

手引き

ヒドロキシクロロキン適正使用のための手引き

近藤 峰生¹⁾, 篠田 啓²⁾, 松本 惣一²⁾, 横川 直人³⁾, 寺崎 浩子⁴⁾¹⁾三重大学医学部眼科学教室, ²⁾帝京大学医学部眼科学教室, ³⁾東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科⁴⁾名古屋大学医学部眼科学教室

I はじめに

ヒドロキシクロロキン硫酸塩(hydroxychloroquine sulfate: HCQ)は, 抗炎症作用, 免疫調節作用, 抗マラリア作用, 抗腫瘍作用など多岐にわたる作用を有する薬剤である。HCQ は皮膚エリテマトーデス(cutaneous lupus erythematosus: CLE)および全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)に対する標準的な治療薬と位置付けられており, 2015 年 7 月にプラケニル[®]錠が, 「皮膚エリテマトーデス, 全身性エリテマトーデス」の適応症で承認を取得した。

II 手引き作成の経緯

本剤は米国で初めて承認が得られて以降, 60 年間の臨床使用の中で適正使用に関する研究が続けられてきており, 海外では CLE/SLE および関節リウマチ(本邦未承認)の標準的な治療薬として繫用されている^{1)~3)}。最も留意すべき副作用である網膜障害(ヒドロキシクロロキン網膜症)は, 発現はまれであるものの本剤を使用している患者に一定の割合でみられる副作用であり, 本剤を安全に使用するためには, 眼科医の関与が必須である。本手引きでは本剤の適正使用を支える眼科学的なアプローチについてまとめた。

III ヒドロキシクロロキン網膜症

1. 毒性の発生機序

クロロキン(chloroquine: CQ)同様, HCQ による毒性の発生機序は明らかになっていない。

ヒドロキシクロロキン網膜症では, 典型的な眼底所見として, 初期には中心窩周囲に顆粒状変化がみられ, 進行すると黄斑部に bull's eye(標的黃斑症)が出現し, 末期には周辺部網膜までメラニン色素の沈着を伴った網脈絡膜萎縮を来す。

これらの網膜毒性の発現機序に関しては未だ明らかにされていないが, 多数の動物種で網膜毒性が再現されており, 組織学的検査では, 網膜の全層にわたる神経細

胞の変性と網膜色素上皮細胞の萎縮が認められる。電子顕微鏡下では網膜神経節細胞, 視細胞および網膜色素上皮細胞に多層構造が認められる。これらの多層構造体の蓄積はリソソーム阻害や蛋白質合成阻害に起因すると考えられる。

2. HCQ での網膜症の発現率

本剤での網膜障害のリスクについては多くの総説を含む公表文献や成書で触れられている。用量と網膜障害の発現との関係を具体的に検討した報告を示す(表)。

3. リスク因子⁸⁾⁹⁾

本邦における本剤の添付文書では, 「累積投与量が 200 g を超えた患者, 肝機能障害患者または腎機能障害患者, 視力障害のある患者, あるいは高齢者は, 網膜障害などの眼障害のリスクが高い」としている。海外の副作用報告⁷⁾なども考慮し, 本邦の場合は 200 g をリスクと設定することは妥当と考えられる。

2011 年に American Academy of Ophthalmology (AAO) より発行された改訂ガイドライン「Revised Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy⁸⁾」ではリスク因子となる累積投与量を 1,000 g としており, 網膜障害は投与開始より 5~7 年を超えると発現率が 1% を超えるとの報告もあることから, 米国では 2011 年より投与開始 5 年超から年に 1 回の眼科検査を推奨している⁸⁾⁹⁾。

本邦では「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」とし, 加えて添付文書にて示すリスクを有している患者には, より頻回に検査を実施することを規定している。

4. 他覚的検査により初期の構造変化を検出することの重要性^{8)~11)}

AAO のガイドラインでは 2011 年の改訂の際, 多局所網膜電図, スペクトラルドメイン光干渉断層計(spectral-domain optical coherence tomography: SD-OCT), 眼底自発蛍光などが加えられ, その実施が推奨されたことにより, 早期での網膜障害の発見が可能となった。さらに 2016 年の改訂では, 特に視野検査と

連絡責任者: 514-8507 津市江戸橋 2-174 三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座眼科学 近藤 峰生

Corresponding author: Mineo Kondo, M.D. Department of Ophthalmology, Mie University Graduate School of Medicine, 2-174 Edobashi, Tsu-shi, Mie-ken 514-8507, Japan

表 ヒドロキシクロロキンの用量と網膜障害の発現との関係を検討した過去の報告

Study	用量(平均投与量)	服用期間	発現率	検査方法
Mavrikakis (2003) ⁴⁾	6.5 mg/kg/日以下	1～6 年	0% (0/526)	視力検査 色覚検査 視野検査 眼底検査
		6 年超	0.5% (2/400)	網膜電図 フルオレセイン蛍光眼底造影
Wolfe (2010) ⁵⁾	4.7±1.6 mg/kg/日 (理想体重を用いた換算で 53.6% が 6.5 mg/kg/日超)	平均 6 年	0.65%	眼底検査 ^{*1} 視野検査 ^{*1}
Melles (2014) ^{6)*2}	5.0 mg/kg/日以上	10 年/20 年	10%/40%	視野検査
	4.0～5.0 mg/kg/日	10 年/20 年	2%/20%	SD-OCT ^{*3}
Lee (2015) ⁷⁾	4.2 mg/kg/日 ^{*4}	9.65 年 ^{*4}	4.1% (9/218) ^{*6}	視野検査
	3.8 mg/kg/日 ^{*5}	8.32 年 ^{*5}		SD-OCT FAF ^{*7}

^{*1}: 文献中で具体的な検査手法には触れていないが掲載されたデータに基づき示した。

^{*2}: 2,361 例を対象とした Kaplan-Meier 法により示されたヒドロキシクロロキン網膜症発現の累積リスク。

^{*3}: スペクトラルドメイン光干渉断層計。

^{*4}: 網膜症発現例 9 例(用量は実体重 kg あたり)。

^{*5}: 網膜症非発現例 209 例(用量は実体重 kg あたり)。

^{*6}: この 9 例は 379 g～1,540 g の累積投与(8 例が黄斑辺縁部), そのうちの 2 例は各 379 g, 396 g の累積投与。

^{*7}: 眼底自発蛍光。

SD-OCT の両方を実施することが強調されている¹⁰⁾。

5. 網膜症の発現部位の人種差

網膜症の発現部位に関する人種差についての検討の結果, アジア人では傍中心窩のみではなく, pericentral(黄斑辺縁部)での障害が他の人種に比べて高頻度に認められたとの報告が最近されており⁶⁾⁷⁾, 中心視野 10 度のみではなく, その周囲部も含めた検査(例えば 30 度以内)の重要性が示されている¹⁰⁾。

6. 網膜症以外の眼障害⁹⁾

1) 角膜症

CQ および HCQ 服薬により発生するが, 中止にて可逆的である。

角膜症の発現が網膜症のリスク因子であるかについては意見が分かれており, 定かではない。

2) 白内障

CQ および HCQ による眼毒性として報告されるが, 高齢者での発現頻度が高いため, 関連性を確定することが難しい。

3) その他

調節障害, 霧視, 複視, 外転神経麻痺, 視神経萎縮, 頭髪や睫毛の白色化など。

IV 眼科検査の実施時期

本剤による眼障害を早期に検出するために, 本剤投与開始前および投与中に定期的に眼科検査を実施し, 主治医と連携することが重要である。

① 本剤投与開始時には, 患者が禁忌対象(SLE 網膜症を除く網膜症, 黄斑症の既往・合併)に該当しないこと,

および本剤投与前の眼の状態を正確に把握しておくことを目的として実施する。

② 本剤投与開始後は定期的に, 少なくとも年 1 回の頻度で眼科検査を実施する。

③ 本剤による眼障害に対して以下のリスクを有する患者では, 年 1 回よりも頻回に(患者の状態に応じて, 例えば半年ごとなど)検査を実施する。

- ・本剤の累積投与量が 200 g を超えた患者
- ・高齢者
- ・肝機能障害または腎機能障害患者
- ・視力障害のある患者, SLE 網膜症患者, 投与後に眼科検査異常を発現した患者

V 本剤の添付文書に規定されている眼科検査

以下の 7 項目を必須としている。

1. 視力検査

網膜症およびそれ以外の眼障害による視機能の低下をとらえる目的で実施する。

2. 細隙灯顕微鏡検査

網膜症以外の眼障害による外眼部, 前眼部などの状態, 変化をとらえる目的で細隙灯顕微鏡検査を実施する。

3. 眼圧検査

本邦で行われた臨床試験, 海外市販後において眼圧変化に関わる副作用の報告はないが, 本剤の適応症の SLE, CLE では経口副腎皮質ステロイド剤が併用されている患者もいることから眼圧を測定する。

4. 眼底検査

本剤投与による網膜症, 黄斑症, 黄斑変性について,

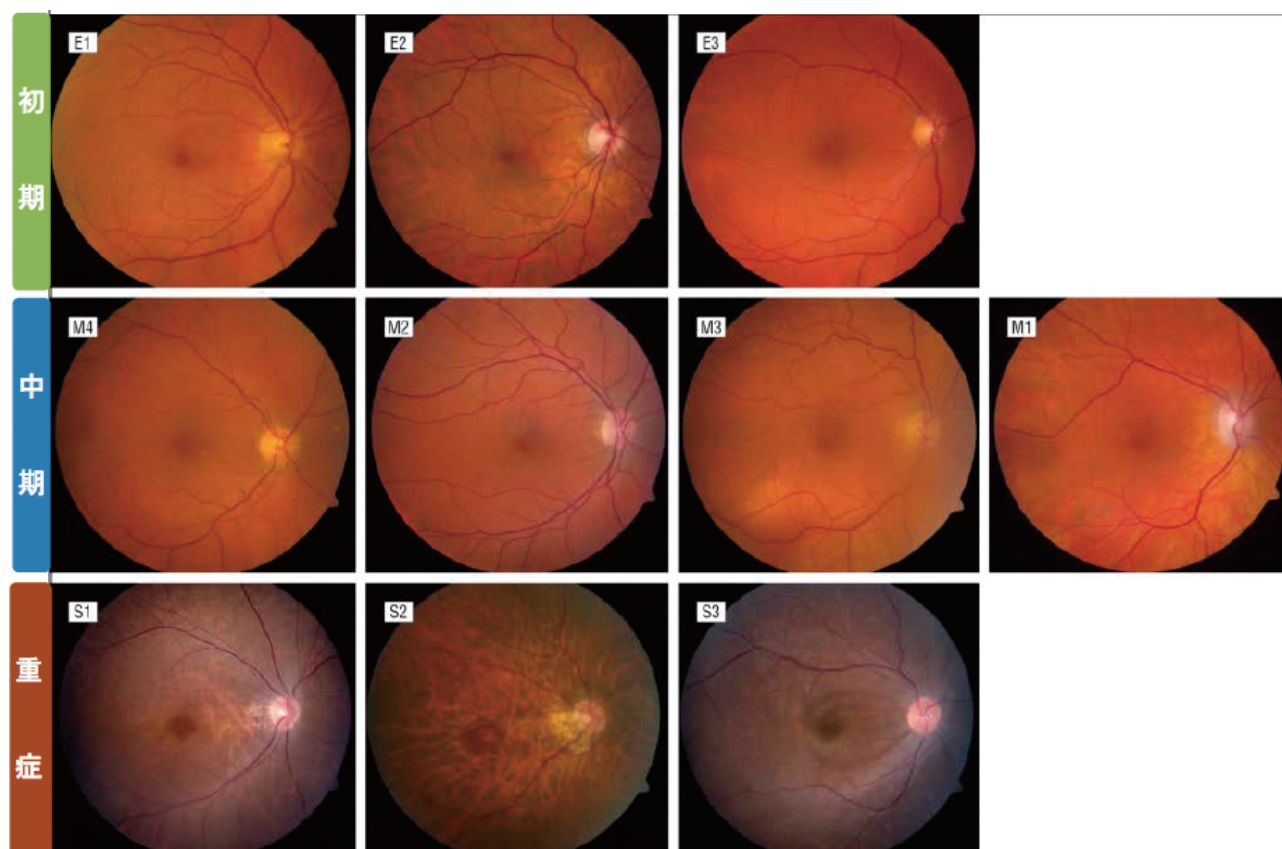


図 1 ヒドロキシクロロキン投与により網膜症を発症した種々の stage の患者における眼底写真。
E1～E3 は初期，M1～M4 は中期，S1～S3 は重症の患者である．初期および中期症例では眼底に異常が認められないが，重症例では bull's eye および網膜色素上皮の萎縮を認める．

(文献 13 から許可を得て転載のうえ改変)

眼底の状態，変化の詳細をとらえるため，眼底カメラ撮影を行うが，アジア系人種では黄斑より周辺にも病変部が出現することがあると報告されているので，広角眼底カメラ撮影を行うことも検討する．

5. SD-OCT

SD-OCT により，傍中心窩から黄斑辺縁領域にかけて網膜層における局所的な菲薄化をとらえることにより本剤による網膜障害の検出が可能である．この変化はタイムドメイン光干渉断層計などの古い機種では適切にとらえられないことに留意する．Ellipsoid zone (通称，inner segment-outer segment line) の欠損は傍中心窩障害の早期の所見である可能性がある．

6. 視野検査

網膜症による中心視野の状態および変化をとらえる目的で実施する．本剤投与による視野異常は，典型的には傍中心窩領域での輪状暗点として中心 10 度以内で観察されるが，アジア系人種では黄斑より周辺にも病変部が出現することがあると報告されているので，中心 30 度までの領域の検査も検討する．

7. 色覚検査

網膜症に関連する色覚異常をとらえる目的で実施する．石原式色覚検査表，Panel D-15，SPP2 色覚検査表など

による色覚検査を施行する¹²⁾．

Ⅵ その他の眼科検査

1. 多局所網膜電図

必要に応じて多局所網膜電図の実施を検討する．

多局所網膜電図では後極部の多数の部位から局所網膜電図を記録することができる．本剤使用による早期の網膜障害を網膜電図の低下部位として客観的に記録することが可能である．

2. 眼底自発蛍光

必要に応じて眼底自発蛍光の実施を検討する．

眼底自発蛍光画像の低蛍光あるいは過蛍光により，早期の網膜色素上皮障害を検出することが可能である．

Ⅶ 補 足

1. ヒドロキシクロロキン網膜症の具体的な検査所見

1) 傍中心窩に網膜障害を生じる典型的な場合

- A. 眼底写真(図 1)
- B. SD-OCT(図 2, 図 3)
- C. 視野検査(図 4)
- D. 多局所網膜電図(図 5)
- E. 眼底自発蛍光(図 6)

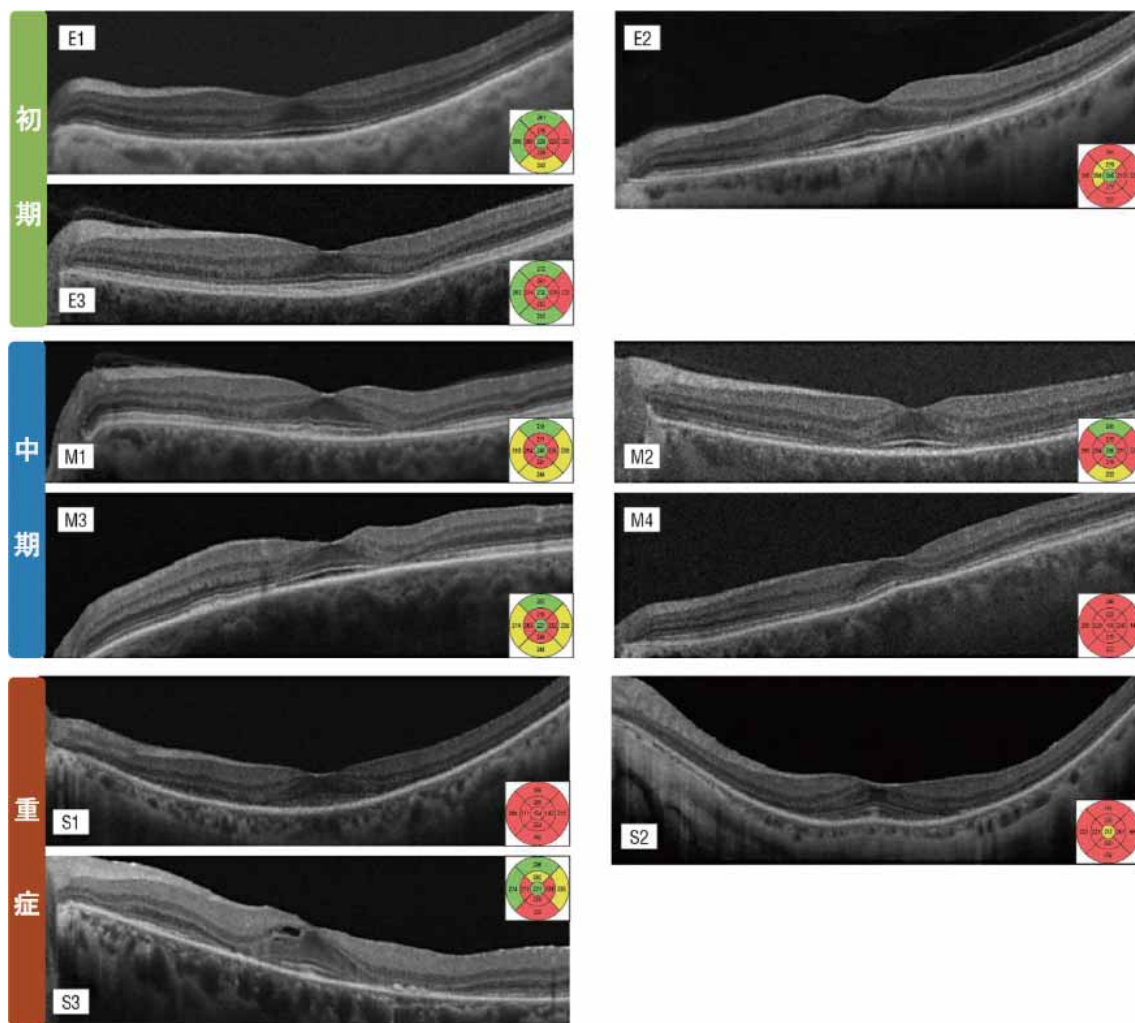


図 2 ヒドロキシクロロキン網膜症のスペクトルドメイン光干渉断層計 (SD-OCT) 所見。

右下のマップ表示は、各患者における網膜の厚みのマップ表示を示している。赤色の部位では網膜の厚みが有意に減少している。断層画像では、初期症例ではわずかな変化、中期症例では傍中心窩の ellipsoid zone (通称, inner segment-outer segment line) の欠損、重症例では明らかな視細胞層の菲薄化を認める。

(文献 13 から許可を得て転載のうえ改変)

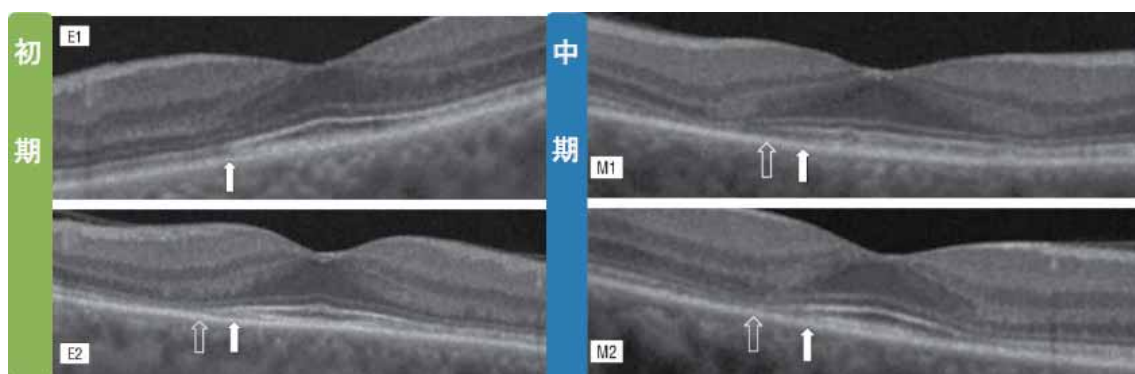


図 3 ヒドロキシクロロキン網膜症の SD-OCT 所見の中心部の拡大像。

初期症例(左図: E1, E2), 中期症例(右図: M1, M2)の拡大断層画像で、視細胞障害の初期徴候を示す。白抜き矢印は、ellipsoid zone (通称, inner segment-outer segment line) の末端を、白矢印は、interdigitation zone (通称, cone outer segment tip line) の先端を示している。どちらも不連続になっている。

(文献 13 から許可を得て転載のうえ改変)

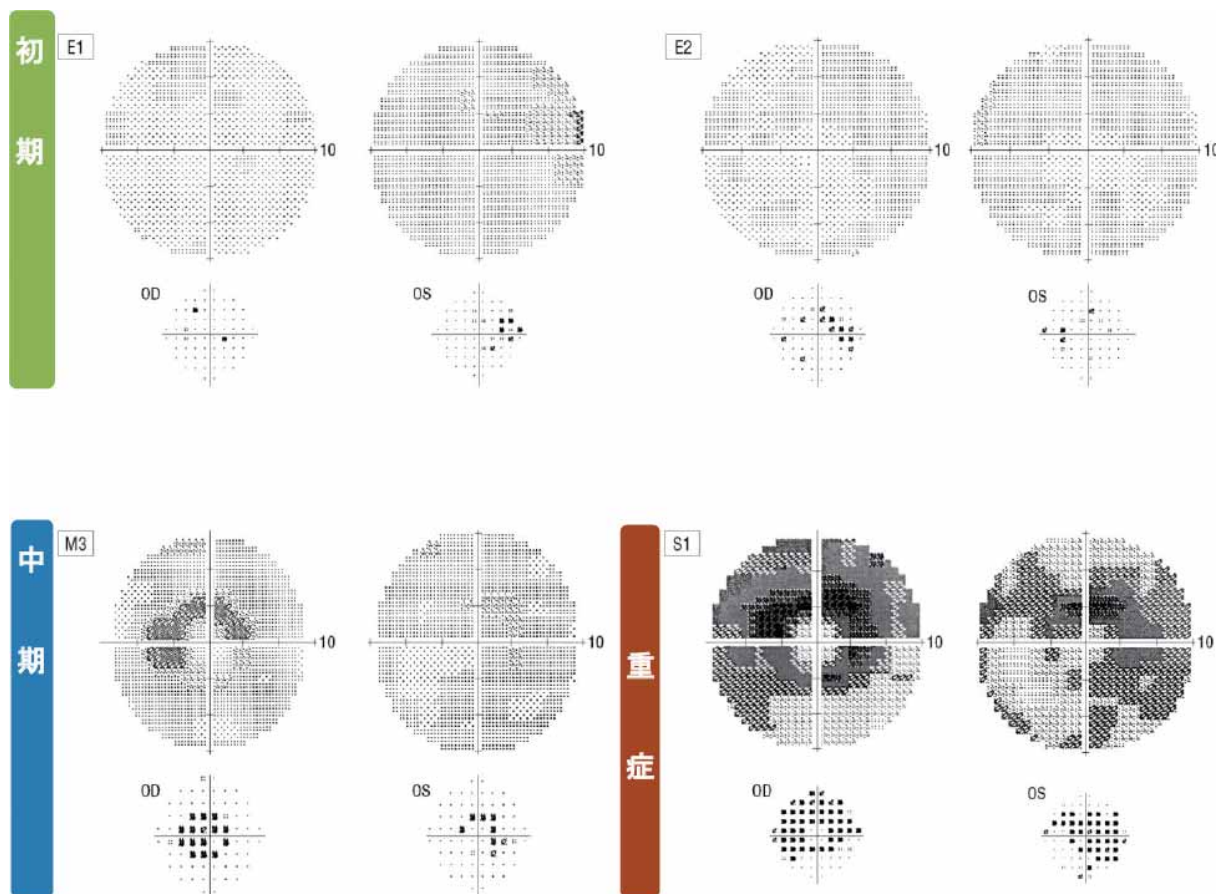


図 4 ヒドロキシクロロキン網膜症の視野検査の所見。

両眼の静的視野(Humphrey 中心 10-2)の結果が示されている。初期症例(E1, E2)では、パターン偏差プロットで数個の感度低下部位がみられる。中期症例(M3)では、bull's eye の部位に一致した感度低下が明らかである。重症例(S1)では、中心窩を避けた典型的な bull's eye を示している。

(文献 13 から許可を得て転載のうえ改変)

- 2) アジア人で多く認められた黄斑辺縁部に網膜障害を生じる場合(1)(図7)
- 3) アジア人で多く認められた黄斑辺縁部に網膜障害を生じる場合(2)(図8)
2. 添付文書記載内容(眼障害に関わる内容を中心に抜粋し留意点を示した)
- 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。

2) 禁忌・慎重投与

投与禁忌の患者

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。〕
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。〕

慎重投与の患者

- (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。〕
- (7) SLE 網膜症を有する患者
- (8) 眼障害のリスク因子を有する患者

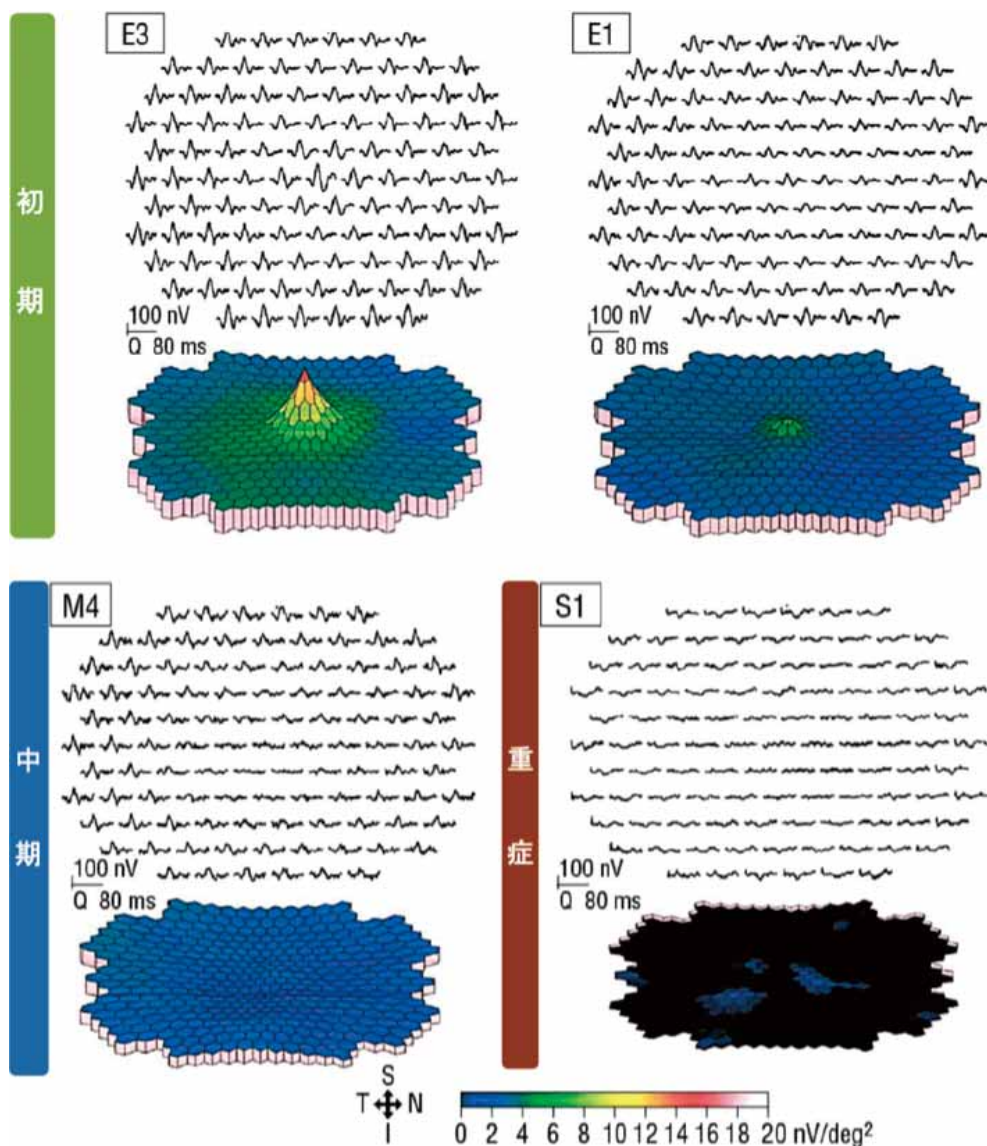


図 5 ヒドロキシクロロキン網膜症の多局所網膜電図所見。

右眼の多局所網膜電図の結果が示されている。Retinal view であり、向きは眼底写真に一致させている。初期症例 E3 は、ほぼ正常な大きさの応答を示している。しかし、耳側網膜の一部(画面の右部位)では軽度の低下がみられる。初期症例 E1 は、中心部分で多数の応答が低下していることが分かる。中期症例(M4)では、黄斑部を含むより広い部位で応答が重度に低下している。重症例(S1)は、後極部全体でほぼ平坦な応答を示している。

(文献 13 から許可を得て転載のうえ改変)

網膜症または黄斑症の患者は既往も含めて投与禁忌であるが、SLE 網膜症は本剤投与によって発現する網膜症(ヒドロキシクロロキン網膜症)とは発現機序や経過中の眼底所見などが異なるため鑑別が可能である。したがって、網膜症の中でも SLE 網膜症の既往・合併は、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のみ慎重に投与することが可能である。

3) 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。

- ・累積投与量が 200 g 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

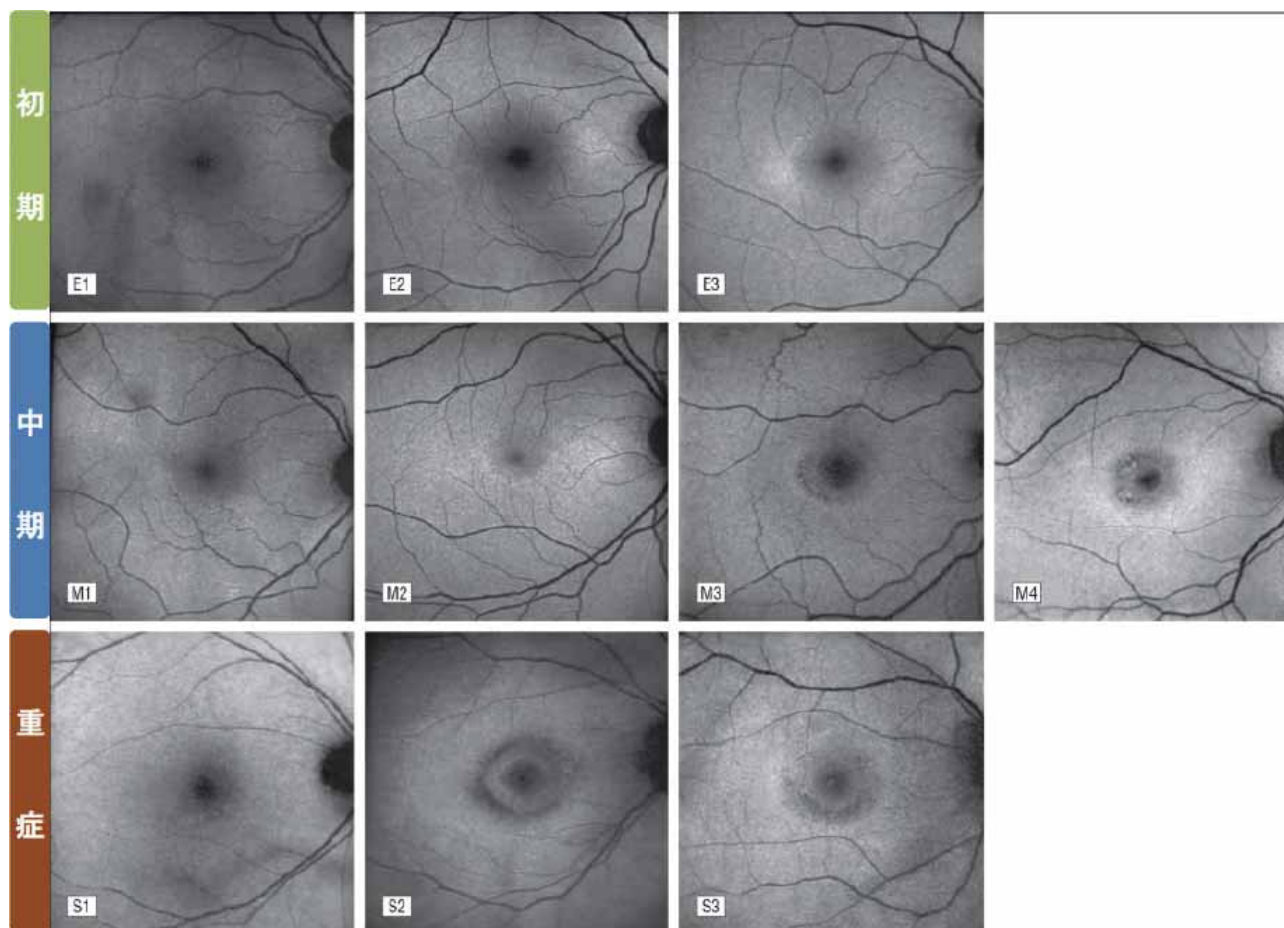


図 6 ヒドロキシクロロキン網膜症の眼底自発蛍光所見。

初期症例の E1～E3 のうち、症例 E3 のみが初期の bull's eye 所見を示しており、傍中心窩に軽度の過蛍光がみられる。中期または重症例では、リング状の過蛍光および網膜色素上皮の障害を表す傍中心窩のリング状低蛍光を示している。

(文献 13 から許可を得て転載のうえ改変)

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。

- (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。
- (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) 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))……網膜症、黄斑症、黄斑変性があらわれることがあるので、定期的に眼科検査を行い、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。

5) 用法及び用量、用法及び用量に関連する使用上の注意

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。

$$\text{女性患者の理想体重(kg)} = (\text{身長(cm)} - 100) \times 0.85$$

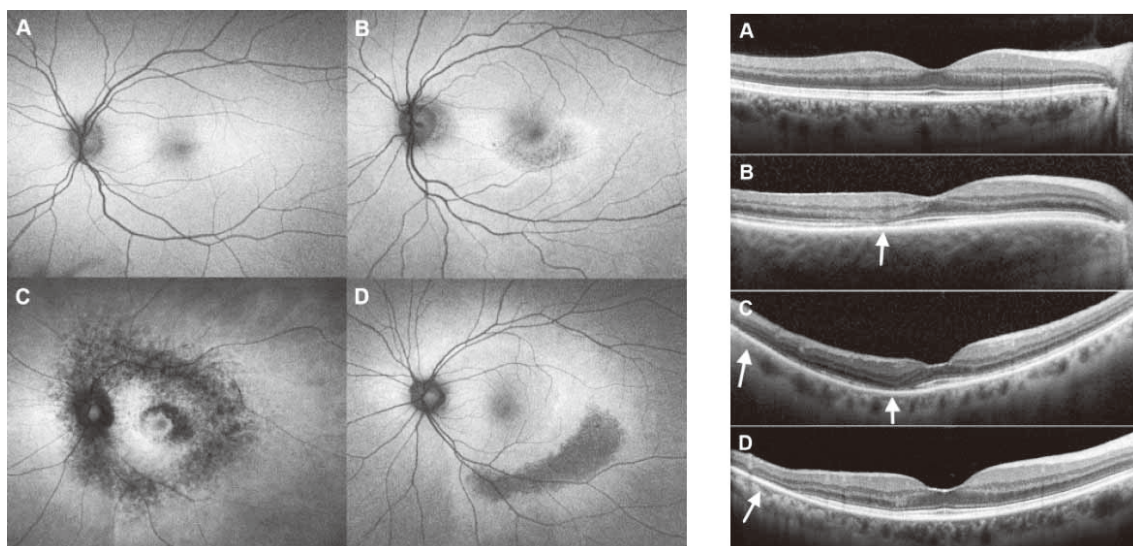


図 7 アジア人で比較的多く認められた、黄斑辺縁部に網膜障害を生じるヒドロキシクロロキン網膜症の例。
左図：広角眼底自発蛍光画像。正常(A)，傍中心窩パターン(B)，傍中心窩と黄斑辺縁の混合パターン(C)，
黄斑辺縁パターン(D)。

右図：正常な SD-OCT 画像(A)，傍中心窩に障害がみられたパターン(B)，傍中心窩と黄斑辺縁の混合パターン(C)，黄斑辺縁パターン(D)。矢印は網膜外層の障害部位を示す。

(文献 11 から許可を得て転載のうえ改変)

男性患者の理想体重(kg) = (身長(cm) - 100) × 0.9

1. 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。
2. 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。
3. 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。

〈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(上記参照)に基づき投与量を決定すること。
- (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 6.5 mg/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ま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。

本剤は，脂肪組織への分布が小さいことから，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，網膜障害などの副作用発現リスクが高まる可能性がある。したがって，実体重ではなく身長から算出

される理想体重で投与量を決定する必要がある。また，本剤による網膜障害を含む眼障害は，理想体重あたり 6.5 mg/kg を超えると発現リスクが高まることが知られているため，それを超えない形での理想体重ごとの投与量が規定されている。最近の欧米での報告では，痩せた患者での長期的な網膜障害のリスクをさらに低減するために実体重 1 kg あたり 5 mg 以下での投与が提言されている¹³⁾。欧米人と日本人での体格差などを考慮すると，本邦において現時点では，実体重が理想体重を大きく下回る患者で長期投与している場合に，投与量を 1 段階下げること(例えば，300 mg/日を 200 mg/日に下げるなど)を検討することを考慮する。

3. 本邦での臨床試験

活動性皮膚病変を有する CLE および SLE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験が実施された。活動性皮膚病変を有する日本人エリテマトーデス患者に対して，本剤 200～400 mg(理想体重において 6.5 mg/kg 未満)を 1 日 1 回最長 52 週間経口投与し，有効性および安全性を評価した。

有効性評価対象 96 名(SLE 54 名)の日本人エリテマトーデス患者での活動性皮膚病変について，本剤投与群での Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index(CLASI)活動性スコアは，投与後 16 週時点でベースラインから統計学的に有意に減少し(平均値 ± 標準偏差：-4.6 ± 6.4)，皮膚病変の改善が認められた。SLE 患者での全身症状および筋骨格系症状に対しても，代表的な倦怠感，筋関節の痛みにおいて有意な改善がみ

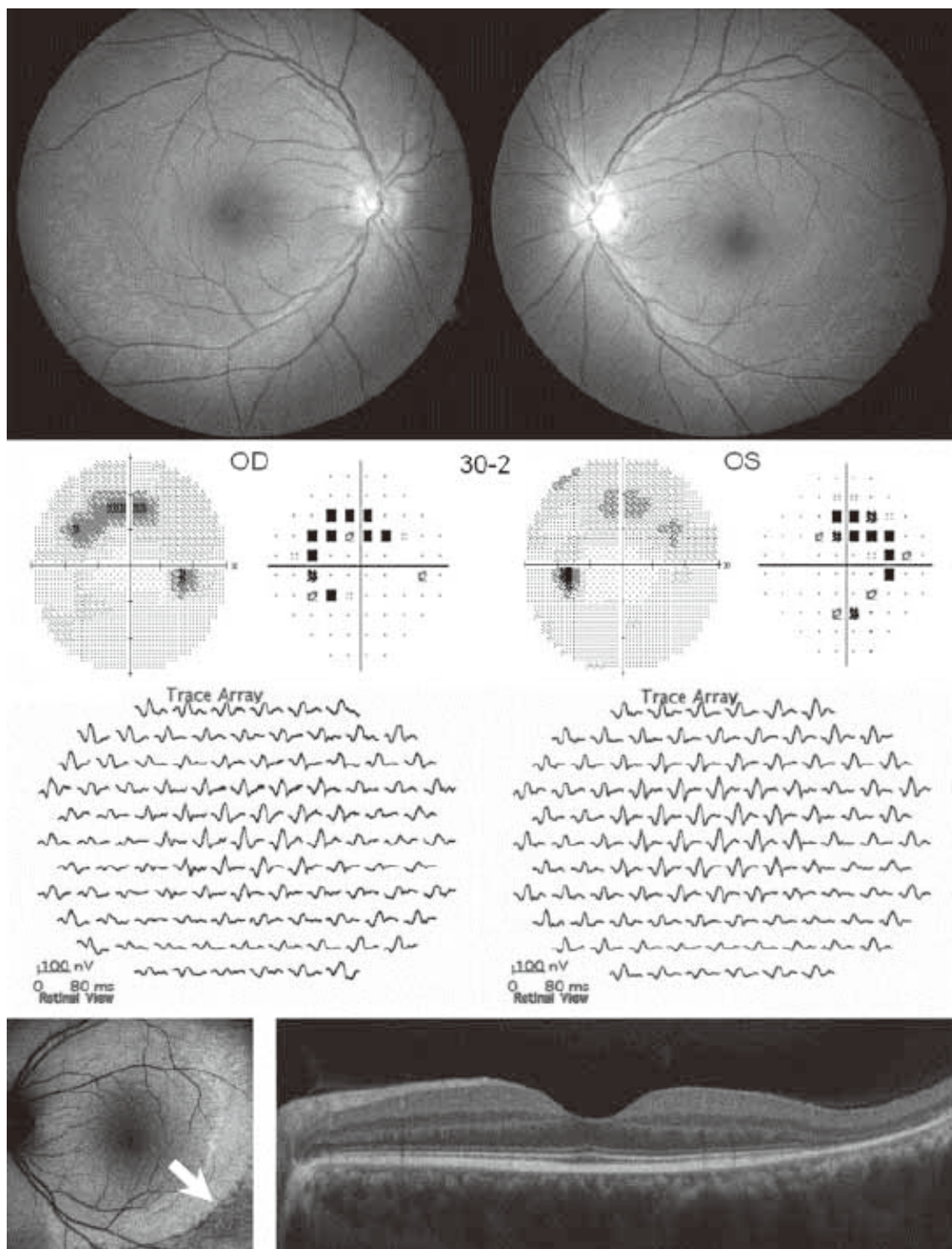


図 8 図 7 の症例 D の詳細な検査所見.

両眼の眼底写真の黄斑下方に、弓状の色調変化が示されている。静的視野検査(Humphrey 30-2)では、眼底の異常部位に一致して弓状の暗点が検出されている。多局所網膜電図では、中心から10~20度下方において重度な応答の低下が示されているが、中心付近の機能は残存している(retinal viewなので向きは眼底写真に一致)。左眼の眼底自発蛍光画像では、網膜色素上皮が萎縮している範囲(矢印で示した暗斑点)が右下部分にみられる。その内側には、やはり網膜色素上皮の機能異常を示す過蛍光リングが明瞭にみられる。この過蛍光リングは、SD-OCTにおいても、視細胞層の明らかな菲薄化として示されている。

(文献 11 から許可を得て転載のうえ改変)

られた。

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、中毒性皮疹および蜂巣炎各 3 例(3.0%)などであった。重篤な副作用は、蜂巣炎、肝機能異常、薬疹、Stevens-Johnson 症候群各 1 例(1.0%)であった。眼障害に関連する副作用は、眼乾燥、結膜炎、網脈絡膜萎縮、硝子体浮遊物各 1 例であり、いずれも軽度で本剤投与は継続された。試験期間中に網膜症、黄斑症の発現はなかった。

この手引きは、厚生労働省医薬食品局審査管理課長ならびに同局安全対策課長の二課長通知として公益財団法人日本眼科学会および日本網膜硝子体学会宛てに発せられた適正使用の周知に関わる通知(薬食審査発 0703 第 12 号)に応じたものであり、発行後も適宜、変更・追記されるものである。

文 献

- 1) **Hahn BH** : Systemic lupus erythematosus. In : Longo DL, et al (Eds) : Harrison's Principles of Internal Medicine (18th ed). McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 2724-2735, 2012.
- 2) **Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G** : Cutaneous lupus erythematosus : update of therapeutic options part I. J Am Acad Dermatol 65 : e179-193, 2011.
- 3) Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Arthritis Rheum 42 : 1785-1796, 1999.
- 4) **Mavrikakis I, Sfrikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos C, et al** : The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine : a reappraisal. Ophthalmology 110 : 1321-1326, 2003.
- 5) **Wolfe F, Marmor MF** : Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken) 62 : 775-784, 2010.
- 6) **Melles RB, Marmor MF** : The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. JAMA Ophthalmol 132 : 1453-1460, 2014.
- 7) **Lee DH, Melles RB, Joe SG, Lee JY, Kim JG, Lee CK, et al** : Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients. Ophthalmology 122 : 1252-1256, 2015.
- 8) **Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF ; American Academy of Ophthalmology** : Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. Ophthalmology 118 : 415-422, 2011.
- 9) **Browning DJ** : Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy. Springer, New York, 2014.
- 10) **Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF ; American Academy of Ophthalmology** : Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision). Ophthalmology 2016 ; doi : 10.1016/j.ophtha.2016.01.058.
- 11) **Melles RB, Marmor MF** : Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. Ophthalmology 122 : 110-116, 2015.
- 12) **Yam JCS, Kwok AKH** : Ocular toxicity of hydroxychloroquine. Hong Kong Med J 12 : 294-304, 2006.
- 13) **Marmor MF** : Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. Arch Ophthalmol 130 : 461-469, 2012.