには不十分である。

### 受胎能

ヒドロキシクロロキンがヒトの受胎能に及ぼす影響についてはデータがない。ラットで

は、構造上関連のある物質であるクロロキンリン酸塩の生殖に対するマイナスの影響が明らかになっている（セクション 5.3 参照）。

#### 4.7 自動車運転及び機械操作への影響

指示通りに使用した場合でも、中枢神経の副作用（頭痛、傾眠状態、浮動性めまい、錯乱状態、視覚障害）により、反応能力及び視覚に変化が生じ、自動車の運転あるいは機械類の使用能力に悪影響を及ぼすおそれがある。これは、特に投与開始時及びアルコールや精神安定薬と関連して起こる。

#### 4.8 好ましくない影響

好ましくない影響は以下の頻度に基づいて評価する：

極めて多い（ $\geq 1/10$ ）

多い（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）

少ない（ $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ）

まれ（ $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$ ）

極めてまれ（ $< 1/10,000$ ）

不明（入手可能なデータから頻度を算出できない）

Quensyl を投与後に認められた好ましくない影響の大部分は用量依存性である。特に血漿中濃度が 250 µg/L を上回る場合に発現する。

観察された好ましくない影響は以下のとおりである：

##### 血液及びリンパ系障害

不明：骨髓抑制、貧血、好中球減少症、白血球減少症、無顆粒球症、汎血球減少症、及び再生不良性貧血。

クロロキンリン酸塩の投与時に、組織（主に肺）の好酸球浸潤に関わるものなど、後天性メトヘモグロビン血症及び好酸球増加症が極めて稀にみられる。構造上の類似性から、Quensyl 投与とこれらの好ましくない影響の発現との関連性を否定できない。

##### 免疫系障害

不明：蕁麻疹、血管浮腫、及び気管支痙攣

##### 代謝及び栄養障害

多い：食欲減退

不明：低血糖症（セクション 4.4 参照）

Quensyl はポルフィリン症を増悪させる可能性がある

#### 精神障害

多い：感情易変性

少ない：睡眠障害もしくは傾眠、神経過敏、錯乱状態、又は錯感覚

不明：精神病の突発。また、自殺行為が発現した。

#### 神経系障害

多い：頭痛

少ない：浮動性めまい

不明：痙攣

#### 眼障害

多い：調節障害の結果生じる用量依存的かつ回復可能な霧視

少ない：色素沈着の変化や暗点を伴う網膜症は稀にしか発現しない。早期の段階ならば、ヒドロキシクロキンを中止後に回復可能と考えられる。進行した網膜症では、投与を中止しても進行するリスクがある。網膜変化が生じた患者は、初めは症候がない場合もあるが、部分的な視野の喪失、又は一時的に発現する中心傍もしくは中心周囲の輪状、及び色覚異常が発現する場合もある。浮腫又は混濁などの角膜の変化が報告されている。角膜の変化は、無症候性か、又は暈輪、霧視、もしくは羞明などの障害を引き起こす場合がある。一時的な場合もあり、Quensylの投与を中止すると回復可能である。

特に、長期投与の症例では、最も早期の症状として色覚に影響する回復不能の網膜症が発現する可能性がある。後に、色素沈着、視野の喪失、閃光暗点、及び視力低下も発現する場合がある。

しかし、Quensyl により引き起こされる網膜症の発症率は 1 日の投与量に依存する。1 日の投与量（長期投与で腎機能が正常な場合は体重 1 kg 当たり 6.5 mg/kg 以下）が厳密に遵守されれば、網膜の変化は稀にしか認められていない。

不明：黄斑症及び黄斑変性の症例が報告されており、回復不能な場合がある。

#### 耳及び迷路障害

少ない：回転性めまい、耳鳴

不明：難聴

#### 心臓及び血管障害

不明：心不全に至る場合がある心筋症（セクション 4.4 参照）。Quensyl投与期間にECG

に変化（ECG上のT波の低下など）がみられる場合がある。伝導障害（脚ブロック/房室性心ブロック）及び両心室性肥大が認められる症例では、慢性毒性が疑われる。Quensylを中止すると症状が消退することがある。

本剤と類似の構造を有するクロロキンリン酸塩を投与した際の心血管反応（血圧の低下など）が報告されており、構造上の類似性により Quensyl についても除外することはできない。

#### 胃腸障害

極めて多い：胃痛、悪心

多い：鼓腸、体重減少を伴う下痢、及び嘔吐。こうした症状は、Quensylの用量減量又は投与中止後すぐに消失することが多い。

#### 肝胆道障害

少ない：肝損傷又は既往の肝損傷の増悪（肝酵素及びビリルビン値の変化）

不明：劇症肝不全

#### 皮膚及び皮下組織障害

多い：発疹、そう痒症

少ない：皮膚、粘膜、及び毛髪に影響を及ぼす色素障害（光に曝露した皮膚の変色、口腔粘膜の変色、毛髪の脱色や白髪化）、又は毛髪喪失が発現するが、投与を中止すれば容易に回復することが多い。

不明：多形紅斑、中毒性表皮壊死融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群、及び剥奪性皮膚炎などの水疱性皮疹、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS症候群）、羞明、及び乾癬と区別が必要な急性汎発性発疹性膿疱症（AGEP）が発現する可能性がある。AGEPは、発熱及び白血球増加を伴って発現し得る。薬剤中止後の転帰は一般的に良好である。

また、稀にポルフィリン尿を伴う晩発性皮膚ポルフィリン症の増悪又は乾癬の悪化が発現する場合もあるが、極めて稀である。

#### 筋骨格系、結合組織及び骨障害

少ない：感覚運動障害

不明：骨格筋系のミオパチー（筋障害）又は近位筋群の脱力又は委縮の進行につながるニューロミオパチー（神経筋障害）。このようなミオパチーはQuensyl中止後に回復する可能性があるが、回復には数ヶ月かかることがある。腱反射の低下、及び神経伝導異常。

#### 腎及び尿路障害

本剤と類似の構造を有するクロロキンリン酸塩の長期投与中に、腎臓のリン脂質症などの回復可能なリン脂質症（細胞内リン脂質の累積量の増加）も極めて稀ではあるが認められている。構造上の類似性のため、このような好ましくない影響が発現する可能性を否定できない。こうした症例では、現在の限られた腎機能が増悪する場合がある。

#### 副作用の疑いの報告

医薬品の承認後に、副作用が疑われる症例を報告することは重要である。こうした報告により医薬品のリスク・ベネフィット・バランスを継続してモニタリングすることが可能になる。医療従事者に対して、副作用が疑われる場合はすべて以下までに報告するように依頼している。

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

ウェブサイト：[www.bfam.de](http://www.bfam.de)

## 4.9 過量投与

### 中毒症状

ヒドロキシクロロキンの大幅な過量投与の前駆期における症状には、頭痛、視力障害、痙攣、低カリウム血症、不整脈及び心伝導障害（QT 延長、トルサード・ド・ポワント [QRS の全体的な変動パターン]、心室性頻拍、心室性細動など）、及び、心血管虚脱がある。血圧の降下及び意識消失や痙攣を伴うショック状態が発現する場合もある。呼吸停止及び心停止が突然起こることもあり、致死的になり得る。これらの影響は過量投与の直後に現れるため、迅速な医学的対応が求められる。

2～5 g の大幅な過量投与は、心臓、循環、及び呼吸へ麻痺作用をもたらし、1～3 時間以内に死亡に至る場合がある。4-アミノキノリンの過量投与は乳児において特に危険であり、わずか 1～2 g でも致命的であることが明らかになっている。

### 中毒の治療

特別な解毒剤は知られていない。

嘔吐の誘発又は胃洗浄により胃内容物を直ちに排出する。過量投与 30 分以内ならば、胃管で活性炭（投与量の最低 5 倍の用量）を投与し、その後胃洗浄を行えば、それ以上の吸収を防ぐ可能性がある。必要に応じて呼吸及び循環の補助（アドレナリン）を行な

う。

人工呼吸器を装着している患者では、ベンゾジアゼピン（ジアゼパム）、フェノバルビタール、必要であれば末梢性筋肉弛緩剤を用いて痙攣を止めなければならない。ジアゼパムの非経口投与により、クロロキン誘発性の心毒性を低下させ得る。血液透析は治療として適切ではない。顕著な低カリウム血症は治療する。

急性段階が一旦静まり、症状が治まっても、少なくとも 6 時間は厳重にモニタリングする必要がある。

## 5. 薬理学的特性

### 5.1 薬力学的特性

薬効分類：マラリア治療薬/アミノキノリン

ATC コード：P01B A02

ヒドロキシクロロキンは、4-アミノキノリン群に属し、マラリア予防薬及びマラリア治療薬に適応する。

ヒドロキシクロロキンの抗マラリア効果は、特に 4-アミノキノリンのポルフィリンへの結合により説明される。この結合により、赤血球中の無性型（シズント）の非耐性マラリア原虫の絶滅又は抑制、及び卵形マラリア原虫（*Plasmodium ovale*）、三日熱マラリア原虫（*Plasmodium vivax*）、四日熱マラリア原虫（*Plasmodium malriae*）、及び未熟型の熱帯熱マラリア原虫（*Plasmodium falciparum*）における有性型（生殖母細胞）の発現を阻害するに至る。

ヒドロキシクロロキンは、長期投与期間に関節リウマチの経過を変え、寛解をもたらすことが可能である。ヒドロキシクロロキンは、大多数の炎症実験動物モデルに何ら影響を及ぼさない。

抗リウマチ効果は、補体の反応及び抗原-抗体反応の抑制などを介した免疫抑制効果により生じる可能性がある。

さらに、全身性エリテマトーデスを対象とした効果が確認されている。

### 5.2 薬物動態的特性

ヒドロキシクロロキンは、経口投与後速やかに、ほぼ完全に吸収され、さまざまな濃度で組織に分布する。最高血中濃度には 4 時間後に到達する。分布容量は大きい。全血で

は、ヒドロキシクロロキンの大部分が細胞成分に結合する。血漿中にみられる割合は、血漿蛋白との結合が約 50%である。ヒドロキシクロロキンは、血球及び他の臓器に蓄積する。心臓、肺、腎臓、及び肝臓では 10 倍超、実質細胞では 100～500 倍、色素沈着細胞では最大 1000 倍の血漿濃度が認められる。

深部コンパートメントからは徐々にしか排泄されない。マルチコンパートメント・システムに基づいて算出すると、消失半減期は 30～60 日である。

ヒドロキシクロロキンは基本的に 2 つの活性代謝物に分解される。主要な代謝物はデスエチルヒドロキシクロロキンである。

マラリア予防には 9.6 µg/L (30 nmol/L) を上回る血漿濃度、すなわち約 12.8～32 µg/L が必要である。マラリア治療には 96～192 µg/L の血漿濃度を必要とする。

排泄は、主に便を介し、腎臓を介しては排泄されるのはわずかしかない。尿と共に排泄された物質の約 60%が未変化の物質から成る。

### 5.3 前臨床安全性データ

慢性毒性に関する入手可能な正規の試験はない。発癌性に関する情報もない。突然変異を促進する可能性を否定できない。

本剤と類似の構造を有するクロロキンリン酸塩は胎盤を通過し、ラット及びサルの副腎皮質及び網膜に蓄積する。ラットでは、母親の高用量クロロキンが胎児毒性となり、無眼球及び小眼球症を引き起こすことが明らかとなっている。クロロキンにより、テストステロンの分泌が低下し、精巣及び精巣上体の重量が減少し、精子細胞の異常を招くことが明らかとなっている。

## 6. 製剤的特性

### 6.1 賦形剤一覧

乳糖一水和物、ポビドン (MW : 約 25 000)、トウモロコシ澱粉、ステアリン酸マグネシウム (Ph. Eur : ヨーロッパ薬局方) [植物]、ヒプロメロース、マクロゴール (4000)、酸化チタン (E 171)

### 6.2 配合禁忌

該当なし

### 6.3 有効期間

3 年

### 6.4 保存上の注意

保存上の特別な注意はない。

### 6.5 容器の規格及び容量

PVC/アルミニウム・ブリスターパック

フィルムコート錠 30 錠入り

フィルムコート錠 100 錠入り

### 6.6 廃棄についての特別な注意

特に指示事項はない。

## 7 医薬品販売承認取得者

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

65926 Frankfurt am Main

郵便の宛先：

Postfach 80 08 60

65908 Frankfurt am Main

電話番号：(0180) 222 20 10

ファックス番号：(0180) 222 20 11

E-Mail：[medinfo.de@sanofi.com](mailto:medinfo.de@sanofi.com)

## 8. 医薬品販売取得番号

6584604.00.00

## 9. 初回販売承認日/販売承認更新日

初回承認日：1996 年 7 月 8 日

最終更新日：2013 年 7 月 10 日

## 10. 本文改訂日

2013 年 9 月



## 11. 処方ステータス/医薬品分類規定

処方箋医薬品

## 製品概要（フランス）

### 1. 医薬品の名称

プラキニル 200mg を含有するフィルムコート錠

### 2. 定性的ならびに定量的組成

フィルムコート錠 1 錠あたりのヒドロキシクロロキン硫酸塩含有量…200mg

賦形剤の一覧については、第 6.1.項を参照のこと。

### 3. 剤形

フィルムコート錠

### 4. 臨床データ

#### 4.1. 適応症

- ・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またはその再発予防
- ・光線性皮膚損傷の予防

#### 4.2. 用量・用量

##### 投与法

経口投与

食後に服用すること。

##### 投与期間

本剤は長期投与が可能である。

##### 用量

本剤の投与は成人および 6 歳以上の小児のみとする。

##### 慢性関節リウマチの治療：

・成人：

発作の治療には、1 日 2～3 錠を 2 回ないし 3 回に分けて投与する。

維持療法には、1 日 1～2 錠を 1 回ないし 2 回に分けて投与する。

・小児：

1 日 10～20mg/kg を少なくとも 6 ヶ月にわたって投与する。

##### 円板状エリテマトーデスまた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（200～400mg/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（600mg）に増量してもよい。

寛解に達した場合には、数ヵ月以上かけて用量を 1 日あたり 100mg まで漸減し、長年にわたって 1 週間あたり 200～300mg を投与する。

##### 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 7mg/kg 未満で十分である。

### 光線性皮膚損傷の予防：

日光曝露開始の7日前から1日あたり2～3錠（ヒドロキシクロロキン 400～600mg に相当）投与し、曝露後15日間投与を継続する。

### 4.3. 禁忌

本剤は以下の患者には禁忌である。

- ・網膜症
- ・クロロキンないしヒドロキシクロロキン、または本剤に含有される何らかの成分に対して過敏症を有する場合
- ・授乳婦（第4.6項参照）
- ・6歳未満の小児には適合しない剤形であるため、この年齢層の患者には禁忌である。

### 4.4. 警告および使用上の注意

#### 警告

長期にわたりヒドロキシクロロキン高用量投与を実施しているリウマチ患者または皮膚障害を来す患者に、網膜症が発現するおそれがある。

本剤の使用に起因する網膜の合併症は例外的に非可逆性の黄斑症に至ることがあり、これを特定するため長期治療を検討する患者には、治療の開始時または開始後数週間以内に眼科的異常の有無を評価する必要があるものと考えられる。

このような眼科的異常の有無を評価する方法として、視覚障害に焦点を当てた質問票、または片眼ずつ大きさの異なる文字および文章を読み取る視力検査が実施される。

眼に対する副作用には用量依存性の特徴がみられることがわかっており、今後最小有効量を明らかにする必要がある。

治療期間中は、以下の点に基づいて眼科的監視の方法とその実施頻度を決定すること。

#### 処方する1日量：

理想体重の患者にはリスクが低い用量として、ヒドロキシクロロキン 6.5mg/kg/日の投与を検討する。脂肪組織に検出されるヒドロキシクロロキン量はごくわずかであるため、肥満の患者に投与すべき用量を決定する場合には、絶対的な体重（実測体重）を使用してはならない。

#### 治療期間：

6.5mg/kg/日を下回る用量であれば、治療開始から10年間は永久的な失明のリスクは低いものと考えられる。

65歳を超える患者に追加すべき危険因子は慢性腎不全、場合によっては眼障害の既存である。

低リスクであると想定されるヒドロキシクロロキン投与量により治療し、既存の危険因子が何ら認められず、視力が正常である患者は、年1回の臨床的追跡評価を実施すること（質問票、視力検査）。

既存の眼科的異常がみられるか何らかの危険因子が認められる患者は、きわめて緊密に眼科的追跡評価を実施すること。

何らかの視覚障害（視力、色覚など）が生じた場合には、本剤投与を直ちに中止し、異常が増悪するおそれがあるため、綿密に追跡評価すること。治療中止直後でも、網膜の変性（および視覚障害）が進行することがある。

治療開始時に膿疱を伴う全身性熱性紅斑が発現した場合には、発疹性かつ全身性の膿疱症を疑う必要があり（第 4.8 項参照）、治療を中止し、その後は決して投与を再開してはならない。

ニューロミオパチーの発現が報告されている。可逆性ではあるが、その回復には何ヵ月も要することがある。このような作用が発現した場合には、本剤による治療を直ちに中止する必要がある（第 4.8 項参照）。

血液毒性の発現はまれであるが、血液像を定期的に監視し、異常が認められた場合には治療を中止することが推奨される。

まれではあるが、無顆粒球症、脊髄形成不全（血液像の定期的な監視を必要とする）および心筋症が報告されている。このような作用が発現した場合には、プラキニルによる治療を直ちに中止する必要がある（第 4.8 項参照）。

本剤には乳糖が含有される。ガラクトースに対して不耐性を示す患者、Lapp ラクターゼ欠乏症またはグルコースおよびガラクトースの吸収不良症候群の患者には、本剤の使用は推奨されない（稀な遺伝的疾患）。

#### **使用上の注意**

肝不全または腎不全の患者（用量調整）および乾癬を来す患者（病変の増悪）にヒドロキシクロロキンを使用する場合には、慎重に投与すること。

間欠性ポルフィリン症の患者には、ヒドロキシクロロキン投与が急性発作の発現を誘発するおそれがある。

ヒドロキシクロロキンは 4-アミノキノリンのクラスに属する薬剤である。G6PD 酵素欠乏症が認められる患者は、このクラスに属する他の薬剤が急性溶血を引き起こすことが明らかにされている。

本剤には未だ溶血の報告はないが、原則としてこうした患者に本剤を処方する場合にはこのリスクを考慮に入れ、可能であれば別の治療手段を検討することが推奨される。本剤の処方が必要となる場合には、溶血が発現していないか常に追跡評価する必要がある。

### **4.5. 他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用**

#### **使用上の注意の対象となる併用投与**

##### **シクロスポリン**

シクロスポリンの血中濃度および血中クレアチニン値が増大するリスクがある。

併用投与の開始後、さらにヒドロキシクロロキン投与を中止したのちも、シクロスポリンの血中濃度の測定、腎機能の管理および用量の調整が必要とされる。

##### **甲状腺ホルモン**

甲状腺ホルモン補充療法を実施している患者は、臨床的に甲状腺機能低下に至るリスクがある。

ヒドロキシクロロキンによる治療開始後、さらに本剤投与を中止したのちも、T3 および T4 の血清中濃度の監視、必要に応じて用量の調整、甲状腺ホルモンの測定を要する。

#### **胃腸薬、制酸薬および活性炭**

ヒドロキシクロロキンの消化管吸収率が低下する。

胃腸薬および制酸薬の投与は、ヒドロキシクロロキン投与から間隔をおくこと（できれば2時間以上）。

#### **考慮すべき併用投与**

##### **シメチジン**

ヒドロキシクロロキンの排泄を遅延させ、過量投与のリスクがある。

#### **てんかん誘発閾値を低下させる薬剤**

痙攣のリスクが増大する。

### **4. 6. 妊婦および授乳婦**

#### **妊婦**

動物を対象とするデータからは未だ結論が得られていない。

ヒトでは、ヒドロキシクロロキンは胎盤を通過し、胎児の血中濃度は母体の血中濃度とほぼ同じであることがわかっている。臨床データからは催奇形性または胎児毒性について特に未だ明らかにされていないが、現時点では本剤の使用は控えること。

副作用の特徴を踏まえたうえで、特に眼科領域のきわめて特殊な疾患（結合組織の疾患）における治療有益性を考慮に入れた場合でも、治療中止によりその疾患の進行を促すこととなる状況では、妊婦に対するヒドロクロロキンの使用を検討すべきではない。

妊娠中の治療が長期に及んだ場合には、生後の小児に対する追跡評価として、ヒドロキシクロロキンによる副作用、特に眼科的障害の特徴を考慮に入れること。

#### **授乳婦**

ヒドロキシクロロキンは母乳中に移行する。本剤による副作用の性質を踏まえて、本剤による治療中の授乳は禁忌である。

### **4. 7. 自動車の運転および機械の操作に対する影響**

特に自動車の運転および機械の操作にあたっては、本剤の使用には視力調節障害を伴うリスクがあることについて、注意を促すこと。

### **4. 8. 副作用**

#### **眼障害**

- ・角膜にみる変性（浮腫、角膜沈着物）が報告されている。無症候性のこともあれば、光輪や羞明などの障害を引き起こすこともある。いずれも治療中止により可逆的である。
- ・また、視力調節障害に起因する霧視が発現することがある。これは用量依存性である。
- ・まれではあるが、網膜の色素沈着異常および視野狭窄を伴う網膜症がみられた場合には、直ちに本剤による治療を中止すること。このような網膜の障害は当初は無症候性であることもあり、場合によっては傍中心部および副中心部にみる輪状の暗点または側頭側の暗点および色覚異常が発現することもある（第4.4項参照）。

#### **胃腸障害**

- ・悪心、嘔吐、下痢、食欲不振、腹痛。こうした症状は概ね、用量減量または治療中止により消失する。

#### **皮膚-粘膜障害**

- ・掻痒、皮疹、皮膚または粘膜の色素沈着部の青灰色への変性、毛髪の変色。こうした異常は概ね、治療中止により消失する。
- ・剥脱性皮膚炎および脱毛症が数例報告されている。
- ・乾癬の増悪、ただし治療中止により軽減する。
- ・きわめてまれな多形性紅斑およびスティーブンス・ジョンソン症候群などの水疱性発疹、光線過敏症。
- ・急性かつ全身性の発疹性膿疱症が発現することがある（第4.4項参照）。

#### **神経筋障害**

特に運動系の神経障害が発現し、近位筋群に進行性の低下および萎縮をもたらす（第4.4項参照）。

#### **心血管障害**

まれに心筋症が報告されており、伝導障害伝導障害（脚ブロック/房室性心ブロック）または心室肥大がみられることがある（第4.4項参照）。

#### **血液障害**

例外的に脊髄形成不全が報告されている（第4.4項参照）。

貧血、再生不良性貧血、無顆粒球症、白血球および好中球の減少症および血小板減少症などの血液障害が報告されている。

間欠性ポルフィリン症患者にポルフィリン症の急性発作、グルコース-6-リン酸-脱水素欠損症患者に急性溶血がそれぞれ報告されている。

#### **聴器毒性**

耳鳴、めまい、例外的に難聴

#### **CNSに対する作用**

このクラスの薬剤には頻度は低いものの、頭痛、神経過敏、精神病および痙攣が報告されている。

#### **肝障害**

トランスアミナーゼ値増大（例外的に劇症型肝炎）。

#### **免疫系に対する作用**

蕁麻疹、血管浮腫および気管支痙攣の発現が報告されている。

### **4.9. 過量投与**

#### **過量投与による臨床徴候**

- ・投与量 $\geq 25\text{mg/kg}$
- ・頭痛、視覚障害、心血管虚脱、低カリウム血症、不整脈、伝導障害および痙攣。その直後、急激に呼吸停止および心停止に至ることがある。

#### **遵守すべき指示**

上記症状は大量投与の直後に発現するものと思われ、直ちに胃洗浄、活性炭投与、対症的な蘇生術といった措置をとること。

特異的治療は、専門施設でのジアゼパムの非経口投与である。

## 5. 薬理学的特性

### 5.1. 薬力学的特性

筋骨格系障害の他の薬剤

(M：運動器官系)

(D：皮膚科系)

ヒドロキシエチル基を4-アミノ-キノリン側鎖のエチル基に置換することによって、抗炎症作用および鎮痛作用を獲得した。

鎮痛作用は即時に発現する。関節症状に対する作用は一般に遅発型である。

沈降速度の低下が観察されることがある。

### 5.2. 薬物動態特性

- ・消化管による速やかな吸収
- ・1～2時間で最高血漿中濃度に達し、血漿タンパクとの結合により持続する。
- ・肝向性かつ腎向性
- ・アルキル化およびグルクロン酸抱合による代謝
- ・腎排泄が緩徐である。

### 5.3. 非臨床試験による安全性データ

該当するデータは得られていない。

## 6. 製剤に関するデータ

### 6.1. 賦形剤の一覧

乳糖一水和物、ポピドン、トウモロコシ澱粉、ステアリン酸マグネシウム

#### コーティング：

ヒプロメロース、マクロゴール 4000、二酸化チタン（E171）、乳糖一水和物

### 6.2. 配合禁忌

該当するデータは得られていない。

### 6.3. 有効期間

3年

### 6.4. 保存上の注意

保存上の特別な注意はない。

### 6.5. 容器の規格および容量

30錠入りの熱形成シート（PVC/アルミニウム）

6. 6. 廃棄および取り扱いに関する特別な注意  
特記事項なし。

7. 医薬品販売承認取得者

SANOFI-AVENTIS FRANCE  
1-13, boulevard Romain Rolland  
75014 Paris

8. 医薬品販売承認取得番号

・ 364 414-6 : 30 錠入りの熱形成シート (PVC/アルミニウム)

9. 初回販売承認日/販売承認更新日  
[承認取得者が記入すること]

10. 本文更新日  
2010 年 1 月/V1\_IAM

11. 線量測定  
該当するデータは得られていない。

12. 放射性医薬品の調整に関する指示  
該当するデータは得られていない。

処方および販売の条件  
非処方箋薬



**プラケニル<sup>®</sup>**  
**米国薬局方 ヒドロキシクロロキン硫酸塩**

**警告**

医師が本添付文書の全ての内容を完全に理解した上でヒドロキシクロロキンを処方すること。

**性状**

ヒドロキシクロロキン硫酸塩は無色の結晶性の固体であり、水に 20%以上溶解する。化学名は 2-[[4-[(7-Chloro-4-quinolyl) amino]pentyl] ethylamino] ethanol sulfate (1:1)である。

プラケニル（ヒドロキシクロロキン硫酸塩）錠は、ヒドロキシクロロキン硫酸塩 200mg 中 155mg 相当の塩基を含む経口投与薬である。

添加物：リン酸水素カルシウム、ヒドロキシプロピル・メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 400、ポリソルベート 80、コーンスターチ、二酸化チタン

**作用機序**

本剤は抗マラリア作用を有するが、エリテマトーデス（慢性円板状エリテマトーデス、または全身性エリテマトーデス）、急性・慢性関節リウマチに対しても有効性が示されている。明確な作用機序は不明である。

**効能・効果**

プラケニルは、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、感受性熱帯熱マラリア原虫によるマラリア急性発作に対する治療及び発症予防に使用する。本剤はまた、円板状エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、関節リウマチの治療にも適応される。

**禁忌**

以下の患者には本剤を使用しないこと (1)4-アミノキノリン化合物に起因する網膜や視野の変化が認められる患者、(2)4-アミノキノリン化合物に対し過敏症の既往症のある患者、(3)小児に対する長期投与

**一般的な警告**

プラケニルはクロロキン耐性の熱帯熱マラリア原虫には無効である。

長期治療の開始にあたっては、事前に両目の視力、中心視野、色覚の検査を実施すること。また、眼底検査も行うこと。これらの検査は一年に一回以上、継続的に実施すること。網膜毒性は用量依存性が高い。

一日用量が体重 6.5mg/kg 以下であれば、網膜損傷リスクは小さい。一日当たりの推奨用量を超過すると網膜毒性リスクが急激に増大する。以下に該当する患者に対しては、検査を頻回に実施し、用量を調整すること：

- 一日用量が理想体重 6.5mg/kg を超過する患者。用量の指標として実体重を使用すると過量投与となるおそれのある肥満患者
- 腎不全の患者
- 累積投与量が 200g を超える患者
- 高齢者
- 視力障害のある患者

何らかの視覚障害（視力、色覚）が生じた場合、本剤の投与を直ちに中止して、患者に異常の進行が見られないか十分に観察すること。網膜の変化（および視覚障害）は、治療を中止しても進行する可能性がある（「副作用」の項を参照のこと）。

極めてまれな症例であるが、ヒドロキシクロロキン服用患者で自殺行動が報告されている。

小児は特に 4-アミノキノリン化合物に対し過敏である。クロロキンの誤飲による死亡報告件数は多く、比較的低用量（1 例では 3 歳児で 0.75g または 1g）での症例もある。小児の手の届かない場所に本剤を保管するよう患者に厳重に指導すること。

乾癬のある患者にプラケニルを使用すると、乾癬が重症化するおそれがある。ポルフィリン症患者に使用すると症状が増悪することがある。乾癬患者やポルフィリン症患者に対する本剤の使用は、医師が患者に対する有益性が危険性を上回ると判断した場合のみとする。

**妊娠中の使用**—医師が患者に対するマラリアの抑制や治療の有益性が危険性を上回ると判断した場合を除き、本剤の妊娠中の使用は避けること。放射性タグが付いているクロロキンを妊娠した有色 CBA マウスに静脈内投与すると胎盤を急速に透過したことに留意されたい。クロロキンは胎児の両目のメラニン構造に選択的に蓄積し、体の他部位から薬剤が消失した後も 5 か月間に渡り眼組織に残留した。

#### 一般的な使用上の注意

抗マラリア剤は肝疾患のある患者やアルコール中毒患者、あるいは肝毒性があることが知られている薬物と併用する場合には、慎重に投与すること。

治療が長期間に及ぶ場合は、定期的に血球数の算定を行うこと。治療中の疾患に起因しない何らかの重篤な血液疾患が発現した場合は、服薬中止を検討すること。G-6-PD（グルコース-6-リン酸脱水素酵素）欠乏症の患者には、慎重に投与すること。

### 副作用

**精神疾患：**神経過敏、情緒不安定、精神病、自殺行動。

**神経系疾患：**このクラスの薬剤の使用で、めまい、頭痛、痙攣が報告されている。

**眼疾患：**色素沈着の変化および視野欠損を伴う網膜症が報告されている。初期段階で、ヒドロキシクロロキンの服用を中止した場合には可逆的と考えられるが、病状が進むと治療を中止しても進行するリスクが懸念される。黄斑症や黄斑変性症の症例が報告されており、非可逆的と考えられる。

**皮膚および皮下組織疾患：**多形性紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮剥離症、光線過敏症、剥脱性皮膚炎などの極めてまれな症例を含む水泡性の発疹が報告されている。

### 過量投与

4-アミノキノリン化合物は誤飲すると非常に急速かつ完全に吸収されるため、過失により過量投与した場合、あるいは過敏症の患者では低用量でもまれに、毒性症状が30分以内に発現するおそれがある。過量投与の症状は、頭痛、眠気、視覚障害、心血管虚脱、痙攣、低カリウム血症、そして心肺停止により突然死に至る可能性のあるQT間隔延長、心室性不整脈、心室頻拍、心室細動などのリズムと伝導の異常などである。過量投与後すぐにこれらの作用が発現するため、即座に治療する必要がある。対症療法を行い、催吐させてすぐに胃を空にするか（病院に搬送する前に自宅で実施する）、あるいは胃洗浄により胃を完全に空にすること。錠剤を飲んでから30分以内であれば、胃洗浄後に微粉状の活性炭を胃管で注入すると、薬剤の腸内吸収を防ぐことができる。活性炭の有効な用量は、誤飲したヒドロキシクロロキンの推定用量の5倍以上とする。痙攣がある場合は、胃洗浄を実施する前に制御すること。大脳皮質刺激が原因であれば、超短時間作用型のバルビツール酸の投与を慎重に試みることができるが、酸素欠乏が原因であれば酸素投与や人工呼吸で補正し、低血圧症によるショックであれば昇圧薬治療を行う。呼吸補助が重要であるため、胃洗浄後に気管挿管や気管切開が必要な場合もある。交換輸血は血中の4-アミノキノリン剤の数値を下げることに用いられる。

患者が急性期を脱し、症状がなくなった場合でも、6時間以上十分に観察すること。過量投与および過敏症のいずれの場合も、尿中排泄を促進し、尿を酸性化するには、大量の水分を摂取させるとともに、十分な量の塩化アンモニウム（成人の場合1日当たり8gを分割投与す

る)を数日間投与する。

## マラリア

### 作用

プラケニルは米国薬局方 リン酸クロロキンと類似し、赤血球内の三日熱マラリア原虫、四日熱マラリア原虫、および多くの熱帯熱マラリア原虫株（ただし熱帯熱マラリア原虫の生殖母細胞を除く）に対して高い有効性を示す。

プラケニルは赤血球外のマラリア寄生虫に対し有効性がなく、予防薬として服用しても三日熱マラリア原虫、四日熱マラリア原虫の感染を防げないため、三日熱マラリア原虫や四日熱マラリア原虫の再発感染の予防はできない。本剤は三日熱マラリア原虫や四日熱マラリア原虫に起因するマラリアの急性発作を止め、また急性発作の治療から再発までの期間を有意に延長する抑制剤として非常に有効である。熱帯熱マラリア原虫に起因するマラリアは、耐性株でなければ本剤により発作が止まり、感染が完治する。

### 効能・効果

プラケニルはマラリアによる発作の治療および抑制に使用する。

### 警告

通常の適正な用量では臨床マラリアや寄生虫血症の予防や治療ができないことが示され、熱帯熱マラリア原虫の特定株が 4-アミノキノリン化合物（ヒドロキシクロロキンを含む）に対し耐性を持つようになったことが近年明らかになった。したがって寄生虫の耐性株に感染した患者に対しては、キニーネなどの使用による特異的な治療法を推奨する。

長期治療の開始にあたっては、事前に両目の視力、中心視野、色覚の検査を実施すること。また眼底検査も行うこと。これらの検査は一年に一回以上継続的に実施すること。網膜毒性は用量依存性が高い。

一日用量が体重 6.5mg/kg 以下であれば、網膜損傷リスクは小さい。一日当たりの推奨用量を超過すると網膜毒性リスクが急激に増大する。以下に該当する患者に対しては、検査を頻回に実施し、用量を調整すること：

- 一日用量が理想体重 6.5mg/kg を超過する患者。用量の指標として絶対的な体重を使用すると過量投与となるおそれのある肥満患者
- 腎不全の患者
- 累積投与量が 200g を超える患者
- 高齢者

- 視力障害のある患者

何らかの視覚障害（視力、色覚）が発現した場合、本剤の投与を直ちに中止して、患者に異常の進行が見られないか十分に観察すること。網膜の変化（および視覚障害）は、治療中止後も進行する可能性がある（「副作用」の項を参照のこと）。

極めてまれな症例であるが、ヒドロキシクロロキン服用患者で自殺行動が報告されている。

### 副作用

マラリア発作の治療の適正用量を投与した後に、一過性の軽度の頭痛、めまい、胃腸症状（下痢、食欲不振、嘔気、腹部痙攣、まれに嘔吐）を発症する場合がある。ヒドロキシクロロキンの高用量を投与した場合、心筋症発症がまれに報告されている。

**精神疾患：**神経過敏、情緒不安定、精神病、自殺行動。

**神経系疾患：**このクラスの薬剤の使用で、めまい、頭痛、痙攣が報告されている。

**眼疾患：**色素沈着の変化および視野欠損を伴う網膜症が報告されている。初期段階でヒドロキシクロロキンの服用を中止した場合には可逆的と考えられるが、病状が進むと治療を中止しても進行するリスクが懸念される。黄斑症や黄斑変性症の症例が報告されており、非可逆的と考えられる。

**皮膚および皮下組織疾患：**多形性紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮剥離症、光線過敏症、剥脱性皮膚炎などの極めてまれな症例を含む水泡性の発疹が報告されている。

### 用量・用法

ヒドロキシクロロキン硫酸塩 1錠 200mg 中にヒドロキシクロロキンとして 155mg を含有する。

#### マラリア：

抑制－成人に対し 400mg（ヒドロキシクロロキンとして 310mg）を毎週 1 回、同じ曜日に投与する。乳児、小児に対する一週間あたりの抑制用量は、体重 1kg あたりヒドロキシクロロキンとして 5mg とする。ただし体重に関わらず成人用量を超えないこと。

マラリア原虫に接触する 2 週間前に可能であれば抑制療法を開始するものとするが、2 週間前に開始できない場合は、成人に対しては初回ローディング用量として 2 回分の 800mg（ヒドロキシクロロキンとして 620mg）、小児に対しては体重 1kg あたりヒドロキ

シクロロキンとして 10mg を 2 回に分けて 6 時間おきに投与する。マラリア流行地を離れてからも 8 週間は抑制療法を続けること。

発作治療—成人に対し初回用量 800mg（ヒドロキシクロロキンとして 620mg）を投与後、6～8 時間以内に 400mg（ヒドロキシクロロキンとして 310mg）を投与し、その後 2 日間 400mg（ヒドロキシクロロキンとして 310mg）を連日投与する（総投与量はヒドロクロロキン硫酸塩として 2g（ヒドロキシクロロキンとして 1.55g）を投与）。代替法として、800mg（ヒドロキシクロロキンとして 620mg）を単回投与しても有効であることが示されている。

成人用量も体重に応じて算出することができるが、この方法は乳児や小児に推奨する。以下の様に体重 1kg あたりヒドロキシクロロキンとして 25mg の総投与量を 3 日間で投与する：

投与 1 回目：ヒドロキシクロロキンとして 10mg/kg（ただし 1 回の用量がヒドロキシクロロキンとして 620mg を超えないこと）

投与 2 回目：初回投与から 6 時間後にヒドロキシクロロキンとして 5mg/kg（ただし 1 回の用量がヒドロキシクロロキンとして 310mg を超えないこと）

投与 3 回目：2 回目の投与から 18 時間後にヒドロキシクロロキンとして 5mg/kg

投与 4 回目：3 回目の投与から 24 時間後にヒドロキシクロロキンとして 5mg/kg

三日熱マラリア原虫および四日熱マラリア原虫に起因するマラリアの根治治療には、8-アミノキノリン化合物の併用療法が必要である。

### エリテマトーデスおよび関節リウマチ

#### 効能・効果

以下の疾患に対し重篤な副作用のおそれが少ない薬剤を使用しても反応が良好でない場合、プラケニルが有用である：エリテマトーデス（慢性円板状および全身性）、急性または慢性関節リウマチ。

#### 警告

医師が本添付文書の全ての内容を完全に理解した上でプラケニルを処方すること。

円板状エリテマトーデスおよび全身性エリテマトーデス、あるいは関節リウマチに対し、4-アミノキノリンを長期投与した症例、または高用量投与した症例において、非可逆的な網膜損傷が観察されている。

抗マラリア化合物による長期治療が予定される場合、治療開始時（ベースライン）に眼科検診（視力検査、専門医によるスリットランプ、眼底検査、視野検査）を実施し、その後も定期的（3 か月ごと）に行うこと。

視力、視野、色覚、網膜黄斑部に何らかの異常の症候（例えば色素変化、中心窩反射の消失）が表れた場合、あるいは視力調節障害や角膜混濁により完全に説明できない何らかの視覚症状（例えば閃光や光線）が発現した場合は、本剤の使用を直ちに中止し、症状の進行が見られないか患者を十分に観察すること。治療を中止しても網膜の変化（および視覚障害）が進行する可能性がある（「副作用」の項を参照のこと）。

**網膜毒性は用量依存性が高い。**一日用量が体重 6.5mg/kg 以下であれば、網膜損傷リスクは小さい。一日当たりの推奨用量を超過すると網膜毒性リスクが急激に増大する。以下に該当する患者に対しては、検査を頻回に実施し、用量を調整すること：

- 一日用量が理想体重 6.5mg/kg を超過する患者。用量の指標として絶対的な体重を使用すると過量投与となるおそれのある肥満患者。
- 腎不全の患者
- 累積投与量が 200g を超える患者
- 高齢者
- 視力障害のある患者

本剤を長期投与する場合は、全ての患者に対し、筋力低下を示す兆候を検出するため、膝蓋や踵の反射検査を含む問診や検査を定期的に行うこと。筋力低下がみられた場合、本剤の使用を中止すること。

関節リウマチの治療においては、他覚的改善（例えば関節腫脹の低減、可動性の向上）が 6 か月以内に見られない場合、本剤の使用を中止すること。若年性関節炎の治療における本剤の使用は、安全性が確立していない。

極めてまれな症例であるが、ヒドロキシクロロキン服用患者で自殺行動が報告されている。

### 使用上の注意

プラケニルにより皮膚の副作用が発現するおそれがあるため、皮膚炎を発症する傾向の強い薬剤を使用している患者に投与する場合は、適切な処置を行うこと。

「クロロキン網膜症」の初期診断法として以下を推奨する（1）眼底検査による微細な黄斑の色素異常や中心窩反射の消失の診断、（2）小赤色物を用いた周囲／傍中心暗点の中心視野検査、あるいは網膜の赤色物に対する閾値の測定。閃光や光線などの不明な視覚症状がある場合も、網膜症の徴候の疑いがあると考えるものとする。

過量投与や過敏症により重篤な毒性症状が発現した場合、治療中止してから数か月間、塩化アンモニウム（成人は一日用量 8g を分割投与）を 1 週間に 3～4 日間経口投与することを推奨する。尿の酸性化により、4-アミノキノリン化合物の腎排泄が 20～90%増加する。ただし腎機能不全や代謝性アシドーシスを伴う患者には慎重に実施すること。

### 副作用

全ての 4-アミノキノリン化合物で長期投与時に、以下の全ての副作用が発現してはいないが、いくつかの化合物で副作用が報告されており、このクラスの薬剤の投与時にはこれらの副作用に留意すること。化合物の違いにより副作用の種類や頻度が異なる。

**中枢神経系の副作用：**痙攣、神経過敏、情動変化、悪夢、精神病、頭痛、めまい、回転性のめまい、耳鳴り、眼振、神経性難聴、痙攣、運動失調、自殺行動

**神経筋の副作用：**骨格筋麻痺、骨格筋ミオパシー、ニューロミオパシーにより近位筋群に進行性の低下および萎縮が起こり、軽度の感覚変化、腱反射の低下や神経伝導異常を伴う場合もある。

#### 目の副作用：

A.毛様体：霧視の症状を伴う視力調節障害。この副作用は用量依存性であり、服用を中止すれば可逆的である。

B.角膜：一過性浮腫、点状や線状の混濁、角膜感度の低下。症状（霧視、光の周囲の光輪、羞明）の有無を問わず角膜の変化はよく見られるが可逆的である。角膜の付着物は、早ければ治療開始後 3 週間で出現する場合がある。

角膜の変化や視覚の副作用の発症は、クロロキンと比較してヒドロキシクロロキンで有意に少ない。

C.網膜：黄斑：浮腫、萎縮、色素沈着異常（「的」のような軽度の色素斑点）、中心窩反射の消失、明るい光に曝露した後の黄斑の回復時間の増長（光ストレス試験）、黄斑、傍黄斑、周辺網膜部の赤色光に対する網膜の閾値の上昇。黄斑症および黄斑変性の症例報告があり、非可逆的と考えられる。



眼底の変化としては他に、視神経乳頭蒼白や萎縮、網膜細動脈の減衰などが表れ、進行期では周辺網膜や脈絡膜パターンに細顆粒状の色素異常が発現する。

**D. 視野障害：**視力低下や、まれに視野狭窄、色覚異常を伴う周囲／傍中心暗点、中心暗点

網膜症に起因する最も一般的な視覚症状として、読みにくい、見えにくい（言葉、文字、物の欠けている部分）、羞明、遠くがぼやける、中心視野または周辺視野に欠けた部分や黒い部分が見える、閃光や光線が見えることが挙げられる。

網膜症は用量依存性であると考えられ、日常的な治療を実施して数か月（まれに）から数年以内に発現している。少数ではあるが、抗マラリア薬療法を中止してから数年後の症例報告がある。4-アミノキノリン化合物の一週間当たりのマラリア抑制用量を長期間服用した症例については記されていない。

網膜変化が生じると視覚症状が現れる患者もいるが、無症状の場合もある（視野の変化の有無を問わず）。明らかな網膜変化がなく暗点や視野障害が発現することはまれである。

網膜症は本剤の服用を中止した後も進行する可能性がある。初期の網膜症（ときに中心視野障害を伴う黄斑の色素沈着）では多くの患者で、服用中止後に症状が消散した、あるいは完全に回復した。網膜症が進むと治療を中止しても疾患が進行するリスクが考えられる。赤色ターゲットに対する傍中心暗点（「*premaculopathy*」とも称す）は、初期の網膜障害の徴候であり、通常は治療を中止すれば可逆的である。

ヒドロキシクロロキンのみを服用した患者では、網膜変化の症例報告は少ない。網膜変化は通常、網膜の色素沈着の変化を伴い、定期的な眼科検診で検出される。視野障害を併発する場合もある。

ヒドロキシクロロキンの服用を中止して1年後に、遅発性網膜症により視力が喪失し始めた症例が1例報告されている。

**皮膚の副作用：**髪の色脱色、脱毛症、掻痒、皮膚および粘膜の色素沈着、光線過敏症、皮疹（蕁麻疹、麻疹状の発疹、類苔癬、斑丘疹、紫斑、多形性紅斑、遠心性環状紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮剥離症、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎）

**血液学的副作用：**再生不良性貧血、無顆粒球症、白血球減少症、貧血症、血小板減少症（グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G-6-PD）欠乏症患者では溶血）などの多様な血液疾患

**胃腸の副作用：**食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、腹部痙攣。まれな症例であるが、肝機能の異

常や劇症肝不全。

**アレルギー反応：**蕁麻疹、血管浮腫、気管支痙攣の報告がある。

**その他副作用：**体重減少、倦怠感、ポルフィリン症および感光性でない乾癬の増悪や誘発。

ヒドロキシクロロキンの高用量を投与した場合、心筋症の発現がまれに報告されている。

### 用量・用法

ヒドロキシクロロキン硫酸塩 200mg 1錠中にヒドロキシクロロキンとして 155mg を含有する。

**エリテマトーデス—**成人に対し平均的な初回用量として 400mg（ヒドロキシクロロキンとして 310mg）を一日 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か月続ける。長期的な維持療法では一日用量を 200mg～400mg（ヒドロキシクロロキンとして 155mg～310mg）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。

**関節リウマチ—**本剤の作用は蓄積し、治療効果が表れるのに数週間かかるが、軽度の副作用が比較的初期に発現するおそれがある。効果を最大限発揮するまでに数か月間の服用が必要な場合もある。他覚的改善（例えば関節腫脹の低減、可動性の向上）が 6 か月以内に見られない場合、本剤の使用を中止すること。若年性関節炎の治療における本剤の使用は、安全性が確立していない。

**初回用量—**成人では一日用量を 400mg～600mg（ヒドロキシクロロキンとして 310mg～465mg）とし、食事やコップ 1 杯の牛乳と一緒に服用する。少数例ではあるが、副作用が生じ初回用量を一時的に減らす必要がある患者もいる。その後（通常 5～10 日）至適な反応レベルまで用量を徐々に増やすが、副作用の再発は通常見られない。

**維持用量—**反応が良好であれば（通常 4～12 週以内）、用量を 50%減らして一日用量 200mg～400mg（ヒドロキシクロロキンとして 155mg～310mg）の通常の維持レベルを継続する。食事やコップ 1 杯の牛乳と一緒に服用すること。この維持用量を超えると網膜症の発症率が上昇すると報告されている。

服用中止後に再発した場合、目に関する禁忌に該当しなければ、治療を再開するか、間欠的なスケジュールで継続することができる。

**コルチコステロイドおよびサリチル酸塩**は本剤と併用可能であるが、一般的には用量を徐々

に減らすか、数週間使用した後使用を中止することができる。ステロイドを徐々に減量するよう指示されている場合は、コルチゾンは最大 5mg～15mg、ヒドロコルチゾンは 5mg～10mg、プレドニゾンおよびプレドニゾンは 1mg～2.5mg、メチルプレドニゾンおよびトリアムシノロンは 1mg～2mg、デキサメタゾンは 0.25mg～0.5mg ずつ 4～5 日ごとに減量する。

### 供給形状・供給方法

プラケニル錠は白色～オフホワイトであり、片面に黒色インクで「PLAQUENIL」と印字されたフィルムコート錠である。1 錠あたりヒドロキシクロロキン硫酸塩 200mg（ヒドロキシクロロキンとして 155mg 相当）を含有する。1 瓶 100 錠入り（NDC24987-562-10&24987-562-20）。

USP／NF の規定に従い密封された遮光容器に入れて販売する。

30°C（86°F）以下の室温で保存する。

COVIS

Distributed by

Covis Pharmaceuticals, Inc.

Cary, NC 27511 Revised May 2013

©2013 Covis Pharmaceuticals Inc. All rights reserved.

## SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Quensyl®

200 mg film-coated tablets

Active substance: Hydroxychloroquine sulphate

### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 film-coated tablet contains 200 mg hydroxychloroquine sulphate (equivalent to 155 mg hydroxychloroquine base)

Excipient with known effect: Contains lactose (see section 4.4).

For a complete list of excipients see section 6.1.

### 3. PHARMACEUTICAL FORM

White, biconvex film-coated tablets with facet and an imprint, on one side '200', on the other side 'HCQ'.

### 4. CLINICAL PARTICULARS

#### 4.1 Therapeutic indications

- Rheumatoid arthritis,
  - Juvenile idiopathic arthritis (in combination with other therapies),
  - Systemic lupus erythematosus,
  - Malaria prophylaxis and therapy of all four human pathogenic types of malaria except chloroquine-resistant Plasmodium strains (see also section 4.4).
- It is necessary to remember that the resistance frequency has a diverse geographical distribution.

#### 4.2 Posology and method of administration

##### Posology

##### *Note*

All dose data refer to the amount of hydroxychloroquine sulphate, and not to the amount of hydroxychloroquine base. The dose should be chosen on the base of kilogram bodyweight and, in case of overweight, should not be based on the current but the ideal weight. If the dosage is calculated based on the actual body weight an overdosages may occur in overweight patients.

Patients with impaired renal or hepatic function may require a dose adjustment.

##### **Paediatric Population**

The minimum effective dose should be employed and should not exceed 6.5 mg/kg/day based on body weight (ideal body weight in case of overweight, respectively). The 200 mg tablet is not suitable for use in children with an body weight of less than 35 kg.

The following dosage guidelines apply, depending on the therapeutic indication:

*Rheumatoid arthritis (chronic polyarthritis), systemic lupus erythematosus*

**Adults** receive an initial dosage of 1 film-coated tablet 2 to 3 times daily (400-600 mg/day).

The maintenance dose is 1 film-coated tablet 1 to 2 times daily (200-400 mg/day):

Weight (kg)	Quensyl, Film-coated tablet(s) per day
30 - 49	1
50 - 64	1; 2 on every other day
ab 65	2

**Children** from 6 years ( $\geq 35$  kg) are given 5 – 6.5 mg/kg bodyweight or 400 mg daily, the smaller amount in each case.

*Malaria prophylaxis*

The preventive treatment should be begun as follows two weeks before the journey to the malaria region:

**Adults** receive 2 film-coated tablets (400 mg) (equivalent to 6.5 mg/kg bodyweight) once per week, on the same day of the week each time.

**Children** from 6 years ( $\geq 35$  kg) receive 6.5 mg/kg bodyweight once per week, on the same day of the week each time. However, the individual dose should not exceed 400 mg, irrespective of bodyweight.

If this is not possible, the following dosage can be recommended:

**Adults** receive 2 film-coated tablets (400 mg) per day on 2 consecutive days at the beginning of the journey, then 2 film-coated tablets (400 mg) once per week (same day of the week!), equivalent to 6.5 mg/kg bodyweight once per week.

**Children** from 6 years ( $\geq 35$  kg) receive 6.5 mg/kg bodyweight at the beginning of the journey on 2 consecutive days, then 6.5 mg/kg bodyweight once per week (same day of the week!).  
Single dose not in excess of 400 mg.

The preventive treatment must be continued during the trip and should be continued for further 8 weeks after leaving the malaria region.

*Malaria therapy*

**Adults:**

The total dose of hydroxychloroquine sulphate for the treatment of malaria caused by chloroquine-sensitive Plasmodia is 2000-2400 mg (equivalent to 33.3 - 40 mg/kg bodyweight).

This dose should be administered orally in divided doses over 3 to 4 days. The following dosing scheme is recommended:

Adults receive an initial dose of 4 film-coated tablets (800 mg), then after 6 to 8 hours 2 film-coated tablets (400 mg), and 2 film-coated tablets (400 mg) on each of the following 2 days. This is equivalent to a total of 2 g hydroxychloroquine sulphate.

The dosage can also be calculated on the basis of bodyweight, as in the case of children (see below).

**Children:**

Children from 6 years ( $\geq 35$  kg) receive a total dose of 32 mg/kg bodyweight, but not more than 2 g hydroxychloroquine sulphate, divided over 3 days:

**1st dose:** 13 mg/kg BW (but not more than 800 mg per single dose).

**2nd dose:** 6.5 mg/kg BW (but not more than 400 mg per single dose), 6 hours after the 1st dose.

**3rd dose:** 6.5 mg/kg BW (but not more than 400 mg per single dose), 18 hours after the 2nd dose.

**4th dose:** 6.5 mg/kg BW (but not more than 400 mg per single dose), 24 hours after the 3rd dose.

#### Method of administration

If possible, the film-coated tablets should be taken with meals, unchewed with a sufficient amount of liquid.

Children from 6 years ( $\geq 35$  kg) should not be treated with Quensyl for more than 6 months.

This preparation should not be used for long-term malaria prophylaxis in children.

### **4.3 Contraindications**

Quensyl must not be used

- in patients with hypersensitivity to the active substance, 4-aminoquinolines or one of the excipients,
- in patients with pre-existing retinopathy or maculopathy (e.g. limitations of visual fields,
- in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (haemolytic anaemia, favism),
- in patients with diseases of the haematopoietic system,
- in patients with myasthenia gravis,
- during pregnancy (exception: malaria indication, see sections 4.4 and 4.6),
- during lactation,
- in children below 6 years of age ( $< 35$  kg).

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

Quensyl should be used only after careful consideration of the benefit-risk ratio in patients

- with a history of gastrointestinal, neurological or haematological disease,
- with hypersensitivity to quinine,
- with pre-existing psoriasis,
- with porphyria,
- with epilepsy,
- with renal or hepatic disease (dose reduction should be considered),
- with concomitant use of potentially nephro- or hepatotoxic drug products
- who are pregnant (indication: malaria).

In view of the possible undesirable effects on the eye, ophthalmological control examinations (including ophthalmoscopy and fundus oculi for e.g. visual acuity, color-vision, visual field, eyeground) of both eyes should be carried out before beginning prolonged therapy and at least every 3 months during this therapy. Such an examination must be individually adapted, particularly to those patients who take a dose of more than 6.5 mg/kg bodyweight (the dosage calculation should be based on the ideal weight in case of overweight, see section 4.2), have renal insufficiency, whose cumulative dose is more than 200 g, elderly patients, or patients whose visual acuity is impaired. Treatment must be discontinued immediately at the first signs of retinopathy (impairment of visual acuity, loss of red vision). In such a case the patients should also be closely observed for possible progression of the impairment after discontinuation of therapy since the existing retinal changes and visual disturbances may progress even after discontinuation (see also section 4.8).

The risk of retinopathy is largely dose-related. The risk is small with daily doses of up to 6.5 mg/kg body weight (based on the ideal weight in case of overweight). Exceeding the recommended daily dose sharply increase the risk of retinal toxicity.

Cases of cardiomyopathy resulting in cardiac failure have been reported in patients treated with Quensyl. Clinical monitoring for signs and symptoms of cardiomyopathy is advised and Quensyl should be discontinued if cardiomyopathy develops. Chronic toxicity should be considered when conduction disorders (bundle branch block / atrio-ventricular heart block) as well as biventricular hypertrophy are diagnosed.

A complete blood count must be performed before the beginning of continuous therapy and at intervals of 2 months. Quensyl should be discontinued if changes in the blood count develop.

Hydroxychloroquine has been shown to cause severe hypoglycaemia including loss of consciousness that could be life threatening in patients treated with and without antidiabetic medications. Patients treated with hydroxychloroquine should be warned about the risk of hypoglycaemia and the associated clinical signs and symptoms. Patients presenting with clinical symptoms suggestive of hypoglycaemia during treatment with hydroxychloroquine should have their blood glucose level checked and treatment reviewed as necessary.

Patients with epilepsy must be consistently monitored during Quensyl therapy.

Suicidal behaviour has been reported in very rare cases in patients treated with hydroxchloroquine.

In certain geographical areas with known resistance to chloroquine Quensyl may and should be combined with other antimalarial agents.

During long-term therapy the patients should be examined regularly for skeletal muscle and tendon reflex function. In cases of weakness the treatment should be discontinued.

Hydroxychloroquine has a cumulative effect, and it takes several weeks for the therapeutic effects to become apparent in the treatment of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, while minor side effects can occur at a relatively early stage. The treatment success can be evaluated at the earliest after 4 to 12 weeks. Should there not be an objective improvement in the condition within six months, the preparation should be discontinued.

Malaria: Hydroxychloroquine is not effective against chloroquine-resistant *P. falciparum*, and is not effective against exo-erythrocytic forms of *P. vivax*, *P. ovale* and *P. malariae* and therefore will neither prevent infection due to these organisms when given prophylactically, nor prevent relapse of infection due to these organisms.

As young children are particularly sensitive to the toxic effects of 4-aminoquinolones patients should be warned to always keep this drug product out of the reach of children.

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take Quensyl.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

*The concomitant administration of Quensyl with the following medicinal products increases the risk of side effects:*

On account of the possibility of an increased incidence of side effects, if possible other so-called disease-modifying therapeutic agents should not be used during therapy with Quensyl.

With the additional administration of phenylbutazone the probability of the development of exfoliative dermatitis increases.

Quensyl must not be taken together with hepatotoxic substances (caution also with alcohol in large amounts) or MAO inhibitors.

Combination with probenecid or indometacin increases the risk of sensitisation and retinopathy.

Myopathies or cardiomyopathies may be potentiated by concomitant administration of corticosteroid derivatives.

Combination with aminoglycosides may result in increased neuromuscular blockade.

Combination with pyrimethamine/sulphadoxine considerably increases the risk of cutaneous reactions.

Halofantrine prolongs the QT interval and should not be administered with other drugs that have the potential to induce cardiac arrhythmias, including hydroxychloroquine. Also, there may be an increased risk of inducing ventricular arrhythmias if hydroxychloroquine is used concomitantly with other arrhythmogenic drugs, such as amiodarone and moxifloxacin.

An increased plasma ciclosporin level was reported when ciclosporin and hydroxychloroquine were co-administered.

Hydroxychloroquine can lower the convulsive threshold. Co-administration of hydroxychloroquine with other antimalarials such as mefloquine or other drugs known to lower the convulsion threshold (e.g. Bupropion) may increase the risk of convulsions. Also, the activity of antiepileptic drugs might be impaired if co-administered with hydroxychloroquine.

*If given concomitantly, the effect of Quensyl or the other medicinal product may be influenced:*  
The effects of folic acid antagonists (methotrexate) are potentiated by Quensyl.

Co-medication with digoxin can lead to an increased digoxin plasma level and thus make glycoside intoxication possible. During combination therapy the plasma level of digoxin must therefore be monitored closely.

As hydroxychloroquine may enhance the effect of a hypoglycaemic treatment, a decrease in doses of insulin or other antidiabetic drugs may be required.

The absorption of ampicillin may be reduced by concomitant administration of Quensyl.

If administered concomitantly with neostigmine or pyridostigmine their effect may be attenuated.

Antacids can reduce the absorption of Quensyl, hence there should be an interval of 4 hours between administration of antacids and Quensyl.

Cimetidine can delay the excretion of Quensyl.

There is a theoretical risk of inhibition of intra-cellular  $\alpha$ -galactosidase activity when hydroxychloroquine is co-administered with agalsidase9.

*The following interactions have been observed on treatment with the structurally related substance chloroquine phosphate, and therefore cannot be ruled out for Quensyl:*  
An acute dystonic reaction was observed after metronidazole.

Penicillamine can increase the risk of severe haematological and/or renal side effects as well as skin reactions.



In a single-dose interaction study, chloroquine has been reported to reduce the bioavailability of praziquantel<sup>8</sup>. It is not known if there is a similar effect when hydroxychloroquine and praziquantel are coadministered. Per extrapolation, due to the similarities in structure and pharmacokinetic parameters between hydroxychloroquine and chloroquine, a similar effect may be expected for hydroxychloroquine.

Antibody formation may be reduced when vaccinating against rabies with the HDC vaccine (intramuscular rabies prophylaxis is recommended). An effect on routine vaccinations (tetanus, diphtheria, measles, poliomyelitis, typhus and tuberculosis) has not been observed.

#### **4.6 Fertility, Pregnancy and lactation**

##### Contraception

Effective contraception must be practised for the duration of therapy and for at least three months after the end of therapy for all indications.

##### Pregnancy

Experience with the use of hydroxychloroquine during pregnancy is limited. In animal studies the structurally related substance chloroquine phosphate has shown reproduction toxicity in association with high maternal exposition (see section 5.3).

##### *Rheumatoid arthritis (chronic polyarthritis), systemic lupus erythematosus:*

Pregnancy must be excluded before the beginning of therapy with hydroxychloroquine. Quensyl must not be used during pregnancy.

##### *Malaria prophylaxis and therapy*

Quensyl may be used in all states of pregnancy for infection prophylaxis and treatment of malaria considering the benefit-risk ratio, as the malaria infection itself causes foetal damage.

##### Lactation

Hydroxychloroquine passes into breast milk (approximately 2-4 %). By now, no harmful effects to the breast-fed infant have been reported.

##### *Rheumatoid arthritis (chronic polyarthritis), systemic lupus erythematosus:*

Due to the long plasma half-life time and the high daily hydroxychloroquine doses, accumulation in the breast-fed infant must be expected. Quensyl must not be used during lactation.

##### *Malaria prophylaxis and therapy*

A decision must be made on whether to stop breast-feeding or treatment with Quensyl, taking into account the benefit of breast-feeding for the infant and the benefit of prophylaxis or treatment for the mother. The amounts of hydroxychloroquine taken by breast milk are insufficient to guarantee effective malaria prophylaxis for the breast-fed infant.

##### Fertility

There are no data on the effect of hydroxychloroquine on human fertility. In rats, the structurally related substance chloroquine phosphate a negative impact on fertility has been shown (see section 5.3).

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Even when used as directed, this medicine may alter reaction capacity and vision as a result of central nervous side effects (headache, drowsiness, dizziness, confusion states, visual disturbances) to such a degree that the ability to drive or operate machines is adversely affected. This applies particularly at the beginning of treatment and in conjunction with alcohol or tranquillizers.

#### **4.8 Undesirable effects**

The assessment of undesirable effects is based on the following frequencies:

Very common ( $\geq 1/10$ )

Common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Uncommon ( $\geq 1/1.000$  to  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10.000$  to  $< 1/1.000$ )

Very rare ( $< 1/10.000$ )

Not known (the frequency cannot be calculated from the available data)

The majority of the undesirable effects observed after taking Quensyl are dose-dependent. They occur particularly with plasma concentrations above 250 µg/l.

The following undesirable effects were observed:

#### *Blood and lymphatic system disorders*

Not known: bone-marrow depression, anaemia, thrombocytopenia, leucopenia, agranulocytosis, pancytopenia and aplastic anaemia  
Acquired methaemoglobinaemia and eosinophilia, including that which involves eosinophilic infiltration of the tissue (mainly the lungs), have been observed very rarely on treatment with chloroquine phosphate. Due to the structural similarity, the onset of these undesirable effects with Quensyl cannot be ruled out.

#### *Immune system disorders*

Not known: Urticaria, angioedema and bronchospasm

#### *Metabolism and nutrition disorders*

Common: decreased appetite  
Not known: hypoglycaemia (see section 4.4)  
Quensyl may exacerbate porphyria.

#### *Psychiatric disorders*

Common: Affect lability  
Uncommon: Sleep disturbances or somnolence, nervousness, confusional states, or paraesthesia,  
Not known: outbreak of psychosis. Also, suicidal behaviour occurred.

#### *Nervous system disorders*

Common: Headache  
Uncommon: Dizziness  
Not known: Convulsions

#### *Eye disorders*

Common: Blurring of vision as a result of a disturbance of accommodation, dose-dependent and reversible.  
Uncommon: Retinopathies with altered pigmentation and scotomata may occur in rare cases. The early form appears to be reversible after discontinuation of hydroxychloroquine. In cases of advanced retinopathy there is a risk of progression, even after discontinuation of therapy. Patients with retinal changes may initially be symptomless or they may display partial visual field losses or defects of the paracentral or pericentral ring type, which may also occur temporarily, and abnormal colour vision.  
Corneal changes including oedema and corneal opacity have been reported. They are either symptomless or may cause disturbances such as haloes, blurring of vision or photophobia. They may be transient or are reversible after discontinuation of Quensyl.

Particularly in cases of long-term treatment, irreversible retinopathies with an effect on colour vision as the earliest symptom may occur; later, pigmentations, losses of visual field, scintillating scotomata and loss of vision may also occur.

However, the incidence of retinopathies caused by Quensyl is dependent on the daily dose. When the daily dose (6.5 mg/kg bodyweight or less in long-term therapy and normal renal function) is strictly adhered to, retinal changes have been observed rarely.

Not known: Cases of maculopathies and macular degeneration have been reported and may be irreversible.

#### *Ear and labyrinth disorders*

Uncommon: vertigo, tinnitus

Not known: deafness.

#### *Cardiac and vascular disorders*

Not known: Cardiomyopathy which may result in cardiac failure (see section 4.4). ECG-changes (like depression of the T-wave on the ECG) may occur during therapy with Quensyl. Chronic toxicity is to be suspected in cases of conduction disorders (bundle branch block/AV Block) and also in biventricular hypertrophy. The symptoms may regress after discontinuing Quensyl. Cardiovascular reactions (e.g. blood pressure drop) have been reported on treatment with the structurally related substance chloroquine phosphate, and cannot be excluded for Quensyl due to the structural similarity.

#### *Gastrointestinal disorders*

Very common: gastric pain, nausea,

Common: flatulence, diarrhoea with weight loss, and vomiting. These symptoms usually disappear immediately after a dose reduction or discontinuation of Quensyl.

#### *Hepatobiliary disorders*

Uncommon: hepatic damage or an increase in pre-existing hepatic damage (changes in liver enzyme and bilirubin levels),

Not known: fulminant hepatic failure.

#### *Skin and subcutaneous tissue disorders*

Common: rashes, pruritus

Uncommon: pigment disturbances affecting skin, mucosa and hair (dark discolouration of skin exposed to light, discolouration of the oral mucous membranes, bleaching or greying of the hair) or hair loss occur which usually resolve readily on stopping treatment.

Not known: Bullous eruptions including erythema multiforme, toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and exfoliative dermatitis, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS syndrome), photosensitivity and acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) can occur, which must be differentiated from psoriasis. It can occur together with fever and hyperleucocytosis. The outcome after discontinuation of the drug is generally favourable. Further, in rare cases exacerbation of porphyria cutanea tarda with porphyrinuria or exacerbation of psoriasis can occur. Very rarely,

#### *Musculoskeletal and connective tissue disorders*

Uncommon: Sensorymotor disorders

Not known: Myopathies of the skeletal musculature or neuromyopathy leading to progressive weakness and atrophy of the proximal muscle groups. These myopathies may resolve after discontinuation of Quensyl, but sometimes it may take a few months. Depression of tendon reflexes and abnormal conduction disturbances.

#### *Renal and urinary disorders*

Reversible phospholipidosis (increased accumulation of intracellular phospholipids) including renal phospholipidosis has also been observed very rarely during long-term treatment with the structurally related substance chloroquine phosphate. Because of the structural similarity the occurrence of such an undesirable effect cannot be excluded. In this case, an existing limited renal function may deteriorate further.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

## **4.9 Overdose**

#### Symptoms of intoxication

Symptoms of a severe overdose of hydroxychloroquine in the prodromal stage are headache, visual disturbances, convulsions, hypokalaemia, cardiac arrhythmias and cardiac conduction disturbances (including QT prolongation, torsade de pointe, ventricular tachycardia and ventricular fibrillation) and cardiovascular collapse. A fall in blood pressure may develop as well as a shock state, with loss of consciousness and convulsions. Respiratory and cardiac arrest may suddenly occur and may be fatal. As these effects may appear shortly after overdose, immediate medical attention is required.

A severe overdose with 2 to 5 g in may result in death within 1 to 3 hours as a result of a paralytic effect on the heart, circulation and respiration. Overdosage with 4-aminoquinolines is dangerous particularly in infants, as little as 1-2 g having proved fatal.

#### Therapy of intoxications

No specific antidote is known.

The stomach should be emptied immediately by means of induced vomiting or gastric lavage. If the overdose was ingested within the last 30 minutes, activated charcoal (in a dose of at least five times that of the overdose) administered by gastric tube, followed by gastric lavage, may reduce further absorption. Respiratory and circulatory support (adrenaline) must be instituted as necessary.

The convulsions must be suppressed by means of benzodiazepines (diazepam), phenobarbital, if necessary by peripheral muscle relaxants, in ventilated patients. Parenterally administered diazepam may reduce the chloroquine-induced cardiotoxicity.

Haemodialysis is not appropriate as treatment. Any pronounced hypokalaemia must be corrected.

Once the acute phase has subsided and the patient remains symptom-free, close monitoring is necessary for at least 6 hours.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: remedy for malaria/ aminoquinoline, ATC-Code: P01B A02  
Hydroxychloroquine belongs to the group of 4-aminoquinolines, which are suitable for malaria prophylaxis and malaria treatment.

The antimalarial effect of hydroxychloroquine is explained among other things by the binding of 4-aminoquinolines to porphyrin, leading to destruction or inhibition of asexual forms (schizonts) of non-resistant Plasmodia in the erythrocytes and disturbances of the development of sexual forms (gametocytes) in Plasmodium ovale, Plasmodium vivax, Plasmodium malariae and immature forms of Plasmodium falciparum.

During long-term treatment, hydroxychloroquine can modify the course of rheumatoid arthritis and bring it into remission. In most experimental animal models of inflammation hydroxychloroquine displays no effect.

The antirheumatic effect might occur by means of an immunosuppressive effect e.g. through inhibition of complement and antigen-antibody reaction.

In addition, its effect in systemic lupus erythematosus has been confirmed.

### **5.2 Pharmacokinetic properties**

After oral administration hydroxychloroquine is rapidly and almost completely absorbed, and is distributed in the tissues in different concentrations. The peak blood levels are reached after 4 hours. The volume of distribution is large. In whole blood the major part of the hydroxychloroquine is bound to the cellular elements. The proportion found in the plasma is approx. 50 % bound to plasma proteins. Hydroxychloroquine accumulates in blood cells and other organs. In the heart, lung, kidneys and liver more than 10 times the plasma concentration is found, in parenchymatous cells 100 to 500 times, and in pigmented cells up to 1000 times.

Excretion from the deep compartments takes place only slowly. The half-life, calculated on the basis of a multi-compartment system, is 30 to 60 days.

Hydroxychloroquine is essentially broken down into two active metabolites. The principal metabolite is desethylhydroxychloroquine.

For malaria prophylaxis plasma levels above 9.6 µg/l (30 nmol/l), i.e. about 12.8 to 32 µg/l are necessary. For malaria therapy plasma levels of 96 to 192 µg/l are required.

Excretion takes place mainly via the faeces and only to a lesser degree via the kidneys. About 60 % of the material excreted with the urine consists of the unchanged substance.

### **5.3 Preclinical safety data**

There are no regular studies available on chronic toxicity. There is no information with regard to carcinogenicity. A mutagenic potential could not be excluded.

The structurally related substance chloroquine phosphate crosses the placenta and accumulates in rat and monkey adrenal cortex and retina. In rats, high maternal doses of chloroquine have shown to be fetotoxic and caused anophthalmia and microphthalmia. Chloroquine was shown to decrease testosterone secretion, reduce testis and epididymis weight and lead to abnormal sperm cells.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Lactose-monohydrate, Povidone (MW: appr. 25 000) , maize starch, magnesium stearate (Ph. Eur.) [vegetable], hypromellose, macrogol (4000), titanium dioxide (E 171).

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf-life**

3 years.

### **6.4 Special precautions for storage**

No special precautions for storage.

### **6.5 Nature and contents of container**

PVC-Aluminium blister packs.

Packs with

30 film-coated tablets

100 film-coated tablets

### **6.6 Special precautions for disposal**

No special instructions.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

65926 Frankfurt am Main

Postal address:

Postfach 80 08 60

65908 Frankfurt am Main

Telephone:(0180) 222 20 10

Telefax: (0180) 222 20 11

E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER**

6584604.00.00

**9. DATE OF THE FIRST AUTHORISATION /RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 08.07.1996

Date of last renewal: 10.07.2013

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

September 2013

**11. PRESCRIPTION STATUS / LEGAL CATEGORY**

Prescription-only medicine.

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PLAQUENIL 200 mg, comprimé pelliculé

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfate d'hydroxychloroquine ..... 200 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde.
- Lupus érythémateux discoïde.
- Lupus érythémateux subaigu.
- Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques.
- Prévention des lésions.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés sont à prendre après la fin des repas.

##### Durée d'administration

Elle peut se prolonger pendant plusieurs mois.

##### Posologie

Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 6 ans.

##### Traitement de la polyarthrite rhumatoïde:

- Chez l'adulte:  
2 à 3 comprimés par jour en traitement d'attaque, en 2 ou 3 prises.  
1 à 2 comprimés par jour en traitement d'entretien, en 1 ou 2 prises.
- Chez l'enfant:  
10 à 20 mg/kg et par jour pendant une durée minimale de 6 mois.



#### Lupus érythémateux discoïde ou subaigu:

Initialement 1 à 2 comprimés par jour (200 à 400 mg/jour) jusqu'à disparition des lésions, pouvant être augmentée à 3 comprimés (600 mg) par jour, en cas de non-réponse après 1 à 2 mois.

La posologie est réduite progressivement, après obtention de la rémission, à 100 mg par jour pendant plusieurs mois, voire 200 à 300 mg par semaine sur plusieurs années.

#### Prévention des rechutes de lupus systémique:

Une posologie quotidienne en hydroxychloroquine inférieure à 7 mg/kg de poids idéal est en général suffisante.

#### Prévention des lucites:

2 à 3 comprimés (soit 400 à 600 mg d'hydroxychloroquine) par jour à débiter 7 jours avant le début de l'exposition solaire, puis à poursuivre pendant les 15 premiers jours.

### **4.3. Contre-indications**

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants:

- rétinopathies,
- hypersensibilité à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine ou à l'un des autres constituants de ce médicament,
- allaitement (voir rubrique 4.6),
- enfant de moins de 6 ans en raison de la forme pharmaceutique non adaptée avant cet âge.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Mises en garde**

Chez les patients atteints d'affections rhumatologiques ou dermatologiques traités au long cours par des doses élevées d'hydroxychloroquine, une rétinopathie peut survenir.

Afin de dépister les complications rétinienne liées à l'utilisation de ce médicament, qui peut exceptionnellement mener à une maculopathie irréversible, il conviendra de rechercher une anomalie ophtalmologique avant le début ou dans les premières semaines du traitement chez les patients pour lesquels un traitement au long cours est envisagé.

Cette recherche d'une anomalie ophtalmologique peut être effectuée par un questionnaire ciblé sur les troubles visuels et une évaluation de l'acuité visuelle par lecture de textes et de caractères de différentes tailles avec chaque œil séparément.

Le caractère dose dépendant des effets indésirables oculaires ayant été établi, il conviendra de rechercher la dose minimale efficace.

En cours de traitement, les modalités et la fréquence de surveillance ophtalmologique sont à définir en fonction de:

- La dose quotidienne prescrite:  
Les doses d'hydroxychloroquine inférieures à 6,5 mg/kg/j sont considérées comme les doses à faible risque chez les patients présentant un poids idéal. Les taux d'hydroxychloroquine retrouvés dans le tissu adipeux étant très faibles, le poids absolu ne devra pas être utilisé dans la détermination de la dose à administrer chez les patients obèses.

- La durée du traitement:

Aux doses inférieures à 6,5 mg/kg/j, le risque de perte permanente de l'acuité visuelle est considéré comme faible pendant les 10 premières années de traitement,

- La présence de facteurs de risque supplémentaires comme l'âge du patient supérieur à 65 ans, l'insuffisance rénale chronique, l'existence éventuelle d'une atteinte oculaire préalable.

Chez les patients avec une acuité visuelle normale, traités par des doses d'hydroxychloroquine considérées comme des doses à faible risque et sans autre facteur de risque préalable, un suivi clinique peut être effectué une fois par an (questionnaire, évaluation de l'acuité visuelle).

Chez les patients ayant une anomalie ophtalmologique préexistante ou un autre facteur de risque, un suivi ophtalmologique adapté plus rapproché peut être effectué.

Si une perturbation visuelle se produit (acuité visuelle, vision des couleurs ...), le médicament devra être immédiatement interrompu et le patient suivi attentivement en raison d'une aggravation possible de l'anomalie. Des modifications rétinienues (et des perturbations visuelles) peuvent progresser même après l'arrêt du traitement.

La survenue en début de traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules doit faire suspecter une pustulose exanthématique généralisée (voir rubrique 4.8); elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration.

Des neuromyopathies ont été rapportées. Elles peuvent être réversibles mais la récupération peut prendre plusieurs mois. Lors de la survenue de tels effets, le traitement par Plaquenil doit être arrêté immédiatement (voir rubrique 4.8).

Bien que la toxicité hématologique soit rare, il est recommandé de pratiquer une surveillance régulière de l'hémogramme et d'arrêter le traitement en cas d'anomalies de celui-ci.

De rares cas d'agranulocytose, d'aplasie médullaire (nécessitant une surveillance régulière de l'hémogramme) et de cardiomyopathies ont été rapportés. Lors de la survenue de tels effets, le traitement par Plaquenil doit être arrêté immédiatement (voir rubrique 4.8).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

### **Précautions d'emploi**

Utilisation prudente de l'hydroxychloroquine en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (adapter la posologie), de psoriasis (aggravation des lésions).

Chez les sujets atteints de porphyrie intermittente, la prise d'hydroxychloroquine peut déclencher la survenue d'une crise aiguë.

L'hydroxychloroquine appartient à la classe des amino-4-quinoléines. D'autres médicaments de cette classe ont entraîné une hémolyse aiguë chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD.

Bien qu'aucun cas d'hémolyse n'ait été rapporté à cette substance, par principe, sa prescription chez ces personnes doit prendre en compte ce risque et le recours à une alternative thérapeutique, si elle existe, est recommandé. Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle devra être dépistée.

#### 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

##### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

###### **+ ciclosporine**

Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie.  
Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt de l'hydroxychloroquine.

###### **+ hormones thyroïdiennes**

Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par hormones thyroïdiennes.  
Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation, si besoin, de la posologie de l'hormone thyroïdienne pendant le traitement par l'hydroxychloroquine et après son arrêt.

###### **+ topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon**

Diminution de l'absorption digestive de l'hydroxychloroquine.  
Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance de l'hydroxychloroquine (plus de 2 heures, si possible).

##### Associations à prendre en compte

###### **+ cimétidine**

Ralentissement de l'élimination de l'hydroxychloroquine et risque de surdosage.

###### **+ autres médicaments abaissant le seuil épileptogène**

Risque accru de convulsions.

#### 4.6. Grossesse et allaitement

##### Grossesse

Les données animales ne permettent pas de conclure.

Chez l'homme, l'hydroxychloroquine passe le placenta, la concentration dans le sang fœtal est similaire à la concentration sanguine maternelle. Les données cliniques ne mettent pas en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique particulier, mais sont encore limitées à ce jour.

Compte tenu du bénéfice thérapeutique dans des pathologies très particulières (connectivites) mais en raison de son profil d'effets indésirables, notamment ophtalmologiques, l'utilisation de l'hydroxychloroquine n'est envisageable pendant la grossesse que dans les situations où l'arrêt du traitement expose la femme enceinte à une poussée évolutive de sa pathologie.

En cas de traitement prolongé pendant la grossesse, tenir compte pour le suivi de l'enfant, du profil d'effets indésirables de l'hydroxychloroquine, notamment ophtalmologiques.

##### Allaitement

L'hydroxychloroquine passe dans le lait maternel. Compte tenu de la nature de ses effets indésirables, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament.

#### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de troubles de l'accommodation attachés à l'emploi de ce produit.

#### **4.8. Effets indésirables**

##### **Effets oculaires**

- Des modifications au niveau de la cornée (œdème, dépôts cornéens) ont été rapportées. Soit elles sont asymptomatiques, soit elles provoquent des perturbations telles que des halos ou une photophobie. Elles sont réversibles à l'arrêt du traitement.
- Une vision floue due à des troubles de l'accommodation peut également survenir. Elle est dose dépendante.
- Rarement rétinopathies avec des anomalies de la pigmentation rétinienne et amputation du champ visuel imposant l'arrêt immédiat du traitement. Ces atteintes rétinienne peuvent être asymptomatiques au début ou peuvent se manifester par la survenue de scotomes à type d'anneau paracentral et péricentral ou des scotomes temporaux et de visions anormales des couleurs (voir rubrique 4.4).

##### **Effets gastro-intestinaux**

Nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, douleur abdominale. Ces symptômes disparaissent généralement dès la réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement.

##### **Effets cutané-muqueux**

- Prurit, éruption cutanée, modification ardoisée de la pigmentation de la peau ou des muqueuses, décoloration des cheveux. Ces anomalies disparaissent généralement après l'arrêt du traitement.
- Quelques cas de dermite exfoliative et d'alopécie ont été rapportés.
- Possible aggravation d'un psoriasis qui régresse à l'arrêt du traitement.
- Des éruptions bulleuses incluant de très rares cas d'érythème polymorphe et de syndrome de Stevens-Johnson, et une photosensibilité.
- Une pustulose exanthématique aiguë généralisée peut survenir (voir rubrique 4.4).

##### **Effets neuro-musculaires**

Neuropathies surtout motrice conduisant à une faiblesse progressive et à une atrophie des groupes de muscles proximaux (voir rubrique 4.4).

##### **Effets cardiovasculaires**

Une cardiomyopathie a été rarement rapportée, elle peut se traduire par des troubles de la conduction (bloc de branche / bloc auriculo-ventriculaire) ou une hypertrophie ventriculaire (voir rubrique 4.4).

##### **Effets hématologiques**

Des cas exceptionnels d'aplasie médullaire ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Des désordres hématologiques tels que des anémies, des anémies aplasiques, des agranulocytoses, des leuconeutropénies et des thrombocytopénies ont été rapportés.

Possibilité de crise aiguë de porphyrie chez les sujets atteints de porphyrie intermittente ou d'hémolyse aiguë chez les porteurs d'un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

##### **Effets ototoxiques**

Acouphènes, vertiges, exceptionnels cas de surdité.

### **Effets sur le SNC**

Peu fréquemment, des céphalées, une nervosité, des psychoses et des convulsions ont été rapportés avec cette classe de médicament.

### **Effets hépatiques**

Augmentation des transaminases (exceptionnellement hépatite fulminante).

### **Effets sur le système immunitaire**

Des cas d'urticaire, d'angioedème et de bronchospasme ont été rapportés.

## **4.9. Surdosage**

### **Signes cliniques d'un surdosage**

- doses absorbées  $\geq 25$  mg/kg,
- céphalées, troubles visuels, collapsus cardiovasculaire, hypokaliémie, troubles du rythme, troubles de la conduction et convulsions, rapidement suivis d'un arrêt respiratoire et cardiaque brutal.

### **Conduite à tenir**

Ces effets peuvent apparaître très vite après ingestion d'une dose massive, la prise en charge devra être rapide: lavage gastrique, charbon activé, réanimation symptomatique.

Le traitement spécifique est le diazépam par voie parentérale en milieu spécialisé.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

#### **AUTRES MEDICAMENTS DES DESORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES**

(M: appareil locomoteur)

(D: dermatologie)

La substitution du groupe hydroxyéthyl au groupement éthyl sur la chaîne latérale de la 4-amino-quinoléine lui confère une action anti-inflammatoire et antalgique.

L'effet antalgique peut apparaître rapidement. L'action sur les signes articulaires est en général retardée.

Un ralentissement de la vitesse de sédimentation peut être observé.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

- résorption rapide par le tractus digestif,
- taux plasmatique maximal en 1 à 2 heures, durable par liaison aux protéines plasmatiques,
- tropismes hépatique et rénal,
- métabolisation par alkylation et glycoconjuguaison,
- élimination rénale lente.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Lactose monohydraté, povidone, amidon de maïs, stéarate de magnésium.

Pelliculage:

Hypromellose, macrogol 4000, dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **SANOFI-AVENTIS FRANCE**

1-13, boulevard Romain Rolland  
75014 Paris

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 364 414-6: 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter par le titulaire]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Janvier 2010/V1\_IAM

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament non soumis à prescription médicale.

**PLAQUENIL<sup>®</sup>**  
**HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE, USP**

**WARNING**

PHYSICIANS SHOULD COMPLETELY FAMILIARIZE THEMSELVES WITH THE  
COMPLETE CONTENTS OF THIS LEAFLET BEFORE PRESCRIBING  
HYDROXYCHLOROQUINE.

**DESCRIPTION**

Hydroxychloroquine sulfate is a colorless crystalline solid, soluble in water to at least 20 percent; chemically the drug is 2-[[4-[(7-Chloro-4-quinolyl) amino]pentyl] ethylamino] ethanol sulfate (1:1).

PLAQUENIL (hydroxychloroquine sulfate) tablets contain 200 mg hydroxychloroquine sulfate, equivalent to 155 mg base, and are for oral administration.

*Inactive Ingredients:* Dibasic Calcium Phosphate, Hydroxypropyl Methylcellulose, Magnesium Stearate, Polyethylene glycol 400, Polysorbate 80, Corn Starch, Titanium Dioxide.

**ACTIONS**

The drug possesses antimalarial actions and also exerts a beneficial effect in lupus erythematosus (chronic discoid or systemic) and acute or chronic rheumatoid arthritis. The precise mechanism of action is not known.

**INDICATIONS**

PLAQUENIL is indicated for the suppressive treatment and treatment of acute attacks of malaria due to *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, and susceptible strains of *P. falciparum*. It is also indicated for the treatment of discoid and systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis.

**CONTRAINDICATIONS**

Use of this drug is contraindicated (1) in the presence of retinal or visual field changes attributable to any 4-aminoquinoline compound, (2) in patients with known hypersensitivity to 4-aminoquinoline compounds, and (3) for long-term therapy in children.

**WARNINGS, General**

PLAQUENIL is not effective against chloroquine-resistant strains of *P. falciparum*.

**Before starting a long-term treatment, both eyes should be carefully examined for visual acuity, central visual field, and color vision. Examination should also include fundoscopy. These examinations should be repeated at least annually. Retinal toxicity is largely dose-related.**



The risk of retinal damage is small with daily doses of up to 6.5 mg/kg body weight. Exceeding the recommended daily dose sharply increases the risk of retinal toxicity. This examination should be more frequent and adapted to the patient in the following situations:

- daily dosage exceeding 6.5 mg/kg ideal body weight. Absolute body weight used as a guide to dosage could result in an overdosage in the obese;
- renal insufficiency;
- cumulative dose more than 200 g;
- elderly;
- impaired visual acuity.

If any visual disturbance occurs (visual acuity, color vision), the drug should be immediately discontinued and the patient closely observed for possible progression of the abnormality. Retinal changes (and visual disturbances) may progress even after cessation of the therapy. (see ADVERSE REACTIONS).

Suicidal behavior has been reported in very rare cases in patients treated with hydroxychloroquine.

Children are especially sensitive to the 4-aminoquinoline compounds. A number of fatalities have been reported following the accidental ingestion of chloroquine, sometimes in relatively small doses (0.75 g or 1 g in one 3-year-old child). Patients should be strongly warned to keep these drugs out of the reach of children.

Use of PLAQUENIL in patients with psoriasis may precipitate a severe attack of psoriasis. When used in patients with porphyria the condition may be exacerbated. The preparation should not be used in these conditions unless in the judgment of the physician the benefit to the patient outweighs the possible hazard.

**Usage in Pregnancy**—Usage of this drug during pregnancy should be avoided except in the suppression or treatment of malaria when in the judgment of the physician the benefit outweighs the possible hazard. It should be noted that radioactively-tagged chloroquine administered intravenously to pregnant, pigmented CBA mice passed rapidly across the placenta. It accumulated selectively in the melanin structures of the fetal eyes and was retained in the ocular tissues for five months after the drug had been eliminated from the rest of the body.

### **PRECAUTIONS, General**

Antimalarial compounds should be used with caution in patients with hepatic disease or alcoholism or in conjunction with known hepatotoxic drugs.

Periodic blood cell counts should be made if patients are given prolonged therapy. If any severe blood disorder appears which is not attributable to the disease under treatment, discontinuation of the drug should be considered. The drug should be administered with caution in patients having G-6-PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase) deficiency.

### **ADVERSE REACTIONS**

**Psychiatric disorders:** Nervousness, emotional lability, psychosis, suicidal behavior.

**Nervous system disorders:** Dizziness, headache, and convulsions have been reported with this class of drugs.

**Eye disorders:** Retinopathy with changes in pigmentation and visual field defects have been reported. In its early form, it appears reversible on discontinuation of hydroxychloroquine. If allowed to develop, there may be a risk of progression even after treatment withdrawal. Cases of maculopathies and macular degeneration have been reported and may be irreversible.

**Skin and subcutaneous tissue disorders:** Bullous eruptions including very rare cases of Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, photosensitivity, and exfoliative dermatitis have been reported.

### OVERDOSAGE

The 4-aminoquinoline compounds are very rapidly and completely absorbed after ingestion, and in accidental overdosage, or rarely with lower doses in hypersensitive patients, toxic symptoms may occur within 30 minutes. The symptoms of overdosage may include headache, drowsiness, visual disturbances, cardiovascular collapse, convulsions, hypokalemia, rhythm and conduction disorders including QT prolongation, torsade de pointe, ventricular tachycardia and ventricular fibrillation, followed by sudden potentially fatal respiratory and cardiac arrest. Immediate medical attention is required, as these effects may appear shortly after the overdose. Treatment is symptomatic and must be prompt with immediate evacuation of the stomach by emesis (at home, before transportation to the hospital) or gastric lavage until the stomach is completely emptied. If finely powdered, activated charcoal is introduced by the stomach tube, after lavage, and within 30 minutes after ingestion of the tablets, it may inhibit further intestinal absorption of the drug. To be effective, the dose of activated charcoal should be at least five times the estimated dose of hydroxychloroquine ingested. Convulsions, if present, should be controlled before attempting gastric lavage. If due to cerebral stimulation, cautious administration of an ultrashort-acting barbiturate may be tried but, if due to anoxia, it should be corrected by oxygen administration, artificial respiration or, in shock with hypotension, by vasopressor therapy. Because of the importance of supporting respiration, tracheal intubation or tracheostomy, followed by gastric lavage, may also be necessary. Exchange transfusions have been used to reduce the level of 4-aminoquinoline drug in the blood.

A patient who survives the acute phase and is asymptomatic should be closely observed for at least six hours. Fluids may be forced, and sufficient ammonium chloride (8 g daily in divided doses for adults) may be administered for a few days to acidify the urine to help promote urinary excretion in cases of both overdosage and sensitivity.

## MALARIA

### Actions

Like chloroquine phosphate, USP, PLAQUENIL is highly active against the erythrocytic forms of *P. vivax* and *P. malariae* and most strains of *P. falciparum* (but not the gametocytes of *P. falciparum*).

PLAQUENIL does not prevent relapses in patients with *P. vivax* or *P. malariae* malaria because it is not effective against exo-erythrocytic forms of the parasite, nor will it prevent *P. vivax* or *P. malariae* infection when administered as a prophylactic. It is highly effective as a suppressive agent in patients with *P. vivax* or *P. malariae* malaria, in terminating acute attacks, and significantly lengthening the interval between treatment and relapse. In patients with *P. falciparum* malaria, it abolishes the acute attack and effects complete cure of the infection, unless due to a resistant strain of *P. falciparum*.

### Indications

PLAQUENIL is indicated for the treatment of acute attacks and suppression of malaria.

### Warnings

In recent years, it has been found that certain strains of *P. falciparum* have become resistant to 4-aminoquinoline compounds (including hydroxychloroquine) as shown by the fact that normally adequate doses have failed to prevent or cure clinical malaria or parasitemia. Treatment with quinine or other specific forms of therapy is therefore advised for patients infected with a resistant strain of parasites.

**Before starting a long-term treatment, both eyes should be carefully examined for visual acuity, central visual field and color vision. Examination should also include fundoscopy. These examinations should be repeated at least annually. Retinal toxicity is largely dose-related.**

The risk of retinal damages is small with daily doses of up to 6.5 mg/kg body weight. Exceeding the recommended daily dose sharply increases the risk of retinal toxicity. This examination should be more frequent and adapted to the patient in the following situations:

- daily dosage exceeding 6.5 mg/kg ideal body weight. Absolute body weight used as a guide to dosage could result in an overdose in the obese;
- renal insufficiency;
- cumulative dose more than 200 g;
- elderly;
- impaired visual acuity.

If any visual disturbance occurs (visual acuity, color vision), the drug should be immediately discontinued and the patient closely observed for possible progression of the abnormality. Retinal changes (and visual disturbances) may progress even after cessation of the therapy. (see ADVERSE REACTIONS).

Suicidal behavior has been reported in very rare cases in patients treated with hydroxychloroquine.

### Adverse Reactions

Following the administration in doses adequate for the treatment of an acute malarial attack, mild and transient headache, dizziness, and gastrointestinal complaints (diarrhea, anorexia, nausea, abdominal cramps and, on rare occasions, vomiting) may occur. Cardiomyopathy has been rarely reported with high daily dosages of hydroxychloroquine.

**Psychiatric disorders:** Nervousness, emotional lability, psychosis, suicidal behavior.

**Nervous system disorders:** Dizziness, headache, and convulsions have been reported with this class of drugs.

**Eye disorders:** Retinopathy with changes in pigmentation and visual field defects have been reported. In its early form, it appears reversible on discontinuation of hydroxychloroquine. If allowed to develop, there may be a risk of progression even after treatment withdrawal. Cases of maculopathies and macular degeneration have been reported and may be irreversible.

**Skin and subcutaneous tissue disorders:** Bullous eruptions including very rare cases of Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, photosensitivity and exfoliative dermatitis have been reported.

### Dosage and Administration

One tablet of 200 mg of hydroxychloroquine sulfate is equivalent to 155 mg base.

**Malaria:** Suppression— *In adults*, 400 mg (=310 mg base) on exactly the same day of each week. *In infants and children*, the weekly suppressive dosage is 5 mg, calculated as base, per kg of body weight, but should not exceed the adult dose regardless of weight.

If circumstances permit, suppressive therapy should begin two weeks prior to exposure. However, failing this, in adults an initial double (loading) dose of 800 mg (=620 mg base), or in children 10 mg base/kg may be taken in two divided doses, six hours apart. The suppressive therapy should be continued for eight weeks after leaving the endemic area.

Treatment of the acute attack— *In adults*, an initial dose of 800 mg (= 620 mg base) followed by 400 mg (=310 mg base) in six to eight hours and 400 mg (=310 mg base) on each of two consecutive days (total 2 g hydroxychloroquine sulfate or 1.55 g base). An alternative method, employing a single dose of 800 mg (=620 mg base), has also proved effective.

The dosage for adults may also be calculated on the basis of body weight; this method is preferred for infants and children. A total dose representing 25 mg of base per kg of body weight is administered in three days, as follows:

First dose: 10 mg base per kg (but not exceeding a single dose of 620 mg base).

Second dose: 5 mg base per kg (but not exceeding a single dose of 310 mg base) 6 hours after first dose.

Third dose: 5 mg base per kg 18 hours after second dose.

Fourth dose: 5 mg base per kg 24 hours after third dose.

For radical cure of *vivax* and *malariae* malaria concomitant therapy with an 8-aminoquinoline compound is necessary.

<p style="text-align: center;"><b>LUPUS ERYTHEMATOSUS AND RHEUMATOID ARTHRITIS</b></p>
--

**Indications**

PLAQUENIL is useful in patients with the following disorders who have not responded satisfactorily to drugs with less potential for serious side effects: lupus erythematosus (chronic discoid and systemic) and acute or chronic rheumatoid arthritis.

**Warnings**

PHYSICIANS SHOULD COMPLETELY FAMILIARIZE THEMSELVES WITH THE COMPLETE CONTENTS OF THIS LEAFLET BEFORE PRESCRIBING PLAQUENIL.

Irreversible retinal damage has been observed in some patients who had received long-term or high-dosage 4-aminoquinoline therapy for discoid and systemic lupus erythematosus, or rheumatoid arthritis.

When prolonged therapy with any Antimalarial compound is contemplated, initial (base line) and periodic (every three months) ophthalmologic examinations (including visual acuity, expert slit-lamp, funduscopy, and visual field tests) should be performed.

If there is any indication of abnormality in the visual acuity, visual field, color vision, or retinal macular areas (such as pigmentary changes, loss of foveal reflex), or any visual symptoms (such as light flashes and streaks) which are not fully explainable by difficulties of accommodation or corneal opacities, the drug should be discontinued immediately and the patient closely observed for possible progression. Retinal changes (and visual disturbances) may progress even after cessation of therapy (see ADVERSE REACTIONS).

**Retinal toxicity is largely dose-related.** The risk of retinal damages is small with daily doses of up to 6.5 mg/kg body weight. Exceeding the recommended daily dose sharply increases the risk of retinal toxicity. This examination should be more frequent and adapted to the patient in the following situations:

- daily dosage exceeding 6.5 mg/kg ideal body weight. Absolute body weight used as a guide to dosage could result in an overdose in the obese;
- renal insufficiency;
- cumulative dose more than 200 g;
- elderly;
- impaired visual acuity.

All patients on long-term therapy with this preparation should be questioned and examined periodically, including the testing of knee and ankle reflexes, to detect any evidence of muscular weakness. If weakness occurs, discontinue the drug.

In the treatment of rheumatoid arthritis, if objective improvement (such as reduced joint swelling, increased mobility) does not occur within six months, the drug should be discontinued. Safe use of the drug in the treatment of juvenile arthritis has not been established.

Suicidal behavior has been reported in very rare cases in patients treated with hydroxychloroquine.

### **Precautions**

Dermatologic reactions to PLAQUENIL may occur and, therefore, proper care should be exercised when it is administered to any patient receiving a drug with a significant tendency to produce dermatitis.

The methods recommended for early diagnosis of “chloroquine retinopathy” consist of (1) funduscopic examination of the macula for fine pigmentary disturbances or loss of the foveal reflex and (2) examination of the central visual field with a small red test object for pericentral or paracentral scotoma or determination of retinal thresholds to red. Any unexplained visual symptoms, such as light flashes or streaks, should also be regarded with suspicion as possible manifestations of retinopathy.

If serious toxic symptoms occur from overdosage or sensitivity, it has been suggested that ammonium chloride (8 g daily in divided doses for adults) be administered orally three or four days a week for several months after therapy has been stopped, as acidification of the urine increases renal excretion of the 4-aminoquinoline compounds by 20 to 90 percent. However, caution must be exercised in patients with impaired renal function and/or metabolic acidosis.

### **Adverse Reactions**

Not all of the following reactions have been observed with every 4-aminoquinoline compound during long-term therapy, but they have been reported with one or more and should be borne in mind when drugs of this class are administered. Adverse effects with different compounds vary in type and frequency.

**CNS Reactions:** Irritability, nervousness, emotional changes, nightmares, psychosis, headache, dizziness, vertigo, tinnitus, nystagmus, nerve deafness, convulsions, ataxia and suicidal behavior.

**Neuromuscular Reactions:** Skeletal muscle palsies or skeletal muscle myopathy or neuromyopathy leading to progressive weakness and atrophy of proximal muscle groups which may be associated with mild sensory changes, depression of tendon reflexes and abnormal nerve conduction.

### **Ocular Reactions:**

A. *Ciliary body:* Disturbance of accommodation with symptoms of blurred vision. This reaction is dose-related and reversible with cessation of therapy.

B. *Cornea*: Transient edema, punctate to lineal opacities, decreased corneal sensitivity. The corneal changes, with or without accompanying symptoms (blurred vision, halos around lights, photophobia), are fairly common, but reversible. Corneal deposits may appear as early as three weeks following initiation of therapy.

The incidence of corneal changes and visual side effects appears to be considerably lower with hydroxychloroquine than with chloroquine.

C. *Retina: Macula*: Edema, atrophy, abnormal pigmentation (mild pigment stippling to a “bull’s-eye” appearance), loss of foveal reflex, increased macular recovery time following exposure to a bright light (photo-stress test), elevated retinal threshold to red light in macular, paramacular, and peripheral retinal areas. Cases of maculopathies and macular degeneration have been reported and may be irreversible.

Other fundus changes include optic disc pallor and atrophy, attenuation of retinal arterioles, fine granular pigmentary disturbances in the peripheral retina and prominent choroidal patterns in advanced stage.

D. *Visual field defects*: Pericentral or paracentral scotoma, central scotoma with decreased visual acuity, rarely field constriction, abnormal color vision.

The most common visual symptoms attributed to the retinopathy are: reading and seeing difficulties (words, letters, or parts of objects missing), photophobia, blurred distance vision, missing or blacked out areas in the central or peripheral visual field, light flashes and streaks.

Retinopathy appears to be dose related and has occurred within several months (rarely) to several years of daily therapy; a small number of cases have been reported several years after antimalarial drug therapy was discontinued. It has not been noted during prolonged use of weekly doses of the 4-aminoquinoline compounds for suppression of malaria.

Patients with retinal changes may have visual symptoms or may be asymptomatic (with or without visual field changes). Rarely scotomatous vision or field defects may occur without obvious retinal change.

Retinopathy may progress even after the drug is discontinued. In a number of patients, early retinopathy (macular pigmentation sometimes with central field defects) diminished or regressed completely after therapy was discontinued. If allowed to develop, there may be a risk of progression even after treatment withdrawal. Paracentral scotoma to red targets (sometimes called “premaculopathy”) is indicative of early retinal dysfunction which is usually reversible with cessation of therapy.

A small number of cases of retinal changes have been reported as occurring in patients who received only hydroxychloroquine. These usually consisted of alteration in retinal pigmentation which was detected on periodic ophthalmologic examination; visual field defects were also

present in some instances. A case of delayed retinopathy has been reported with loss of vision starting one year after administration of hydroxychloroquine had been discontinued.

***Dermatologic Reactions:*** Bleaching of hair, alopecia, pruritus, skin and mucosal pigmentation, photosensitivity, and skin eruptions (urticarial, morbilliform, lichenoid, maculopapular, purpuric, erythema multiforme, erythema annulare centrifugum, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, acute generalized exanthematous pustulosis, and exfoliative dermatitis).

***Hematologic Reactions:*** Various blood dyscrasias such as aplastic anemia, agranulocytosis, leukopenia, anemia, thrombocytopenia (hemolysis in individuals with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) deficiency).

***Gastrointestinal Reactions:*** Anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, and abdominal cramps. Isolated cases of abnormal liver function and fulminant hepatic failure.

***Allergic Reactions:*** Urticaria, angioedema, and bronchospasm have been reported.

***Miscellaneous Reactions:*** Weight loss, lassitude, exacerbation or precipitation of porphyria and nonlight-sensitive psoriasis.

Cardiomyopathy has been rarely reported with high daily dosages of hydroxychloroquine.

### **Dosage and Administration**

One tablet of hydroxychloroquine sulfate, 200 mg, is equivalent to 155 mg base.

***Lupus erythematosus***—Initially, the average *adult* dose is 400 mg (=310 mg base) once or twice daily. This may be continued for several weeks or months, depending on the response of the patient. For prolonged maintenance therapy, a smaller dose, from 200 mg to 400 mg (=155 mg to 310 mg base) daily will frequently suffice.

The incidence of retinopathy has been reported to be higher when this maintenance dose is exceeded.

***Rheumatoid arthritis***—The compound is cumulative in action and will require several weeks to exert its beneficial therapeutic effects, whereas minor side effects may occur relatively early. Several months of therapy may be required before maximum effects can be obtained. If objective improvement (such as reduced joint swelling, increased mobility) does not occur within six months, the drug should be discontinued. Safe use of the drug in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis has not been established.

***Initial dosage***—In **adults**, from 400 mg to 600 mg (=310 mg to 465 mg base) daily, each dose to be taken with a meal or a glass of milk. In a small percentage of patients, troublesome side effects may require temporary reduction of the initial dosage. Later (usually from five to ten days), the dose may gradually be increased to the optimum response level, often without return of side effects.



*Maintenance dosage*—When a good response is obtained (usually in four to twelve weeks), the dosage is reduced by 50 percent and continued at a usual maintenance level of 200 mg to 400 mg (=155 mg to 310 mg base) daily, each dose to be taken with a meal or a glass of milk. The incidence of retinopathy has been reported to be higher when this maintenance dose is exceeded.

Should a relapse occur after medication is withdrawn, therapy may be resumed or continued on an intermittent schedule if there are no ocular contraindications.

***Corticosteroids and salicylates*** may be used in conjunction with this compound, and they can generally be decreased gradually in dosage or eliminated after the drug has been used for several weeks. When gradual reduction of steroid dosage is indicated, it may be done by reducing every four to five days the dose of cortisone by no more than from 5 mg to 15 mg; of hydrocortisone from 5 mg to 10 mg; of prednisolone and prednisone from 1 mg to 2.5 mg; of methylprednisolone and triamcinolone from 1 mg to 2 mg; and of dexamethasone from 0.25 mg to 0.5 mg.

#### **HOW SUPPLIED**

PLAQUENIL tablets are white, to off-white, film coated tablets imprinted “PLAQUENIL” on one face in black ink. Each tablet contains 200 mg hydroxychloroquine sulfate (equivalent to 155 mg base). Bottles of 100 tablets (NDC24987-562-10 & 24987-562-20 ).

Dispense in a tight, light-resistant container as defined in the USP/NF.

Store at room temperature up to 30° C (86° F).

#### **C O V I S**

Distributed by

Covis Pharmaceuticals, Inc.

Cary, NC 27511 Revised May 2013

©2013 Covis Pharmaceuticals Inc. All rights reserved.

## HYDROXYCHLOROQUINE

### COMPANY CORE SAFETY INFORMATION

以下、非公開のため75～82頁を省略

---




サノフィ株式会社

プラケニル錠 200mg

## 1.7 同種同効品一覧

---

---

Total number of pages: 2

## 1.7 同種同効品一覧

### Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

本剤は、クロロキンとともに、欧米では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第一選択薬と位置付けられている薬剤で、現在、国内で治療の中心となっている副腎皮質ステロイド療法とは異なる位置付けの薬剤である。このため、未承認薬適用外薬検討会議からの開発要請により開発をしたものであり、本剤と同じ作用機序を有する薬剤であるクロロキンも現在市販されていない。

以上のことから、同種同効品は存在しないことから一覧は作成していない。



サノフィ株式会社

プラケニル錠 200mg

## 1.8 添付文書案

---

最新の添付文書を参照して下さい。

# 1. 添付文書（案）

2015 年〇月作成（第 1 版）

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示
毒薬、処方箋医薬品：注意-医師等 の処方箋により使用すること

## 免疫調整剤 プラケニル錠 200mg Plaquenil ヒドロキシクロロキン硫酸塩製剤

日本標準商品分類番号
承認番号
薬価収載
販売開始
国際誕生


### 【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。【禁忌】、＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用」の項参照]

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 網膜症（ただし、SLE 網膜症を除く）あるいは黄斑症の患者又はそれらの既往歴のある患者〔副作用として網膜症、黄斑症、黄斑変性が報告されており、このような患者に投与するとこれらの症状が増悪することがある。「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用」の項参照]
3. 6 歳未満の幼児〔4 アミノキノリン化合物の毒性作用に感受性が高い。「7. 小児等への投与」及び「9. 適用上の注意」の項参照]

### 【組成・性状】

販売名	プラケニル錠 200mg
有効成分 (1 錠中)	ヒドロキシクロロキン硫酸塩 200 mg
添加物	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、ヒプロメロース、マクロゴール 400、酸化チタン、ポリソルベート 80、カルナウバロウ
色・剤形	白色・フィルムコーティング錠
外形	
大きさ (mm)	長径 12.9、短径 6.2
厚さ (mm)	4.4
重量 (mg)	312.0
識別コード	sa PLQ

### 【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

### ＜効能又は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。

### 【用法及び用量】

通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として 200 mg 又は 400 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。  
ただし、1 日の投与量はブローカ式桂変法により求められる以下の理想体重に基づく用量とする。

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

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

1. 理想体重が 31kg 以上 46kg 未満の場合、1 日 1 回 1 錠 (200mg) を経口投与する。
2. 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。
3. 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。

### ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤投与後の脂肪組織中濃度は低いことから、実体重に基づき本剤を投与した場合、特に肥満患者では過量投与となり、網膜障害等の副作用発現リスクが高まる可能性があるため、実体重ではなく、身長に基づき算出される理想体重（下表）に基づき投与量を決定すること。【禁忌】、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用」の項参照]

身長（理想体重）と 1 回投与量の関係

女性患者の場合

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

男性患者の場合

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

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) キニーネに過敏症を有する患者〔皮膚反応のリスクが高くなることがある。〕
- (2) グルコース - 6 - リン酸脱水素酵素欠損症のある患者〔溶血を起こすおそれがある。〕
- (3) ポルフィリン症の患者〔症状が増悪することがある。〕
- (4) 乾癬の患者〔皮膚症状が増悪することがある。〕
- (5) 肝機能障害患者又は腎機能障害患者〔本薬は尿中に未変化体が排泄され、また代謝を受けることから、肝又は腎機能に障害がある場合には血中ヒドロキシクロロキン濃度が上昇する可能性がある。【薬物動態】の項参照〕
- (6) 胃腸障害、神経系障害、血液障害のある患者〔これらの症状が増悪することがある。〕
- (7) SLE 網膜症を有する患者〔【禁忌】及び「2. 重要な基本的注意」の項参照〕
- (8) 眼障害のリスク因子を有する患者〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕
- (9) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては、事前に両眼の視力、中心視野、色覚等を、視力検査、細隙灯顕微鏡検査、眼圧検査、眼底検査（眼底カメラ撮影、OCT（光干渉断層計）検査を含む）、視野テスト、色覚検査の眼科検査により慎重に観察すること。長期にわたって投与する場合には、少なくとも年に1回これらの眼科検査を実施すること。また、以下の患者に対しては、より頻回に検査を実施すること。〔「4. 副作用」の項参照〕
  - ・累積投与量が 200g を超えた患者
  - ・肝機能障害患者又は腎機能障害患者
  - ・視力障害のある患者
  - ・高齢者
- (2) SLE 網膜症を有する患者については、本剤投与による有益性と危険性を慎重に評価した上で、使用の可否を判断し、投与する場合は、より頻回に眼科検査を実施すること。〔【禁忌】、「1. 慎重投与」及び「4. 副作用」の項参照〕
- (3) 視野異常等の機能的な異常は伴わないが、眼科検査（OCT 検査等）で異常が認められる患者に対しては、より頻回に眼科検査を実施するとともに、投与継続の可否を慎重に判断すること。
- (4) 視力低下や色覚異常等の視覚障害が認められた場合は、直ちに投与を中止すること。網膜の変化や視覚障害は投与中止後も進行する場合があるので、投与を中止した後も注意深く観察すること。〔「4. 副作用」の項参照〕
- (5) 本剤を服用する患者に対し、低血糖のリスク、低血糖の臨床徴候・症状及び対処方法について十分に説明した後、患者が理解したことを確認すること。本剤服用中に低血糖症状がみられた場合には、投与継続の可否を慎重に判断すること。〔「4. 副作用」の項参照〕
- (6) 長期投与する場合には定期的に骨格筋検査、腱反射検査、血中クレアチンキナーゼ測定を行うこと。脱力が発現した場合には投与を中止すること。〔「4. 副作用」の項参照〕
- (7) 長期投与する場合には定期的に患者の血液学的検査を行い、異常がみられた場合には投与を中止すること。〔「4. 副作用」の項参照〕

- (8) 視調節障害、霧視等の視覚異常や低血糖症状があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作や高所での作業等には注意させること。〔「4. 副作用」の項参照〕

## 3. 相互作用

### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	本剤との併用により、ジゴキシンの血中濃度を上昇させるとの報告がある。併用する場合には血中ジゴキシン濃度をモニターするなど慎重に投与すること。	機序不明
インスリン 糖尿病治療薬	本剤との併用により、これらの糖尿病用薬の血糖降下作用が強くあらわれる可能性があるため、必要に応じ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こと。〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕	糖尿病治療薬の併用の有無を問わず、本剤の投与により重度の低血糖を起こすことがある。
不整脈用剤 アミオダロン モキシフロキサシン 等	心室性不整脈を起こすおそれがある。	機序不明
シクロスポリン	本剤との併用により、シクロスポリンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	機序不明
抗マラリア薬 メフロキン 等	痙攣閾値を低下させる抗マラリア薬を併用すると痙攣のリスクが上昇することがある。	本剤は痙攣閾値を低下させるとの報告がある。
抗てんかん薬	本剤との併用により、抗てんかん薬の作用が減弱する可能性がある。	機序不明
プラジカンテル	本剤と類似の構造を有する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る。このため、本剤との併用においても同様にプラジカンテルの生物学的利用率を低下させる可能性がある。	機序不明

アガルシダーゼ	本剤との併用により、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼの作用が減弱する可能性がある。	機序不明
---------	--	------

#### 4. 副作用

国内臨床試験において本剤を投与された 101 例中 31 例 (30.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は下痢 10 例 (9.9%)、頭痛、中毒性皮疹及び蜂巣炎 各 3 例 (3.0%) 等であった。(承認時)

##### (1) 重大な副作用

- 1) 眼障害 (網膜症、黄斑症、黄斑変性 (いずれも頻度不明<sup>※)</sup>)・・・網膜症、黄斑症、黄斑変性があらわれることがあるので、定期的に検眼鏡検査等を行い、部分的な視野の喪失、一時的に発現する傍中心暗点あるいは輪状暗点及び色覚異常といった異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。【警告】、＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞及び「2. 重要な基本的注意」の項参照
- 2) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明<sup>※)</sup>、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (5%未満)、多形紅斑 (頻度不明<sup>※)</sup>、紅皮症 (剥脱性皮膚炎) (頻度不明<sup>※)</sup>、薬剤性過敏症症候群 (頻度不明<sup>※)</sup>、急性汎発性発疹性膿疱症 (頻度不明<sup>※)</sup>・・・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があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 骨髄抑制 (血小板減少症、無顆粒球症、白血球減少症、再生不良性貧血 (いずれも頻度不明<sup>※)</sup>)・・・血小板減少症、無顆粒球症、白血球減少症、再生不良性貧血等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 心筋症 (頻度不明<sup>※)</sup>・・・心不全に至り、致死の転帰をたどる心筋症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) ミオパチー、ニューロミオパチー (いずれも頻度不明<sup>※)</sup>)・・・ミオパチー、ニューロミオパチーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 低血糖 (頻度不明<sup>※)</sup>)・・・意識障害に至る重度の低血糖があらわれることがある。低血糖症状がみられた場合には、血糖値を確認し、適切な処置を行うこと。

##### (2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明 <sup>※)</sup>
消化器	下痢	腹痛、便秘、胃腸炎、口唇炎、鼓腸、胃食道逆流性疾患	嘔吐、嘔気
精神神経系		頭痛、神経痛、傾眠、肋間神経痛	浮動性めまい、痙攣、感情不安定、神経過敏、精神病
眼		網脈絡膜萎縮、硝子体浮遊物、結膜炎、眼乾燥	視野欠損、網膜色素沈着、色覚異常、角膜浮腫、角膜混濁、霧視、光輪視、羞明
過敏症		蕁麻疹、発疹、全	血管浮腫、気管支

		身性皮疹、そう痒症	痙攣、光線過敏症
皮膚		中毒性皮疹、薬疹、色素沈着障害、皮膚潰瘍、带状疱疹、爪囲炎	毛髪の変色、脱毛症
呼吸器		気管支炎、口腔咽頭痛	
循環器			伝導障害、脚ブロック、房室ブロック、心室肥大
筋・骨格系			腱反射減退、感覚運動障害、神経伝導検査異常
代謝			食欲減退
肝臓		肝機能検査異常	
その他		発熱、腎盂腎炎、蜂巣炎、限局性感染	回転性めまい、耳鳴、難聴

注) 海外の市販後において認められた副作用のため頻度不明

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では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ことから、眼科検査を頻回に実施すること。【2. 重要な基本的注意】及び「4. 副作用」の項参照

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、催奇形性・胎児毒性のリスクを有する可能性があることを十分に説明し理解を得た上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、本剤投与期間中は適切な避妊を行うよう指導すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤と化学構造及び薬理学的作用が類似しているクロロキンでは、遺伝毒性や生殖発生毒性が示唆されており、本剤においても催奇形性・胎児毒性 (出生児の発育遅延等) が発現する可能性は否定できない。また、分布試験において、妊娠有色マウスにクロロキンの標識体を静脈内投与したとき、クロロキンは胎盤を速やかに通過し、マウス胎児の網膜に選択的に放射能が認められた。また、放射能は5ヵ月間残存した。]
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒドロキシクロロキンはヒト乳汁中へ移行することが報告されている。4-アミノキノリン化合物の毒性作用は乳児に対して極めて感受性が高いことが知られている。]

#### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない) [4-アミノキノリン化合物の毒性作用に感受性が高い。【禁忌】及び「9. 使用上の注意」の項参照]

#### 8. 過量投与

##### 徴候・症状：

過量投与時に報告された症状は頭痛、視覚障害、心血管虚脱、痙攣、低カリウム血症ならびに心肺停止により突然死に至る可能性のあるQT間隔延長、トルサード・ド・ポアント、心室頻拍、心室細動などのリズム伝導異常などであった。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うこと。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る。

#### 処置：

催吐あるいは胃洗浄により直ちに胃内容物を排出すること。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る。

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すること。

必要に応じ、呼吸補助及びショック対処法を実施すること。

## 9. 適用上の注意

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患者に指導すること。【禁忌】の項参照]

## 10. その他の注意

- (1) 本剤との因果関係は不明であるが、海外において本剤服用患者で自殺行動が報告されている。
- (2) 本剤と化学構造及び薬理学的作用が類似しているクロロキンでは、遺伝毒性を有することが示唆されていることから、本剤においても遺伝毒性が発現する可能性は否定できないが、本剤のがん原性試験は実施されていない。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

皮膚エリテマトーデスと診断された日本人患者（全身性エリテマトーデスの合併の有無を問わない）に本剤を1日1回200～400mg（理想体重当たり6.5mg/kgを超えない）反復経口投与したときの定常状態における全血中ヒドロキシクロロキン濃度を用い、母集団薬物動態解析により求めた薬物動態パラメータを以下に示す。

日本人皮膚エリテマトーデス患者に各用量のヒドロキシクロロキンを投与したときの定常状態における推定血中個別PKパラメータ

投与量 (mg/day) (理想体重の範囲)	200mg (31kg以上 46kg未満)	200mgと400mgを 1日おき (46kg以上62kg未満)	400mg (62kg以上)
C <sub>max</sub> (μg/mL)	0.63±0.22	0.94±0.19	0.85±0.17
t <sub>max</sub> (hr)	4.0±0.1	4.0±0.1	4.0±0.1
AUC (μg・hr/mL)	13.2±5.3	16.6±4.8	16.5±4.2
C <sub>trough</sub> (μg/mL)	0.46±0.22	0.50±0.19	0.52±0.17
t <sub>1/2</sub> (hr)	41.4±16.6	34.7±10.0	25.9±6.6
CL/F (L/hr)	17.5±7.9	19.8±6.9	25.6±6.1

### 2. 吸収（外国人健康成人）

ヒドロキシクロロキンを経口投与したときの全血中ヒドロキシクロロキンに基づく絶対的バイオアベイラビリティは約70%であった<sup>1)~3)</sup>。

### 3. 分布（外国人健康成人）

ヒドロキシクロロキンのヒト血漿タンパク結合率及びヒト血清アルブミン結合率はそれぞれ、約52%及び約40%であった<sup>4)</sup>。

### 4. 代謝

ヒドロキシクロロキンはデスエチルヒドロキシクロロキン及びデスエチルクロロキンに代謝され、さらにビスデスエチルクロロキンに代謝された。これらの代謝にはクロロキンの代謝よりCYP2C8及びCYP3A4の関与が示唆された。

### 5. 排泄（外国人健康成人）

ヒドロキシクロロキンを単回静脈内投与したときの未変化体の累積尿中排泄率は23～25%であった<sup>5)</sup>。

### 6. 食事の影響（外国人健康成人）

ヒドロキシクロロキンを空腹時及び食後に単回経口投与したとき、全血中ヒドロキシクロロキンのC<sub>max</sub>はそれぞれ214.4及び233.5ng/mL、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<sup>3)</sup>。

## 【臨床成績】

活動性皮膚病変を有する皮膚エリテマトーデス患者（全身性エリテマトーデスの合併の有無を問わない）を対象に、ステロイド剤併用又は非併用下で、理想体重46kg未満の患者は本剤200mgを毎日、理想体重46kg以上62kg未満の患者は本剤200mgと本剤400mgを隔日、理想体重62kg以上の患者は本剤400mgを毎日経口投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした国内多施設共同第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与後16週時点で得られた皮膚症状に対する有効性及び全身性エリテマトーデス患者での症状及び筋骨格系症状に対する有効性はそれぞれ下表のとおりであった<sup>6)</sup>。

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

平均値±標準偏差

※ 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。

投与16週後のRAPID3合計スコア、倦怠感VASスコア（FAS、LOCF）

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

平均値±標準偏差

## 【薬効薬理】

### 1. 薬理作用

- (1) ヒドロキシクロロキンは全身性エリテマトーデスモデルであるMRL/lprマウスの皮膚症状を抑制した<sup>7)</sup>。
- (2) ヒドロキシクロロキンは全身性エリテマトーデスモデルであるNZB/W F1マウスにおいて血管内皮及び腎保護作用を示した<sup>8)</sup>。

### 2. 作用機序

ヒドロキシクロロキンの皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデスに対する薬効には、主にリソソーム内へのヒドロキシクロロキンの蓄積によるpHの変化とそれに伴うリソソーム内の種々の機能の抑制が関与しているものと推察される。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

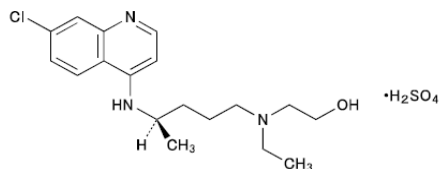
一般名：ヒドロキシクロロキン硫酸塩 (Hydroxychloroquine Sulfate)

化学名：2-[[{(4*RS*)-4-[(7-Chloroquinolin-4-yl)amino]pentyl}(ethyl)amino]ethanol monosulfate

分子式：C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O•H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

分子量：433.95

構造式：



及び鏡像異性体

性状：白色～帯黄白色の粉末である。

本品は水に溶けやすく、クロロホルム、エタノール又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品はラセミ体であり、旋光性はない。

融点：約 240℃

### 【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。

### 【包装】

84錠 [14錠 (PTP) × 6]

### 【主要文献】

- 1) Tett S.E., et al.: Br J Clin Pharmacol, 27(6), 771, 1989 [PLQ0018]
- 2) Tett S.E., et al.: J Pharm Sci, 81(2), 155, 1992 [PLQ0022]
- 3) McLachlan A.J., et al.: Br J Clin Pharmacol, 36(5), 405, 1993 [PLQ0023]
- 4) McLachlan A.J., et al.: Eur J Clin Pharmacol, 44(5), 481, 1993 [PLQ0029]
- 5) Tett S.E., et al.: Br J Clin Pharmacol, 26(3), 303, 1988 [PLQ0026]
- 6) 社内資料:国内第Ⅲ相試験 [PLQ-01]
- 7) Shimomatsu T., et al.: J Invest Dermatol, 133, S34, 2013 [PLQ0011]
- 8) Gomez-Guzman M., et al.: Hypertension, 64(2), 330, 2014 [PLQ0163]

### 【文献請求先】

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

### 【製造販売業者の氏名又は名称及び住所】

製造販売

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

## 2. 添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

### 2.1 「効能又は効果」（案）

皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス
------------------------

#### [設定根拠]

皮膚エリテマトーデス（CLE）と診断された日本人患者（全身性エリテマトーデス [SLE] の合併の有無を問わない）に対して、ヒドロキシクロロキン硫酸塩（HCQ）として 200～400 mg（理想体重において 6.5 mg/kg を超えない）を 1 日 1 回経口投与した国内第Ⅲ相試験（EFC12368 試験）の成績に基づいて設定した。

#### CLE の皮膚病変に対する有効性

- 主要評価項目である「ベースライン時（Visit 2）と治験薬投与後 16 週での CLASI 活動性スコアの変化」について、HCQ 群での CLASI 活動性スコア（平均値±標準偏差）は、ベースラインで 13.5±8.0、投与後 16 週時点で 8.9±6.0 であり、ベースラインからの変化量は-4.6±6.4 で統計学的に有意な減少が示された（ $p < 0.0001$ 、対応のある t 検定）。参照群に設定した Placebo 群のベースラインからの変化量は-3.2±4.5 であり HCQ 群よりも小さかった。
- 皮膚病変評価委員による写真中央判定について、HCQ 群の治験薬投与後 16 週での「改善」以上の被験者の割合は 59.4%（41/69 名）であった。
- 皮膚病変に関する患者の Global assessment について、HCQ 群の治験薬投与後 16 週での「改善」以上の被験者の割合は 21.4%（15/70 名）であり、「少し改善」以上の被験者の割合は 72.9%（51/70 名）であった。
- 皮膚疾患に特異的な QOL 評価尺度である Skindex29 について、HCQ 群の治験薬投与後 16 週での「感情（Emotions）」、「症状（Symptoms）」、「機能（Functioning）」及び「総合（Total）」スコアのベースラインからの変化量の平均値は、それぞれ、-10.18、-6.88、-5.51 及び-7.43 であり、すべてのカテゴリーでベースライン時に比べて有意に減少した（ $p < 0.0001$ 、 $p = 0.0020$ 、 $p = 0.0023$  及び  $p < 0.0001$ 、対応のある t 検定）。
- 皮膚病変の中央判定、皮膚病変に関する患者の Global assessment 及び Skindex29 の結果を総合的に勘案した皮膚病変に関する医師の Global assessment について、HCQ 群の治験薬投与後 16 週での「改善」以上の被験者の割合は 51.4%（36/70 名）であり、「少し改善」以上の被験者の割合は 78.6%（55/70 名）であった。

- 上記副次評価項目について、参照群に設定した Placebo 群での皮膚病変評価医師による中央判定、皮膚病変に関する患者の Global assessment 及び皮膚病変に関する医師の Global assessment の治験薬投与後 16 週での「改善」以上の被験者の割合は、それぞれ、30.4%、13.0%及び 8.7%、皮膚病変に関する患者の Global assessment 及び皮膚病変に関する医師の Global assessment での、「少し改善」以上の被験者の割合は、それぞれ 47.8%及び 56.5%であり、点推定値の比較であるが一貫して HCQ 群を下回った。また、Skindex29において、「感情 (Emotions)」、「症状 (Symptoms)」、「機能 (Functioning)」及び「総合 (Total)」スコアのベースラインからの変化量の平均値は、それぞれ、-5.76、-4.35、-3.02 及び-4.30 であり、HCQ 群を下回った。

### SLE の全身症状及び筋骨格系症状に対する有効性

- HCQ 群でのベースラインと投与後 16 週時点での RAPID3 合計スコアを対応のある t 検定で比較した結果、RAPID3 合計スコアの統計学的に有意な減少が示された ( $p=0.0088$ )。また、「原疾患による筋肉又は関節の痛み」及び「原疾患の患者による重症度」の両 VAS スコアで統計学的に有意な減少が示された (痛み、 $p=0.0048$  ; 重症度、 $p=0.0291$ )。
- HCQ 群での倦怠感 VAS スコアは、ベースラインで  $4.07 \pm 2.24$ 、投与後 16 週時点で  $2.96 \pm 2.31$ 、ベースラインからの変化量は  $-1.11 \pm 2.48$  であった。投与前後の値を対応のある t 検定で比較した p 値は 0.0060 であり、倦怠感 VAS スコアの統計学的に有意な減少が示された。
- 投与後 16 週時点の HCQ 群での BILAG の「一般全身症状」のカテゴリー分類が 1 段階以上改善した被験者の割合は 57.1% (4/7 名)、2 段階以上改善した被験者の割合は 14.3% (1/7 名) であり、「筋骨格系症状」のカテゴリー分類が 1 段階以上改善した被験者の割合は 42.1% (16/38 名)、2 段階以上改善した被験者の割合は 5.3% (2/38 名) であった。Placebo 群では、「一般全身症状」及び「筋骨格系症状」のカテゴリー分類が 1 段階以上改善した被験者の割合はそれぞれ 50.0% (1/2 名) 及び 40.0% (4/10 名) であり、いずれの症状群コンポーネントにおいても 2 段階以上改善した被験者は認められなかった。
- 皮膚病変以外の症状に関する医師の Global assessment について、投与後 16 週時点における HCQ 群での「改善」以上及び「少し改善」以上の被験者の割合は、それぞれ 47.4% 及び 68.4% であり、Placebo 群 (それぞれ、36.4% 及び 54.5%) を上回った。
- SLE の疾患活動性の指標である免疫学的パラメータ (抗 dsDNA 抗体、補体 C3、補体 C4) について、HCQ 群での投与前後の変化を評価した結果、抗 dsDNA 抗体では投与前後での明らかな変化はみられなかったが、投与後 16 週時点の補体 C3 及び補体 C4 の各成分の濃度値は、いずれもベースライン値より上昇傾向を示しており、SLE の疾患活動性が低下傾向にあることが示唆された。また、個々の被験者ごとの各免疫学的パラメータについても、基準範囲外から基準範囲内への変化 (改善) がみられた例も散見された。

以上のことから、ステロイド剤併用／非併用下で種々の活動性皮膚病変を有する日本人 CLE 患者 (SLE 合併の有無を問わない) に対して、HCQ として 200～400 mg (理想体重において 6.5 mg/kg を超えない) 1 日 1 回投与時の 16 週間での CLE の皮膚病変及び SLE の一般全身症状及び筋骨格系症状に対する有効性が確認された ([Module 2.5.4.9.1])。

## 安全性

### 治験薬投与後 16 週まで (二重盲検期)

- 治験薬投与後 16 週までの二重盲検期における TEAE の発現率は、HCQ 群 74.0% (57/77 名)、Placebo 群 73.1% (19/26 名)、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率は、HCQ 群 24.7% (19/77 名)、Placebo 群 19.2% (5/26 名) であった。発現頻度が高かった TEAE (発現率 5%以上) は、HCQ 群で、「鼻咽頭炎」、「下痢」、「頭痛」及び「蕁麻疹」、Placebo 群で、「鼻咽頭炎」、「頭痛」及び「気管支炎」であった。HCQ 群で Placebo 群より 5%以上発現頻度が高かった TEAE は、「下痢」及び「蕁麻疹」であった。
- 治験薬投与後 16 週までの二重盲検期に認められた TEAE の多くが軽度及び中等度であり、高度の TEAE は、HCQ 群の「薬疹」1 名で、投与中止後の後観察期に重篤な TEAE として報告され、治験薬との因果関係は有りとは判断されたが、投与中止後に回復した。Placebo 群では「ウイルス性上気道感染」が 1 名重篤な TEAE として報告され (重症度は中等度)、治験薬との因果関係は無しと判断され、回復が確認された。

### 治験薬投与後 55 週まで

- 治験薬投与後 55 週間における TEAE は、HCQ/HCQ 群 97.4% (75/77 名)、Placebo/HCQ 群 92.3% (24/26 名)、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率は、HCQ/HCQ 群 32.5% (25/77 名)、Placebo/HCQ 群 34.6% (9/26 名) であった。発現頻度が高かった TEAE (発現率 5%以上) は、HCQ/HCQ 群では「鼻咽頭炎」、「下痢」、「背部痛」、「気管支炎」、「頭痛」、「筋肉痛」、「爪囲炎」、「接触性皮膚炎」、「蕁麻疹」、「胃腸炎」、「嘔吐」、「発疹」、「靱帯捻挫」及び「熱傷」であった。Placebo/HCQ 群では「鼻咽頭炎」、「頭痛」、「下痢」、「気管支炎」、「インフルエンザ」、「膀胱炎」、「咽頭炎」、「鼻炎」、「皮膚乳頭腫」、「角膜びらん」、「回転性めまい」、「上気道の炎症」及び「疲労」であった。
- 認められた TEAE の多くが軽度及び中等度であり、高度の TEAE は、HCQ/HCQ 群で二重盲検期に発現した「薬疹」1 名に加え、単盲検期に発現した「肺炎球菌性髄膜炎」、「回転性めまい」及び「肝機能異常」が各 1 名であった。「肺炎球菌性髄膜炎」の 1 名は重篤な TEAE として報告され、治験薬との因果関係は無しと判断され、治験薬投与中止後に回復したが後遺症 (髄膜炎後内耳障害) が残った。「回転性めまい」も治験薬との因果関係は否定され、回復し 52 週まで治験薬の投与を継続した。「肝機能異常」は治験薬との因果関係が有りとは判断され、治験薬投与中止後に回復した。Placebo/HCQ 群では、単盲検期に高度の「スティーブンス・ジョ

ンソン症候群」及び「肝酵素上昇」が各1名に認められた。「スティーブンス・ジョンソン症候群」は重篤な TEAE として報告され、治験薬との因果関係が有りと判断され、治験薬投与中止後に回復した。「肝酵素上昇」は治験薬との因果関係は否定され、回復し52週まで治験薬の投与を継続した。さらに HCQ/HCQ 群で単盲検期に「骨壊死」2名、「子宮平滑筋腫」及び「蜂巣炎」が重篤な TEAE として報告された（重症度は中等度）。「蜂巣炎」は治験薬との因果関係が有りと判断されたが HCQ の投与を中止せずに回復した。「骨壊死」2名は治験薬との因果関係は無しと判断されたが、HCQ の投与を中止せずに処置（右人工股関節置換術及び左人工股関節全置換術）により回復が確認された。「子宮平滑筋腫」は治験薬との因果関係は否定され、回復し52週まで治験薬の投与を継続した。Placebo/HCQ 群では、単盲検期に「骨壊死」1名が重篤な TEAE として報告された（重症度は中等度）が、治験薬との因果関係は否定され、HCQ の投与を中止せずに処置（右大腿骨頭後方回転骨切り術）により回復が確認された。

- EFC12368 試験では死亡例は認められなかった。
- 眼障害に関連する TEAE としては、SOC 別で「眼障害」、「感染症および寄生虫症」又は「臨床検査」で該当する事象が認められ、治験薬投与後55週までの全期間で HCQ/HCQ 群では14名（19件）、Placebo/HCQ 群では4名（5件）に認められた。治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象は、HCQ/HCQ 群で単盲検期に発現した「眼乾燥」、「結膜炎」、「網脈絡膜萎縮」及び「硝子体浮遊物」で、このうち、「眼乾燥」、「結膜炎」及び「硝子体浮遊物」は回復が確認された。右眼周辺部に確認された「網脈絡膜萎縮」は、視機能への影響はみられておらず、本治験での眼科所見に関する安全性評価委員会も投与継続による経過観察の眼科主治医の判断を支持した。その後、治験薬投与後52週まで治験薬の投与が継続されたが事象の悪化は認められなかった。
- 臨床検査データ及びバイタルサインについて PCSA と判断された被験者が散見されたが総じてその頻度は低く、これら変化の臨床的意義は限定的と考えられた。
- 治験薬投与後55週間までに HCQ/HCQ 群の被験者にみられた TEAE の発現頻度について、年齢、性別、SLE 合併の有無、腎機能、HCQ 投与量などを要因として行ったサブグループ解析結果からは、特に臨床的に意味のある相違はみられなかった。

以上より、日本人 CLE 患者（SLE 合併の有無を問わない）に対して、HCQ として 200～400 mg（理想体重において 6.5 mg/kg を超えない）1日1回投与時の55週間までの安全性を検討した結果、HCQ の忍容性は良好であった（[Module 2.5.5.8.1]）。

#### 適応症について（治験対象集団との差異について） CLE について

国内第Ⅲ相試験（EFC12368 試験）は、活動性皮膚病変を有する CLE と診断された患者（SLE 合併の有無を問わない）を対象に実施され、有効性の解析対象集団である最大の解析対象集団（FAS）96 名の内訳は、皮膚症状に基づいた病型別（重複集計を含む）では慢性皮膚エリテマトーデス（CCLE）が 85.4%、次いで急性皮膚エリテマトーデス（ACLE）が 18.8%、亜急性皮膚エリテマトーデス（SCLE）が 8.3%であった。さらに、最も被験者の割合が多かった CCLE について皮疹の型に基づいた分類（重複集計を含む）では、慢性円板状エリテマトーデス（CDLE）が 84.4%と最も高く、次いで凍瘡性エリテマトーデス（Chilblain LE）が 9.4%、深在性エリテマトーデス（LE profundus）が 8.3%、肥厚性エリテマトーデス（Hypertrophic LE）が 2.1%、腫脹性エリテマトーデス（LE tumidus）が 2.1%であった（[Module 2.5.4.4.2]）。

このように、多くの被験者が CDLE を主とした CCLE であったが、それ以外の病型である ACLE 及び SCLE、あるいは CDLE 以外の皮疹の型である Chilblain LE、LE profundus、Hypertrophic LE 及び LE tumidus も試験に組み入れられた。

HCQ 群の 72 名（FAS）を対象に投与後 16 週時点における CLASI 活動性スコアのベースラインからの変化を指標とした有効性の部分集団解析では、CCLE 及び CCLE 中の大部分を占める CDLE を発症している被験者集団において CLASI 活動性スコアのベースラインからの統計学的に有意な減少が示された（ $p < 0.0001$ 、対応のある t 検定）。その他の病型及び皮疹の型の各部分集団でも CLASI 活動性スコアの減少が示された。（[Module 2.5.4.7.1]）。

海外において、本剤は、CLE 患者の大部分を占める CDLE（DLE）に限らず、種々の病型、皮疹の型における使用経験に基づく臨床効果から、CLE 全般に対して広く用いられている。実際に、フランスでの本剤の皮膚病変に対する適応症として、DLE 以外に、SCLE などの LE 患者でも多く見られる皮膚症状の一つである光過敏症の予防が認められている。また、標準的な教科書や治療ガイドラインでも本剤の使用は CLE に対して推奨されている。すなわち、CLE の一部である DLE に対してのみ開発を検討することは、実際の医療ニーズを満たすものではなく、新たな未承認疾患を生じさせる可能性があるとも考えられた。したがって、本開発では CLE に対する適応症を検討することとした。

なお、CLE という疾患名については二通りの使い方があり、SLE に対して全身症状を欠くエリテマトーデスという意味で使用する「皮膚限局性のエリテマトーデス（cutaneous-limited LE）」という狭義の使い方と、エリテマトーデスの皮膚症状あるいはそういった皮膚症状を有するエリテマトーデスといった意味で使用する広義の使い方がある（この場合、皮膚症状を有する SLE が CLE という表現に含まれる）。世界的にはエリテマトーデスの皮膚病変を体系的に分類した Gilliam 分類（CCLE、SCLE、ACLE）が広く使用されており、この場合の CLE は広義の使い方である。国内第Ⅲ相試験では、対象被験者を「CLE と診断された日本人患者（SLE の合併の有無を問わない）」と広義の使い方である CLE を想定したため、CTD においても可能な限り CLE を広義の使い方で記載している。

一方、本邦の専門家の間ではエリテマトーデスの分類に関して以前から若干の議論があり、例えば SLE は総合的に病態を勘案した診断名であるのに対して、SCLE や CCLE は皮疹を主体にした分類・診断名であるため、その相互関係が複雑となっており、新たな分類も提唱されている。国内の皮膚科



医の多くは CLE を狭義の意味で使用していること、また、SLE と対比して使用する場合 CLE は狭義の意味となることを考慮して、添付文書案で予定している「効能又は効果」での皮膚エリテマトーデスは狭義の意味である、全身症状を欠く皮膚限局性のエリテマトーデスとして、SLE とは区別をして使用した ([Module 2.5.6.3])。

#### **SLE について**

国内第Ⅲ相試験は、活動性皮膚病変を有する CLE と診断された患者 (SLE 合併の有無を問わない) を対象に実施され、有効性の解析対象集団である最大の解析対象集団 (FAS) 96 名では SLE 合併例が 54 名 (56.3%) 組み入れられた ([Module 2.5.4.4.2])。その結果、前述したように SLE の全身症状及び筋骨格系症状に対しても、倦怠感や RAPID3 による筋関節の痛み、BILAG による一般全身症状、筋骨格系症状及び医師による皮膚病変以外の症状に関する Global assessment において、改善効果が確認されている。しかし、国内第Ⅲ相試験では CLE と診断された患者 (SLE 合併の有無を問わない) を対象にしたため、皮膚病変を有しない SLE に関するデータはない。

しかし、臨床的には皮膚症状の有無による SLE の他の症状の治療法に相違はなく、標準的な教科書や治療ガイドラインでも SLE に対する本剤の使用は皮膚症状の有無を問わずに推奨されていることから、これらの集団にも有効であると考え、国内における適応症を SLE と設定した。

なお、SLE 患者における皮膚及び筋骨格系以外の臓器障害 (例えば、ループス腎炎など) に対しては、SLE の治療ガイドラインでも主要臓器障害がない患者への適応のみが謳われており、国内第Ⅲ相試験においても評価を実施していないことから、「効能又は効果に関連する使用上の注意」に全身性エリテマトーデスに本剤を使用する場合において、「皮膚及び筋骨格系以外の臓器障害 に対する有効性は確認されていない。」旨記載した。

#### **まとめ**

国内第Ⅲ相試験 (EFC12368 試験) の有効性成績から、本剤は、エリテマトーデスの皮膚病変及び全身性エリテマトーデスの一般全身症状及び筋骨格系症状に対する有効性が確認され、国内で最近実施された研究報告とも良く一致した結果であった。さらに、安全性成績からも本剤の良好な忍容性が確認され、海外の総説などで要約されている HCQ の安全性の結果とも矛盾しないものであった。

以上より、本邦における本剤の「効能又は効果」を「皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス」と設定した。



## 2.2 「用法及び用量」 （案）

通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として 200 mg 又は 400 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。  
ただし、1 日の投与量はブローカ式桂変法により求められる以下の理想体重に基づく用量とする。

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

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

1. 理想体重が 31kg 以上 46kg 未満の場合、1 日 1 回 1 錠 (200mg) 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 (200mg) と 1 日 1 回 2 錠 (400mg) 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 (400mg) を経口投与する。

### [設定根拠]

用量の設定に関して、本剤はアジア諸国を含む全世界で、エリテマトーデスに対する国際的な推奨用量として理想体重当たり 1 日 6.5 mg/kg を超えない用量 (1 日 200～400 mg) が、網膜障害のリスクは極めて小さい推奨 1 日用量として確立されているため、国内第Ⅲ相試験 (EFC12368 試験) でも同様の用量を設定した。具体的には、本剤及びクロロキンは脂肪組織に保持されないため、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恐れがあることも考慮して理想体重に基づく投与量の設定が周知されており、国内第Ⅲ相試験でも理想体重当たりの用量とし、以下の用法で治験薬が投与された ([Module 2.5.4.2])。なお、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比較的簡易な計算方法であるブローカ式桂変法を選択した。

- 理想体重<sup>a</sup> 46 kg 未満
  - HCQ 1 錠 (200 mg) 又はプラセボ 1 錠を朝食後
- 理想体重 46 kg 以上 62 kg 未満
  - HCQ 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
- 理想体重 62 kg 以上
  - HCQ 2 錠 (400 mg) 又はプラセボ 2 錠を朝食後

<sup>a</sup> ブローカ式桂変法に基づく。男性被験者の場合：理想体重 (kg) = (身長 (cm) - 100) × 0.9、女性被験者の場合：理想体重 (kg) = (身長 (cm) - 100) × 0.85

その結果、エリテマトーデスの皮膚病変に対する改善効果として、CLASI の主要評価項目である「ベースライン時と治験薬投与後 16 週時点での CLASI 活動性スコアの変化」において統計学的に有意な減少が確認され、参照群として設定した Placebo 群に比べてもより大きい減少効果が得られ、さらに、皮膚病変評価委員、治験責任医師又は治験分担医師及び被験者による皮膚病変の評価においても、同様の改善効果が確認された。また、SLE 合併被験者における皮膚病変以外の症状（全身症状及び筋骨格系症状）に対しても、倦怠感や RAPID3 による筋関節の痛み、BILAG による一般全身症状、筋骨格系症状などの CLASI 評価者とは独立した治験責任医師又は治験分担医師及び被験者による皮膚病変以外の LE 症状の評価において、改善効果が確認された。さらに、理想体重当たりの 1 日用量（5 mg/kg 未満、5 mg/kg 以上 6 mg/kg 未満、及び 6 mg/kg 以上）別に検討した結果、すべての用量で CLASI 活動性スコア、筋関節痛（RAPID3）及び倦怠感に関する VAS スコアの減少が示され、ベースラインからの変化量も用量間で大きな差はなかった。これらの結果から、EFC12368 試験に用いた国際的な推奨用量は日本人 SLE 及び CLE 患者に対しても有効であることが確認された。安全性についても、理想体重当たりの 1 日用量（5 mg/kg 未満、5 mg/kg 以上 6 mg/kg 未満、及び 6 mg/kg 以上）別に検討した結果、用量間で TEAE 発現率に大きな相違はなかった。また、本剤で最も懸念される眼障害である網膜症の報告はなく、他の有害事象の成績からも良好な忍容性が確認された。

以上から、日本人においても、HCQ として 200～400 mg（理想体重において 6.5 mg/kg を超えない）を 1 日 1 回が日本人における用法・用量として妥当であると判断し、設定した。なお、本剤の最小剤形が 200 mg であることから、理想体重あたり 6.5 mg/kg を超えない用量となる理想体重の下限值として 31 kg の記載を【用法及び用量】に追加することとした。

また、本剤の副作用として胃腸障害が想定されること、並びに薬物動態に食事の影響は認められないこと（[Module 2.5.3.1.9]）から、海外の添付文書では食事と一緒に服用することとされている。ステロイド剤の併用を可能とした国内第Ⅲ相試験では、LE 治療において、副腎皮質ホルモンの日内変動を考慮し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を維持するために治験薬の投与は朝食後に統一した。しかし、経口ステロイド剤を併用しない場合もあり、一律に朝食後と規定することは実臨床での使いづらさを招くことが考えられたため、食後に設定した。

なお、国内第Ⅲ相試験（EFC12368 試験）から得ら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と、既に報告されている海外における母集団薬物動態パラメータを比較したとき、CL/F は 18.6 L/hr に対して 13.25 L/hr、V/F は 903 L に対して 810 L、また、t<sub>1/2</sub> は 33.6 時間に対して 42.4 時間と類似した値であった。このことから、日本人 CLE 及び SLE 患者に外国人関節リウマチ患者と同様の用量を投与したときの曝露量は類似していると考えられ、外国人と日本人で大きな薬物動態の差はないものと推定された。

### 3. 添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

#### 3.1 【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。【**禁忌**】、**＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞**、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用」の項参照]

#### [設定根拠]

1. 十分な専門知識を有し、エリテマトーデスの治療経験をもつ医師による治療が行われるよう設定した。
2. 網膜障害に対するリスクは用量に依存して大きく、また長期にわたって服用されることにより網膜障害発現の可能性は高くなる。このため、眼障害の発現を早期に検知し、適切な処置を講じることにより、障害の進展を防止するため設定した。

#### 3.2 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 網膜症（ただし、SLE 網膜症は除く）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. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用」の項参照〕
3. 6歳未満の幼児〔4-アミノキノリン化合物の毒性作用に感受性が高い。「7. 小児等への投与」及び「9. 適用上の注意」の項参照〕

#### [設定根拠]

1. 本剤の CCDS（企業中核データシート）を基に設定した。
2. 色素沈着の変化や視野欠損を伴う網膜症を発症することが報告されており、これらの患者又は既往歴のある患者では症状が増悪する可能性があることから設定した。
3. 本剤を含む 4-アミノキノリン化合物の毒性作用は乳幼児に対して感受性が高いことから設定した。

### 3.3 <効能又は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。

#### [設定根拠]

1. 限局的な皮膚症状のみの皮膚エリテマトーデス患者に対しては、第一選択薬として、ステロイド等の外用剤が使用されることから設定した。
2. 全身性エリテマトーデス患者に対して、本剤はこれらの症状を有する場合において使用の対象となることから設定した。

### 3.4 <用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤投与後の脂肪組織中濃度は低いことから、実体重に基づき本剤を投与した場合、特に肥満患者では過量投与となり、網膜障害等の副作用発現リスクが高まる可能性があるため、実体重ではなく、身長に基づき算出される理想体重（下表）に基づき投与量を決定すること。  
〔【禁忌】、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用」の項参照〕

身長（理想体重）と1回投与量の関係  
女性患者の場合

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

男性患者の場合

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

169cm 以上 (理想体重 62kg 以上)	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。

[設定根拠]

- (1) 本剤の投与量は実体重ではなく、理想体重に基づき設定しており、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から、身長に基づく投与量情報を提供するために設定した。
- (2) 本剤による網膜症の発症リスクは1日の推奨用量（6.5mg/kg/日（理想体重））を超えると高くなると報告されていることから設定した。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) キニーネに過敏症を有する患者〔皮膚反応のリスクが高くなることがある。〕
- (2) グルコース - 6 - リン酸脱水素酵素欠損症のある患者〔溶血を起こすおそれがある。〕
- (3) ポルフィリン症の患者〔症状が増悪することがある。〕
- (4) 乾癬の患者〔皮膚症状が増悪することがある。〕
- (5) 肝機能障害患者又は腎機能障害患者〔本薬は尿中に未変化体が排泄され、また代謝を受けることから、肝又は腎機能に障害がある場合には血中ヒドロキシクロロキン濃度が上昇する可能性がある。【薬物動態】の項参照〕
- (6) 胃腸障害、神経障害、血液障害のある患者〔これらの症状が増悪することがある。〕
- (7) SLE 網膜症を有する患者〔【禁忌】及び「2. 重要な基本的注意」の項参照〕
- (8) 眼障害のリスク因子を有する患者〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕
- (9) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

[設定根拠]

- (1)～(6) 本剤の CCDS を基に設定した。
- (7) SLE 網膜症を有する患者では網膜障害が生じるリスクが高いことから設定した。
- (8) 眼障害のリスク因子を有する患者では網膜障害が生じるリスクが高いことから設定した。
- (9) 類薬であるクロロキンの動物実験で遺伝毒性や生殖発生毒性が示唆されており、催奇形性・胎児毒性が発現する可能性が否定できないことから設定した。

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては、事前に両眼の視力、中心視野、色覚等を、視力検査、細隙灯顕微鏡検査、眼圧検査、眼底検査（眼底カメラ撮影、OCT（光干渉断層計）検査を含む）、視野テスト、色覚検査の眼科検査により慎重に観察すること。長期にわたって投与する場合には、少なくとも年に1回これらの眼科検査を実施すること。また、以下の患者に対しては、より頻回に検査を実施すること。〔「4. 副作用」の項参照〕
  - ・ 累積投与量が 200g を超えた患者
  - ・ 肝機能障害又は腎機能障害患者
  - ・ 視力障害のある患者
  - ・ 高齢者
- (2) SLE 網膜症を有する患者については、本剤投与による有益性と危険性を慎重に評価した上で、使用の可否を判断し、投与する場合は、より頻回に眼科検査を実施すること。〔【禁忌】、「1. 慎重投与」及び「4. 副作用」の項参照〕
- (3) 視野異常等の機能的な異常は伴わないが、眼科検査（OCT 検査等）で異常が認められる患者に対しては、より頻回に眼科検査を実施するとともに、投与継続の可否を慎重に判断すること。
- (4) 視力低下や色覚異常等の視覚障害が認められた場合は、直ちに投与を中止すること。網膜の変化や視覚障害は投与中止後も進行する場合がありますので、投与を中止した後も注意深く観察すること。〔「4. 副作用」の項参照〕
- (5) 本剤を服用する患者に対し、低血糖のリスク、低血糖の臨床徴候・症状及び対処方法について十分に説明した後、患者が理解したことを確認すること。本剤服用中に低血糖症状がみられた場合には、投与継続の可否を慎重に判断すること。〔「4. 副作用」の項参照〕
- (6) 長期投与する場合には定期的に骨格筋検査、腱反射検査、血中クレアチンキナーゼ測定を行うこと。脱力が発現した場合には投与を中止すること。
- (7) 長期投与する場合には定期的に患者の血液学的検査を行い、異常がみられた場合には投与を中止すること。〔「4. 副作用」の項参照〕
- (8) 視調節障害、霧視等の視覚異常や低血糖症状があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作や高所での作業等には注意させること。〔「4. 副作用」の項参照〕

### [設定根拠]

- (1) 本剤の投与により、網膜症等の眼障害が発現することが報告されている。このため、眼障害に関連する異常を速やかに検知するため設定した。
- (2) 網膜症の患者は禁忌とされているが、SLE 網膜症については本剤投与に起因して生じるクロロキン網膜症は発現機序や経過中の眼底所見などが異なり、定期的な検査で両者の鑑別が可能で、SLE 網膜症は他の SLE 症状と比べると全経過中での陽性率は低いが失明に至り得る病態でもあることを考慮すると、本剤使用により SLE の病態を改善することの有益性が危険性を上回る場

合には本剤の使用を妨げるべきではなく、患者毎に本剤投与による有益性と危険性を慎重に評価して、投与の可否を判断すべきと考えたことから設定した。

(3)～(4) 本剤の投与により、網膜症等の眼障害が発現することが報告されている。このため、眼障害の発現を早期に検知し、適切な処置を講じることにより、障害の進展を防止するため設定した。

(5)～(7) 海外市販後の副作用発現状況及び本剤の CCDS を基に設定した。

(8) 本剤の CCDS を基に設定した。

### 3. 相互作用

#### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	本剤との併用により、ジゴキシンの血中濃度を上昇させるとの報告がある。併用する場合には、血中ジゴキシン濃度をモニターするなど慎重に投与すること。	機序不明
インスリン 糖尿病治療薬	本剤との併用により、これらの糖尿病用薬の血糖降下作用が強くあらわれる可能性があるため、必要に応じ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こと。〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕	糖尿病治療薬の併用の有無を問わず、本剤の投与により重度の低血糖を起こすことがある。
不整脈用剤 アミオダロン モキシフロキサシン 等	心室性不整脈を起こすおそれがある。	機序不明
シクロスポリン	本剤との併用により、シクロスポリンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	機序不明
抗マラリア薬 メフロキン 等	痙攣閾値を低下させる抗マラリア薬を併用すると痙攣のリスクが上昇することがある。	本剤は痙攣閾値を低下させるとの報告がある。
抗てんかん薬	本剤との併用により、抗てんかん薬の作用が減弱する可能性がある。	機序不明
プラジカンテル	本剤と類似の構造を有する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る。このため、本剤との併用においても同様にプラジカンテルの生物学的利用率を低下させる可能性がある。	機序不明
アガルシダーゼ	本剤との併用により、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼの作用が減弱する可能性がある。	機序不明

[設定根拠]

本剤の CCDS を基に設定した。

## 4. 副作用

国内臨床試験において本剤を投与された 101 例中 31 例（30.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は下痢 10 例（9.9%）、頭痛、中毒性皮疹及び蜂巣炎 各 3 例（3.0%）等であった。（承認時）

### [設定根拠]

国内で実施した臨床試験成績を基に設定した。

#### (1) 重大な副作用

- 1) 眼障害（網膜症、黄斑症、黄斑変性（いずれも頻度不明<sup>注1</sup>））・・・網膜症、黄斑症、黄斑変性があらわれることがあるので、定期的に検眼鏡検査等を行い、部分的な視野の喪失、一時的に発現する傍中心暗点あるいは輪状暗点及び色覚異常といった異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。〔【警告】、＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞及び「2. 重要な基本的注意」の項参照〕
- 2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明<sup>注1</sup>）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（5%未満）、多形紅斑（頻度不明<sup>注1</sup>）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）（頻度不明<sup>注1</sup>）、薬剤性過敏症症候群（頻度不明<sup>注1</sup>）、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明<sup>注1</sup>）・・・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があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 骨髄抑制（血小板減少症、無顆粒球症、白血球減少症、再生不良性貧血（いずれも頻度不明<sup>注1</sup>））・・・血小板減少症、無顆粒球症、白血球減少症、再生不良性貧血等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 心筋症（頻度不明<sup>注1</sup>）・・・心不全に至り、致命的転帰をたどる心筋症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) ミオパチー、ニューロミオパチー（いずれも頻度不明<sup>注1</sup>）・・・ミオパチー、ニューロミオパチーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 低血糖（頻度不明<sup>注1</sup>）・・・意識障害に至る重度の低血糖があらわれることがある。低血糖症状がみられた場合には、血糖値を確認し、適切な処置を行うこと。

### [設定根拠]

国内で実施した臨床試験成績及び本剤の CCDS の記載を基に設定した。



(2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
消化器	下痢	腹痛、便秘、胃腸炎、口唇炎、鼓腸、胃食道逆流性疾患	嘔吐、嘔気
精神神経系		頭痛、神経痛、傾眠、肋間神経痛	浮動性めまい、痙攣、感情不安定、神経過敏、精神病
眼		網脈絡膜萎縮、硝子体浮遊物、結膜炎、眼乾燥	視野欠損、網膜色素沈着、色覚異常、角膜浮腫、角膜混濁、霧視、光輪視、羞明
過敏症		蕁麻疹、発疹、全身性皮疹、そう痒症	血管浮腫、気管支痙攣、光線過敏症
皮膚		中毒性皮疹、薬疹、色素沈着障害、皮膚潰瘍、带状疱疹、爪囲炎	毛髪の変色、脱毛症
呼吸器		気管支炎、口腔咽頭痛	
循環器			伝導障害、脚ブロック、房室ブロック、心室肥大
筋・骨格系			腱反射減退、感覚運動障害、神経伝導検査異常
代謝			食欲減退
肝臓		肝機能検査異常	
その他		発熱、腎盂腎炎、蜂巣炎、限局性感染	回転性めまい、耳鳴、難聴

注)：海外の市販後に認められた副作用のため頻度不明

[設定根拠]

国内で実施した臨床試験成績及び本剤の CCDS の記載を基に設定した。

## 5. 高齢者への投与

高齢者では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ことから、眼科検査を頻回に実施すること。〔「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用」の項参照〕

[設定根拠]

本剤は主に腎臓から排出される薬剤であり、高齢者では一般に腎機能等の生理機能が低下していることなどを考慮して設定した。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、催奇形性・胎児毒性のリスクを有する可能性があることを十分に説明し理解を得た上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、本剤投与期間中は適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤と化学構造及び薬理学的作用が類似しているクロロキンでは、遺伝毒性や生殖発生毒性が示唆されており、本剤においても催奇形性・胎児毒性（出生児の発育遅延等）が発現する可能性は否定できない。また、分布試験において、妊娠有色マウスにクロロキンの標識体を静脈内投与したとき、クロロキンは胎盤を速やかに通過し、マウス胎児の網膜に選択的に放射能が認められた。また、放射能は5ヵ月間残存した。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒドロキシクロロキンはヒト乳汁中へ移行することが報告されている。4-アミノキノリン化合物の毒性作用は乳児に対して極めて感受性が高いことが知られている。〕

[設定根拠]

- (1) 本剤の CCDS 及び類薬での動物における遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及び分布試験の成績を基に設定した。
- (2) 本剤の CCDS 及び本剤を含む 4-アミノキノリン化合物では乳幼児の毒性発現の感受性が高いことから設定した。

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）〔4-アミノキノリン化合物の毒性作用に感受性が高い。【禁忌】及び「9. 適用上の注意」の項参照〕

[設定根拠]

これらの年齢層を対象とした臨床試験は実施されておらず、本剤を含む 4-アミノキノリン化合物では乳幼児の毒性発現の感受性が高いことから設定した。

## 8. 過量投与

### 徴候・症状：

過量投与時に報告された症状は頭痛、視覚障害、心血管虚脱、痙攣、低カリウム血症ならびに心肺停止により突然死に至る可能性のある QT 間隔延長、トルサード・ド・ポアント、心室頻拍、心室細動などのリズム伝導異常などであった。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うこと。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 でも致死的事であることが報告されている。

### 処置：

催吐あるいは胃洗浄により直ちに胃内容物を排出すること。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る。

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すること。

必要に応じ、呼吸補助及びショック対処法を実施すること。

### [設定根拠]

本剤の CCDS を基に設定した。

## 9. 適用上の注意

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患者に指導すること。[【禁忌】の項参照]

### [設定根拠]

本剤を含む 4-アミノキノリン化合物では乳幼児で毒性に対する感受性が高いこと及び本剤の CCDS を基に設定した。

## 10. その他の注意

- (1) 本剤との因果関係は不明であるが、海外において本剤服用患者で自殺行動が報告されている。
- (2) 本剤と化学構造及び薬理学的作用が類似しているクロロキンでは、遺伝毒性を有することが示唆されていることから、本剤においても遺伝毒性が発現する可能性は否定できないが、本剤のがん原性試験は実施されていない。

### [設定根拠]

- (1) 海外の市販後の自発報告及び本剤の CCDS を基に設定した。

1.8 添付文書（案）  
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

(2) 類薬での動物における遺伝毒性試験の成績を基に設定した。



サノフィ株式会社

プラケニル錠 200mg

## 1.9 一般的名称に係る文書

---

---

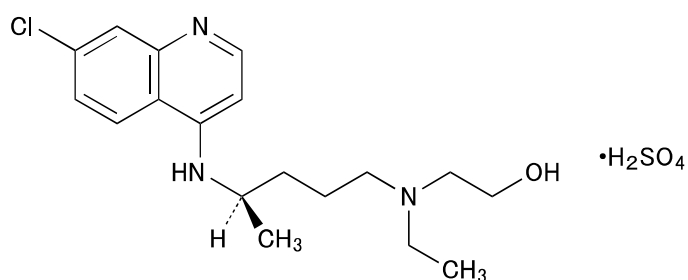
Total number of pages: 3

## 1 JAN

本薬の一般的名称（JAN）は、2013年7月に一般的名称届出書（INN 収載品目）を提出し、医薬品名称専門協議において以下のように決定され、平成26年8月4日付薬食審査発 0804 第1号により通知された。

JAN:	(日本名)	ヒドロキシクロロキン硫酸塩
	(英名)	Hydroxychloroquine Sulfate
化学名:	(日本名)	2-[(4 <i>RS</i> )-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 一硫酸塩
	(英名)	2-[(4 <i>RS</i> )-4-[(7-Chloroquinolin-4-yl)amino]pentyl}(ethyl)amino]ethanol monosulfate

構造式 :



及び鏡像異性体

1.9 一般的名称に係る文書  
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

## 2 INN

本薬は r-INN として、WHO Chronicle, Vol. 16, No. 3, 1962 (r-INN list 4), P106 に収載されている。

INN: hydroxychloroquine

薬食審査発 0804 第 1 号  
平成 26 年 8 月 4 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

### 医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

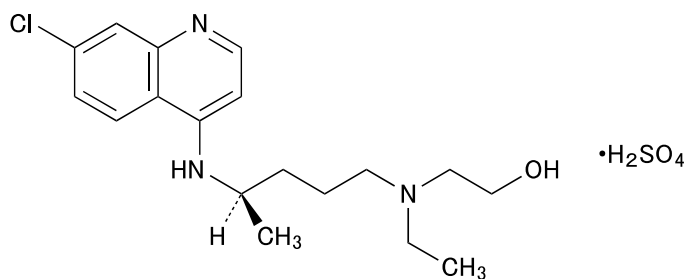
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）



登録番号 25-1-B6

JAN（日本名）：ヒドロキシクロロキン硫酸塩

JAN（英 名）：Hydroxychloroquine Sulfate



及び鏡像異性体



2-[(4*RS*)-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 一硫酸塩

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



サノフィ株式会社

プラケニル錠 200mg

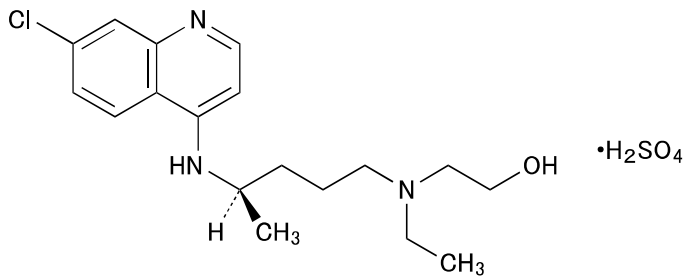
## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

---

---

Total number of pages: 3

## 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	2-[[{(4 <i>RS</i> )-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]エタノール一硫酸塩
構造式	 <p>及び鏡像異性体</p>
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	<p>通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として 200mg 又は 400 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。</p> <p>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。</p> <p>女性患者の理想体重 (kg) = (身長 (cm) - 100) × 0.85</p> <p>男性患者の理想体重 (kg) = (身長 (cm) - 100) × 0.9</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：ヒドロキシクロロキン硫酸塩</p> <p>製剤：プラケニル錠 200 mg (1 錠中ヒドロキシクロロキン硫酸塩として 200 mg 含有)</p>

毒性	急性：						
		動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (遊離塩基、mg/kg)	LD <sub>50</sub> (硫酸塩換算、mg/kg)		
		マウス	静脈内	47	61		
			腹腔内	189	244		
			経口	1958	2530		
		実際の投与にはニリン酸塩を用いた。					
	亜急性：						
		動物種	投与経路 投与期間	投与量 (遊離塩基、 mg/kg/日)	投与量 (硫酸塩換算、 mg/kg/日)	無毒性量 (硫酸塩換算)	所見
		ラット <sup>a</sup>	経口、 21 日間	31.6 63.1 126.3	41 82 163	<41	死亡（低・高用量群、死因不明）、体重増加量の低下、衰弱
		ラット	経口、 10 週間	8 16/8 <sup>b</sup> 24/8 <sup>b</sup>	10.3 20.7/10.3 <sup>b</sup> 31.0/10.3 <sup>b</sup>	31.0/10.3	毒性所見なし
	イヌ <sup>a</sup>	経口、 90 日間	5 10 20	6.5 12.9 25.8	25.8	毒性所見なし	
	無毒性量は報告書中に記載がないため申請時に判断した。 <sup>a</sup> Non-GLP 試験、実際の投与にはニリン酸塩を用いた。 <sup>b</sup> 投与 7～10 週は全群で 8 mg/kg/日（硫酸塩として 10.3 mg/kg/日）を投与						
副作用	国内臨床試験において本剤を投与された 101 例中 29 例（28.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は下痢 10 例（9.9%）、頭痛、中毒性皮疹及び蜂巣炎 各 3 例（3.0%）等であった。						
会社	サノフィ株式会社						



サノフィ株式会社

プラケニル錠200mg

1.12 添付資料一覧

---

## 第3部の添付資料

### 3.2 データ又は報告書

#### 3.2.S 原薬（ヒドロキシクロロキン硫酸塩、Chinoin 社）

##### 3.2.S.1 一般情報

##### 3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-1	Nomenclature		-	-	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-2	Structure		-	-	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-3	General properties		-	-	社内資料	評価資料

#### 3.2.S.2 製造

##### 3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-4	Manufacturer(s)		-	-	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-5	Description of manufacturing process and process controls		-	-	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-6	Control of materials		-	-	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-7	Control of critical steps and intermediates		-	-	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-8	Process validation and/or evaluation		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-9	Manufacturing process development		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-10	Elucidation of structure and other characteristics		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-11	Impurities		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-12	Specification		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-13	Analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-14	Identification sulfate - validation		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-15	Related substance by UPLC - validation		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-16	Errata for Related substance by UPLC - validation		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-17	Related substance by HPLC - validation		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-18	Residual solvent by GC - validation		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-19	Loss on Drying - validation		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-20	Assay by UPLC - validation		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-21	Assay by HPLC - validation		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-22	Batch analyses		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-23	Justification of specification		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-24	Reference standards or materials		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-25	Container closure systems		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-26	Stability summary and conclusion		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-27	Registration post approval stability protocol and stability commitment		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-28	Stress test - stability data		-	(Hungary)	社内資料	評価資料
3.2.S-29	Stability data		-	(Hungary)	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤（プラケニル錠200 mg）

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-1	Description and composition of the drug product		-	-	社内資料	評価資料



1.12 添付資料一覧  
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1 製剤成分

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-2	Components of the drug product		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.2 製剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-3	Drug product		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-4	Manufacturing process development		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-5	Container closure system		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-6	Microbiological attributes		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-7	Compatibility		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-8	Manufacturer(s)		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-9	Batch formula		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-10	Description of manufacturing process and process controls		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-11	Controls of critical steps and intermediates		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-12	Process validation and/or evaluation		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理 (Compendial)

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-13	Specification(s)		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-14	Analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-15	Validation of analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-16	Justification of specifications		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理（オパドライホワイト YS-1-7443）

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-17	Specification(s)		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-18	Analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-19	Validation of analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-20	Justification of specifications		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-21	Excipients of human or animal origin		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-22	Novel excipients		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-23	Specification		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-24	Introduction to analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-25	Characters - analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-26	Organic nitrogenous base identification- analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-27	Identification HPLC - analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-28	Dissolution - analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-29	Assay - analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-30	Validation of analytical procedures Identification			サノフィ株式会社川越工場	社内資料	評価資料
3.2.P-31	Validation of analytical procedures Dissolution			サノフィ株式会社川越工場	社内資料	評価資料
3.2.P-32	Validation of analytical procedures Assay		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-33	Batch analyses		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-34	Characterization of impurities		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-35	Justification of specification(s)		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-36	Reference standards or materials		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-37	Container closure system		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.P.8 安定性

#### 3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-38	Stability summary and conclusions		-	-	社内資料	評価資料

#### 3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-39	Registration post-approval stability protocol and stability commitment		-	-	社内資料	評価資料

#### 3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-40	Stability data			サノフィ株式会社川越工場	社内資料	評価資料
3.2.P-41	Related substance - analytical procedure		-	サノフィ株式会社川越工場	社内資料	評価資料
3.2.P-42	Related substance - validation		-	-	社内資料	評価資料

## 1.12 添付資料一覧

Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

3.2.P-43	Related substance - validation intermediate precision	—	✖	サノフィ株式会社川越工場	社内資料	評価資料
----------	---	---	---	--------------	------	------

### 3.2.A その他

#### 3.2.A.1 製造施設及び設備

該当資料なし

#### 3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料／ 参考資料
3.2.A-1	Adventitious agents safety evaluation drug substance	■	-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-2	Adventitious agents safety evaluation drug product	■	-	-	社内資料	評価資料

#### 3.2.A.3 添加剤

該当資料なし

#### 3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

### 3.3 参考文献

該当資料なし

## 第4部の添付資料

### 4.2 試験報告書

#### 4.2.1 薬理試験

該当資料なし

#### 4.2.2 薬物動態試験

該当資料なし

#### 4.2.3 毒性試験

##### 4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.1-1	ヒドロキシクロロキンの単回及び反復投与毒性試験	不明	～ 年 月 日	Sterling-Winthrop Research Institute, USA	社内資料	参考資料

##### 4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.1-1	ヒドロキシクロロキンの単回及び反復投与毒性試験	不明	～ 年 月 日	Sterling-Winthrop Research Institute, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.2-1	Subchronic Oral Toxicity Study in Rats with Hydroxychloroquine Sulfate (Plaquenil Sulfate) (Win 1258-2)		年 月 日～ 年 月 日	USA	社内資料	評価資料

##### 4.2.3.3 遺伝毒性試験

該当資料なし

##### 4.2.3.4 がん原性試験

該当資料なし

##### 4.2.3.5 生殖発生毒性試験

###### 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.1-1	Two-litter study in albino rats medicated with Plaquenil in the diet		～ 年 月 日	Sterling-Winthrop Research Institute, USA	社内資料	参考資料

###### 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.2-1	Oral Administration of PLAQUENIL Sulfate (WIN1258-2) to Pregnant New Zealand White Rabbits	不明	～ 年 月 日	Sterling-Winthrop Research Institute, USA	社内資料	参考資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

該当資料なし

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Adeeko AO, Dada OA. Chloroquine excretion in semen following antimalarial-drug administration. <i>Andrologia</i> . 1994;26:165-6.
4.3-2	Adeeko AO, Dada OA. Chloroquine reduces fertilizing capacity of epididyma sperm in rats. <i>Afr J Med Med Sci</i> . 1998; 27:63-4.
4.3-3	Aderounmu AF, Fleckenstein L. Pharmacokinetics of chloroquine diphosphate in the dog. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> . 1983; 226: 633-9.
4.3-4	Aderounmu AF, Lindstrom B, Ekman L. The relationship of the pharmacokinetics of chloroquine to dose in the rabbit. <i>J Pharm Pharmacol</i> . 1987; 39: 234-5.
4.3-5	Amabeoku GJ. Some behavioural effects of chloroquine in rats suggesting dopaminergic activation. <i>Indian J Med Res</i> . 1994;99:87-94.
4.3-6	Ambroso JL, Harris C. Chloroquine embryotoxicity in the postimplantation rat conceptus in vitro. <i>Teratology</i> . 1993;48(3):213-26.
4.3-7	Asuquo OR, Igiri AO, Olawoyin OO, Eyong EU. Correlation of histological and histometric changes in rats testes treated with chloroquine phosphate. <i>Niger J Physiol Sci</i> . 2007;22:135-9.
4.3-8	Augustijns P, Verbeke N. Stereoselectivity in the disposition of chloroquine and desethylchloroquine in rabbits. <i>Arzneimittelforschung</i> . 1992; 42: 825-8.
4.3-9	Avina-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Newman S, Suarez-Almazor ME, Russell AS. Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. <i>Ann Rheum Dis</i> . 1998;57(10):582-7.
4.3-10	Ayitey-Smith E, Boye GL, Nichani N, Lewis RA. Effect of hyperthermia on acute chloroquine toxicity in rabbits. <i>Eur J Pharmacol</i> . 1974;25:210-5.
4.3-11	Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. <i>Clin Rev Allergy Immunol</i> . 2012;42(2):145-53.
4.3-12	Brocks DR, Pasutto FM, Jamali F. Analytical and semi-preparative high-performance liquid chromatographic separation and assay of hydroxychloroquine enantiomers. <i>J Chromatogr</i> . 1992; 581: 83-92.
4.3-13	Brocks DR, Skeith KJ, Johnston C, Emamibafrani J, Davis P, Russell AS, Jamali F. Hematologic disposition of hydroxychloroquine enantiomers. <i>J Clin Pharmacol</i> . 1994; 34: 1088-97.
4.3-14	Brocks DR, Mehvar R. Stereoselectivity in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the chiral antimalarial drugs. <i>Clin Pharmacokinet</i> . 2003; 42: 1359-82.
4.3-15	Brodie BB, Udenfriend S, Dill W, Chekin T. The estimation of basic organic compounds in biological material; estimation by conversion to fluorescent compounds. <i>J Biol Chem</i> . 1947;168 :319-25.
4.3-16	Casado E, Gratacos J, Tolosa C, Martinez JM, Ojanguren I, Ariza A, et al. Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2006;65(3):385-90.
4.3-17	Chafin CB, Regna NL, Hammond SE, Reilly CM. Cellular and urinary microRNA alterations in NZB/W mice with hydroxychloroquine or prednisone treatment. <i>Int Immunopharmacol</i> . 2013;17(3):894-906.

## 1.12 添付資料一覧

## Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

4.3-18	Chatterjee T, Mukhopadhyay A, Khan KA, Giri AK. Comparative mutagenic and genotoxic effects of three antimalarial drugs, chloroquine, primaquine and amodiaquine. <i>Mutagenesis</i> . 1998;13:619-24.
4.3-19	Cimaz R, Brucato A, Meregalli E, Muscara M, Sergi P. Electroretinograms of children born to mothers treated with hydroxychloroquine during pregnancy and breast-feeding. <i>Arthritis Rheum</i> . 2004;50(9):3056-7.
4.3-20	Cissoko H, Rouger J, Zahr N, Darrouzain F, Jonville-Bera AP, Autret-Leca E. Breast milk concentrations of hydroxychloroquine. <i>Fundam Clin Pharmacol</i> . 2010;24 (Suppl. 1): 420. Abstract 420.
4.3-21	Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. <i>Arthritis Rheum</i> . 2006;54(11):3640-7.
4.3-22	Cohen SN, Yielding KL. Inhibition of DNA and RNA polymerase reactions by chloroquine. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 1965;54(2):521-7.
4.3-23	Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G, Hong DLT, Wechsler B, Vauthier D, et al. Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans. <i>Arthritis Rheum</i> 2002;46:1123-4.
4.3-24	Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Sebbough D, Wechsler B, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. <i>Arthritis Rheum</i> . 2003;48(11):3207-11.
4.3-25	Daniel WA, Bickel MH, Honegger UE. The contribution of lysosomal trapping in the uptake of desipramine and chloroquine by different tissues. <i>Pharmacol Toxicol</i> . 1995;77(6):402-6.
4.3-26	Daniel WA. Mechanisms of cellular distribution of psychotropic drugs. Significance for drug action and interactions. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> . 2003; 27: 65-73.
4.3-27	Dencker L, Lindquist NG. Distribution of labeled chloroquine in the inner ear. <i>Arch Otolaryngol</i> . 1975;101(3):185-8.
4.3-28	Dosso A, Rungger-Brandle E. In vivo confocal microscopy in hydroxychloroquine-induced keratopathy. <i>Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol</i> 2007;245:318-20.
4.3-29	Ducharme J, Wainer IW, Parenteau HI, Rodman JH. Stereoselective distribution of hydroxychloroquine in the rabbit following single and multiple oral doses of the racemate and the separate enantiomers. <i>Chirality</i> . 1994; 6: 337-46.
4.3-30	Duncker G, Schmiederer M, Bredehorn T. Chloroquine-induced lipodosis in the rat retina : a functional and morphological study. <i>Ophthalmologica</i> . 1995; 209:79-83.
4.3-31	Edwards MH, Pierangeli S, Liu X, Barker JH, Anderson G, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. <i>Circulation</i> . 1997;96(12):4380-4.
4.3-32	Egbe PC. Anticonflict Effects of Low Doses of Chloroquine. <i>Arzneim.-Forsch./Drug Res</i> . 1990;40:847-50.
4.3-33	Emami J, Pasutto FM, Jamali F. Effect of experimental diabetes mellitus and arthritis on the pharmacokinetics of hydroxychloroquine enantiomers in rats. <i>Pharm Res</i> . 1998; 15: 897-903.
4.3-34	Emami J, Gerstein HC, Pasutto FM, Jamali F. Insulin-sparing effect of hydroxychloroquine in diabetic rats is concentration dependent. <i>Can J Physiol Pharmacol</i> . 1999;77(2):118-23.
4.3-35	Emami J, Pasutto FM, Mercer JR, Jamali F. Inhibition of insulin metabolism by hydroxychloroquine and its enantiomers in cytosolic fraction of liver homogenates from healthy and diabetic rats. <i>Life Sci</i> . 1999;64(5):325-35.
4.3-36	Ette EI, Ogonor JI, Essien EE. Passage of chloroquine into semen. <i>Br J Pharmac</i> . 1988;26:179-82.
4.3-37	Farombi EO. Genotoxicity of chloroquine in rat liver cells: protective role of free radical scavengers. <i>Cell Biol Toxicol</i> . 2006;22(3):159-67.
4.3-38	Ferrari V, Cutler DJ. Kinetics and thermodynamics of chloroquine and hydroxychloroquine transport across the human erythrocyte membrane. <i>Biochem Pharmacol</i> . 1991; 41: 23-30.
4.3-39	Fitzhugh OG, Nelson AA, Holland OL. The chronic oral toxicity of chloroquine. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> . 1948;93(2):147-52.
4.3-40	Foley M, Tilley L. Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance and prospects for new agents. <i>Pharmacol Ther</i> . 1998;79(1):55-87.



## 1.12 添付資料一覧

## Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

4.3-41	Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 1993;23(2 Suppl 1):82-91.
4.3-42	Fu S, Bjorkman A, Wahlin B, Ofori-Adjei D, et al. In vitro activity of chloroquine, the two enantiomers of chloroquine, desethylchloroquine and pyronaridine against <i>Plasmodium falciparum</i> . <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 1986;22(1):93-6.
4.3-43	Fung HT, Lam KK, Wong OF, Lau B, Kam CW. A case of fatal hydroxychloroquine overdose. <i>Hong Kong Journal of Emergency Medicine.</i> 2007;14(1):53-7.
4.3-44	Gaafar KM, Abdel-Khalek LR, El-Sayed NK, Ramadan GA. Lipidemic effect as a manifestation of chloroquine retinotoxicity. <i>Arzneimittelforschung.</i> 1995; 45:1231-5.
4.3-45	Gabourel JD. Effects of hydroxychloroquine on the growth of mammalian cells in vitro. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 1963;141:122-30.
4.3-46	Gomez-Guzman M, Jimenez R, Romero M, Sanchez M, Zarzuelo MJ, et al. Chronic hydroxychloroquine improves endothelial dysfunction and protects kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus. <i>Hypertension.</i> 2014;64(2):330-7.
4.3-47	Gonasun LM, Potts AM. In vitro inhibition of protein synthesis in the retinal pigment epithelium by chloroquine. <i>Invest Ophthalmol.</i> 1974; 13:107-15.
4.3-48	Gross AS, Somogyi AA. Interaction of the stereoisomers of basic drugs with the uptake of tetraethylammonium by rat renal brush-border membrane vesicles. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 1994; 268: 1073-80.
4.3-49	Grundmann M, Ríhová D, Lukášová D, Vrublovský P. Tissue distribution of chloroquine and hydroxychloroquine in rats. <i>Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med.</i> 1982; 102: 99-105.
4.3-50	Gründemann D, Gorboulev V, Gambaryan S, Veyhl M, Koepsell H. Drug excretion mediated by a new prototype of polyspecific transporter. <i>Nature.</i> 1994; 372: 549-52.
4.3-51	Gustafsson LL, Walker O, Alván G, Beermann B, Estevez F, Gleisner L et al. Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 1983; 15: 471-9.
4.3-52	Hallberg A, Naeser P, Andersson A. Effects of long-term chloroquine exposure on the phospholipid metabolism in retina and pigment epithelium of the mouse. <i>Acta Ophthalmol (Copenh).</i> 1990;68(2):125-30.
4.3-53	Hargreaves CA, Rogers S, Hills F, Rahman F, Howell RJS, Homa ST. Effects of co-trimoxazole, erythromycin, amoxycillin, tetracycline and chloroquine on sperm function in vitro. <i>Human Reproduction</i> 1998;13:1878-86.
4.3-54	Hollander DA, Aldave AJ. Drug-induced corneal complications. <i>Curr Opin Ophthalmol</i> 2004;15:541-8.
4.3-55	Hurst NP, et al. Differential effects of mepacrine, chloroquine and hydroxychloroquine on superoxide anion generation, phospholipid methylation and arachidonic acid release. <i>Biochem Pharmacol.</i> 1986;35(18):3083-9.
4.3-56	IARC Monographs. 1977; 13:47-55.
4.3-57	IARC Monographs. 1987; 13 (supp 7):1-74.
4.3-58	Iredale J, Wainer IW. Determination of hydroxychloroquine and its major metabolites in plasma using sequential achiral-chiral high-performance liquid chromatography. <i>J Chromatogr.</i> 1992; 573: 253-8.
4.3-59	Ivanina TA, Zueva MV, Lebedeva MN, Bogoslovsky AI, Bunin AJ. Ultrastructural alterations in rat and cat retina and pigment epithelium induced by chloroquine. <i>Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.</i> 1983; 220: 32-8.
4.3-60	Ivanina TA, Sakina NL, Lebedeva MN, Borovyagin VL. A study of the mechanisms of chloroquine retinopathy. II. Chloroquine effects on protein synthesis of retina. <i>Ophthalmic Res.</i> 1989;21: 272-7.
4.3-61	Janku F, McConkey DJ, Hong DS, Kurzrock R. Autophagy as a target for anticancer therapy. <i>Nat Rev Clin Oncol.</i> 2011;8(9):528-39.

## 1.12 添付資料一覧

## Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

4.3-62	Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. Arch Intern Med. 2000;160(5):610-9.
4.3-63	Jeong JY, Choi JW, Jeon KI, Jue DM. Chloroquine decreases cell-surface expression of tumour necrosis factor receptors in human histiocytic U-937 cells. Immunology. 2002;105(1):83-91.
4.3-64	Jordan P, Brookes JG, Nikolic G, Le Couteur DG. Hydroxychloroquine overdose: Toxicokinetics and management. Clinical Toxicology. 1999;37(7):861-4.
4.3-65	Kadotani S, Arisawa M, Maruyama HB. Mutagenicity examination of several non-steroidal anti-inflammatory drugs in bacterial systems. Mutation Research. 1984; 138:133-6.
4.3-66	Khan MA. Effects of myotoxins on skeletal muscle fibers. Prog Neurobiol. 1995;46(5):541-60.
4.3-67	Krick G, Williams R, Connor T, Kaplan SR. Studies of the mutagenic potential of drugs used in the treatment of rheumatic diseases. Roger Williams Gen. Hosp., Providence, R.I.. So arthrrheum (NY)1975; 18(4):409-10.
4.3-68	Kristensen S, Karlsen J, Tonnesen HH. Photoreactivity of biologically active compounds. VI. Photohaemolytical properties of antimalarials in vitro. Pharmaceutical Sci Comm. 1994;4:183-91.
4.3-69	Kumamoto T, Araki S, Watanabe S, Ikebe N, Fukuhara N. Experimental chloroquine myopathy: morphological and biochemical studies. Eur Neurol. 1989;29(4):202-7.
4.3-70	Ladipo CO, Elias SO, Oduwole BP, Ojelkere O, Ojobor PD, Sofola OA. Effect of chloroquine on strips of non-pregnant and pregnant mice uteri in-vitro. Nig Q J Hosp Med. 2007;17(1):13-7.
4.3-71	Lansimies E, Laaksonen AL, Juva K, Hirvonen L. Acute cardiotoxicity of chloroquine and hydroxychloroquine in dogs. Annales Medicinae Experimentalis et Biologiae Fenniae. 1971;49:45-8.
4.3-72	Laplanche R, Meno-Tetang GM, Kawai R. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of everolimus (RAD001) in rats involving non-linear tissue uptake. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2007; 34: 373-400.
4.3-73	Leifer Z, Kada T, Mandel M, Zeiger E, Stafford R, Rosenkranz H. An evaluation of tests using DNA repair-deficient bacteria for predicting genotoxicity and carcinogenicity. Mutation Research. 1981; 87:211-97.
4.3-74	Logan R, Funk RS, Axcell E, Krise JP. Drug-drug interactions involving lysosomes: mechanisms and potential clinical implications. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012; 8: 943-58.
4.3-75	Ma X, He L, He D, Xu J. Chloroquine keratopathy of rheumatoid arthritis patients detected by in vivo confocal microscopy. Curr Eye Res. 2012;37(4):293-9.
4.3-76	MacIntyre AC, Cutler DJ. The potential role of lysosomes in tissue distribution of weak bases. Biopharm Drug Dispos. 1988; 9: 513-26.
4.3-77	Mahon GJ, Anderson HR, Gardiner TA, McFarlane S, Archer DB, Stitt AW. Chloroquine causes lysosomal dysfunction in neural retina and RPE: implications for retinopathy. Curr Eye Res. 2004;28(4):277-84.
4.3-78	Mary CF, Legros J. Experimental study of ocular effects of hydroxychloroquine in the rat : influence of oxidizer status.Br J Clin Pract. 1987;41(10), Suppl. 52: 46-9.
4.3-79	Masimirembwa CM, Gustafsson LL, Dahl ML, Abdi YA, Hasler JA. Lack of effect of chloroquine on the debrisoquine (CYP2D6 and S-mephenytoin (CYP2C19) hydroxylation phenotypes. Br J Clin Pharmacol. 1996; 41: 344-6.
4.3-80	McChesney EW, Wyzan HS, McAuliff JP. The determination of 4-aminoquinoline antimalarials: J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc. 1956;45 :640-5.
4.3-81	McChesney EW, McAuliff JP. Laboratory Studies of 4-Aminoquinoline Antimalarials. I. Some Biochemical Characteristics of Chloroquine Hydroxychloroquine, and SN-7718. Antibiotics Chemother. 1961; 11: 800-10.
4.3-82	McChesney EW, Banks WF Jr, McAuliff JP. Laboratory studies of the 4-aminoquinoline antimalarials: II. Antibiot Chemother. 1962; 12: 583-94.
4.3-83	McChesney EW, Banks WF Jr, Sullivan DJ. Metabolism of chloroquine and hydroxychloroquine in albino and pigmented rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1965; 7: 627-36.

## 1.12 添付資料一覧

## Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

4.3-84	McChesney EW, Conway WD, Banks WF Jr, Rogers JE, Shekosky JM. Studies of the metabolism of some compounds of the 4-amino-7-chloroquinoline series. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 1966; 151: 482-93.
4.3-85	McChesney EW, Banks WF Jr, Fabian RJ. Tissue distribution of chloroquine, hydroxychloroquine, and desethylchloroquine in the rat. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1967; 10: 501-13.
4.3-86	McChesney EW. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. <i>Am J Med.</i> 1983;18:11-8.
4.3-87	McLachlan AJ, Tett SE, Cutler DJ. High-performance liquid chromatographic separation of the enantiomers of hydroxychloroquine and its major metabolites in biological fluids using an alpha 1. <i>J Chromatogr.</i> 1991; 570: 119-27.
4.3-88	McLachlan AJ, Cutler DJ, Tett SE. Plasma protein binding of the enantiomers of hydroxychloroquine and metabolites. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 1993; 44: 481-4.
4.3-89	Mgbodile MUK. Effects of perinatal exposure of albinos rats to chloroquine. <i>Biol Neonate.</i> 1987;51:273-6.
4.3-90	Middleton KR, Wiseman D. The testing of some antimalarial drugs for mutagenic activity. <i>J Pharm Pharmacol.</i> 1981; 33:75.
4.3-91	Mosca M, Tani C, Vagnani S, Carli L, et al. Effects of in vivo treatment with hydroxychloroquine on endothelial function in a murine model of systemic lupus erythematosus. <i>Arthritis and heumatism.</i> 2013;65(10):Suppl. S242-3.
4.3-92	Motta M, Tincani A, Faden D, Zinzini E, Lojaco A, Marchesi A, et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. <i>J Perinatol.</i> 2005;25(2):86-9.
4.3-93	Murakami N, Oyama F, Gu Y, McLennan IS, Nonaka I, Ihara Y. Accumulation of tau in autophagic vacuoles in chloroquine myopathy. <i>J Neuropathol Exp Neurol.</i> 1998;57(7):664-73.
4.3-94	Mustapha KB, Bakare-Odunola MT, Garba M, Obodozie OO, Enemali IS, Inyan US. Effect of phytomedicines, AM-1, niprisan and nifadin on the pharmacokinetics of chloroquine in rats. <i>Eur J Drug Metab Pharmacokinet.</i> 2009; 34: 151-5.
4.3-95	Nation RL, Hackett LP, Dusci LJ, Ilett KF. Excretion of hydroxychloroquine in human milk. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 1984; 17(3): 368-9.
4.3-96	Nelson AA, Fitzhugh OG. Chloroquine (SN-7618) pathologic changes observed in rats which for 2 years had been fed various proportions. <i>Arch Pathol (Chic).</i> 1948;45(4):454-62.
4.3-97	N'Gouemo P, Ben Attia M, Belaidi M. Effects of chloroquine on pentylentetrazol-induced convulsions in mice. <i>Pharmacol Res.</i> 1994;30(2):99-103.
4.3-98	Nicola WG, Khayria MI, Osfor MMH. Plasma testosterone level and the male genital system after chloroquine therapy. <i>Boll. Chim. Farmaceutico.</i> 1997; 136:39-43.
4.3-99	Nord K, Karlsen J, Tonnesen HH. Photochemical stability of biologically active compounds. IX. <i>Photochem Photobiol.</i> 1994;60(5):427-31.
4.3-100	Obaseiki-Ebor EE, Obasi EE. Aspects of chloroquine mutagenicity. <i>Mutation Res.</i> 1986;175:51-9.
4.3-101	Oberkirchner U, Linder KE, Olivry T. Successful treatment of a novel generalized variant of canine discoid lupus erythematosus with oral hydroxychloroquine. <i>Vet Dermatol.</i> 2012;23(1):65-70.
4.3-102	O'Brien RL, Allison JL, Hahn FE. Evidence for intercalation of chloroquine into DNA. <i>Biochim Biophys Acta.</i> 1966;129(3):622-4.
4.3-103	O'Donovan MR. Mutagenicity of some intercalating agents in Chinese hamster V79 cells. <i>Mutation Research.</i> 1984; 137:117-22.
4.3-104	Ofori-Adjei D, Ericsson O, Lindström B, Sjöqvist F. Protein binding of chloroquine enantiomers and desethylchloroquine. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 1986; 22: 356-8.
4.3-105	Ohkuma S, Poole B. Fluorescence probe measurement of the intralysosomal pH in living cells and the perturbation of pH by various agents. <i>Proc Natl Acad Sci USA.</i> 1978;75(7):3327-31.
4.3-106	Okanlawon AO, Ashiru OA. Effect of chloroquine on oestrus cycle and ovulation in cyclic rats. <i>J Appl Toxicol.</i> 1992;12(1):45-8.

## 1.12 添付資料一覧

## Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

4. 3-107	Okanlawon AO, Noronha CC, Ashiru OA. An investigation into the effects of chloroquine on fertility of male rats. <i>West Afr J Med.</i> 1993;12(2):118-21.
4. 3-108	Ono C, Yamada M, Tanaka M. Absorption, distribution and excretion of <sup>14</sup> C-chloroquine after single oral administration in albino and pigmented rats. <i>J Pharm Pharmacol.</i> 2003;55(12):1647-54.
4. 3-109	Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. <i>Arthritis Research &amp; Therapy</i> 2006;8(3):209.
4. 3-110	Pasadhika S, Fishman GA, Choi D, Shahidi M. Selective thinning of the perifoveal inner retina as an early sign of hydroxychloroquine retinal toxicity. <i>Eye (Lond).</i> 2010;24(5):756-62.
4. 3-111	Peppard JV, Rugg C, Smicker M, Dureuil C, Ronan B, et al. Identifying small molecules which inhibit autophagy: a phenotypic screen using image-based high-content cell analysis. <i>Curr Chem Genomics Transl Med.</i> 2014;8(Suppl 1):3-15.
4. 3-112	Rahim R, Strobl JS. Hydroxychloroquine, chloroquine, and all-trans retinoic acid regulate growth, survival, and histone acetylation in breast cancer cells. <i>Anticancer Drugs.</i> 2009;20(8):736-45.
4. 3-113	Raj AS, Heddle JA. Simultaneous detection of chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges, experience with DNA intercalating agents. <i>Mutation Res.</i> 1980; 78:253-60.
4. 3-114	Ramser B, Kokot A, Metze D, Weiss N, Luger TA, Bohm M. Hydroxychloroquine modulates metabolic activity and proliferation and induces autophagic cell death of human dermal fibroblasts. <i>J Invest Dermatol.</i> 2009;129(10):2419-26.
4. 3-115	Riccio ES, Lee PS, Winegar RA, Krogstad DJ, De D, Mirsalis JC. Genetic Toxicology Testing of the Antimalarial Drugs Chloroquine and a New Analog, AQ-13. <i>Environ. Mol. Mutagen.</i> 2001; 38:69-79.
4. 3-116	Rosenthal AR, Kolb H, Bergsma D, Huxsoll D, Hopkins JL. Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey. <i>Invest. Ophthalmol Vis Sci.</i> 1978; 17 :1158-75.
4. 3-117	Roubenoff R, Hoyt J, Petri M, Hochberg MC, Hellmann DB. Effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 1988;18(2):88-110.
4. 3-118	Roy LD, Mazumdar M, Giri S. Effects of low dose radiation and vitamin C treatment on chloroquine-induced genotoxicity in mice. <i>Environ Mol Mutagen.</i> 2008;49(6):488-95.
4. 3-119	Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2010;69(1):20-8.
4. 3-120	Sacre K, et al. Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2012;14(3):1-10.
4. 3-121	Sanchez-Chapula JA, Salinas-Stefanon E, Torres-Jacome J, Benavides-Haro DE, Navarro-Polanco RA. Blockade of currents by the antimalarial drug chloroquine in feline ventricular myocytes. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 2001;297(1):437-45.
4. 3-122	Sanchez-Chapula JA, Navarro-Polanco RA, Culberson C, Chen J, Sanguinetti MC. Molecular determinants of voltage-dependent human ether-a-go-go related gene (HERG) K <sup>+</sup> channel block. <i>J Biol Chem.</i> 2002;277(26):23587-95.
4. 3-123	Schosser B. Physiology, pathophysiology and diagnostic significance of autophagic changes in skeletal muscle tissue--towards the enigma of rimmed and round vacuoles. <i>Clin Neuropathol.</i> 2009;28(1):59-70.
4. 3-124	Schupbach ME. Mutagenicity evaluation of the two antimalarial agents chloroquine and mefloquine using a bacterial fluctuation test. <i>Mutation Res.</i> 1979; 68:41-9.
4. 3-125	Sharma A, Rawat AK. Toxicological consequences of chloroquine and ethanol on the developing fetus. <i>Pharmacol Biochem Behav.</i> 1989;34(1):77-82.
4. 3-126	Shen N, Liang D, Tang Y, de Vries N, Tak PP. MicroRNAs--novel regulators of systemic lupus erythematosus pathogenesis. <i>Nat Rev Rheumatol.</i> 2012;8(12):701-9.
4. 3-127	Shimomatsu T, Li H, Ikeda T, Kanazawa N, Furukawa F. The effect of hydroxychloroquine on the lupus erythematosus-like skin lesions in MRL/lpr mice. <i>J Invest Dermatol.</i> 2013;133:S34.

## 1.12 添付資料一覧

## Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

4. 3-128	Sideropoulos AS, Specht SM, Jones MT. Feasibility of testing DNA repair inhibitors for mutagenicity by a simple method. <i>Mutation Research</i> . 1980; 74:95-105.
4. 3-129	Silva CA, Bonfa E, Ostensen M. Maintenance of fertility in patients with rheumatic diseases needing antiinflammatory and immunosuppressive drugs. <i>Arthritis Care &amp; Research</i> 2010; 62(12): 1682-90.
4. 3-130	Silva JC, Mariz HA, Rocha LF Jr, Oliveira PS, Dantas AT, et al. Hydroxychloroquine decreases Th17-related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. <i>Clinics (Sao Paulo)</i> . 2013;68(6):766-71.
4. 3-131	Smith ER, Klein-Schwartz W. Are 1-2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. <i>J Emerg Med</i> . 2005;28(4):437-43.
4. 3-132	Snyder RD, Arnone MR. Putative identification of functional interactions between DNA intercalating agents and topoisomerase II using the V79 in vitro micronucleus assay. <i>Mutation Research</i> . 2002; 503:21-35.
4. 3-133	Somer M, Kallio J, Pesonen U, Pyykkö K, Huupponen R, Scheinin M. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 2000; 49: 549-54.
4. 3-134	Sperber K, Hom C, Chao CP, Shapiro D, Ash J. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. <i>Pediatric Rheumatology</i> 2009;7:9.
4. 3-135	Sundelin SP, Terman A. Different effects of chloroquine and hydroxychloroquine on lysosomal function in cultured retinal pigment epithelial cells. <i>APMIS</i> . 2002;110(6):481-9.
4. 3-136	Tanaka M, Takashina H, Tsutsumi S. Comparative assessment of ocular tissue distribution of drug-related radioactivity after chronic oral administration of 14C-levofloxacin. <i>J Pharm Pharmacol</i> . 2004; 56: 977-83.
4. 3-137	Tett SE, Cutler DJ, Brown KF. High-performance liquid chromatographic assay for hydroxychloroquine and metabolites in blood and plasma, using a stationary phase of. <i>J Chromatogr</i> . 1985; 344: 241-8.
4. 3-138	Thomas SM, Silburn KA, MacPhee DG. Frameshift mutagenesis by chloroquine in <i>Escherichia coli</i> and <i>Salmonella typhimurium</i> . <i>Mutation Research</i> . 1987; 192:233-7.
4. 3-139	Tonnesmann E, Kandolf R, Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy - a review of the literature. <i>Immunopharmacol Immunotoxicol</i> . 2013;35(3):434-42.
4. 3-140	Traebert M, Dumotier B, Meister L, Hoffmann P, Dominguez-Estevéz M, Suter W. Inhibition of hERG K <sup>+</sup> currents by antimalarial drugs in stably transfected HEK293 cells. <i>Eur J Pharmacol</i> . 2004;484(1):41-8.
4. 3-141	FDA DRAFT GUIDANCE. Guidance for Industry on Drug Interaction Studies. Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations.
4. 3-142	van den Borne BE, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin 6, and interferon- $\gamma$ production by peripheral blood mononuclear cells. <i>J Rheumatol</i> . 1997;24(1):55-60.
4. 3-143	Wagner M, Riepe KG, Eberhardt E, Volk T. Open channel block of the fast transient outward K <sup>+</sup> current by primaquine and chloroquine in rat left ventricular cardiomyocytes. <i>Eur J Pharmacol</i> . 2010;647:13-20.
4. 3-144	Wainer IW, Chen JC, Parenteau H, Abdullah S, Ducharme J, Fieger H, et al. Distribution of the enantiomers of hydroxychloroquine and its metabolites in ocular tissues of the rabbit after oral. <i>Chirality</i> . 1994; 6: 347-54.
4. 3-145	Warhurst DC, et al. Hydroxychloroquine is much less active than chloroquine against chloroquine-resistant <i>Plasmodium falciparum</i> , in agreement with its physicochemical properties. <i>J Antimicrob Chemother</i> . 2003;52(2):188-93.
4. 3-146	Wei Y, Nygard GA, Ellertson SL, Khalil SK. Stereoselective disposition of hydroxychloroquine and its metabolite in rats. <i>Chirality</i> . 1995; 7: 598-604.
4. 3-147	Wei Y, Nygard GA, Khalil SH. A HPLC method for the separation and quantitation of the enantiomers of hydroxychloroquine and its three major metabolites. <i>J Liquid Chromatogr</i> . 1994; 17: 3479-90.
4. 3-148	Wolfe MS, Cordero JF. Safety of chloroquine in chemosuppression of malaria during pregnancy. <i>Br Med J (Clin Res Ed)</i> . 1985; 290(6480): 1466-1467.

# 1.12 添付資料一覧

## Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

4.3-149	Xamena N, Creus A, Velazquez A, Marcos R. Testing of chloroquine and quinacrine for mutagenicity in <i>Drosophila melanogaster</i> . <i>Mutation Research</i> . 1985; 158:177-80.
4.3-150	Yam JC, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. <i>Hong Kong Med J</i> . 2006;12(4):294-304.
4.3-151	Yielding LW, Riley TL, Yielding KL. Preliminary study of caffeine and chloroquine enhancement of x-ray induced birth defects. <i>Biochemical &amp; Biophysical Research Communications</i> . 1976; 68:1356-61.
4.3-152	Ziegler HK, Unanue ER. Decrease in macrophage antigen catabolism caused by ammonia and chloroquine is associated with inhibition of antigen presentation to T cells. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 1982;79(1):175-8.

## 第5部の添付資料

### 5.2 臨床試験一覧表

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.2	臨床試験一覧表	—	—	—	社内資料	—

### 5.3 試験報告書及び関連情報

#### 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

##### 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

##### 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

##### 5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

##### 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.1.4-1	DOH1180: VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR THE QUANTITATION OF HYDROXYCHLOROQUIN E IN HUMAN BLOOD	—	月 年 日 ~ 月 年 日	— UK	—	評価資料
5.3.1.4-2	DOH1181: VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR THE QUANTITATION OF HYDROXYCHLOROQUIN E IN HUMAN PLASMA	—	月 年 日 ~ 月 年 日	— UK	—	評価資料

#### 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.3.1-1	活動性皮膚病変を有する皮膚エリテマトーデス及び全身性エリテマトーデス患者にヒドロキシクロロキン硫酸塩を1日1回投与した時の16週間における有効性及び安全性を参照群にプラセボを用いて検討する多施設共同、ランダム化、二重盲検、ベースライン対照試験を対象とした母集団薬物動態解析	—	月 年 日 ~ 月 年 日	—	—	評価資料

#### 5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

該当資料なし

1.12 添付資料一覧  
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.5.1-1	活動性皮膚病変を有する皮膚エリテマトーデス及び全身性エリテマトーデス患者にヒドロキシクロロキン硫酸塩を1日1回投与した時の16週間における有効性及び安全性を参照群にプラセボを用いて検討する多施設共同、ランダム化、二重盲検、ベースライン対照試験 試験番号：EFC12368 報告書の種類：中間報告書		2012年3月 日～2013年 月 日（32週）	日本 22施設	社内資料	評価資料
5.3.5.1-2	活動性皮膚病変を有する皮膚エリテマトーデス及び全身性エリテマトーデス患者にヒドロキシクロロキン硫酸塩を1日1回投与した時の16週間における有効性及び安全性を参照群にプラセボを用いて検討する多施設共同、ランダム化、二重盲検、ベースライン対照試験 試験番号：EFC12368 報告書の種類：完全な報告書		2012年3月 日～2014年4月 日（55週）	日本 22施設	社内資料	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

該当資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.6-1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No.1 (01-May-2007 to 30-Apr-2008)		2007/5/1～2008/4/30	-	社内資料	参考資料



1.12 添付資料一覧  
Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

5.3.6-2	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No.1 (01-May-2008 to 30-Apr- 2009)		2008/5/1 ～2009/4/ 30	-	社内資料	参考資料
5.3.6-3	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No.1 (01-May-2009 to 30-Apr- 2010)		2009/5/1 ～2010/4/ 30	-	社内資料	参考資料
5.3.6-4	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No.1 (01-May-2010 to 30-Apr- 2011)		2010/5/1 ～2011/4/ 30	-	社内資料	参考資料
5.3.6-5	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No.1 (01-May-2011 to 30-Apr- 2012)		2011/5/1 ～2012/4/ 30	-	社内資料	参考資料
5.3.6-6	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No.1 (01-May-2012 to 30-Apr- 2013)		2012/5/1 ～2013/4/ 30	-	社内資料	参考資料
5.3.6-7	COMPANY CORE DATA SHEET Version:7.0	-	-	-	社内資料	参考資料
5.3.6-8	COMPANY CORE DATA SHEET Version:8.0	-	-	-	社内資料	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7-1	試験症例一覧表
5.3.7-2	副作用症例一覧表
5.3.7-3	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7-4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	Wozniacka A, McCauliffe DP. Optimal use of antimalarials in treating cutaneous lupus erythematosus. Am J Clin Dermatol. 2005;6(1):1-11.
5.4-2	D' Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. BMJ. 2006;332(7546):890-4.
5.4-3	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4版 (原著第18版). 東京:メディカル・サイエンス・インターナショナル;2013: p2355-65.

## 1.12 添付資料一覧

## 20188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

5.4-4	Hampton T. Researchers probe lupus causes, treatments. JAMA 2007;297(2):141-2.
5.4-5	D' Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. Lancet. 2007;369(9561):587-96.
5.4-6	Osio-Salido E, Manapat-Reyes H. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia. Lupus. 2010;19:1365-73.
5.4-7	Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options Part I. J Am Acad Dermatol. 2011 Dec;65(6):e179-93.
5.4-8	American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. Arthritis Rheum. 1999;42(9):1785-96.
5.4-9	Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis. 2008;67(2):195-205.
5.4-10	Tehrani R, Ostrowski RA, Hariman R, Jay WM. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. Semin Ophthalmol. 2008;23(3):201-9.
5.4-11	Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res. 2010;62(6):775-84.
5.4-12	Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. Ophthalmology. 2011;118(2):415-22.
5.4-13	片山一朗、古川福実 編集. 目で見るアレルギー性皮膚疾患. 南山堂. 2007: p. 155-75.
5.4-14	清水宏. あたらしい皮膚科学 第2 版. 中山書店. 2011: p. 179-87.
5.4-15	横川 直人、谷川 瑛子. SLEの皮膚病変の治療. リウマチ科 2013; 50(5):551-9.
5.4-16	Shah M, Chaudhari S, McLaughlin TP, Kan HJ, Bechtel B, Dennis GJ, et al. Cumulative burden of oral corticosteroid adverse effects and the economic implications of corticosteroid use in patients with systemic lupus erythematosus. Clin Ther. 2013; Apr;35(4):486-97.
5.4-17	Tett SE, Cutler DJ, Day RO, Brown KF. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1989;27(6):771-9.
5.4-18	McLachlan AJ, Tett SE, Cutler DJ, Day RO: Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in patients with rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1994;33:235-9.
5.4-19	Miller DR, Khalil SK, Nygard GA. Steady-state pharmacokinetics of hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis patients. DICP. 1991;25(12):1302-5.
5.4-20	Tett SE, McLachlan AJ, Cutler DJ, Day RO: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxychloroquine enantiomers in patients with rheumatoid arthritis receiving multiple doses of racemate. Chirality. 1994;6(4):355-9.
5.4-21	Tett SE, Cutler DJ, Day RO. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets assessed with deconvolution techniques. J Pharm Sci. 1992;81:155-9.
5.4-22	McLachlan AJ, Tett SE, Cutler DJ, Day RO. Absorption and in vivo dissolution of hydroxychloroquine in fed subjects assessed using deconvolution techniques. Br J Clin Pharmacol. 1993;36(5):405-11.
5.4-23	Carmichael SJ, Charles B, Tett SE. Population pharmacokinetics of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis. Ther Drug Monit. 2003;25(6):671-81.
5.4-24	Tett SE, Cutler DJ, Day RO, Brown KF. A dose-ranging study of the pharmacokinetics of hydroxy chloroquine following intravenous administration to healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1988;26:303-13.
5.4-25	Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G, Le TH, Wechsler B, Vauthier D, et al. Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans. Arthritis Rheum. 2002;46:1123-4.

## 1.12 添付資料一覧

## Z0188 - ヒドロキシクロロキン硫酸塩

5.4-26	McLachlan AJ, Cutler DJ, Tett SE. Plasma protein binding of the enantiomers of hydroxychloroquine and metabolites. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> . 1993;44:481-4.
5.4-27	McChesney EW, Conway WD, Banks WF Jr, Rogers JE, Shekosky JM. Studies of the metabolism of some compounds of the 4-amino-7-chloroquinoline series. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> . 1966;151:482-93.
5.4-28	Nation RL, Hackett LP, Dusci LJ, Ilett KF. Excretion of hydroxychloroquine in human milk. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 1984;17:368-9.
5.4-29	Ostensen M, Brown ND, Chiang PK, Aarbakke J. Hydroxychloroquine in human breast milk. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> . 1985;28:357.
5.4-30	Carmichael SJ, Beal J, Day RO, Tett SE. Combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine for rheumatoid arthritis increases exposure to methotrexate. <i>J Rheumatol</i> . 2002;29(10):2077-83.
5.4-31	Lim HS, Im JS, Cho JY, Bae KS, Klein TA, Yeom JS, et al. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and its clinical implications in chemoprophylaxis against malaria caused by <i>Plasmodium vivax</i> . <i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 2009;53(4):1468-75.
5.4-32	Williams HJ, Egger MJ, Singer JZ, Willkens RF, Kalunian KC, Clegg DO, et al. Comparison of Hydroxychloroquine and Placebo in the Treatment of the Arthropathy of Mild Systemic Lupus Erythematosus. <i>J Rheumatol</i> . 1994; 21(8):1457-62.
5.4-33	Ochsendorf FR. Use of antimalarials in dermatology. <i>J Dtsch Dermatol Ges</i> . 2010;8:829-45.
5.4-34	Bonilla-Martinez ZL, Albrecht J, Troxel AB, Taylor L, Okawa J, Dulay S, et al. The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: a responsive instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. <i>Arch Dermatol</i> . 2008;144:173-80.
5.4-35	Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. <i>J Invest Dermatol</i> . 2005;125:889-94.
5.4-36	European Medicines Agency. Concept paper on the need for a guideline on the clinical investigation of medicinal products intended for treatment of systemic and cutaneous lupus erythematosus. London: 19 November 2009; Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/604040/2009
5.4-37	Yokogawa N, Kato Y, Sugii S, Inada S. Response to hydroxychloroquine in Japanese patients with systemic lupus erythematosus using the cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index (CLASI). <i>Mod Rheumatol</i> . 2011 Aug 14 [Epub ahead of print]: DOI 10.1007/s10165-011-0503-y
5.4-38	Ikeda T, Kanazawa N, Furukawa F. Hydroxychloroquine administration for Japanese lupus erythematosus in Wakayama: A pilot study. <i>J Dermatol</i> . 2011[Epub ahead of print]; 39:531-5.
5.4-39	Momose Y, Arai S, Eto H, Kishimoto M, Okada M. Experience with the use of hydroxychloroquine for the treatment of lupus erythematosus. <i>J Dermatol</i> . 2012; 39: 1-4.
5.4-40	福原俊一, 鈴鴨よしみ. DLQI 日本語版とSkindex-29 日本語版. <i>アレルギーの臨床</i> . 2007;27(4):267-71.
5.4-41	Askanase AD, Castrejon I, Pincus T. Quantitative Data for Care of Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Usual Clinical Settings: A Patient Multidimensional Health Assessment Questionnaire and Physician Estimate of Noninflammatory Symptoms. <i>J Rheumatol</i> . 2011; 38(7):1309-16. doi:10.3899/jrheum.101091]
5.4-42	Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous Lupus Erythematosus: Issues in Diagnosis and Treatment. <i>Am J Clin Dermatol</i> . 2009;10(6):365-81.
5.4-43	Chang AY, Piette EW, Foering KP, Tenhave TR, Okawa J, Werth VP. Response to Antimalarials Agents in Cutaneous Lupus Erythematosus: A Prospective Analysis. <i>Arch Dermatol</i> . 2011 Nov;147(11):1261-7.
5.4-44	Cresswell L, Yee CS, Farewell V, Rahman A, Teh LS, Griffiths B, et al. Numerical scoring for the Classic BILAG index. <i>Rheumatology</i> . 2009;48:1548-52.

5.4-45	Yee CS, Cresswell L, Farewell V, Rahman A, Teh LS, Griffiths B, et al. Numerical scoring for the BILAG-2004 index. <i>Rheumatology</i> . 2010;49:1665-9.
5.4-46	Yokogawa N, Tanikawa A, Amagai M, Kato Y, Momose Y, Arai S, et al. Response to hydroxychloroquine in Japanese patients with lupus-related skin disease using the cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index (CLASI). <i>Mod Rheumatol</i> . 2012 May 12 [Epub ahead of print]:DOI 10.1007/s10165-012-0656-3. Erratum in: <i>Mod Rheumatol</i> . 2014;24(4):701. [Epub ahead of print]: DOI 10.3109/14397595.2014.934124.
5.4-47	Klein R, Moghadam-Kia S, LoMonico J, Okawa J, Coley C, Taylor L, et al. Development of the CLASI as a Tool to Measure Disease Severity and Responsiveness to Therapy in Cutaneous Lupus Erythematosus. <i>Arch Dermatol</i> . 2011;147(2):203-8.
5.4-48	Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. <i>Arthritis Rheum</i> . 1997;40(8):1482-6.
5.4-49	Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). <i>Br J Dermatology</i> . 2007;157: 989-96.
5.4-50	Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. <i>Lupus</i> . 2001;10:401-4.
5.4-51	Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2010 Jan;69(1):20-8.
5.4-52	Ruzicka T, Sommerburg C, Goerz G, Kind P, Mensing H. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. <i>Br J Dermatol</i> . 1992;127:513-8.
5.4-53	The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. <i>N Engl J Med</i> . 1991;324(3):150-4.
5.4-54	Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquette D, Sénécal JL, Cividino A, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. <i>Lupus</i> 1998;7(2):80-5.
5.4-55	Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, Roseman J, Bastian HM, Friedman AW, et al for LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XVI: Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. <i>Arthritis Rheum</i> . 2005;52(5):1473-80.
5.4-56	Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martinez-Berriotxoa A, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. <i>Lupus</i> . 2006;15(9):577-83.
5.4-57	古川 福実. 皮膚科セミナリウム 第12回 膠原病 (1) 1. エリテマトーデス. 日皮会誌. 2006;116(3): 273-81.
5.4-58	Yee CS, Farewell V, Isenberg DA, Prabu A, Sokoll K, Teh LS, et al.; British Isles Lupus Assessment Group. Revised British Isles Lupus Assessment Group 2004 index: a reliable tool for assessment of systemic lupus erythematosus activity. <i>Arthritis Rheum</i> . 2006;54(10):3300-5.

## 添付すべき資料がない項目リスト

### 第2部 CTDの概要（サマリー）

CTD番号	項目名
2.3R	各極の要求資料

### 第3部 品質に関する文書

CTD番号	項目名
3.2.A.1	製造施設及び設備
3.2.A.3	添加剤
3.2R	各極の要求資料
3.3	参考文献

### 第4部 非臨床試験報告書

CTD番号	項目名
4.2.1	薬理試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験

### 第5部 臨床試験報告書

CTD番号	項目名
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書
5.3.1.3	In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.4	臨床薬力学(PD)試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書