

## 未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

## 1. 要望内容に関連する事項

要望者 （該当するものにチェックする。）	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 （学会名；一般社団法人 日本リウマチ学会 ） <input type="checkbox"/> 患者団体 （患者団体名； ） <input type="checkbox"/> 個人 （氏名； ）	
要望する医薬品	成分名 （一般名）	ヒドロキシクロロキン硫酸塩
	販売名	プラケニル錠 200 mg
	会社名	サノフィ株式会社
	国内関連学会	（選定理由）
	未承認薬・適応外薬の分類 （必ずいずれかをチェックする。）	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 （要望する効能・効果について記載する。）	関節リウマチ
	用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）	通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として 200mg 又は 400mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。 ただし、1 日の投与量はブローカ式桂変法により求められる以下の理想体重に基づく用量とする。 女性患者の理想体重 (kg) = (身長 (cm) - 100) × 0.85 男性患者の理想体重 (kg) = (身長 (cm) - 100) × 0.9 ・ 理想体重が 31kg 以上 46kg 未満の場合、1 日 1 回 1 錠 (200mg) を経口投与する。 ・ 理想体重が 46kg 以上 62kg 未満の場合、1 日 1 回 1 錠 (200mg) と 1 日 1 回 2 錠 (400mg) を 1 日おきに経口投与する。 ・ 理想体重が 62kg 以上の場合、1 日 1 回 2 錠 (400mg) を経口投与する。

	備 考	(特記事項等)  ☑小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者 数、推定 方法につ いても記 載する。)	該当なし	
国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)	<p>&lt;効能又は効果&gt;<sup>1)</sup> 皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス</p> <p>&lt;効能又は効果に関連する注意&gt; 皮膚エリテマトーデス 限局的な皮膚症状のみを有する皮膚エリテマトーデス患者に対して、本剤は、ステロイド等の外用剤が効果不十分な場合又は外用剤の使用が適切でない皮膚状態にある場合に投与を考慮すること。</p> <p>全身性エリテマトーデス 全身性エリテマトーデス患者に対して、本剤は、皮膚症状、倦怠感等の全身症状、筋骨格系症状等がある場合に投与を考慮すること。</p> <p>&lt;用法及び用量&gt; 通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として 200mg 又は 400mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。 ただし、1 日の投与量はブローカ式桂変法により求められる以下の理想体重に基づく用量とする。 女性患者の理想体重 (kg) = (身長 (cm) -100) × 0.85 男性患者の理想体重 (kg) = (身長 (cm) -100) × 0.9</p> <ul 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> </ul>	

	<p>&lt;用法及び用量に関連する注意&gt;</p> <p>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。添付文書 1.2、8.1、11.1.1 を参照</p> <p>身長（理想体重）と 1 回投与量の関係</p> <p>女性患者の場合</p> <table border="1" data-bbox="373 607 1350 920"> <thead> <tr> <th>身長 (理想体重)</th> <th>1 回投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>136cm 以上 154cm 未満 (理想体重 31kg 以上 46kg 未満)</td> <td>1 錠 (200mg)</td> </tr> <tr> <td>154cm 以上 173cm 未満 (理想体重 46kg 以上 62kg 未満)</td> <td>1 錠 (200mg) と 2 錠 (400mg) を 1 日おき</td> </tr> <tr> <td>173cm 以上 (理想体重 62kg 以上)</td> <td>2 錠 (400mg)</td> </tr> </tbody> </table> <p>男性患者の場合</p> <table border="1" data-bbox="373 1003 1350 1317"> <thead> <tr> <th>身長 (理想体重)</th> <th>1 回投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>134cm 以上 151cm 未満 (理想体重 31kg 以上 46kg 未満)</td> <td>1 錠 (200mg)</td> </tr> <tr> <td>151cm 以上 169cm 未満 (理想体重 46kg 以上 62kg 未満)</td> <td>1 錠 (200mg) と 2 錠 (400mg) を 1 日おき</td> </tr> <tr> <td>169cm 以上 (理想体重 62kg 以上)</td> <td>2 錠 (400mg)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。添付文書 1.2 参照、11.1.1 参照</p>	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)	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)
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)																
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)																
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>関節リウマチは慢性破壊性関節炎を主体とする自己免疫疾患である。適切な治療を実施しないと、患者は強い関節痛に苦しむのみならず、関節炎と関節破壊から著しい身体機能障害と関節外合併症、寿命低下をきたす。現在、関節リウマチの治療法はメトトレキサート（MTX）および分子標的薬などを中心に著明に進歩したが、薬剤が高額で患者個人および医療経済へ与える影響が大きいこと、また禁忌や合併症等で分子標的薬</p>																

<p>記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。）</p>	<p>使用が困難な場合があることなど、依然として疾患のマネジメントではアンメットニーズが大きい。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>ヒドロキシクロロキンは 1955 年に米国で関節リウマチに対して承認されて以降、欧米を含めた各国で承認を得ており、現在でも初期の関節リウマチの治療として単剤もしくは MTX をはじめとする他の抗リウマチ薬と併用で汎用されている。全世界で参照される欧州リウマチ学会推奨および米国リウマチ学会ガイドラインでは、初期治療はコストや単剤使用の利点から MTX 単剤が推奨されているが、MTX が禁忌または不耐な患者や低疾患活動性患者を中心に使用が推奨されている<sup>2) 3)</sup>。</p>
<p>追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力</p>	<p><input type="checkbox"/> 可 <input checked="" type="checkbox"/> 不可</p> <p>慶應義塾大学で実施した関節リウマチ患者を対象とした臨床研究 (先進医療 B) の評価を追加のエビデンスとして報告する</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 개국での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 개국での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1621 1383 2018"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="405 1621 1383 1659"> <p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1659 507 1805"> <p>米国</p> </td> <td data-bbox="507 1659 1383 1805"> <p>販売名 (企業名) Plaquenil (Aphena Pharma Solutions, Concordia Pharmaceuticals Inc., Proficient Rx LP, RedPharm Drug, Inc.)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1805 507 1912"> <p>効能・効果</p> </td> <td data-bbox="507 1805 1383 1912"> <p>マラリア、成人における慢性円盤状性エリテマトーデスおよび全身性エリテマトーデス、<u>関節リウマチ</u></p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1912 507 2018"> <p>用法・用量</p> </td> <td data-bbox="507 1912 1383 2018"> <p>&lt;関節リウマチ&gt; <u>成人初回投与量: 1 日 400mg~600mg (310~465mg ベース) を 1 日 1 回または 2 回に</u></p> </td> </tr> </table>	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>		<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名) Plaquenil (Aphena Pharma Solutions, Concordia Pharmaceuticals Inc., Proficient Rx LP, RedPharm Drug, Inc.)</p>	<p>効能・効果</p>	<p>マラリア、成人における慢性円盤状性エリテマトーデスおよび全身性エリテマトーデス、<u>関節リウマチ</u></p>	<p>用法・用量</p>	<p>&lt;関節リウマチ&gt; <u>成人初回投与量: 1 日 400mg~600mg (310~465mg ベース) を 1 日 1 回または 2 回に</u></p>
<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>									
<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名) Plaquenil (Aphena Pharma Solutions, Concordia Pharmaceuticals Inc., Proficient Rx LP, RedPharm Drug, Inc.)</p>								
<p>効能・効果</p>	<p>マラリア、成人における慢性円盤状性エリテマトーデスおよび全身性エリテマトーデス、<u>関節リウマチ</u></p>								
<p>用法・用量</p>	<p>&lt;関節リウマチ&gt; <u>成人初回投与量: 1 日 400mg~600mg (310~465mg ベース) を 1 日 1 回または 2 回に</u></p>								

			<p>分けて服用する。</p> <p><u>成人維持量：良好な反応が得られた場合、1日 200～400mg（155～310mg ベース）を1日 1回または2回に分けて 50%減量して維持する</u></p>
	備考		<p>1) 一部の患者では、副作用のために初回投与量を一時的に減らす必要がある場合がある</p> <p>2) この維持量を超えると網膜症の発生率が高くなることが報告されているため、1日あたり 600mg または 6.5mg/kg (5mg/kg ベース) のいずれか低い方を超えないようする</p>
英国	販売名（企業名）		Hydroxychloroquine sulfate 200mg Film-coated Tablets (Zentiva, Ipca Laboratories UK Ltd, Blackrock Pharmaceuticals Limited)
	効能・効果		<p>&lt;成人&gt;</p> <p><u>関節リウマチ、円板状および全身性エリテマトーデス、および日光によって引き起こされるまたは悪化する皮膚疾患の治療</u></p>
	用法・用量		<p>&lt;成人&gt;</p> <p><u>用量は 6.5mg/kg/日 (実際の体重ではなく理想体重から計算) を超えず、1日あたり 200mg または 400mg のいずれとする</u></p> <p><u>毎日 400mg を摂取できる患者では、最初は 1日 400mg を分割して服用し、改善が見られない場合は、200mg まで減量する。反応が弱まる場合は、維持用量を 1日 400mg に増量する必要がある</u></p>
	備考		
独国	販売名（企業名）		Quensyl 200 mg (Sanofi)
	効能・効果		<p><u>関節リウマチ、若年性特発性関節炎（他の治療法との併用）、全身性エリテマトーデス、クロロキン耐性マラリア原虫株を除く4つのヒトマラリア病原体すべてのマラリア予防および治療</u></p>
	用法・用量		<p><u>初回治療として 1日 2～3錠（400～600mg）、2～3回に分けて投与する</u></p> <p><u>維持療法として、1日 1～2（200～400mg）、1～2回に分けて投与する</u></p>
	備考		
仏国	販売名（企業名）		Plaquenil 200mg (Sanofi)
	効能・効果		<p>成人</p> <p><u>慢性関節リウマチの遅効性対症療法、円板状エリテマトーデス、亜急性エリテマ</u></p>

欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての)			トーデス、全身性狼瘡の再発の補助的治療または予防、ルーサイトの予防  6 歳以上の子供（理想体重が 31kg 以上）および青少年： 若年性特発性関節炎の治療（他の治療法と併用）、円板状エリテマトーデス、亜急性エリテマトーデス、全身性狼瘡の補助的治療または再発予防。	
		用法・用量	初回治療として 1 日 2～3 錠（400～600mg）、2～3 回に分けて投与する  維持療法として、1 日 1～2 錠（200～400mg）、1～2 回に分けて投与する	
		備考		
	加国	販売名（企業名）	Plaquenil 200mg (Sanofi)	
		効能・効果	関節リウマチの治療、全身性エリテマトーデスの治療、円板状エリテマトーデスの治療、マラリアの予防と治療	
		用法・用量	初期投与量:成人の場合、適切な初期投与量は 1 日 2～3 錠（400～600mg）を、できれば食事時に服用する  維持量:良好な反応が得られたら(通常 4～12 週間)、用量を 1 日 1～2 錠（200～400mg）に減らし、維持治療として継続する	
	豪州	販売名（企業名）	Plaquenil 200mg (Sanofi)	
		効能・効果	関節リウマチ、軽度の全身性および円板状エリテマトーデス、マラリアの予防と治療	
		用法・用量	初期投与量:成人の場合、適切な初期投与量は 1 日 2～3 錠（400～600mg）を、できれば食事時に服用する 維持量:良好な反応が得られたら(通常 4～12 週間)、用量を 1 日 1～2 錠（200～400mg）に減らし、維持治療として継続する(ただし、1 日あたり 6mg/kg を超えてはならない)。	
		備考	維持量を超えると網膜症の発生率が高くなることが報告されている	
		備考		
		<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 各国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所の下線）		
	米国	ガイドライン名		
		効能・効果 (または効能・		

# IV-182

み、該当国に チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある 記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のある 記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある 記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のある 記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある 記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のある 記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある 記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のある 記載箇所)		

		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

2023年7月にPubMedで、検索式: hydroxychloroquine and rheumatoid arthritis で検索し、223件の文献を同定し、ヒドロキシクロロキンの有効性・安全性を無作為化試験として検証した論文を3件抽出した。また、米国リウマチ学会(ACR)並びに欧州リウマチ学会(EULAR)の関節リウマチ治療ガイドラインまたはリコメンデーションでヒドロキシクロロキンに関する引用文献を参照した。

<Pubmedで検索された臨床試験等>

① A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA Study.<sup>4)</sup> Am J Med. 1995;98(2):156-68.

選定理由: ヒドロキシクロロキンの安全性・有効性を無作為化割付で検証した試験のため

方 法: 無作為化プラセボ対照比較試験(2施設)

対 象: 罹病2年以内の関節リウマチ患者

介 入: ヒドロキシクロロキン59例/プラセボ60例

用法用量: ヒドロキシクロロキンまたはプラセボ錠剤を1日あたり最大7mg/kg(最大400mg/日)の用量で投与した。初回用量は最大用量の半分だが、2週間の治療後に副作用がなければ全用量が処方された

観察期間: 36週間

主要評価項目: 有効性評価項目として圧痛関節指数、腫れ関節指数、握力、朝のこわばり持続時間、関節炎影響測定スケール、AIMS、HAQスコア

副次評価項目: 有害事象、ヘマトクリット、赤血球沈降速度(ESR)、コルチコステロイドの使用、医師による患者評価など

結 果: 36週時、ヒドロキシクロロキン投与群はプラセボ群と比較して、関節指数(P=0.004)、疼痛指数(P=0.007)、身体機能指数(P=0.020)と統計学的に有意な改善がみられた。腫脹関節数は-0.55 vs -0.06(P=0.0002)、身体



機能は  $-0.75$  vs  $-0.36$  ( $P=0.020$ ) とヒドロキシクロロキン投与群で有意な改善を認めた。心理評価では改善はみられなかった ( $0.39$  vs  $0.43$ ,  $P=0.837$ )。ヒドロキシクロロキン投与群では関節内コルチコステロイド注射の回数が少ない傾向がみられた ( $P=0.05$ )。副作用は、ヒドロキシクロロキン投与群とプラセボ投与群で差を認めなかった。

② Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial.<sup>5)</sup> Ann Intern Med. 1993;119(11):1067-71.

選定理由：ヒドロキシクロロキンの安全性・有効性を無作為化割付で検証した試験のため

方 法：二重盲検無作為化試験

対 象：メキシコ総合病院リウマチ科の外来診療クリニックに通院していた連続関節リウマチ患者計 126 名

介 入：ヒドロキシクロロキン 65 例（脱落 11 名）／プラセボ 61 例（脱落 14 例）

用法用量：ヒドロキシクロロキンまたは試験薬と形状、味、色が同一プラセボ錠剤を 400 mg/日を投与した。

観察期間：24 週間

評価項目：関節指数、疼痛、握力の改善、医師の評価、有害事象

結 果：24 週間を通じて、ヒドロキシクロロキン群とプラセボ群は、関節指数が  $-18.5$  vs  $-11.9$  ( $P=0.03$ )、疼痛は  $-25.8$  vs  $-6.$  ( $P<0.001$ )、握力は  $+31.9\text{mmHg}$  vs  $+10.7\text{mmHg}$  ( $P=0.01$ ) と有意に改善したが、赤血球沈降速度は  $-5.6\text{mm/h}$  vs  $-4.3\text{mm/h}$  ( $P=0.2$ ) で有意差を認めなかった。副作用は軽度で、ヒドロキシクロロキン群で治療中止を必要とした患者は認めなかった。患者の服薬コンプライアンスは高かった。眼毒性は検出されなかった。

③ Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.<sup>6)</sup> Arthritis Rheum. 2002;46(5):1164-70

選定理由：ヒドロキシクロロキンと他の抗リウマチ薬併用療法の有効性、安全性を無作為化割付して検証した試験のため

方 法：二重盲検無作為化試験

対 象：過去に試験薬で治療をしていない関節リウマチ患者

介 入：MTX+HCQ 群 58 例／MTX+SSZ 群 55 例／MTX+HCQ+SSZ 群 58 例

用法用量：

HCQ：200 mg を 1 日 2 回投与

MTX：7.5 mg/週から 17.5 mg/週に増量

SSZ：1 日 2 回 500mg から 1 日 2 回 1g に増量

観察期間：2 年

主要評価項目：有効性評価項目として ACR 改善基準に従った 2 年時 ACR20 達成率

毒性モニタリング：眼科検査を 6 か月に 1 回、全血球数（血小板数含む）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアルブミンの血清レベルの測定は毎月実施、赤血球沈降速度（ESR）は試験開示時と終了時に測定

結 果：ACR20、ACR50、ACR70 達成率は、MTX+HCQ 群 vs MTX+SSZ 群 vs MTX+HCQ+SSZ 群でそれぞれ 60% vs 49% vs 78%、40% vs 29% vs 55%、16% vs 18% vs 26%で、いずれも 3 剤併用群は他の 2 剤併用群よりも有意に高かった。継続率も 3 剤併用群が最も高かった。毒性モニタリング

では、HCQ による眼障害疑いによる中止症例が MTX+HCQ 群で 1 例認め  
た。

<ガイドラインにおける引用論文>

van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, et al. Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. Lancet 1990;335:539.<sup>7)</sup>

引用ガイドライン：ヨーロッパリウマチ学会推奨

方法：二重盲検無作為化試験

対象：関節リウマチ患者

介入：ヒドロキシクロロキン 27 例／スルファサラジン 22 例

観察期間：3 年

評価項目：関節画像スコア

結果：ヒドロキシクロロキンとスルファサラジンの単剤治療を比較した試験の 3 年時の骨破壊結果。48 週までの新規びらん数は、ヒドロキシクロロキン群で 16 vs スルファサラジン群で 5 ( $P < 0.02$ ) と、ヒドロキシクロロキン群で有意に進行したが、追跡調査期間 1-3 年時はヒドロキシクロロキン群 5.5 vs スルファサラジン群で 2.5 で有意差を認めなかった。

<日本における臨床試験等※>

① 参考：プラケニル錠 200 mg 特定使用成績調査<sup>8)</sup>

要望する関節リウマチの用法用量が現在の適応症 (SLE/CLE) と同じ 1 日 200 mg - 400 mg であることから、2022 年に報告されたプラケニル錠 200 mg 錠の特定使用成績調査の安全性評価を参考として記載

対象：SLE・CLE 患者

登録期間：2016 年 1 月～2018 年 12 月 (3 年間) 又は 1,100 例の登録が確認されるまで

調査期間：2016 年 1 月～2021 年 12 月 (6 年間) 又は本調査の最終登録症例の投与開始日の 3 年後まで

評価項目：安全性評価項目 (有害事象・副作用、眼障害等)、  
有効性評価項目 (全般改善度、患者の印象、VAS 評価)

結果：

安全性評価である本調査の副作用発現割合は 18.30% であり、主に非重篤な副作用が報告された。安全性検討事項の眼障害 (網膜症及び黄斑症を含む) は 30 例 (2.63%) の報告があった。国内で実施された第Ⅲ相臨床試験<sup>9)</sup> の報告と比して、実臨床では下痢 (3.15%) や発疹などの皮膚・皮下組織障害 (7.97%) の副作用の発生率が高かったが、新規安全性シグナルは認めなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

① A Systematic Review and Meta-Analysis of the Safety of Hydroxychloroquine in a Randomized Controlled Trial and Observational Studies<sup>10)</sup>

Curr Rev Clin Exp Pharmacol. 2022;17(3):216-235.

背景：ヒドロキシクロロキン（HCQ）の適応外使用の増加に伴い、HCQ の安全性に対する背情報が必要とされている。本系統的レビューでは、さまざまな疾患におけるプラセボおよび積極治療なしに対する HCQ の安全性データを分析した。

方法：2020年5月までの成人患者を対象に、COVID19以外の疾患の治療でHCQを評価した無作為化比較試験（RCT）および観察研究をPubMed、Embase、Cochraneで検索し、Risk of Bias 2（RCTの場合）およびNewcastle-Ottawa Scale（観察研究の場合）を用いて、研究の質を評価した。データはランダム効果メタ解析で分析した。異質性を特定するために感度分析およびサブグループ分析を行った。

結果：合計6641件の研究がスクリーニングされ、49件（RCT40件、観察研究9件）、総サンプルサイズ35044人の患者が含まれた。HCQ使用は、プラセボまたは積極治療（メトトレキサート、プレドニンなどを含むすべての治療薬）なしと比較して、治療中有害事象リスクは高かった[RR 1.47, 95%CI 1.03-2.08]。HCQを積極治療と比較した場合、有害事象[RR 0.74, 95%CI 0.63-0.86]と治療中有害事象リスクはHCQ群で少なかった[RR 0.57, 95%CI 0.39-0.81]。感度分析ではアウトカムに差はなかった。

### （3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

#### 1) ハリソン内科学 第21版<sup>11)</sup>

Chapter 358 Rheumatoid arthritis より抜粋

The conventional DMARDs include hydroxychloroquine, sulfasalazine, methotrexate, and leflunomide; they exhibit a delayed onset of action of 6-12 weeks.

従来型DMARDsはヒドロキシクロロキン、スルファサラジン、メトトレキサートおよびレフルノミドを含む；それらの効果は6-12週と遅れて現れる。

#### 2) ケリーリウマチ学 第11版<sup>12)</sup>

Chapter 64 Traditional DMARDs より抜粋

The efficacy of anti-malarial agents in rheumatoid arthritis has been seen in their ability to control signs and symptoms of the disease; however, they do not retard bone erosions. In a meta-analysis of anti-malarials, HCQ was found to be less toxic but also less effective than CQ. In comparison with other DMARDs, symptomatic efficacy is equal to or slightly less than that of other agents, and they have the slowest onset of action. Anti-malarial agents are particularly suited for use in early, milds RA and in combination therapy.

関節リウマチにおける抗マラリア薬の有効性は、疾患の徴候や症状をコントロールする能力にある；しかし骨びらん発生の抑制はしない。抗マラリア薬のメタ解析では、ヒドロキシクロロキンはクロロキンよりも毒性は低いが有効性も低かった。他のDMARDsと比較すると、症状抑制効果は他の薬剤と同等かやや劣っており、最も遅効性であった。抗マラリア薬は、特に早期でマイルドな関節リウマチや、他剤との併用に適している。

<日本における教科書等>

1) 関節リウマチの診療マニュアル (改訂版)<sup>13)</sup>

(平成 16 年 4 月 1 日 財団法人日本リウマチ財団 発行) 国内でのリウマチの診断・治療のガイドラインであり、厚生省保健医療局疾病対策課監修のもと平成 9 年に発行された初版の改訂版である本マニュアルにおける本剤に関する記載は以下の通りである。(p92) 8) わが国で使用されない抗リウマチ薬 ヒドロキシクロロキン (hydroxychloroquine : HCQ) 抗マラリア薬である HCQ はわが国では使用のすべがないが、欧米では抗リウマチ薬として一般に用いられる。多くのプラセボ対照無作為化試験およびメタ分析の成績では、HCQ は重篤な副作用を認めず有意の臨床的有効性が確認されている。問題とされるクロロキン網膜症は投与量に依存し、6mg/kg 以上は危険性が増す。しかし実際の頻度は低く、また定期的な眼底検査を行っていれば可逆的な早期病変を捕えることが可能である。欧米では、HCQ は耐用性に優れた中等度の有効性を発揮する比較的安全な抗リウマチ薬として、特に早期の RA での使用が勧められている。

## (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) アメリカリウマチ学会 (ACR) の関節リウマチ治療ガイドライン<sup>2)</sup>

2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis から抜粋

Recommendations for DMARD-naive patients with low disease activity. Hydroxychloroquine is conditionally recommended over other csDMARDs, sulfasalazine is conditionally recommended over methotrexate, and methotrexate is conditionally recommended over leflunomide for DMARD naive patients with low disease activity. Hydroxychloroquine is conditionally recommended over other csDMARDs because it is better tolerated and has a more favorable risk profile in patients with RA.

疾患活動性が低い DMARD 未使用の患者には、ヒドロキシクロロキンは他の csDMARD よりも条件付きで推奨する。ヒドロキシクロロキンは、他の csDMARD よりも忍容性が高く、RA 患者におけるリスクプロファイルがより良好であるため、条件付きで推奨される。

2) 欧州リウマチ学会 (EULAR) の関節リウマチ治療推奨<sup>3)</sup>

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update の Individual recommendations 4 より抜粋

MTX should be part of the first treatment strategy. In the context of this and the subsequent recommendation (to prescribe leflunomide or sulfasalazine when MTX is contraindicated) the question regarding the application of hydroxychloroquine arose, just as during previous task forces' deliberations. However, reference was made to an RCT published more than 30 years ago, which very clearly showed a substantial difference in progression of joint damage between sulfasalazine and hydroxychloroquine,<sup>33</sup> suggesting that the latter may only be a very weak DMARD. Thus, hydroxychloroquine may be used in patients with early, mild disease (ie, without poor prognostic factors) in whom the other three csDMARD are contraindicated or not tolerated.

MTX は最初の治療戦略の一部であるべきと考える。これとその後の勧告（MTX が禁忌の場合にレフルノミドまたはスルファサラジンを処方すること）に関連して、以前のタスクフォースの審議中と同様に、ヒドロキシクロロキンの適用に関する意見があった。しかし、30 年以上前に発表された RCT が参照され、スルファサラジンとヒドロキシクロロキンの間の関節損傷の進行における実質的な違いが非常に明確に示されており、後者は非常に弱い DMARD にすぎない可能性があることを示唆している。したがって、ヒドロキシクロロキンは、他の 3 つの csDMARD が禁忌または許容されない早期の軽度の疾患（すなわち、予後不良因子がない）の患者に使用することができる。

<日本におけるガイドライン等><sup>14)</sup>

関節リウマチ診療ガイドライン 2020：関節リウマチ治療の Q&A ヒドロキシクロロキンの項より抜粋

ヒドロキシクロロキンは単剤での有効性は低いが、他の従来型抗リウマチ薬との併用で有効性を上昇させる効果がある、重篤な有害事象は長期間使用時の網膜症であるが頻度は低く、海外では極めて安全な薬剤として認知されている。一方でわが国では保険適用である全身性エリテマトーデスの市販後全例調査の終了しておらず、日本人における安全性は確立されていない。また、関節リウマチに対しては保険適用がなく、使用報告も乏しい。以上から、現時点では積極的な推奨とはしないが、今後、全身性エリテマトーデスに対する全例市販後調査や、一部の施設実施中の関節リウマチに対する先進医療の結果などが集積されることが期待される。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 慶應義塾大学病院リウマチ・膠原病内科 臨床試験（先進医療 B）

試験課題名：日本人関節リウマチ患者におけるヒドロキシクロロキンの有効性、安全性の検証<sup>15)</sup>

臨床研究登録 ID：jRCTs031180050

実施医療機関：慶應義塾大学病院

公表文献：Takei H, Takanashi S, Otomo K, Hanaoka H, Kikuchi J, Yamaoka K, Yoshimoto K, Abe T, Takeuchi T, Kaneko Y. Clinical and immunological effects of hydroxychloroquine in patients with active rheumatoid arthritis despite antirheumatic treatment. Mod Rheumatol. 2022 Dec 9:roac153.

最初の被験者同意日：2017 年 1 月 18 日

登録期間：3 年 8 か月

スクリーニング期間：0-8 週

介入期間：24 週

用法用量：欧米における添付文書上の初期投与量は 400～600mg/日であるが、6.5mg/kg 以上の投与は網膜症のリスクから避けるべきと記載されており、日本人の体格にあわせ本邦での SLE に対する承認量と同様の理想体重に従った投与量に設定する。通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として 200mg 又は 400mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

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

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

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

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

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

本用法用量は、要望用法・用量と同様である。

対象：関節リウマチ患者 120 人 (HCQ 介入群 60 名、ヒストリカルコントロール群 60 名)

主要評価項目：有効性評価 24 週時 ACR20 改善率

副次評価項目：安全性評価 試験薬を 1 回でも投与されたすべての患者の有害事象  
有効性評価 4・8・12・24 週時の疾患活動性のカテゴリの一段階以上改善する達成率、低疾患活動性 (DAS28 $\leq$ 3.2) 達成率、臨床的寛解 (DAS28 $<$ 2.6) 達成率、機能的寛解 (HAQ $\leq$ 0.5) 達成率等

#### 選択基準

<介入群-HCQ 投与群>

慶應義塾大学リウマチ・膠原病内科に通院または入院中の 18 歳以上の RA 患者で、①予後不良因子ありメトトレキサートを 3 ヶ月以上、少なくとも 4 週以上同一用量で使用しているが非寛解 (DAS28 $\geq$ 2.6) で圧痛、腫脹関節が 1 つずつ以上ある患者、もしくは②抗リウマチ薬 (DMARDs) 2 剤以上の使用歴があり、現治療薬を 3 ヶ月以上、少なくとも 4 週間以上同一用量で使用しているが非寛解 (DAS28 $\geq$ 2.6) で、圧痛、腫脹関節が 1 つずつ以上ある患者

<観察群-ヒストリカルコントロール群>

慶應義塾大学リウマチ・膠原病内科に通院歴または入院歴のある 18 歳以上の RA 患者で、①予後不良因子ありメトトレキサートを 3 ヶ月以上、少なくとも 4 週以上同一用量で使用しているが非寛解 (DAS28 $\geq$ 2.6) で圧痛、腫脹関節が 1 つずつ以上ある患者、もしくは②抗リウマチ薬 (DMARDs) 2 剤以上の使用歴があり、現治療薬を 3 ヶ月以上、少なくとも 4 週間以上同一用量で使用しているが非寛解 (DAS28 $\geq$ 2.6) で、圧痛、腫脹関節が 1 つずつ以上ある患者ヒストリカルコントロールのベースラインは治療期間中に、最初に上記を満たす非寛解と判断された時点と設定する

#### 除外基準

- 1) 妊娠を希望している患者
- 2) HCQ 使用禁忌 (網膜症の既往、4-aminoquinoline への過敏症) の患者
- 3) コントロール不良の糖尿病の患者
- 4) ポルフィリン症の患者
- 5) 乾癬を有する患者
- 6) G6PD 欠損症の患者
- 7) 生物学的製剤を使用している患者
- 8) 主治医が不相当と判断した患者

結果：

有効性評価患者背景と併用薬

因子	ヒストリカルコントロール (n = 46)	ヒドロキシクロロキン (n = 46)
女性 (n、%)	44 (95.7)	43 (93.5)
年齢 (歳)	63.2 (15.1)	63.6 (13.3)
MTX 併用 (n、%)	40 (87.0)	40 (87.0)

MTX 以外の抗リウマチ薬併用 (n、%)		
スルファサラジン	8 (17.4)	8 (17.4)
ブシラミン	1 (2.2)	5 (10.9)
イグラチモド	1 (2.2)	5 (10.9)
タクロリムス	4 (8.7)	1 (2.2)
ステロイド併用 (n、%)	3 (6.5)	4 (8.7)

## 安全性評価患者背景と併用薬

女性 (n、%)	55 (91.7)
年齢 (歳)	63.7 (13.0)
MTX 併用 (n、%)	51 (85.0)
MTX 以外の抗リウマチ薬併用 (n、%)	
スルファサラジン	9 (15.0)
ブシラミン	7 (11.7)
イグラチモド	7 (11.7)
タクロリムス	2 (3.3)
ミゾリビン	1 (1.7)
ステロイド併用 (n、%)	9 (15.0)

安全性評価 試験薬内服開始後の有害事象は、60 例中 36 例(60%、95%CI 46.5-72.4)に 59 件認められた。最も多かったのは感染症および寄生虫症で 60 例中 15 例(25%、95%CI 14.7-37.9)に 21 件、そのうち 11 件はウイルス性上気道炎、1 件がインフルエンザウイルス A 感染症、3 件が細菌性肺炎でいずれも非重篤で、外来加療で軽快した。その他感染症としては泌尿器感染症を 2 件(2 件とも膀胱炎)、皮膚感染症を 4 件(うち 1 件が帯状疱疹)認めたがいずれも外来加療で軽快した。その他の有害事象として、胃腸障害で 12 件(4 件が下痢)、筋骨格系および結合組織障害 9 件でした。眼科領域では、内服終了後の白内障手術と眼底出血、内服中の点状表層角膜症の 3 件の有害事象を認めたが、いずれも因果関係なしと判断された。クロロキン網膜症の発生は認めなかった。薬疹は投与後 4 週以内に 2 件で認められ、いずれも中止となった有害事象による中止は 60 例中 7 例(11.7%、95%CI 2.8-22.6)で上記の下痢 2 件(因果関係あり)、薬疹 2 件(因果関係あり)、原病増悪 2 件((因果関係なし)の他、振戦と高カルシウム血症 1 件(因果関係否定できず)で認められた。重篤な有害事象は上記白内障手術の他に、右頭頂葉皮質下出血、内服開始前(スクリーニング期間中)に鼻出血(軽快後 HCQ 投与施行)および脳梗塞(HCQ 投与せず中止)を認めたが、いずれも試験薬および試験手順と因果関係なしと判定された。

有効性評価 マッチングで抽出された各群 46 例における 24 週後の ACR20 改善は、HCQ 群で 46 例中 25 例(54.4%、95%CI 39.0-69.1%)、ヒストリカルコントロール群で 46 例中 13 例(28.3%、95%CI 16.0-43.5%)だった。群間差は 26.1%[95%CI 8.6-43.6%]、 $P=0.007$ (McNemar 検定)で、HCQ 投与群で ACR20 改善率が有意に高かった。

結論：抗リウマチ薬使用にもかかわらず治療目標である寛解を達成していない日本人 RA 患者の 24 週間後 ACR20 改善率は、HCQ 群でヒストリカルコントロール群よりも有意に高く、寛解達成率など多くの副次評価項目で HCQ 群がヒストリカルコントロール群よりも有意に優れていた。安全性についても、既知の有害事象以外に新規のシグナルはなく、本被験薬 HCQ は RA の治療薬として有用と考えられた

先進医療技術審査部会評価 (2022 年 2 月 10 日)：

すでに欧米で承認され、ガイドラインにも記載されている治療法であり、医療経済的に

もかなりのメリットが想定されることから、薬事承認に向けて公知申請の資料として一定の価値を有するものとする。

2) 日本リウマチ学会で実施した調査結果

2023年6月に日本リウマチ学会で会員を対象にニーズ調査を実施した。

対象：日本リウマチ学会会員（会員数 9,853名、非医師など関節リウマチ診療をしない者も含む）

結果：

①回答数 1,251名

②回答者背景

医師歴平均 23.0年

リウマチ専門医 29.3%・リウマチ指導医 60.5%

内科系 80.1%・外科系 19.9%

大学病院勤務 35.4%・市中病院 45.3%・診療所 19.3%

③ 関節リウマチ患者へのヒドロキシクロロキン処方経験

1) 皮膚エリテマトーデスまたは全身性エリテマトーデス併存例に対する処方 59.6%  
（平均患者数 10.0名）

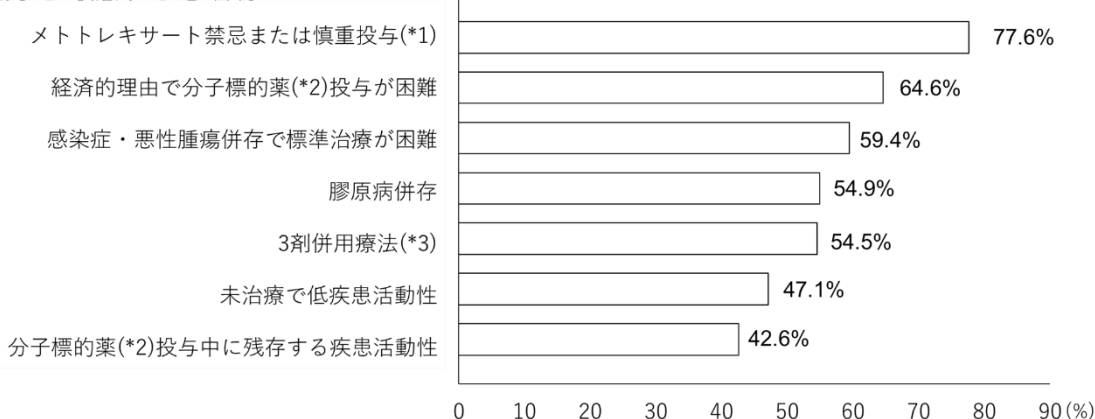
2) 自費診療等による関節リウマチに対する処方 5.2%（平均患者数 2.9名）

④ 関節リウマチがヒドロキシクロロキンの適応症に追加された場合の処方考慮

1) 処方考慮 処方する 94.9%、処方しない 5.1%

2) 処方を考慮する患者像

処方を考慮する患者像



\*1 腎機能低下、間質性肺炎、リンパ増殖性疾患既往、羊水希望、妊娠中など

\*2 生物学的抗リウマチ薬またはJAK阻害薬

\*3 メトトレキサート+サザンソルファピリジン+ヒドロキシクロロキン

以上より、ヒドロキシクロロキンは、さまざまな理由で標準治療や既存薬剤使用が困難な関節リウマチ患者をはじめとして、使用ニーズが高いことが示された。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

関節リウマチ

海外ではヒドロキシクロロキンは関節リウマチの標準的治療薬として、欧米等6カ国（米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリア）のすべてで承認が得られている。米国および欧州のガイドラインでも記載されており、単剤あるいは他の経口抗リウマチ薬と併用で関節リウマチ患者に対して安価で安全性が高い薬として汎用されている。



日本人関節リウマチ患者に対する有効性と安全性は慶應大学で実施した先進医療 B で示された (Takei H, et al. Mod Rheumatol. 2022 Dec 9:roac153<sup>15)</sup> )。日本リウマチ学会のニーズ調査で使用ニーズが高い (94.9%が処方考慮) ことが示された。本邦でも欧米等 6 カ国と同様に関節リウマチに対して適応拡大できることが望ましい。

#### < 要望用法・用量について >

欧米における添付文書上の初期投与量は 400~600mg/日であるが、6.5mg/kg 以上の投与は網膜症のリスクから避けるべきと記載されており、日本人の体格にあわせ本邦での全身性エリテマトーデスおよび皮膚エリテマトーデスに対する承認用量は、理想体重に従ってヒドロキシクロロキン硫酸塩として 200mg 又は 400mg を 1 日 1 回食後に経口投与する、と設定されている (下記)。本用量は日本の市販後調査 (対象:全身性エリテマトーデス・皮膚エリテマトーデス) でも高い忍容性が示されており、慶應義塾大学で実施した先進医療 B で本用法・用量について有効性と安全性が示された。以上より、要望用法・用量は妥当と考えられる。

#### 全身性エリテマトーデスおよび皮膚エリテマトーデスに対する用法及び用量

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

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

男性患者の理想体重 (kg) = (身長 (cm) -100) × 0.9

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

#### < 臨床的位置づけについて >

関節リウマチにおける薬物療法は、寛解 (状況により代替として低疾患活動性) を目標として、フェーズ 1: 従来型合成抗リウマチ薬、フェーズ 2: 生物学的抗リウマチ薬または分子標的合成抗リウマチ薬 (現在は JAK 阻害薬を指す) を追加、フェーズ 3: 生物学的抗リウマチ薬または分子標的合成抗リウマチ薬を変更、のアルゴリズムで治療することが推奨されている<sup>16)</sup>。生物学的抗リウマチ薬の日本人を対象とした臨床試験結果で ACR20 改善率はおよそ 40~80%程度<sup>17-19)</sup>、市販後調査では DAS28 寛解達成率 20~45%<sup>20) 21)</sup> 程度と報告されており、ヒドロキシクロロキンの有効性は、生物学的抗リウマチ薬や分子標的合成抗リウマチ薬に匹敵するものではない。一方で、日本で汎用される従来型合成抗リウマチ薬であるタクロリムスおよびイグラチモドの市販後調査では、24 週時寛解達成率がタクロリムス 16.5%<sup>22)</sup>、イグラチモド 39.8%<sup>23)</sup> と報告されており、直接比較はできないものの先進医療 B で得られた HCQ の有効性は同等に近い可能性がある。生物学的抗リウマチ薬の臨床試験または市販後調査で、重症副作用がおよそ 6%程度、肺炎が 2%程度、重篤感染症が 100 人年あたり 6 程度、タクロリムス<sup>22)</sup> およびイグラチモド<sup>23)</sup> の市販後調査ではタクロリムスの肺炎が 0.6%、イグラチモドの重篤副作用が 3.2%、肺炎が 0.4%と報告されており、患者背景や観察期間などが異なることから直接比較はできないものの、ヒドロキシクロロキンは感染症リスクが低い可能性がある。以上から、ヒドロキシクロロキンは従来型合成抗リウマチ薬のひとつとして有用性があると考えられる。臨床現場における位置づけとしては、日本リウマチ学会ガイドラインや欧州リウマチ学会推奨を踏まえ、第一選択薬であるメトトレキサートが効果不十分症例で生物学的抗リウマチ薬や分子標的合成抗リウマチ薬開始前に追加併用、予後不良因子を有さな

い症例への追加併用、メトトレキサート禁忌症例または年齢、腎機能、肺合併症などからメトトレキサート以外の従来型合成抗リウマチ薬が検討される症例への使用などが位置づけとなりうる。

#### <網膜症について>

本邦で2015年にSLEおよびCLEに対して使用され多くの処方されているが、日本人患者で網膜症の頻度が高くなるデータはない。重篤な副作用である網膜症（10年：米国2.5%）は、近年はSD-OCTを含む眼科スクリーニングを定期的実施することにより早期発見と中止が可能となり、視機能の障害を防ぐことができる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

該当なし

#### 5. 備考

関節リウマチ患者数：800千人程度と推定される（825千人<sup>16)</sup>、787千人<sup>24)</sup>）

#### 6. 参考文献一覧

- 1) プラケニル錠 200 mg添付文書
- 2) Liana Fraenkel, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2021 Jul;73(7):924-939
- 3) Josef S Smolen, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023 Jan;82(1):3-18.
- 4) A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA Study. Am J Med. 1995;98(2):156-68.1)
- 5) P Clark, et al. Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. Ann Intern Med. 1993 Dec 1;119(11):1067-71.
- 6) James R O'Dell, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2002 May;46(5):1164-70
- 7) van der Heijde DM, van Riel PL, Nuvér-Zwart IH, et al.

- Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. *Lancet* 1990;335:539.
- 8) Akiyoshi Tomura, Makiko Usami. Safety and Effectiveness of Hydroxychloroquine in Japanese People with Cutaneous Lupus Erythematosus and Systemic Lupus Erythematosus Results of a Drug Use— results Survey. *Therapeutic Research* Vol.43 no.10 2022 816-842
  - 9) N Yokogawa, et al. Effects of hydroxychloroquine in patients with cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:791-9
  - 10) Konwar M, Maurya M, Thatte UM, Gogtay NJ, Bose D. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Safety of Hydroxychloroquine in a Randomized Controlled Trial and Observational Studies. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol.* 2022;17(3):216-235.
  - 11) J. Loscalzo, A.S. Fauci, D.L. Kasper, et al. (eds.) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21st ed.
  - 12) G.S. Firestein, R.C. Budd, S.E. Gabriel, et al. *Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology*, 11th ed.
  - 13) 財団法人日本リウマチ財団, 関節リウマチの診療マニュアル (改訂版) 平成 16 年 4 月 1 日 第 1 刷
  - 14) 日本リウマチ学会、厚生労働行政推進調査事業費 (免疫・アレルギー疾患政策研究事業) 我が国の関節リウマチ診療の標準化に関する臨床疫学研究班編集 関節リウマチ診療ガイドライン 2020
  - 15) Takei H, Takanashi S, Otomo K, Hanaoka H, Kikuchi J, Yamaoka K, Yoshimoto K, Abe T, Takeuchi T, Kaneko Y. Clinical and immunological effects of hydroxychloroquine in patients with active rheumatoid arthritis despite antirheumatic treatment. *Mod Rheumatol.* 2022 Dec 9:roac153.
  - 16) Kawahito Y, Morinobu A, Kaneko Y, Kohno M, Hirata S, Kishimoto M, Seto Y, Sugihara T, Tanaka E, Ito H, Kojima T, Matsushita I, Nishida K, Mori M, Murashima A, Yamanaka H, Nakayama T, Kojima M, Harigai M. Drug treatment algorithm and recommendations from the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis-secondary publication. *Mod Rheumatol.* 2023 Jan 3;33(1):21-35.
  - 17) Takeuchi T, Matsubara T, Urata Y, Suematsu E, Ohta S, Honjo S, Abe T, Yamamoto A, Miyasaka N; Japan Abatacept Study Group. Phase III, multicenter, open-label, long-term study of the safety of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional or biologic disease-modifying

- antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol.* 2014 Sep;24(5):744-53.
- 18) Miyasaka N; CHANGE Study Investigators. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod Rheumatol.* 2008;18(3):252-62.
- 19) Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol.* 2009;19(1):12-9.
- 20) Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Takei S, Tanaka Y, Sano Y, Yaguramaki H, Yamanaka H. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2014 Jan;41(1):15-23.
- 21) Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Mimori T, Ryu J, Takei S, Takeuchi T, Tanaka Y, Takasaki Y, Yamanaka H, Watanabe M, Tamada H, Koike T. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2016 Jul;26(4):491-8.
- 22) Takeuchi T, Ishida K, Shiraki K, Yoshiyasu T. Safety and effectiveness of tacrolimus add-on therapy for rheumatoid arthritis patients without an adequate response to biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs): Post-marketing surveillance in Japan. *Mod Rheumatol.* 2018 Jan;28(1):48-57.
- 23) Mimori T, Harigai M, Atsumi T, Fujii T, Kuwana M, Matsuno H, Momohara S, Takei S, Tamura N, Takasaki Y, Ikeuchi S, Kushimoto S, Koike T. Safety and effectiveness of 24-week treatment with iguratimod, a new oral disease-modifying antirheumatic drug, for patients with rheumatoid arthritis: interim analysis of a post-marketing surveillance study of 2679 patients in Japan. *Mod Rheumatol.* 2017 Sep;27(5):755-765.
- 24) 患者調査 令和2年患者調査 確定数 全国編 閲覧 (報告書非掲載表)  
<https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0004002720>