

## 臨床研究

# ヒドロキシクロロキンによる視覚障害とリスク因子の関連性についての検討

## 実施計画書 第 1.0 版

所属・職名・氏名：

薬剤科・薬剤師・小武 和正

作成日：第 1.0 版 2020 年 11 月 30 日

### (1) 研究の目的及び意義

ヒドロキシクロロキンは全身性エリテマトーデス及び皮膚エリテマトーデスの治療薬として使用される薬剤である。これまでに著者らは 1 年間の長期投与におけるヒドロキシクロロキンの有効性及び安全性について検討を行った結果、ヒドロキシクロロキンはステロイドの減量に有用であり、視覚障害に関する有害事象は認められなかったことを報告している。しかしながら、ヒドロキシクロロキン（プラケニル®錠）のインタビューフォームにて「累積投与量が 200g を超えた患者」では網膜障害のリスクが高いことが報告されており、200g を超えるには少なくとも 2 年以上服用している患者について検討を行う必要がある。また、「腎機能障害・肝機能障害」「高齢者」「視覚障害の既往の有無」はヒドロキシクロロキン投与患者の視覚障害のリスク因子であるが、これらのリスク因子と視覚障害の発生頻度の関連性については検討がなされていない。そこで本研究では、①腎機能障害・肝機能障害 ②ヒドロキシクロロキン累積投与量 ③視覚障害の既往 ④年齢 を調査し、これらのリスク因子と視覚障害の発現頻度について調査を行った。

### (2) 研究の科学的合理性の根拠

この研究で、ヒドロキシクロロキンの網膜障害とリスク因子の関連性を検討することで、網膜障害の発現を予測することができ、それに対する予防策を講じることができる。

### (3) 方法

#### 3-1) 研究デザイン

本研究は当院単独の後ろ向きの観察研究として行う。

#### 3-2) 研究対象及び選定方針

##### 選択基準

2015 年 8 月から 2020 年 12 月までの間、当院において全身性エリテマトーデスもしくは皮膚エリテマトーデスと診断され、ヒドロキシクロロキン(プラケニル®)が服用開始となった患者。それらの患者の中で①腎機能障害・肝機能障害の有無 ②ヒドロキシクロロキン累積投与量 200g に到達の

有無 ③視覚障害の既往の有無 ④年齢(65 歳以上)の有無 について検討を行い、これらのリスク因子の数と視覚障害との関連性について検討を行う。

除外基準

他院にてヒドロキシクロロキンを服用していた患者。

### 3-3) 研究方法

上記の条件にあてはまる患者を被験者として登録し、下記の臨床情報を診療録より取得する。

- ① 患者背景 (年齢、性別、身長、体重、既往歴(高血圧、糖尿病)、視力障害の有無、使用薬剤)
- ② 血液所見 (AST、ALT、尿素窒素、血清クレアチニン値、eGFR、WBC、RBC、Hb、PLT、C3、C4、CH50)
- ③ ヒドロキシクロロキン導入前眼科受診の有無
- ④ ヒドロキシクロロキン導入後眼科受診の有無 (半年後、1 年後、2 年後、3 年後)
- ⑤ ヒドロキシクロロキンの服用量の合計(服用開始から 2020 年 12 月 31 日まで)
- ⑥ ヒドロキシクロロキン服用前後の視力、眼圧の変化
- ⑦ ヒドロキシクロロキン服用前後の各眼科所見 (細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、視野検査、スペクトラムドメイン光干渉断層計、色覚検査)
- ⑧ 有害事象
- ⑨ ヒドロキシクロロキン服用前後のステロイドの投与量
- ⑩ ヒドロキシクロロキン服用前後の免疫抑制剤の投与量

### 3-4) 中止基準及び中止時の対応

該当しない

### 3-5) 評価

主要評価項目：下記リスク因子の該当数と視力障害の発現頻度

①腎機能障害・肝機能障害 ②ヒドロキシクロロキン累積投与量 ③視覚障害の既往 ④年齢

副次的評価項目：上記リスク因子の該当数と有害事象の発現頻度、ステロイドもしくは免疫抑制剤の投与量の変化

### (4) 研究対象となる治療等

本研究で観察対象とする薬剤の情報は以下の通りである。

薬品名：プラケニル錠 200mg

効能及び効果：皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス

投与量：200mg 又は 400mg

予想される副作用：消化器症状（下痢）、眼障害

製造販売元：サノフィ株式会社

製造販売承認日：2015年7月

#### (5) 予定症例数及び根拠

当院にて約 50 例（2 年以上服用群 約 25 例、1 年服用群 約 25 例）

2015 年 8 月から 2020 年 12 月の期間での該当症例を検討した結果、上記の症例数となったため。

#### (6) 研究期間

研究期間：岡山済生会総合病院 倫理審査委員会承認日 ～ 2021 年 12 月 31 日

登録期間：～2020 年 12 月 31 日

#### (7) インフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は、後ろ向きに過去の症例を調査するため全ての対象者に直接同意を得ることが困難である。よって、委員会にて承認の得られた実施計画書を当院ホームページ上 ([http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical\\_research/](http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical_research/)) に掲載し情報公開を行い、広く研究についての情報を周知する。倫理審査委員会承認日から 2021 年 9 月 30 日の間に研究対象者本人あるいはその代理人（配偶者、父母、兄弟姉妹、子、孫、祖父母、親族等）から本研究の対象となることを希望しない旨の申し出があった場合は、直ちに当該研究対象者の試料等及び診療情報を解析対象から除外し、本研究に使用しないこととする。

#### (8) 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

該当しない

#### (9) インフォームド・アセントを得る手続き

該当しない

#### (10) データの集計方法、解析方法

解析ソフト Easy R を用いて、評価項目をもとに収集情報の中央値の算出、比較、図示、相関係数の算出を行う。連続変数が正規分布に従う場合、2 群間の比較は対応のある t 検定を用い、正規分布に従わない場合、Mann-Whitney U 検定を用いる。名義変数の比較には Fisher の正確確率検定を用いる。

#### (11) 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに負担とリスクを最小化する対策

##### 11-1) 負担及びリスク

研究対象者の既存の診療情報を用いる研究であり、新たな試料及び情報の取得に伴う身体的不利益は生じない。そのため、本研究に起因する健康被害の発生はない。また、経済的・時間的負担も発生しない。

い。

#### 11-2)利益

研究対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により将来、医療の進歩に貢献できる。なお、研究対象者への謝金の提供は行わない。

#### (12)有害事象への対応、補償の有無

本研究は日常診療を行った研究対象者からの情報を利用するものである。また、情報の採取に侵襲性を有していない。従って本研究に伴う研究対象者への有害事象は発生しないと考えられるため、対応策及び補償は準備しない。

#### (13)研究対象者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

該当しない

#### (14)個人情報の取り扱い

研究者は「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。また、研究対象者のプライバシーおよび個人情報の保護に十分配慮する。研究で得られたデータは本研究の目的以外には使用しない。診療情報の取得、解析の際には、患者氏名、生年月日、カルテ番号、住所、電話番号は消去し、代替する症例番号を割り当て連結可能匿名化してどの研究対象者か直ちに判別できないよう加工した状態で行う。症例番号と氏名・カルテIDを連結する対応表ファイルにはパスワードを設定し漏洩しないように研究責任者の責任の下、厳重に管理する。

#### (15)記録の保管

本研究により得られた情報は、研究の中止あるいは終了後5年を経過した日、または研究結果が最終公表された日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。保管については、研究責任者の責任の下、総合病院 薬剤科のパソコン及びファイル等にて適切に行う。保管期間終了後は復元できない形でデータの削除を行う。電子情報は完全に削除し、紙資料はシュレッダー等にて裁断し廃棄する。また、本研究の実施に関わる文書（申請書控え、結果通知書、同意書、研究ノート等）についても上記と同様に保管し、保管期間終了後は復元できない形で破棄する。

#### (16)研究の資金源、利益相反

本研究にて発生する経費はない。また、報告すべき企業等との利益相反の問題はない。また、別途提出する研究責任者の利益相反状況申告書により院長及び倫理審査委員会の承認を受けることで研究実施についての公平性を保つ。

(17) 研究情報、結果の公開

研究対象者より希望があった場合には他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲で、この研究の計画及び方法に関する資料を提供する。研究終了後には学会、論文投稿にて結果の公表を行う予定である。なお、その際にも研究対象者を特定できる情報は公開しない。この研究における個人情報の開示は、研究対象者が希望した場合にのみ行う。

(18) 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い

該当しない

(19) 委託業務内容及び委託先

該当しない。

(20) 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性

本研究で得られた情報を別研究にて利用することが有益であると研究責任者が判断した場合は、研究情報を二次利用する可能性がある。その際には改めて研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を受ける。

(21) モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

本研究ではモニタリング、監査は実施しない。

(22) 研究の変更、実施状況報告、中止、終了

変更時：本研究の計画書や説明文書の変更を行う際は、あらかじめ院長及び倫理審査委員会に申請を行い、承認を得る。

終了時：研究の終了時には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

中止時：予定症例数の確保が困難な際と判断した際、院長又は倫理審査委員会より中止の指示があった際には、研究責任者は研究の中止、中断を検討する。中止、中断を決定した際には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

(研究期間が1年を超える場合は以下も記載)

実施状況報告：1年ごとに実施状況報告を院長及び倫理審査委員会に提出し、継続審査をうける。

(23) 他機関への試料・情報の提供、又は授受

該当しない

(24) 公的データベースへの登録

介入研究ではないため登録しない。

#### (25) 研究実施体制

実施場所：岡山済生会総合病院及び岡山済生会外来センター病院、薬剤科

責任者：岡山済生会総合病院 薬剤科 小武 和正

分担者：岡山済生会外来センター病院 薬剤科 櫻井 里沙子

分担者：岡山済生会総合病院 薬剤科 平井 俊輔

#### (26) 相談等への対応

【記載例】以下にて、研究対象者及びその関係者からの相談を受け付ける。

岡山済生会総合病院

〒700-8511 岡山市北区国体町2番25号

薬剤科 小武 和正 tel：(大代表) (086)-252-2211

#### (27) 参考資料

1) 小武和正, 大月章, 板野里沙子, 川上恭弘. ヒドロキシクロロキンの長期投与の有効性と安全性についての検討 日本病院薬剤師会雑誌 55(9): 1091-1095, 2019.