

## 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。)	若年性特発性関節炎
	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。

		<ul style="list-style-type: none"> <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>
	備 考	(特記事項等)
		<input checked="" type="checkbox"/> 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。 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</li> </ul>	

	<p>(200mg) と 1 日 1 回 2 錠 (400mg) を 1 日おきに経口投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <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="373 759 1350 1077"> <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 1151 1350 1469"> <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)</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 (致死的な疾患)</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>若年性特発性関節炎 (Juvenil Idiopathic Arthritis, JIA) は、1997 年に国際リウマチ学会 (ILAR) より提唱された小児慢性関節炎の疾患概念で</p>																

<p>し、該当すると考えた根拠について記載する。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>ある。それ以前はアメリカリウマチ学会による「若年性関節リウマチ」(Juvenile Rheumatoid Arthritis, JRA)の定義が主にコンセンサスを得て用いられていたように、成人の関節リウマチにあたる小児の関節炎と位置付けられている。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によるハンディキャップ、またステロイドによる成長障害なども背負って人生を歩むこととなる。現在の治療法はメトトレキサート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>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><input checked="" type="checkbox"/> 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。若年性特発性関節炎に対しても、DMARDs のひとつとして承認または遅効性薬として用いられている<sup>2)</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>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
<p>備考</p>	

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等6か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		
	米国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	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	成人 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 小児 <u>若年性特発性関節炎 (他の治療法と併用)、円板状および全身性エリテマトーデスの治療</u>
		用法・用量	成人 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。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。  小児 <u>最小有効用量を採用する必要がある、理想体重に基づいて 6.5 mg/kg/日を超えてはならない。したがって、200 mg 錠剤は、理想体重が 31 kg 未満の小児の使用には適していない。</u>
		備考	<u>6歳未満の小児は、4-アミノキノリンの毒性作用に特に敏感なため、硫酸ヒドロキシクロロキンを小児の手の届かないところに保管する必要がある。</u>
独国	販売名 (企業名)	Quensyl 200 mg (Sanofi)	
	効能・効果	関節リウマチ、 <u>若年性特発性関節炎 (他の治療法との併用)</u> 、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	
	用法・用量	初回治療として 1日 2~3 (400~600mg)、2~3回に分けて投与する 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>6歳以上 (35 kg 以上) の小児には、体重 1 kg</u>	

			あたり 5 ~ 6.5 mg または 1 日あたり 400 mg のいずれか少ない方を投与する	
		備考	6 歳未満の小児は、4-アミノキノリンの毒性作用に特に敏感なため、硫酸ヒドロキシクロロキンを手の届かないところに保管する必要がある	
	仏国	販売名（企業名）	Plaquenil 200mg（Sanofi）	
		効能・効果	成人：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 歳以上の小児（および理想体重が 31 kg 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	成人 慢性関節リウマチの遅効性対症療法 初回治療として 1 日 2~3（400~600mg）、2~3 回に分けて投与する 維持療法として、1 日 1~2（200~400mg）、1~2 回に分けて投与する  小児 最小有効用量を使用する必要がある、理想体重に基づいて硫酸ヒドロキシクロロキン 6.5 mg/kg/日を超えてはならない。したがって、200 mg 錠剤は、理想体重が 31 kg 未満の小児には適していない。	
		備考	6 歳未満の小児は、4-アミノキノリンの毒性作用に特に敏感なため、硫酸ヒドロキシクロロキンを手の届かないところに保管する必要がある	
	加国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪州	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州 〔欧米等 6 か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を下線）		
	米国	ガイドライン名	2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis <sup>2)</sup>	

内容に関する承認がない適応外薬についての 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。）		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	Conventional synthetic DMARDs (csDMARDs) Conventional synthetic DMARDs are strongly recommended if there is an inadequate response to scheduled NSAIDs and/or IAGCs for active oligoarthritis. <u>Methotrexate is conditionally recommended as a preferred agent over leflunomide, sulfasalazine, or hydroxychloroquine (in that order).</u>
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	ガイドラインにおいてヒドロキシクロロキン硫酸塩の用法・用量に係る記載は確認されず
		ガイドラインの根拠論文	Haapasaari J, Kautiainen H, Isomaki H, Hakala M. Hydroxychloroquine does not decrease serum methotrexate concentrations in children with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2005;52:1621-2.
		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	米国のガイドラインに準ずる <sup>3)</sup> .
		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	An Australian Living Guideline for the Management of Juvenile Idiopathic Arthritis <sup>4)</sup>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Benefits and harms Glucocorticoids have a broad mechanism of action and are useful treatments for a range of autoimmune diseases. There is good evidence that they have helpful disease-modifying properties in conditions such as rheumatoid arthritis. The use of glucocorticoids for JIA, however, is largely based on anecdotal and observational evidence. <u>Despite the lack of controlled studies, glucocorticoids have been proposed as an appropriate addition to other therapies as a “bridging” treatment. This strategy has particularly been suggested in the context of using slow acting DMARDs such as methotrexate and hydroxychloroquine.</u>
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ガイドラインにおいてヒドロキシクロロキン硫酸塩の用法・用量に係る記載は確認されず
		ガイドラインの根拠論文	Recommendations for juvenile idiopathic arthritis by the American College of Rheumatology: comment on the article by Beukelman et al
		備考	<a href="https://files.magicapp.org/guideline/73c527c7-a139-41eb-b7dc-828c4886130f/published_guideline_7120-0_10.pdf">https://files.magicapp.org/guideline/73c527c7-a139-41eb-b7dc-828c4886130f/published_guideline_7120-0_10.pdf</a>

### 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8月にPubMedにおいて検索式：hydroxychloroquine and juvenile idiopathic arthritis/juvenile rheumatoid arthritis で検索し、180件の文献を同定した。その中で臨床的に関連性のある比較対照が設定されている試験に関する論文を選定した論文を3件抽出した。

<Pubmedで検索された臨床試験等>

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

- ① Kvien TK, Høyeraal HM, Sandstad B. Slow acting antirheumatic drugs in patients with juvenile rheumatoid arthritis--evaluated in a randomized, parallel 50-week clinical trial. *J Rheumatol.* 1985 Jun;12(3):533-9.<sup>5)</sup>

方法：オープン対照比較試験

対象：少関節型および多関節型の若年性関節リウマチ患者 72 例

介入：ヒドロキシクロロキン（25 例、年齢中央値 132 ヶ月=11.0 才）チオリンゴ酸金ナトリウム 23 例、年齢中央値 126 ヶ月=10.5 才）ペニシラミン（24 例、年齢中央値 127 ヶ月=10.6 才）

選定理由：ヒドロキシクロロキン、チオリンゴ酸金ナトリウム、D-ペニシラミンを比較した唯一のオープン対照比較試験である

用法用量：

- ヒドロキシクロロキン（Ercoquin®錠 25mg または 200mg を使用）5 mg/kg/day、9 か月後⇒3 ヶ月間休薬
- チオリンゴ酸金ナトリウム 0.7 mg/kg/週皮下注射投与、20 週後⇒0.7 mg/kg/月
- ペニシラミン 2.5 mg/kg/day（1-4 週）⇒5 mg/kg/day（5-8 週）⇒7.5 mg/kg/day（9-12 週）⇒10 mg/kg/day（12 週～）

観察期間：50 週間

主要評価項目：疾患活動性、ESR

安全性評価：副作用（皮膚症状、消化器症状）

結果：主要評価項目による有益性は 3 剤で同等だが、ヒドロキシクロロキンは他 2 剤と比較し忍容性が高かった。安全性評価については、副作用はヒドロキシクロロキン 2/25 例、チオリンゴ酸金ナトリウム 5/23 例、D-ペニシラミン 12/24 例であった。副作用による治験薬の中止は、ヒドロキシクロロキン 0 例、チオリンゴ酸金ナトリウム 3 例、D-ペニシラミン 6 例であった。ヒドロキシクロロキンに起因する眼毒性は、認められなかった。

- ② Brewer EJ, Giannini EH, Kuzmina N, Alekseev L. Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1986 May 15;314(20):1269-76.<sup>6)</sup>

方法：無作為化プラセボ対照比較試験

対象：重症の若年性関節リウマチの小児患者 162 例（平均 9.7 才）

介入：ペニシラミン（54 例）、ヒドロキシクロロキン（57 例）、プラセボ（51 例）、各群における年齢の記載はなし

選定理由：ヒドロキシクロロキン、D-ペニシラミンを比較した、①に比較しより大規模な無作為化プラセボ対照比較試験である

用法用量：ペニシラミン 5 mg/kg/day、2 か月後⇒10 mg/kg/day

ヒドロキシクロロキン（使用剤形については記載なし） 3 mg/kg/day、2 か月後⇒6 mg/kg/day

観察期間：12 か月

主要評価項目：運動時痛、many of the clinical and laboratory outcome

安全性評価：副作用（血液学的特徴、尿検査、臨床検査値異常、身体的副作用（消化器症状・眼障害等））

結果：ヒドロキシクロロキンはプラセボと比較して運動時痛の改善が認められた。ペニシラミンとの有意差はなかった。安全性評価については、各項目ともに治験薬の中止を必要とするものはなく、発生した事例もすべて自然に、または投与量をわずかに減らすことで、すみやかに解消した。治験薬に起因する眼毒性は、治験開始前は大きな懸念であったが、ペニシラミンによる結膜炎（患者 1 例）と、臨床的に重要ではないと考えられる角膜上皮におけるヒドロキシクロロキンの沈着（患者 1 例）に限定されていた。

- ③ Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, Kröger L, Aalto K, Malin M, Putto-Laurila A,

Honkanen V, Lahdenne P. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep;70(9):1605-12.<sup>7)</sup>

選定理由：ヒドロキシクロロキンのメトトレキサート、スルファサラジンとの併用療法とメトトレキサート単独療法の比較が可能な臨床試験デザインである

方法：非盲検試験

対象：4-15歳の未治療の若年性特発性関節炎の患者 60例

介入：インフリキシマブ+メトトレキサート、メトトレキサート、メトトレキサート+スルファサラジン+ヒドロキシクロロキン(COMBO)併用療法

インフリキシマブ+メトトレキサート群（年齢中央値 11.6 才）、メトトレキサート+スルファサラジン+ヒドロキシクロロキン群（年齢中央値 7.7 才）、メトトレキサート群（年齢中央値 9.6 才）、各 20例

用法用量：メトトレキサート 15 mg/m<sup>2</sup>/week 最大 25 mg

スルファサラジン 40 mg/kg/day 最大 2000 mg

ヒドロキシクロロキン（使用剤形については記載なし）5 mg/kg/day 最大 300 mg

インフリキシマブ 100mg もしくは 200 mg (3-5 mg/kg)

観察期間：54 週

主要評価項目：ACR Pedi 75 達成率

副次評価項目：寛解達成と安全性

結果：ACR Pedi 75 達成率はインフリキシマブ+メトトレキサート群では 100%、メトトレキサート+スルファサラジン+ヒドロキシクロロキン群では 65%、メトトレキサート群では 50%でした。

最も頻繁に報告された有害事象は、感染症 51 例 (85%) で、胃腸障害 37 例 (56%)、肝酵素の上昇 21 例 (36%)、血液学的パラメータの変化 15 例 (25%) であった。重篤な副作用は 21 件 (7%)。胃腸症状、吐き気、食欲不振、体重減少は、他の治療グループよりも併用療法で発生した。ヒドロキシクロロキンに起因する眼毒性は、認められなかった。

<ガイドラインにおける引用論文>

該当なし

<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> の報告より下痢や発疹などの皮膚・皮下組織障害などの副作用の発生率が高かったが、全体として副作用発生率は低かった。安全性解析対象患者 1,142 名中 5 名が 15 歳未満であったが、安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

※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 Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, Shaikov A, Maximov A, Kuzmina N. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1993 Aug;23(1):34-46. doi: 10.1016/s0049-0172(05)80025-3.<sup>10)</sup>

背景と方法：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。小児慢性関節炎としてアメリカリウマチ学会より 1972 年に定義された若年性関節リウマチ (JRA) の治療に用いられる 4 つの先進的薬物療法の臨床的有用性を比較するために、3 つの無作為化プラセボ対照試験の結果をメタアナリシスで統合した：D-ペニシラミン (10mg/kg/d)、ヒドロキシクロロキン (6mg/kg/d)、オーラノフィン (経口錠、0.15～0.20mg/kg/d)、および 2 種類の低用量メトトレキサート [5MTX、5mg/M2/週；10MTX、10mg/M2/週] である。

結果：これらの試験には合計 520 人の JRA の小児が登録された。10MTX のみが、有効性を評価する変数である医師の全体評価、複合指標、赤血球沈降速度においてプラセボよりも有意に大きな改善を示した。治療効果の大きさ (Treatment Effect Sizes Based on Mean Changes From Baseline in the Articular Disease Indices) は、すべての関節疾患指標において 10MTX 群で最大であった。ヒドロキシクロロキンは、腫脹関節数、腫脹の程度、疼痛関節数、疼痛の程度、活動性関節数、複合的な articular severity score の 6 つの関節疾患指標において 5MTX に比較し治療効果が大きいと評価された。短期安全性プロファイルはすべての治療群で同様であった。小児リウマチ専門医の間では、メトトレキサート経口薬を JRA の最初の先進薬物療法として使用する現在の傾向は適切であり、最小有効量は 10 mg/M2/週と結論づけられている。

### (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) Textbook of Pediatric Rheumatology 第3版<sup>11)</sup>

Hydroxychloroquine is a useful adjunctive agent for treatment of the older children with JRA. It is almost never used alone but is added to an NSAID regimen. The dose of hydroxychloroquine is 6 mg/kg/d. The medication is available only in 200 mg tablets, and it is often not possible to achieve the exact dose per day. Distribution of the calculated weekly dose over 5 or 6 days of the week is acceptable. (略) The therapeutic effect of hydroxychloroquine in JRA is usually subtle and is rarely seen before 2 to 3 months of therapy. If after treatment for 6 months, no advantage to its use is demonstrated, it should be discontinued.

ヒドロキシクロロキンは年長児の JRA 治療に有用な補助薬である。単独で使用されることはほとんどなく、NSAID と併用される。ヒドロキシクロロキンの用量は 6mg/kg/日である。ヒドロキシクロロキンは 200mg の錠剤しかなく、1 日の投与量を正確に計算できないことが多い。1 週間の投与量を 5～6 日に分けて計算することは可能である。(略)JRA におけるヒドロキシクロロキンの効果がみられるのは通常緩徐であり、治療開始 2～3 ヶ月ではほとんどみられない。6 ヶ月間投与しても効果が認められない場合は投与を中止する。

2) Adolescent Rheumatology<sup>12)</sup>

Although not shown to be more effective than placebo in a controlled trial, hydroxychloroquine appears anecdotally to be useful in early-onset rheumatoid-factor-positive arthritis, particularly where there is relatively mild disease which is not completely controlled by NSAIDs alone. Hydroxychloroquine has a low incidence of adverse effects, and no routine blood tests to monitor for toxicity are required. Clinically significant retinopathy appears to be an extremely rare complication when hydroxychloroquine is used at the currently recommended dosage.

共同試験でプラセボより有効であることは示されていないが、ヒドロキシクロロキンは、特に NSAIDs だけでは完全にコントロールできない比較的軽症の早期発症関節リウマチ因子陽性関節炎に有用であると報告がある。ヒドロキシクロロキンは副作用の発現率が低く、毒性をモニターするための定期的な血液検査は必要ない。ヒドロキシクロロキンを現在推奨されている用量で使用した場合、臨床的に重要な合併症である網膜症は極めてまれである。

<日本における教科書等>

なし

## (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 JIA 治療ガイドライン<sup>2)</sup>

2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis から抜粋

Conventional synthetic DMARDs are strongly recommended if there is inadequate response to scheduled NSAIDs and/or IAGCs. MTX is conditionally recommended as a preferred agent over LEF, SSZ, and HCQ (in that order).

NSAIDs や IAGC で効果が不十分な場合は、従来の合成 DMARDs が強く推奨される。MTX は条件付きで、LEF、SSZ、HCQ (この順) よりも優先される薬剤として推奨される。

2) オーストラリアリウマチ学会 (ARA) の JIA 診療ガイドライン<sup>4)</sup>

An Australian Living Guideline for the Management of Juvenile Idiopathic Arthritis から抜粋

## Benefits and harms

Glucocorticoids have a broad mechanism of action and are useful treatments for a range of autoimmune diseases. There is good evidence that they have helpful disease-modifying properties in conditions such as rheumatoid arthritis. The use of glucocorticoids for JIA, however, is largely based on anecdotal and observational evidence. Despite the lack of controlled studies, glucocorticoids have been proposed as an appropriate addition to other therapies as a “bridging” treatment. This strategy has particularly been suggested in the context of using slow-acting DMARDs such as methotrexate and hydroxychloroquine.

糖質コルチコイドには幅広い作用機序があり、さまざまな自己免疫疾患の治療に有用である。関節リウマチなどの症状に有用な疾患修飾特性を持つことが十分示されている。しかし、JIA に対するグルココルチコイドの使用は、主に経験と観察のエビデンスに基づいている。対照研究が不足しているが、糖質コルチコイドは「橋渡し」治療として他の治療法に適切に追加することが提案されている。この戦略は、メトトレキサートやヒドロキシクロロキンの遅効性 DMARD を使用する場合に特に提案されている。

<日本におけるガイドライン等>

これまで、本邦における若年性特発性関節炎（JIA）に対する診療ガイドラインなどの指針等では、若年性特発性関節炎初期診療の手引き（2007年）において、本邦では適用がないものの、米国において補完的ヒドロキシクロロキンが用いられていることについて「米国ではヒドロキシクロロキン（わが国では認可されていない）を（中略）併用し、メトトレキサートの作用を補完している」と言及し、文献6）（Brewer EJ, et al. *N Engl J Med.* 1986;314:1269-76.）を引用している<sup>13)</sup>。JIA に対しては現在も保険適用がなく、使用報告も乏しい。保険適用のある全身性エリテマトーデスに関しては、「小児全身性エリテマトーデス診療の手引き 2018年度版」で、6歳以上の症例においてヒドロキシクロロキンを他の免疫抑制剤と併用することを推奨している。前述のように、全身性エリテマトーデスに対する本邦での1,142例の市販後全例調査には15歳未満の5症例が含まれ、安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

（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>14)</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变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。

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ーの一段階以上改

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 件が带状疱疹)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

若年性特発性関節炎に関する追記：本先進医療の中に 16 歳未満で発症し若年性特発性関節炎の分類基準も満たす 1 名が組み入れられた。組み入れ時年齢 73 歳(発症時年齢 11 歳)、女性。RF・抗 CCP 抗体ともに陽性。MTX 6mg/週内服下で、HCQ 内服開始時の DAS28-ESR 5.16 であったが、24 週時 DAS28-ESR 3.54 まで改善し、ACR20 を達成した。有害事象として膀胱炎を認めたが、外来での抗菌薬投与のみで改善した。

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考えられる。

## 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（小児科医を含む）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）

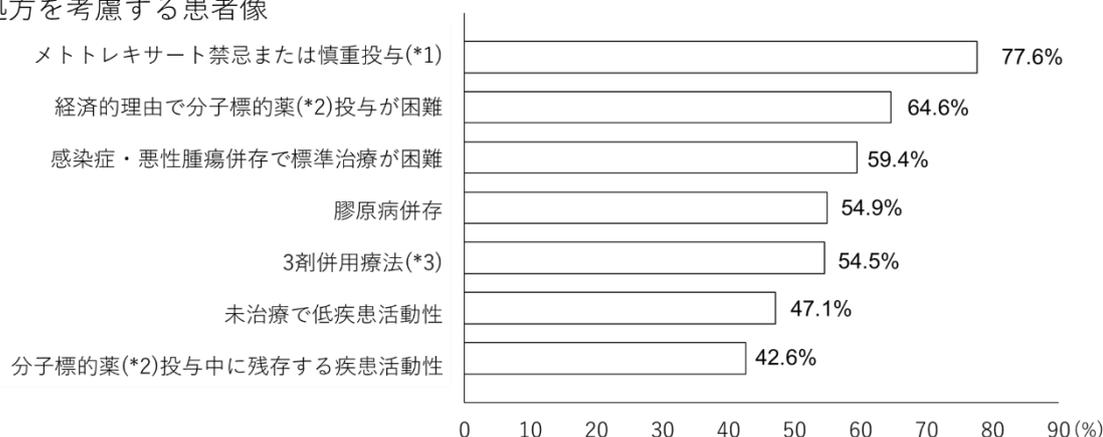
2)自費診療等による関節リウマチに対する処方 5.2%（平均患者数 2.9 名）

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+サラゾスルファピリジン+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 >

若年性特発性関節炎

海外ではヒドロキシクロロキンは、他の治療法と併用という条件付きで若年性特発性関節炎標準的治療薬として、欧州 3 カ国（英国、ドイツ、フランス）で承認が得られている。米国および豪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若年性特発性関節炎の患者（児）に対して安価で安全性が高い薬として使用されている。本邦では、若年性特発性関節炎に適用がある従来型合成抗リウマチ薬が限定的であり、同疾患に対して適用拡大できることが望ましい。

< 要望用法・用量について >

本邦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を用いる。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いる。慶應義塾大学で実施した先進医療 B で、関節リウマチ(1 名 JIA 基準も満たす症例を含む)に対する本用法・用量について有効

性と安全性が示された。

#### <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。

海外 (英、独、仏) おける承認用法・用量は、6 歳以上 (31kg 以上または 35kg 以上) の小児に対し、体重 1kg あたり 5~6.5mg または 1 日あたり 400mg のいずれか少ない方を投与する、となっている。31kg の小児の場合、 $6.5 \text{ mg} / \text{kg} = 201.5 \text{ mg}$  であり、200mg/日の用量で 6.5mg/kg を超えることはないため、妥当と考えられる。

#### <臨床的位置づけについて>

若年性特発性関節炎 (少関節炎型または多関節炎型) における薬物治療は寛解 (状況により代替として低疾患活動性) を目標として、従来型合成抗リウマチ薬、不応・不耐例に生物学的抗リウマチ薬を追加または変更して治療することが推奨されている。

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における ACR Pedi 30 改善率はおよそ 88.9%~100% と報告されており<sup>15-18)</sup>、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、本疾患に対して本邦で適用のある従来型合成抗リウマチ薬はメトトレキサートのみである。これまでの海外の JIA におけるメトトレキサートのランダム化比較試験では、ACR Pedi 30 に相当するとされる治療効果複合指標の絶対効果は、プラセボと比較して 1000 人あたり 196 (-16~585) 人増加、相対効果は RR1.73 (0.94~3.18) と報告されているが、メトトレキサートによる消化管症状が 25~73% に認められている<sup>19,20)</sup>。効果不十分例や増量や継続困難などの不耐例には、生物学的抗リウマチ薬しか選択肢がない現状である。生物学的抗リウマチ薬はすべて点滴または皮下注射製剤であり小児には負担が大きいことから内服製剤の選択肢拡大、医療経済の観点から、より安価で有益な従来合成抗リウマチ薬が求められている。臨床現場におけるヒドロキシクロロキンの位置づけとしては、欧州での承認条件を参考とし、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の追加併用、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、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 年に皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデスに対して多くの処方がされているが、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 to 実施することにより早期発見が可能となり、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

1)

## 5. 備考

国内における若年性特発性関節炎小児患者数は1千人程度と推定される。しかし、同疾患は発症時の診断であり、成人となってもその診断名が継続される。全年齢層を対象とした National Database (2019年4-2020年3月)の解析結果から国内における若年性特発性関節炎患者数は19,880人(女性53.0%、年齢層別構成比:0-14歳1.6%、15-24歳10.4%、25-39歳10.2%、40歳以上77.8%)と算出されている<sup>21)</sup>。これは、ICD10コード(M08.x若年性関節炎またはM09.0乾癬性関節炎)が一度でも確定病名として付与され、かつ以下の治療薬のうちいずれかが確定診断と同月に処方された月が2か月以上有した症例で定義されたものである。

治療薬：

- 非ステロイド性抗炎症薬 (イブプロフェンまたはナプロキセン)、
- 経口グルココルチコイド (プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン)
- メチルプレドニゾロンパルス
- メトトレキサート(MTX)

## 6. 参考文献一覧

- 1) プラケニル錠 200 mg添付文書
- 2) Onel KB, et al. Arthritis Rheum. 2022;74(4):553-569
- 3) Cellucci T, et al. J Rheumatol. 2016;43(10):1773-1776.
- 4) Renton W. An Australian Living Guideline for the Management of Juvenile Idiopathic Arthritis. V1.2 2023 Nov. ([https://files.magicapp.org/guideline/be7cb0f4-4725-48d8-a618-4bf0bea92711/published\\_guideline\\_7562-1\\_2.pdf](https://files.magicapp.org/guideline/be7cb0f4-4725-48d8-a618-4bf0bea92711/published_guideline_7562-1_2.pdf), 2023.10.26 アクセス)
- 5) Kvien TK, et al. J Rheumatol. 1985;12(3):533-9
- 6) Brewer EJ, et al. N Engl J Med. 1986;314:1269-76.
- 7) Tynjälä P, et al. Ann Rheum Dis. 2011;70(9):1605-12.
- 8) Tomura A, et al. Therapeutic Research. 2022;43(10): 816-842
- 9) Yokogawa N, et al. Arthritis Rheumatol 2017;69:791-9
- 10) Giannini EH, et al. Semin Arthritis Rheum. 1993;23(1):34-46.
- 11) JT Cassidy and RE Petty. (eds.) Textbook of Pediatric Rheumatology, 3rd ed.
- 12) DA Isenberg and JJ Miller. (eds.) Adolescent rheumatology.
- 13) 横田俊平、他. 若年性特発性関節炎初期診療の手引き (2007年) (日本小児科学会雑誌. 2007;111:1105-1112)
- 14) Takei H, et al. Mod Rheumatol. 2022 Dec 9:roac153.
- 15) Imagawa T, et al. Clin Rheumatol. 2012;31(12):1713-21.
- 16) Mori M, et al. Mod Rheumatol. 2012;22(5):720-6.
- 17) Hara R, et al. Pediatr Rheumatol Online J. 2019;17(1):17.
- 18) Imagawa T, et al. Mod Rheumatol. 2012;22(1):109-15.
- 19) Giannini EH, et al. N Engl J Med. 1992;326(16):1043-9.
- 20) Woo P, et al. Arthritis Rheum. 2000;43(8):1849-57.
- 21) 厚生労働科学研究費補助金 免疫・アレルギー疾患政策研究事業 難治性・希少免疫疾患におけるアンメットニーズの把握とその解決に向けた研究 令和4年度 総括・分担研究報告書