

再審査報告書

令和 6 年 12 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	プラケニル錠 200 mg
有 効 成 分 名	ヒドロキシクロロキン硫酸塩
申 請 者 名	サノフィ株式会社
承 認 の 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として 200 mg 又は 400 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。 ただし、1 日の投与量はブローカ式桂変法により求められる以下の理想体重に基づく用量とする。 女性患者の理想体重 (kg) = (身長 (cm) - 100) × 0.85 男性患者の理想体重 (kg) = (身長 (cm) - 100) × 0.9 - 理想体重が 31 kg 以上 46 kg 未満の場合、1 日 1 回 1 錠 (200 mg) を経口投与する。 - 理想体重が 46 kg 以上 62 kg 未満の場合、1 日 1 回 1 錠 (200 mg) と 1 日 1 回 2 錠 (400 mg) を 1 日おきに経口投与する。 - 理想体重が 62 kg 以上の場合、1 日 1 回 2 錠 (400 mg) を経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 27 年 7 月 3 日
再 審 査 期 間	8 年
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。
備 考	

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

プラケニル錠 200 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な特定されたリスクに「QT 延長、心室頻拍 (Torsades de points を含む)」、「肝機能障害」が追加され、「重度の皮膚障害 (多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症を含む水疱性皮疹)」の疾患名例示に「急性熱性好中球性皮膚症 (Sweet 症候群) 等」が追加された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク※	重要な不足情報
- 眼障害 (網膜症及び黄斑症を含む) - 骨髄抑制 - ミオパチー及びニューロミオパチー、心筋症 - 重度の皮膚障害 (多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症を含む水疱性皮疹、急性熱性好中球性皮膚症 (Sweet 症候群) 等) - 意識消失を含む重度の低血糖症 - QT 延長、心室頻拍 (Torsade de pointes を含む) - 肝機能障害	催奇形性・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性 (皮膚エリテマトーデス/全身性エリテマトーデス)		

※：再審査申請後にリン脂質の蓄積に関連する症状が追記された (4.2 項参照)。

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
使用成績調査	使用成績調査	- 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び配布 - 薬剤師向け資材 (調剤及び服薬指導用) の作成及び配布 - 患者向け資材 (服薬指導箋、プラケニル錠を服用される患者さんへ、PTP シートホルダー) の作成及び配布 - 眼科医に対する眼科検査等の情報提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	皮膚エリテマトーデス (以下、「CLE」) 及び全身性エリテマトーデス (以下、「SLE」) を対象に、本剤の使用実態下での安全性及び有効性に関する情報の収集及び以下の事項の把握。 (1) 未知の副作用 (2) 本剤の使用実態下における副作用の発生状況 (3) 本剤の使用実態下における眼障害の発生状況 (4) 安全性又は有効性等に影響を与えられとされる要因
安全性検討事項	< 重要な特定されたリスク >

	・眼障害（網膜症及び黄斑症を含む） ・骨髄抑制 ・ミオパチー及びニューロミオパチー、心筋症 ・重度の皮膚障害（多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症を含む水疱性皮疹）、意識消失を含む重度の低血糖症 <重要な潜在的リスク> ・催奇形性、胎児毒性
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果に該当する患者のうち、本剤を新規に投与する患者
実施期間	2016年3月23日～2021年6月17日
目標症例数	1,000例（安全性解析対象症例）、1,100例（登録症例）
観察期間	各症例の投与開始日から本調査の最終登録症例の投与開始日の3年後まで
実施施設数	123施設
収集症例数	1,164例
安全性解析対象症例数	1,142例
有効性解析対象症例数	972例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4～表7に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 医療従事者向け資材の作成及び配布の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	眼障害（網膜症及び黄斑症を含む）、骨髄抑制、ミオパチー及びニューロミオパチー、心筋症、重度の皮膚障害（多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症を含む水疱性皮疹、急性熱性好中球性皮膚症（Sweet症候群）等）、QT延長、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）、肝機能障害、意識消失を含む重度の低血糖症、催奇形性・胎児毒性
具体的な方法	・MR等が提供、説明し、資材の活用を依頼する。特に眼障害のリスクについては、新規納入施設への情報提供を徹底し、また既納入施設に対し定期的に情報提供を行う。 ・企業のホームページに掲載する。 ・ホームページ等への掲載や講演などを通じて資材を周知する。
実施期間	平成27年9月～継続中

表5 薬剤師向け資材の作成及び配布の概要

薬剤師向け資材（調剤及び服薬指導用）の作成及び配布	
目的	調剤及び服薬指導についての情報を提供する。
安全性検討事項	該当なし
具体的な方法	・医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。特に眼障害のリスクについては、新規納入施設への情報提供を徹底し、また既納入施設に対し定期的に情報提供を行う。 ・企業のホームページに掲載する。
実施期間	平成27年9月～継続中

表6 患者向け資材の作成及び配布の概要

患者向け資材（服薬指導箋、ブラケニル錠を服用される患者さんへ、PTPシートホルダー）の作成及び配布	
目的	・本剤により起こりうる副作用及び早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解向上等の適正使用を促す。 ・定期的な眼科検査への受診を促す。 ・適切な用法・用量での服用を促す。
安全性検討事項	眼障害（網膜症及び黄斑症を含む）、重度の皮膚障害（多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症を含む水疱性皮疹、急性熱性好中球性皮膚症（Sweet症候群）等）、意識消失を含む重度の低血糖症、肝機能障害
具体的な方法	・医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。特に眼障害のリスクについては、新規納入施設への情報提供を徹底し、また既納入施設に対し定期的に情報提供を行う。

	・企業のホームページに掲載する。
実施期間	平成 27 年 9 月～継続中

表 7 眼科医に対する眼科検査等の情報提供の概要

眼科医に対する眼科検査等の情報提供	
目的	本剤で起こりうる眼障害に対して、適切な眼科検査等についての情報を提供する。
安全性検討事項	眼障害（網膜症及び黄斑症を含む）
具体的な方法	医療関係者向け資料を用いて眼科医に対し本剤による眼障害のリスク及び眼科検査等に関する情報提供を行う。また、眼科系学会により作成された使用ガイドライン【ヒドロキシクロロキン適正使用のための手引き】により、眼科医へ情報提供を行う。
実施期間	平成 27 年 9 月～継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象 1,142 例のうち 209 例に副作用が認められ、発現した副作用は、下痢 36 例、発疹 35 例、薬疹 24 例、悪心 9 例等であった。副作用発現割合は 18.3% (209/1,142 例) であり、承認時までの国内臨床試験（国内第Ⅲ相 EFC12368 試験）における副作用発現割合 30.7% (31/101 例) を上回ることにはなかった。

安全性検討事項のうち、特定使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 8 のとおりであり、承認時までの副作用発現状況と比べて、発現割合及び重篤性が大きく異なるものはなかった。骨髄抑制は承認時までの臨床試験では認められなかったが、発現例数が少なく、現時点での追加の措置対応は不要と判断した。

表 8 特定使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	1,142 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な特定されたリスク		
眼障害（網膜症及び黄斑症を含む）	16（1.4%）	14（1.2%）
骨髄抑制	2（0.2%）	2（0.2%）
ミオパチー及びニューロミオパチー、心筋症	0	0
重度の皮膚障害（多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症を含む水疱性皮膚疹）※	8（0.7%）	0
意識消失を含む重度の低血糖症	0	0
QT 延長、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）	0	0
重要な潜在的リスク		
催奇形性・胎児毒性	0	2（0.2%）

各検討事項の定義は別添参照

MedDRA/J version (24.0)

眼障害と催奇形性・胎児毒性は最終観察日までに発現した副作用を集計対象とし、その他は 1 年目症例報告の最終観察日までに発現した副作用のみを集計対象とした。

※：特定使用成績調査終了時点での検討項目名とした。

承認時に製造販売後調査で収集することとされた長期投与時の眼障害の発現状況について、Kaplan-Meier 法に基づく対象期間中の初発の眼障害の発現状況は表 9 のとおりであった。眼障害の発現（初発）は観察期間を通じて概ね一定であり、その重篤性についても添付文書の注意喚起の範囲内であった。同様に製造販売後調査で収集することとされた小児、肝機能障害及び腎機能障害患者における安全性は表 10 のとおりであり、小児については例数が少なく詳細な検討は困難

であるが、いずれも該当有無別で副作用発現割合に大きな違いはなかった。

表 9 眼障害（初発）の累積発現割合

観察期間	0 日	4 週	8 週	12 週	24 週	1 年	2 年	3 年	4 年	5 年
累積発現例数	0	1	3	4	6	13	21	26	28	28
累積発現割合 (%)	0	0.1	0.3	0.4	0.6	1.3	2.4	3.1	3.8	3.8
観察症例数	1,136	1,080	1,030	1,015	968	891	733	606	215	1

表 10 使用成績調査におけるその他の検討事項

安全性解析対象症例数		1,142 例	
検討事項		症例数	副作用*発現例数（発現割合）
小児	該当	5	1 (20.0)
	非該当	1,134	188 (16.6)
肝機能障害	あり	36	7 (19.4)
	なし	1,106	185 (16.7)
腎機能障害	あり	76	14 (18.4)
	なし	1,066	178 (16.7)

※：眼障害は 1 年目までの副作用のみを計上している

以上の検討から、いずれの患者の安全性についても特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 327 例 345 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 171 例 226 件、予測できない非重篤な副作用は 300 例 389 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時における未知の副作用のうち、基本語別で総数 5 件以上収集された副作用は表 11 のとおりであった。未知の副作用について、再審査申請後を含めた集積状況を踏まえ、再審査申請後に以下の「使用上の注意」の改訂を行った（改訂はいずれも令和 6 年 11 月）。

- 「重要な基本的注意」の項に、リン脂質の蓄積に関連する症状が心臓、腎臓等にあらわれることがある旨、観察を十分に行い、リン脂質の蓄積に関連すると疑われる副作用が現れた場合に投与中止を考慮する旨の注意喚起を追記した。
- 「その他の副作用」の項に蛋白尿、血尿を追記した。

その他の副作用については、いずれも、原疾患、併用薬等本剤以外の複数の要因が考えられる、又は情報不足により評価が困難等で、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も情報収集に努めることとした。

表 11 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類※	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	452	615	171	226	300	389
感染症および寄生虫症	40	42	22	22	18	20
感染	5	5	1	1	4	4
血液およびリンパ系障害	16	16	6	6	10	10
貧血	7	7	2	2	5	5

神経系障害	35	41	11	16	24	25
感覚鈍麻	9	10	0	0	9	10
味覚障害	6	6	0	0	6	6
眼障害	57	63	20	22	37	41
白内障	4	5	4	5	0	0
眼の障害	9	9	0	0	9	9
視力障害	6	6	0	0	6	6
眼症状	5	5	0	0	5	5
心臓障害	37	40	25	27	13	13
動悸	8	8	0	0	8	8
胃腸障害	47	48	9	10	38	38
腹部不快感	12	12	0	0	12	12
胃腸障害	5	5	0	0	5	5
口内炎	8	8	1	1	7	7
皮膚および皮下組織障害	48	53	12	12	36	41
皮膚乾燥	5	5	0	0	5	5
膿疱性乾癬	11	11	8	8	3	3
筋骨格系および結合組織障害	35	41	16	16	20	25
関節痛	9	9	0	0	9	9
全身性エリテマトーデス	7	7	7	7	0	0
腎および尿路障害	24	30	19	24	6	6
腎機能障害	7	7	7	7	0	0
腎リン脂質症	5	5	5	5	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	19	27	9	14	10	13
前期破水	5	5	1	1	4	4
一般・全身障害および投与部位の状態	56	60	4	4	52	56
倦怠感	20	20	0	0	20	20
体調不良	5	5	0	0	5	5
臨床検査	49	54	8	8	41	46
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	6	2	2	4	4
体重減少	6	6	1	1	5	5

※：5 件以上発現した副作用とその器官別大分類を示す

MedDRA/J version 26.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の有効性解析対象症例 972 例のうち、皮膚病変のない症例及び判定時期ごとに判定不能及び未記載であった症例を除外した 460 例の皮膚病変の全般改善度¹⁾は表 12（SLE 患者）及び表 13（CLE 患者）のとおりであった。承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相 EFC12368 試験）の主要評価項目である CLASI 活動性スコア²⁾のベースラインからの変化量との比較は困難であるが、CLE 患者の本剤投与後の皮膚病変の全般改善度は、EFC12368 試験における皮膚病変の中央判

¹⁾ 本剤投与開始時点からの変化を医師が「著明改善」、「改善」、「少し改善」、「不変」、「少し悪化」、「悪化」、「著明悪化」の 7 段階で評価し、「著明改善」及び「改善」と評価された症例を「有効例」とした。なお、皮膚病変全般改善度評価において、「著名悪化」は SLE 及び CLE 患者のいずれの判定時期でも該当症例がないため、表 12 及び表 13 に同項目は記載していない。

²⁾ 全身を 13 に分けた各部位についての紅斑（4 段階）及び鱗屑／肥厚（3 段階）をそれぞれ評価し、さらに粘膜症状の有無、直近 30 日間の脱毛の有無、脱毛の状態（4 段階）をそれぞれ評価して得られる最大 70 のスコア。

定結果が「改善」以上（「著名改善」又は「改善」）の割合と大きく異なることはなかった。また、判定不能及び未記載の症例を除外した SLE 症例 872 例の皮膚病変以外の臨床症状の全般改善度は表 14 のとおりであり、表 12 の皮膚病変と同様に一定の改善傾向を示した。なお、承認時に製造販売後調査で収集することとされた、小児における有効性については、症例数が少ないため詳細な検討は困難であるが、皮膚病変全般改善度の評価結果がある 2 例中 1 例が有効（有効割合 50.0%）、皮膚症状以外の全般改善度評価が行われた 4 例中 1 例が有効（有効割合 25.0%）であり（いずれも SLE 症例、最終評価時）、非小児と比較して大きく傾向が異なることはなかった。

表 12 SLE 患者の皮膚病変全般改善度の推移

判定時期	症例数	著名改善	改善	少し改善	不変	少し悪化	悪化	有効例数
16 週後	311	29	99	76	102	4	1	128
	割合%	9.3	31.8	24.4	32.8	1.3	0.3	41.2
52 週後	330	46	116	74	89	4	1	162
	割合%	13.9	35.2	22.4	27.0	1.2	0.3	49.1
最終評価	385	53	129	82	114	4	3	182
	割合%	13.8	33.5	21.3	29.6	1.0	0.8	47.3

表 13 CLE 患者の皮膚病変全般改善度の推移

判定時期	症例数	著名改善	改善	少し改善	不変	少し悪化	悪化	有効例数
16 週後	62	12	16	21	13	0	0	28
	割合%	19.4	25.8	33.9	21.0	0	0	45.2
52 週後	53	11	27	10	4	0	1	38
	割合%	20.8	50.9	18.9	7.5	0	1.9	71.7
最終評価	75	11	34	16	12	0	23	45
	割合%	14.7	45.3	21.3	16.0	0	2.7	60.0
承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相 EFC12368 試験）（SLE 合併患者を含む）								
16 週後	69	6	35		24		4	41
	割合%	8.7	50.7		34.8		5.8	59.4
52 週後	67*	4	38		21		3	42
	割合%	6.0	56.7		31.3		4.5	62.7

※：1 例は判定不能であった

表 14 SLE 患者の皮膚病変以外の臨床症状全般改善度の推移

判定時期	症例数	著名改善	改善	少し改善	不変	少し悪化	悪化	著名悪化	有効例数
16 週後	700	25	208	146	307	10	3	1	233
	割合%	3.6	29.7	20.9	43.9	1.4	0.4	0.1	33.3
52 週後	742	36	261	151	273	11	9	1	297
	割合%	4.9	35.2	20.4	36.8	1.5	1.2	0.1	40.0
最終評価	872	42	288	176	336	13	14	3	330
	割合%	4.8	33.0	20.2	38.5	1.5	1.6	0.3	37.8

以上の検討から、使用実態下における本剤の有効性に特段の問題はないと考えた。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 4 件であり、研究報告はなかった（表 15）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 15 措置報告の概要

措置報告	① HC の COVID-19 患者への適応外使用により、QT 延長等の心疾患の重篤症例が増加したことに伴う、企業による医療提供者向けレターの発出と EMA による注意喚起（2 件、フランス、令和 2 年 4 月） ② HC を服用した COVID-19 患者の急性期の精神病症状、自殺企図・自殺を含む精神神経疾患の発現報告を踏まえた、ANSM からの同薬又はクロロキンを使用する臨床試験スポンサー及び研究者への監視依頼（フランス、令和 2 年 5 月） ③ 一部の EU 参加国における、COVID-19 患者対象の HC の臨床試験の当該薬再評価の保留及び予防措置として臨床試験の一時中断の要請。EMA による、HC 投与を受けている COVID-19 患者への注意深い監視を促す医療従事者への注意喚起並びに chloroquine 及び HC は COVID-19 の治療又は予防に係る臨床試験若しくは厳重な監視下での入院患者への緊急投与にのみ使用すべきとの声明（フランス・EU、令和 2 年 6 月） ④ 妊娠中の HC 曝露が小児の奇形リスクであるとの研究結果を踏まえた、海外 HC 製剤の製品概要及び添付文書の改訂（フランス、令和 5 年 4 月）
------	--

HC：ヒドロキシクロロキン、COVID-19：新型コロナウイルス感染症、EMA：欧州医薬品庁、ANSM：（フランス）国立医薬品・保健製品安全庁、EU：欧州連合

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

重点調査項目の定義

各調査項目の定義において、MedDRA を省略し、器官別大分類を SOC、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ とする。	
検討項目	定義
眼障害（網膜症及び黄斑症を含む）	SMQ：「眼感染」、「眼球運動障害」、「眼窩周囲及び眼瞼障害」、「視神経障害」、「結膜障害」、「角膜障害」、「緑内障」、「強膜障害」、「水晶体障害」、「網膜障害」、「涙器障害」に包含される PT、又は SOC：「眼障害」に包含される PT
骨髄抑制	SMQ：「造血障害による血球減少症」に包含される PT
ミオパチー及びニューロミオパチー、心筋症	SMQ：「末梢性ニューロパチー」、「横紋筋融解症／ミオパチー」又は「心筋症」に包含される PT
重度の皮膚障害（多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症を含む水疱性皮疹）	SMQ：「重症皮膚副作用」、又は SOC：「皮膚及び皮下組織障害」に包含される PT
意識消失を含む重度の低血糖症	SMQ：「低血糖」に包含される PT
QT 延長、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）	SMQ：「トルサード ド ポアント／QT 延長」に包含される PT
催奇形性・胎児毒性	SMQ：「胎児障害」、「妊娠、分娩合併症と危険因子（流産及び死産を除く）」又は「妊娠中絶及び流産のリスク」に包含される PT

SMQ はいずれも広域までを対象範囲とした