

保険薬局における関節リウマチ患者の処方せん解析に基づく

抗リウマチ薬の個別療法推進に関する研究

亀山 俊

東京薬科大学博士論文

(2017 年度)

目次

	頁
要旨	1
略語一覧	5
諸言	6
第一章 抗リウマチ薬イグラチモドの副作用発現に関わる患者因子の検討	
第一節 目的	8
第二節 方法	8
第三節 結果	9
第四節 考察	15
第二章 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート服用時の葉酸製剤処方の実態調査	
第一節 目的	18
第二節 方法	18
第三節 結果	20
第四節 考察	26
総括	29
謝辞	32
引用文献	33
研究結果の掲載誌	36

保険薬局における関節リウマチ患者の処方せん解析に基づく

抗リウマチ薬の個別療法推進に関する研究

研究分野 薬物治療学

紹介教授 平野 俊彦

学位申請者 亀山 俊

関節リウマチ（RA）の治療は、ここ 10 数年、生物学的製剤の登場により多くの患者が寛解状態を得ることができるまでに治療効果を飛躍的に向上させた。薬物治療の歴史をみると、100 年前のアスピリンに始まり、非ステロイド性抗炎症薬、金製剤、あるいは副腎皮質ステロイド薬を主とした、痛みを和らげる治療の時代が長く続き、患者は発症とともに関節の変形が進行して運動機能を喪失し続けてきた。1999 年にメトトレキサートの内服薬であるリウマトレックス[®]が登場し、さらにここ 10 数年では生物学的製剤や JAK 阻害薬が開発されるに至り、疼痛緩和が中心であった治療は関節破壊の進行を抑制する「寛解」を目標とした治療にシフトしてきている。

このように最近の RA 患者に使用される薬物は作用の強いハイリスク薬が選択されるが、そのほとんどが外来診療で行われており、医療従事者の RA 患者への関わりは、病院での検査と診察時、保険薬局での処方鑑査、および服薬指導時が全てと言っても過言ではない。また、RA 患者が薬剤師に疑問や不安を相談する機会も、保険薬局がほとんどであると考えられる。日本リウマチ友の会が発行している『リウマチ白書 リウマチ患者の実態 2015 〈総合編〉』における調査でも、64.1%の患者が薬の副作用や合併症に不安があると回答している。世界一の高齢社会となり、体格も小さく肝機能・腎機能が低下している患者が多いわが国では、副作用管理について、保険薬局でも個々の患者に合った処方鑑査から服薬指導、投薬した後の副作用発現のチェックなどに積極的に関わり、患者が治療薬を安全に服用できる体制を整えることが必要である。

このような観点から本研究では、保険薬局で応需する代表的な RA 患者の処方について、まず第一章で「抗リウマチ薬イグランチモドの副作用発現に関わる患者因子の検討」を、また第二章で「関節リウマチ治療におけるメトトレキサート服用時の葉酸製剤処方の実態調査」を行い、もって RA の薬物治療が個別に有効かつ安全に行われるための指標を得ることを目的とした。

第一章で対象薬としたイグランチモドは、国内で開発され 2012 年 9 月に発売された新規抗リウマチ薬である。B 細胞の抗体産生や免疫細胞からのサイトカイン産生を抑制し、抗 RA 効果を示す。しかし開発時の第 3 相試験では、70 歳以上の患者に対するメトトレキサートとの併用データが得られておらず、また 2013 年 5 月にはワルファリンとの相互作用が否定できない肺出血による死亡例が報告されて安全性情報が出されるなど、イグランチモドにはまだ多くの副作用関連因子が隠されていると考えた。望星薬局の処方動向調査でも、イグランチモドはメトトレキサートをはじめ様々な薬物と併用されるが、イグランチモド服用

中有害事象が発現し服薬を断念せざるを得ないケースも散見された。本章では、これら有害事象発現の背景因子を探索し、それらを基にした個別療法の推進について考察した。

さらに第二章では、RA 治療のアンカードラッグであるメトトレキサートの肝機能障害、消化器系障害などの副作用発現防止に用いられる葉酸製剤の処方の実態について、調査を行った。関節リウマチ治療における MTX 診療ガイドライン 2011 には、「葉酸製剤の併用投与は MTX 8 mg/ 週を超えて投与する際や副作用リスクが高い高齢者などには葉酸製剤 5mg/ 週以下を、MTX 最終投与後 24 ～48 時間後に投与する」と明記されている。しかしながら、医療機関や処方医によって処方は千差万別で、ガイドラインに則って 5 mg/週の葉酸製剤が処方される一方、10 mg/週の処方や葉酸の連日投与を指示する処方もある。これらについて疑義照会を行っても、主治医からは処方通りに調剤を指示されるだけであり、保険薬局の薬剤師はメトトレキサートの効果が十分に得られているかどうか判断に迷いながら調剤をせざるを得ず、疑問が放置されているのが現状である。

本研究では、以上 2 項目について保険薬局の RA 処方せんに関する調査研究を行い、RA 患者の服薬アドヒアランスを確保しつつ有効かつ安全な薬物療法を実施するために、薬効や副作用に関連した患者の背景や臨床的諸因子に基づく個別医療の推進と、薬剤師の服薬説明および処方鑑査の向上を目指して検討を行った。

第一章 抗リウマチ薬イグランチモドの副作用発現に関わる患者因子の検討

イグランチモドは、作用の強い抗リウマチ薬等と併用されており、患者が安全に服用できる情報を集積する必要がある。本章では、イグランチモドの副作用発現に関連する患者因子を解析する目的で、110 例の RA 患者を対象に薬剤服用歴から年齢、性別、体重、イグランチモド投与量、併用薬の有無およびその投与量、併用薬剤数などの諸因子を精査した (Table 1)。これら諸因子によって患者を 2 群に分け、イグランチモドの副作用発現率の群間差を検討した。全 110 例の 29.1% にイグランチモドの副作用が発現した。メトトレキサート併用群 (56 例) と未使用

Table 1 患者背景および薬剤投与状況

	全体	70 歳以上	70 歳未満	
症例	110	28	82	P 値
性別 (男/女)	23/87	7/21	16/66	0.538
体重 (kg) mean±SD	53.7±8.3	52.4±8.1	54.1±8.3	0.209
イグランチモド投与量 (mg/日) mean±SD	40.7±12.2	39.3±12.6	41.2±12.0	0.248
イグランチモド投与期間 (日) (投与中止も含めた全患者対象) (中央値)	181	84	216	0.006
イグランチモド投与期間 (日) (継続投与患者のみ対象) (中央値)	326	187	328	0.322
NSAIDs 併用例	61 (55.5%)	17 (60.7%)	44 (53.7%)	0.517
プレドニゾロン併用例	61 (55.5%)	17 (60.7%)	44 (53.7%)	0.517
プレドニゾロン投与量 (mg/日) mean±SD	5.3±2.4	6.0±2.9	5.0±2.2	0.114
メトトレキサート併用例	56 (50.9%)	6 (21.4%)	50 (61.0%)	0.0003
メトトレキサート投与量 (mg/週) mean±SD	9.3±3.3	7.7±2.3	9.5±3.4	0.066
メトトレキサート併用時の副作用 (あり/なし)	14/42	2/4	12/38	0.617
ブシラミン投与例	7 (6.4%)	4 (14.3%)	3 (3.7%)	0.047
ブシラミン投与量 (mg/日) mean±SD	200±57.7	175±50	233.3±57.7	0.1171
サラゾスルファピリジン投与例	21 (19.1%)	12 (42.9%)	9 (11.0%)	0.0002
サラゾスルファピリジン投与量 (mg/日)	1000	1000	1000	-
併用薬剤数 (中央値)	5	6.5	4	0.002

群 (54 例) 間に、イグラチモドの副作用発現率の有意差はなかった。しかし 70 歳以上の群では 70 歳未満の群に比べイグラチモドの副作用発現までの日数が有意に短かった ($P=0.03$) (Fig. 1)。イグラチモドの副作用発現の患者因子として年齢は重要であり、高齢者には薬物動態等の加齢変化に十分注視して用いる必要があると考えられた。

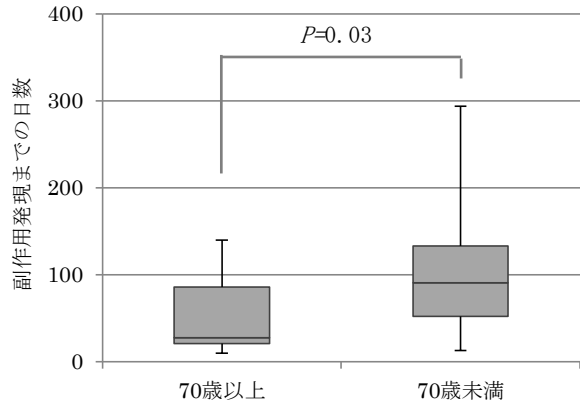


Fig. 1 患者年齢と副作用発現までの日数 : Mann-Whitney の u 検定

第二章 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート服用時の葉酸製剤処方の実態調査

RA の薬物療法は、メトトレキサートをアンカードラッグとして様々な疾患修飾性抗リウマチ薬を併せて行われる。メトトレキサートの副作用対策として葉酸製剤が用いられ、「関節リウマチ治療におけるMTX診療ガイドライン 2011」の葉酸投与法の項で、副作用リスクが高い患者にメトトレキサートを投与する際は、週 5mg 以内の葉酸の併用が強く勧められている。一方、実臨床の場では葉酸製剤 5mg/週を超える処方を応需することもあり、過量の葉酸がメトトレキサートの薬効を減弱させる恐れもあるため、薬局薬剤師の立場からは疑義照会すべきかどうか判断に迷うことが多い。本章では、まず当薬局で主に応需している 4 医療機関の RA 患者の薬剤服用歴から、医療機関、性別、年齢、メトトレキサート投与量別に葉酸摂取量を調査し、その各因子と葉酸摂取量との関連を明らかにすることを目的として検討を行った。次にメトトレキサートの効果および副作用発現と葉酸摂取量との関連についても検討した。メトトレキサートと葉酸製剤を処方された患者 502 名を、葉酸摂取量 5 mg/週前後で群分けし、医療機関別、性別、年齢別、およびメトトレキサート投与量の各因子との関係を薬歴から後方視的に調査検討したところ、5 mg/週を超えた葉酸製剤が投与される頻度は、4 病院間で有意な違いが認められた ($P < 0.001$) (Fig. 2)。また、メトトレキサートの効果および副作用発現については、検査結果を提示した 145 名を対象に調査した。葉酸製剤 5 mg/週以下の群と 5 mg/週を超えた群の 2 群間で、メトトレキサートの効果を示す血清 CRP 値、ESR 値、血清 MMP3 値、および副作用を示す肝機能検査値に有意な差は認められなかった。しかしながら、メトトレキサートの投与量が 8 mg/週以

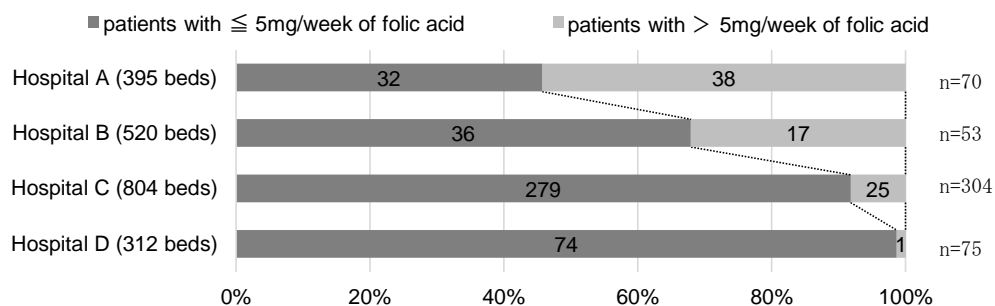


Fig. 2 医療機関ごとの葉酸製剤処方状況

下の患者群では、血清 ALT 値の異常値を示す患者の割合は、葉酸製剤投与量が 5 mg/週を超える患者の方が 5mg/週以下の患者より有意に高かった ($P = 0.029$) (Table 2)。

メトトレキサートの副作用対策としての葉酸製剤処方量には、各医療機関の治療方針が大きく関わっているものと考えられた。一方、メトトレキサートの効果および副作用発現は、葉酸摂取量 5 mg/週前後の群間で有意差がないため、葉酸製剤の投与量がメトトレキサートの効果または副作用発現に絶対的な条件として関わっていないことを明らかとした。このことから、葉酸製剤処方鑑査の際には臨床検査結果や処方医からの説明などを確認したうえで、多くは使用に問題が無いことを大局的に判断していくことが肝要と思われた。

総括 本論文では、イグラチモドの副作用発現に年齢が大きな因子として関わっていることを明示し、70歳を超えた高齢者への処方鑑査、服薬指導、投与後のモニタリングは特に注意して実施すべきことをあらためて示した。一方、メトトレキサートで治療中の患者に対する、ガイドラインに則らない葉酸の投与に関しては、本研究で調査した検査項目で判断する限り、メトトレキサートの治療効果や副作用に重大な影響を及ぼしていないことが明らかとなった。

薬物治療の本質は、患者の治療、安全、安心を医療従事者がチームで担って提供していくことである。薬剤師はその一翼を担い、患者の臨床症状や処方医の処方意図などを考慮しつつ、処方せん解析から明らかになった知見を服薬指導等に活かしていくことが重要と考える。

【研究結果の掲載誌】

1. 日本薬剤師会雑誌 68:1863-1867;2016
2. Drug Research 67(12):705-709; 2017. DOI: 10.1055/s-0043-117498

Table 2 Comparison for the basic profiles and clinical outcome between the RA patients under methotrexate therapy treated with the higher (>5mg/week) and the lower (≤5mg/week) doses of folic acid.

Profiles	methotrexate > 8mg/week patients		methotrexate ≤ 8mg/week patients		methotrexate > 8mg/week patients		methotrexate ≤ 8mg/week patients		Total patients	
	Folic acid > 5mg/week	P value	Folic acid ≤ 5mg/week	P value	Folic acid > 5mg/week	P value	Folic acid ≤ 5mg/week	P value	Folic acid > 5mg/week	P value
Male/Female	2/16	0.300	10/38	0.300	2/18	0.434	5/33	0.434	19/88	0.353
Age (mean ± SD)	54.0 ± 13.1	0.208	57.0 ± 12.1	0.208	67.3 ± 10.0	0.092	60.7 ± 13.2	0.092	60.4 ± 12.7	0.440
Duration of folic acid treatment median (range) days	714 (84-2522)	0.526	665 (65-2538)	0.526	717.5 (91-2520)	0.928	717.5 (84-2527)	0.928	847 (21-2538)	0.645
MTX dosage median (range) mg	11 (10-16)	0.356	10 (10-17.5)	0.356	6 (4-8)	0.073	8 (4-16)	0.073	8 (4-17.5)	0.860
Patient ratio showing abnormal/normal CRP levels	2/13	0.256	12/31	0.256	4/11	0.565	6/24	0.565	31/67	0.219
Patient ratio showing abnormal/normal ESR values	4/3	0.264	7/14	0.264	5/6	0.367	9/9	0.367	23/24	0.939
Patient ratio showing abnormal/normal MMP3 levels	4/4	0.782	12/15	0.782	5/6	0.966	9/10	0.966	29/36	0.832
Patient ratio showing abnormal/normal AST levels	1/12	0.67	5/37	0.67	3/12	0.153	4/24	0.153	9/87	0.182
Patient ratio showing abnormal/normal ALT levels	0/13	0.324	2/40	0.324	3/12	0.029 *	3/25	0.029 *	4/93	0.455

The abnormal laboratory data means: CRP concentrations > 0.3 mg/dL, ESR values > 7 mm/h for male and > 16 mm/h for female, AST concentrations > 34 IU/L, ALT concentrations > 46 IU/L, MMP3 concentrations > 12.1 ng/mL for male and > 60 ng/mL for female.

略語一覧

AST : aspartate aminotransferase

ALT : alanine aminotransferase

CRP : C-reactive protein

DMARDs : disease modifying anti-rheumatic drugs 疾患修飾性抗リウマチ薬

ESR : erythrocyte sedimentation rate 赤血球沈降速度

IL : interleukin

MCP-1 : monocyte chemotactic protein-1

MMP3 : matrix metalloproteinase-3

MTX : methotrexate メトトレキサート

NF κ B : nuclear factor-kappa B 核内因子 κ B

NSAIDs : non-steroidal anti-inflammatory drugs 非ステロイド性抗炎症薬

QOL : quality of life

RA : rheumatoid arthritis 関節リウマチ

RF : rheumatoid factor リウマチ因子

TNF : tumor necrosis factor 腫瘍壊死因子

諸言

関節リウマチ（rheumatoid arthritis: RA）は関節炎を主徴とする慢性炎症性疾患であり、関節炎の遷延により関節が破壊され重篤な機能障害を呈し、患者は著しい QOL の低下をきたす。RA が進行すると、肺などの臓器病変やアミロイドーシスの出現と進行、および感染症や心血管病変の合併などにより生命予後も悪化する¹⁾。

RA の治療は、ここ 10 数年、生物学的製剤の登場により多くの患者が寛解状態を得ることができるまでに飛躍的に向上し、注目を集めている。日本人の RA 有病率は約 0.5% で、現在本邦では 70 万人以上の患者が存在する。世界全体の RA 患者数は、2000 万人以上と言われている。薬物治療の歴史をみると、100 年前のアスピリンに始まり、非ステロイド性抗炎症薬、金製剤、あるいは副腎皮質ステロイド製剤を主とした、痛みを和らげる治療の時代が長く続き、患者は発症とともに関節の変形が進行して運動機能を喪失し続けてきた。1999 年にメトトレキサートの内服薬であるリウマトレックス[®]が登場し、さらにここ 10 数年では生物学的製剤や JAK 阻害薬が開発されるに至り、疼痛緩和が中心であった治療は関節破壊の進行を抑制する「寛解」を目標とする治療にシフトしてきている。

このように最近の RA 患者に使用される薬物は、比較的作用の強いハイリスク薬が選択されるが、そのほとんどが外来診療で行われており、医療従事者の RA 患者への関わりは、病院での検査と診察時、保険薬局での処方鑑査、および服薬指導時が全てと言っても過言ではない。また、RA 患者が薬剤師に疑問や不安を相談する機会も、保険薬局がほとんどであると考えられる。日本リウマチ友の会が発行している『リウマチ白書 リウマチ患者の実態 2015（総合編）』における調査でも、64.1% の患者が薬の副作用や合併症に不安があると回答している。世界一の高齢社会となり、体格も小さく肝機能・腎機能が低下している患者が多いわが国では、治療薬の薬効や副作用の管理について、保険薬局が個々の患者に合った処方鑑査から服薬指導、投薬した後の副作用発現のチェックなどに積極的に関わり、患者が治療薬を安全に服用できる体制を整えることが必要である。

このような観点から本研究では、保険薬局で応需する RA 患者の代表的な処方について、まず第一章で「抗リウマチ薬イグラチモドの副作用発現に関わる患者因子の検討」を、また第二章で「関節リウマチ治療におけるメトトレキサート服用時の葉酸製剤処方の実態調査」を行い、もって RA の薬物治療が個別に有効かつ安全に行われるための指標を得ることを目的とした。

第一章で対象薬としたイグラチモドは、国内で開発され 2012 年 9 月に発売された新規抗リウマチ薬である。イグラチモドは、単球、マクロファージ、あるいは滑

膜細胞からの TNF α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、MCP-1 等の炎症性サイトカインの産生や、B 細胞による IgG や IgM 等の免疫グロブリンの産生を抑制する。このサイトカイン産生抑制効果が mRNA への転写前に認められていることから、イグマチモドが転写因子 NF κ B の活性化と核内移行を阻害することも示唆されている。しかし開発時の第 3 相試験では、70 歳以上の患者に対するメトトレキサートとの併用データが得られておらず、また 2013 年 5 月にはワルファリンとの相互作用が否定できない肺出血による死亡例が報告されて安全性情報が出されるなど、イグマチモドにはまだ多くの副作用関連因子が隠されているものと考えられた。望星薬局の処方動向調査でも、イグマチモドはメトトレキサートをはじめ様々な薬物と併用されているが、イグマチモド服用中有害事象が発現し服薬を断念せざるを得ないケースが散見された。本章では、これらの有害事象発現の背景にある因子を探索し、それらを基にした個別療法の推進について考察した。

さらに第二章では、RA 治療のアンカードラッグであるメトトレキサートの肝機能障害や消化器系障害などの副作用の発現防止に用いられる、葉酸製剤の処方の実態について調査を行った。関節リウマチ治療における MTX 診療ガイドライン 2011 には、「葉酸製剤の併用投与はメトトレキサート 8 mg/ 週を超えて投与する際や副作用リスクが高い高齢者などには葉酸製剤 5mg/ 週以下を、メトトレキサート 最終投与後 24 ~48 時間後に投与する」と明記されている。しかしながら、医療機関や処方医によって処方は千差万別で、一般的にはガイドラインに則って 5 mg/週 の葉酸製剤が処方される一方、10 mg/週 の処方や葉酸の連日投与を指示する処方もある。これらについて疑義照会を行っても、主治医からは処方通りに調剤を指示されるだけであり、保険薬局の薬剤師はメトトレキサートの効果が十分に得られているかどうか判断に迷いながら調剤をせざるを得ず、疑問が放置されているのが現状である。

本研究では、以上 2 項目について保険薬局の RA 処方せんに関する調査研究を行い、RA 患者の服薬アドヒアランスを確保しつつ有効かつ安全な薬物療法を実施するために、薬効や副作用に関連した患者の背景や臨床的諸因子に基づく個別医療の推進と、薬剤師の服薬説明および処方鑑査の向上を目指して検討を行った。

第一章

抗リウマチ薬イグランチモドの副作用発現に関わる患者因子の検討

第一節 目的

近年 RA の治療は、メトトレキサートをアンカードラッグとした疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARDs) や生物学的製剤による治療が積極的に行われてきている。イグランチモドは、2012 年 9 月にわが国で登場した新規低分子の DMARD である。イグランチモドは、発売前の第 3 相試験においてプラセボに対する優越性とサラゾスルファピリジンに対する非劣性が検証された。イグランチモドはまた、メトトレキサートの効果不十分例を対象に併用を行った治験で、日本で承認されている経口 DMARDs の中で初めてメトトレキサートへの上乗せ効果が認められた薬物でもある²⁾。しかし 2013 年 5 月に、ワルファリンとの相互作用が否定できない肺出血による死亡例が報告され安全性速報³⁾が出されるなど、その投与にあたっては十分な注意が必要とされている薬物である。

望星薬局では、RA 患者への服薬指導はリウマチ担当薬剤師 4 名 (内 2 名は日本リウマチ財団登録薬剤師) を中心に実施している。イグランチモドの服薬指導に関してもこれらの薬剤師を中心に行っているが、イグランチモドは、メトトレキサートをはじめ作用の強い DMARDs と併用される薬物となりつつある。このような中でイグランチモドの副作用発現の傾向について調査し、患者が治療薬を安全に服用できる情報を整理することは必要と考える。そこで本章では、当薬局を利用している患者で、イグランチモドを新規に服薬開始した RA 患者において把握できた有害事象について解析し、性別、年齢、平均体重、併用薬剤数、DMARDs や非ステロイド性抗炎症薬 (以下、NSAIDs) 併用の有無、プレドニゾロン投与量、70 歳前後での患者群におけるメトトレキサート併用の有無などの諸因子とイグランチモドの副作用発現との関連を明らかにすることを目的とした。イグランチモドの副作用が発現しやすい患者の傾向や特徴が明らかとなれば、その情報に基づく個別治療が可能となり、イグランチモドによる RA 治療の効果と安全性の向上に結びつくと思われる。

第二節 方法

2-1 対象

当薬局でイグランチモドを初めて処方せん調剤した 2012 年 12 月から、2015 年 3 月までの間に、イグランチモドを新規に服薬開始した全症例 109 例、および他薬局で

新規に服薬開始した 1 例の計 110 例を対象とし、2015 年 4 月時点で以下に述べる検討を行った。

Table 1 に対象患者の背景を示した。イグラチモドの第 3 相試験において、70 歳以上の患者ではメトトレキサートの併用例が検証されていないこと⁴⁾から、本研究は患者を 70 歳以上と 70 歳未満の 2 群に分けて、以下方法に述べる各項目を比較検討した。なお患者の性別は、男性 23 例、女性 87 例で、年齢の中央値（範囲）は 58 歳（21～90 歳）であった。

2-2 方法

本観察研究計画は、株式会社望星薬局倫理委員会で承認された（承認番号 150601）。イグラチモドの副作用は、イグラチモド投与後中止または減量となった患者からその理由を聞き取った他、投薬窓口で体調変化を確認した。これら有害事象をイグラチモドの添付文書に記載されている副作用表記と参照して、イグラチモドの副作用と判断し、初めて有害事象を聞き取った時点を「副作用発現日」とした。対象患者の薬剤服用歴から、イグラチモドの投与量、イグラチモド服用期間中の副作用発現状況、イグラチモドの投与継続率、併用薬（NSAIDs、プレドニゾロン、メトトレキサート、ブシラミン、あるいはサラゾスルファピリジン）の有無、およびこれら併用薬の投与量と併用薬剤数を、各々調査した。対象患者は、70 歳以上（28 例）と 70 歳未満（82 例）の 2 群に分け、以上の項目について後ろ向きに、各調査項目を群間比較した。なおイグラチモドの投与期間は、投与開始から薬剤服用歴で処方削除となるまでの期間とした。

2-3 統計解析

2 群間の平均値の差は Student の t 検定により、また中央値と範囲の差は Mann-Whitney の u 検定を用いて解析した。2 群間における特定の調査項目の偏りは、 χ^2 検定および Fisher の直接検定を用いて検討した。 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

第三節 結果

3-1 対象患者への薬剤投与状況

Table 1 に示す様に、70 歳以上の患者と 70 歳未満の患者の 2 群間で比較すると、イグラチモドの一日投与量は各々 39.3 mg/日と 41.2mg/日で有意な差はなかった。これら 2 群における併用薬の使用頻度について、NSAIDs は各々 60.7%と 53.7%、プレドニゾロンは各々 60.7%と 53.7%であり、いずれも群間に有意な差はなかつ

Table 1. 患者背景および薬剤投与状況

症例	全体 110	70歳以上 28	70歳未満 82	P値
性別 (男/女)	23/87	7/21	16/66	0.538
体重(kg) mean±SD	53.7±8.3	52.4±8.1	54.1±8.3	0.209
イグラチモド投与量(mg/日) mean±SD	40.7±12.2	39.3±12.6	41.2±12.0	0.248
イグラチモド投与期間 (日) (投与中止も含めた全患者対象) (中央値)	181	84	216	0.006
イグラチモド投与期間 (日) (継続投与患者のみ対象) (中央値)	326	187	328	0.322
NSAIDs 併用例	61 (55.5%)	17 (60.7%)	44 (53.7%)	0.517
プレドニゾン併用例	61 (55.5%)	17 (60.7%)	44 (53.7%)	0.517
プレドニゾン投与量(mg/日) mean±SD	5.3±2.4	6.0±2.9	5.0±2.2	0.114
メトトレキサート併用例	56 (50.9%)	6 (21.4%)	50 (61.0%)	0.0003
メトトレキサート投与量(mg/週) mean±SD	9.3±3.3	7.7±2.3	9.5±3.4	0.066
メトトレキサート併用時の副作用 (あり/なし)	14/42	2/4	12/38	0.617
ブシラミン投与例	7 (6.4%)	4 (14.3%)	3 (3.7%)	0.047
ブシラミン投与量(mg/日) mean±SD	200±57.7	175±50	233.3±57.7	0.1171
サラゾスルファピリジン投与例	21 (19.1%)	12 (42.9%)	9 (11.0%)	0.0002
サラゾスルファピリジン投与量 (mg/日)	1000	1000	1000	-
併用薬剤数 (中央値)	5	6.5	4	0.002

た。メトトレキサート併用率は、70歳以上の患者群の21.4%に比べ70歳未満の患者群は61.0%と有意に高く ($P=0.0003$)、一方ブシラミン併用例は各々14.3%と3.7%、サラゾスルファピリジン併用例は各々42.9%と11.0%と、両薬物とも70歳以上の患者群で有意に併用率が高かった (各々 $P=0.047$ 、 $P=0.0002$)。なおこれら併用薬の一日投与量は表1に示すとおりで、いずれも両群間に有意差はなかった。併用薬剤数は、70歳以上の患者が中央値で6.5剤であり、70歳未満の患者の4剤と比べ有意に多かった ($P=0.002$)。

3-2 イグラチモドの副作用と服薬継続率

イグラチモド投与期間中のイグラチモドの副作用発現患者数は 32 例 (29.1%) で、その発見状況の内訳は、イグラチモド投与中止の理由確認が 19 例、イグラチモド投与量減量の理由確認が 5 例、その他投薬窓口での体調変化の確認が 8 例であった。症状別では発疹などの皮膚症状 8 例、下痢や黒色便などの消化器症状が 7 例、肝機能低下 6 例、呼吸器症状 5 例であった (Table 2)。同一患者に複数の副作用は出ておらず、イグラチモド投与中止もしくは減量で症状は軽快していた。

イグラチモド服薬中止例は 26 例で、このうち副作用による中止が 19 例、効果不十分・無効による中止 4 例、妊娠希望・授乳による中止 2 例、他医療機関にてワルファリン投与予定のため中止が 1 例であった。本調査対象患者におけるイグラチモドの服薬継続率は 76.4%であった。

Table 2. イグラチモド服用開始後の副作用発現状況

有害反応	全件数 (n=110)	70 歳以上 (n=28)	70 歳未満 (n=82)	全発現率
皮膚症状	8	3	5	6.9%
消化器症状	7	3	4	6.0%
肝機能低下	6	1	5	5.2%
呼吸器症状	5	3	2	4.3%
血球異常	2	0	2	1.7%
PLT 減少	1	0	1	0.9%
ヘモグロビン減少	1	0	1	0.9%
出血傾向	1	0	1	0.9%
尿路感染	1	0	1	0.9%
倦怠感	1	1	0	0.9%
その他	1	1	0	0.9%
計	32	12	20	29.1%

3-3 イグラチモドの副作用発現率に係る患者の基礎データ

イグラチモドの副作用発現率の性差については、男性が 23 例中 4 例、女性が 87 例中 28 例で副作用が認められたが、両群間に有意差はなかった ($P=0.165$)。

次に、イグラチモドの副作用発現の有無で対象患者を 2 群に分け、両群間で平均体重を比較したが副作用の有った群が 52.4 kg、副作用の無かった群が 54.2kg で有意差はなかった。また 70 歳以上の患者群と 70 歳未満の患者群の平均体重も各々 52.4kg と 54.1kg で有意な差はなかった。

70 歳以上の患者群と 70 歳未満患者群の 2 群間でイグラチモドの副作用発現率を比較したが、それぞれ 28 例中 12 例 (42.9%) および 82 例中 20 例 (24.4%) で、有意差は無かった ($P=0.06$)。

3-4 イグラチモドの副作用発現までの日数の比較

イグラチモドの副作用発現までの期間の中央値は、70 歳以上の患者群で 28 日、70 歳未満の患者群では 91 日で、70 歳以上の患者群の方が有意に短かった ($P=0.03$) (Fig. 1)。

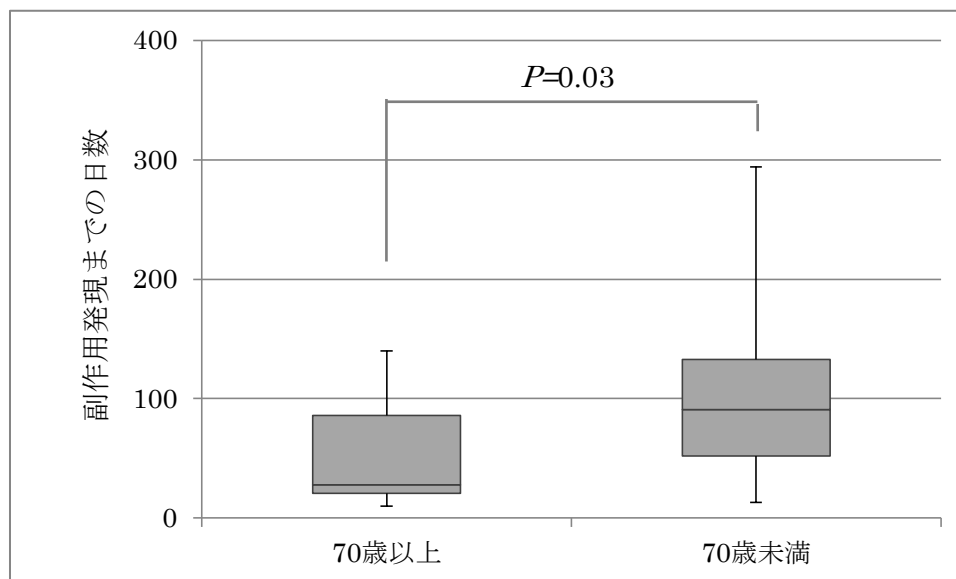


Fig. 1. 患者年齢と副作用発現までの日数 : Mann-Whitney の u 検定

3-5 併用薬剤数とイグラチモドの副作用発現率及び発現までの日数の比較

Table 1 にも示したように、70 歳以上の患者群の方が、70 歳未満の患者群に比べて併用薬剤数が有意に多かった ($P=0.002$)。そこでこれらの併用薬剤数がイグラチモドの副作用発現に影響を与えている可能性を考慮し、対象患者全体の併用薬剤

数の中央値である 5 剤を境界値とし、併用薬剤数 6 剤以上の患者 46 名と 5 剤以下の患者 64 名の 2 群に分けて、副作用発現率および発現までの日数を群間で比較した。その結果、併用薬剤数が 6 剤以上の患者群は 46 例中 15 例 (32.6%)、5 剤以下の患者群は 64 例中 17 例 (26.6%) で群間に有意な差はなかった ($P=0.82$)。一方、イグラチモドの副作用発現までの日数の中央値は、併用薬剤数 6 剤以上の患者群は 28 日、5 剤以下の患者群は 91 日であったが、群間に有意な差はなかった ($P=0.06$) (Fig. 2)。

なお、患者をイグラチモドの副作用を経験した群と副作用が無かった群の 2 群に分け、併用薬剤数を比較したが、いずれも併用薬剤数は 5 剤で、群間に有意差はなかった。

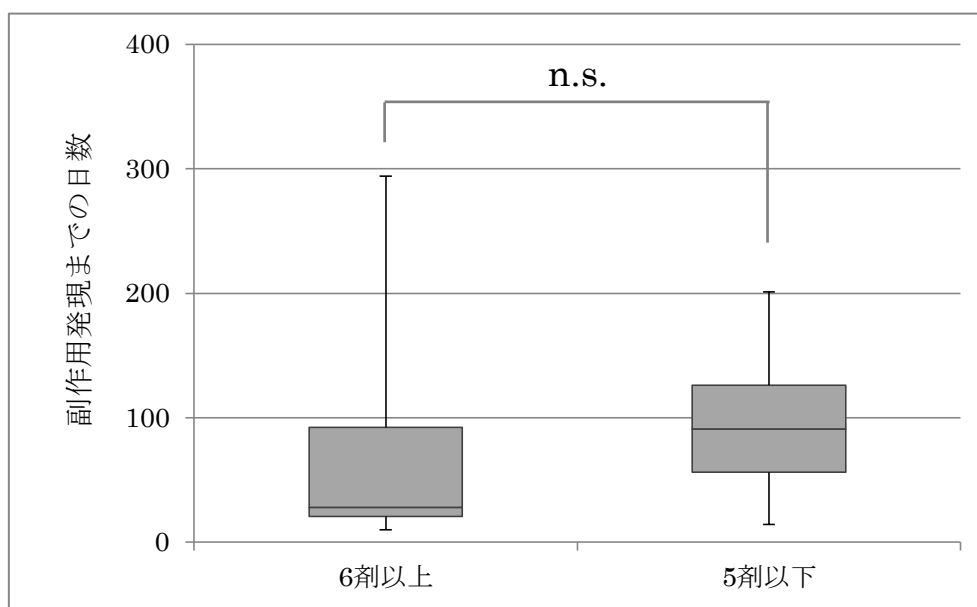


Fig. 2. 併用薬剤数と副作用発現までの日数：Mann-Whitney の u 検定

3-6 併用薬がイグラチモドの副作用発現に及ぼす影響

メトトレキサートを併用した患者 (56 例) と使用していない患者 (54 例) におけるイグラチモドの副作用発現例はそれぞれ 14 例 (25.0%) と 18 例 (33.3%) で、群間に有意差はなかった ($P=0.33$)。さらに、メトトレキサート併用患者のうちイグラチモドの副作用を経験した群 (14 例) と副作用がなかった群 (42 例) の間で併用したメトトレキサートの投与量を比較したが、各々平均値は 9.1 mg/週および 9.3mg/週で、群間に有意差はなかった ($P=0.41$)。

イグラチモドの第 3 相試験のメトトレキサート併用試験では対象から外れてい

る 70 歳以上の患者に対し、本研究では 6 例にイグラチモドとメトトレキサートを併用していた。これら 6 例と 70 歳未満でメトトレキサートが併用された患者 50 例のメトトレキサート投与量は各々 7.7 mg/週と 9.5 mg/週であり 2 群間に有意な差はなく ($P=0.066$)、また副作用発現率についても各々 2 例 (33.3%) と 12 例 (24.0%) で発現していたが、有意差は認められなかった ($P=0.617$)。

最後に、イグラチモドと併用したメトトレキサート以外の薬物について、併用薬物ごとに併用患者におけるイグラチモドの副作用発現率を求め、非併用群と比較した。NSAIDs 併用群 61 例のイグラチモドの副作用は、消化器症状は 3 例で、皮膚症状が 7 例、呼吸器系有害事象が 5 例、肝機能低下が 4 例、出血傾向 1 例、倦怠感 1 例、その他 1 例の計 22 例が確認でき、副作用発現率は 36.1%であった。しかし、NSAIDs 非併用群 49 例の副作用発現は 10 例で、副作用発現率は 20.4%であり、NSAIDs 併用群との間に有意な差は認められなかった ($P=0.072$)。その他、すべての併用薬物においても、使用群と未使用群間でイグラチモドの副作用発現率に有意差はなかった。

第四節 考察

調査期間中にイグラチモドを新規に服薬開始した患者の薬剤服用歴を調査した結果、患者の性別は男性 23 名、女性 87 名で女性が多く RA の疫学と類似した患者背景であった。患者の年齢は 21 歳から 90 歳までで、幅広い年齢層にイグラチモドが投与されていた。イグラチモド開発時の第 3 相試験においては、70 歳以上の患者に対しメトトレキサートを併用した例がないことから、本研究では患者を 70 歳以上と 70 歳未満の 2 群に分け、イグラチモドの副作用発現に係ると思われる諸因子を中心に、群間で比較検討した。その結果、性別、体重、イグラチモド投与量、あるいはプレドニゾロンや NSAIDs の併用頻度はこれら 2 群間で有意差がなかった。

イグラチモドの添付文書における「相互作用」の項目では、NSAIDs 併用により胃腸障害の発現率が増加すると記載されているが、本研究で確認された副作用 32 例中 22 例が NSAIDs を併用していた。しかし消化器障害を訴えた患者は 3 例にとどまっていた。そのほかの副作用としては、皮膚症状が 7 例、呼吸器系有害事象が 5 例、肝機能低下が 4 例などが確認されていた。消化器症状も含めたこれら副作用の発現率は、NSAIDs 併用群と非併用群間で有意差はなかったが、いずれも一定数見られるため消化器障害に関わらず NSAIDs 併用による有害事象の発現に注意すべきと考える。なお添付文書に注意が促されているシメチジンおよびフェノバルビタールとの併用例は無かった。また添付文書における「高齢者への投与」の項目では、「高齢者の血中濃度はやや高く推移しメトトレキサート併用による副作用発現が

高い」と記載されており、本研究における「70歳以上と70歳未満のメトトレキサート併用患者群間で、副作用発現率に有意差がない」という結果は、これと整合しない。しかし臨床試験では70歳以上でメトトレキサートを併用した事例がないことや、本研究では70歳以上のメトトレキサート併用患者が6名しかいなかったことなどから、この課題については今後も対象患者を増やし継続して検証していく必要があると考える。

イグラチモドの副作用発現率は、70歳以上の高齢群と70歳未満の患者群間で有意差はなかったが ($P=0.06$)、70歳以上の高齢群に見られた症状は呼吸器症状や皮膚症状など自覚できるものが多く、これは副作用として発見しやすい一つの症状と考えられるため、副作用重症化防止のサインとしてとらえていくべきと考える。さらにイグラチモドの副作用発現までの期間は、70歳未満の患者に比べ70歳以上の患者の方が有意に短かったことから ($P=0.03$)、高齢の患者に対するイグラチモド投与は副作用のモニタリングを慎重に行い、呼吸器系疾患や皮膚疾患のある患者などには必要に応じて電話での確認も行う必要があると考えられた。

Table 2 に示したように、本研究にて検討した全110例のイグラチモドの副作用発現率は29.1%であり、これはイグラチモドの特定使用成績調査により2014年8月28日時点で中間報告されている副作用発現率31.8%⁵⁾ とほぼ同じであった。このことから、本章の結果は全国レベルにおける一定の傾向を反映しているものと考えられる。しかし今回の調査は保険薬局で記録している薬剤服用歴の後ろ向き調査であり、CRP値やRF値などの検査データによるRAの臨床経過の評価、あるいは血清クレアチニンやAST、ALT値などの臨床検査値が、全ての症例について確認されているわけではない。また患者の服薬アドヒアランスによって副作用発現の違いも懸念されるが、RA患者の服薬アドヒアランスは他疾患に比べ高い事も報告されており⁶⁾、本研究の対象患者の服薬アドヒアランスも問題ないと考えている。今後臨床データおよび服薬アドヒアランス調査も併せた前向き調査などで、副作用発現に関する因子を詳細に検討していく必要があるだろう。また性別や体重と副作用発現率との関連は認められなかったが、体重40kg未満のメトトレキサート併用症例は今回該当者がなく、これらの患者に対するイグラチモドとメトトレキサートの併用についても注意していくべきである。

本研究結果より、患者の年齢がイグラチモドの副作用発現に大きく関わっている事が再確認され、新たに高齢のRA患者がイグラチモドによる治療を開始した際は、来局の度に副作用の発現の有無を確認するとともに、高齢患者ではその発現までの期間が短い事から必要に応じ電話などでの確認も行っていくべきと考える。一方、対象患者の併用薬剤数は70歳以上の群で6.5剤、70歳未満で4剤と有意な差があった

が、併用薬剤数6剤で患者を2群に分けた時、イグラチモドの副作用発現率には群間で有意な差はなく（結果3-5）、またイグラチモドの副作用発現までの日数にもこれらの群間で有意差はなかった（結果3-5）。以上の知見を総合すると、患者の年齢がイグラチモドの副作用発現までの期間に最も大きく関与しているものと考えられた。

本研究を開始した時点では、イグラチモドと併用薬剤の相互作用による副作用発現も疑って調査したが、メトトレキサートの他、免疫抑制薬、免疫調整薬、NSAIDsなどの併用薬の有無で患者を群別し、イグラチモドの副作用発現率を比較しても患者群間で有意差はなく、現時点では併用薬にワルファリンが無い事に注意して投与していく事が重要と考える。

日本老年医学会が作成した「高齢者に対する適切な医療提供の指針」の中の「高齢者に対する薬物療法の基本的な考え方」⁷⁾の項目で、多剤併用（特に6剤以上）は予期せぬ相互作用や副作用発現の危険性が高くなると注意を促しており、今回の対象に含まれる70歳以上の高齢患者群の併用薬剤数6.5剤はまさに注意に値する剤数である。これらの事からも、高齢者には薬物動態や薬力学の加齢変化があることを考慮し、投与直後は特に副作用発現に関してモニターしていく必要があると考える。

臨床でイグラチモドの評価は高く、有用な薬物であることは多くの臨床医が感じているところである⁸⁻¹⁰⁾。最近のRA治療は、生物学的製剤などの高価な薬物療法が注目を集めているが、われわれ薬剤師は、イグラチモドの安全な使用に積極的に関わっていくことでRA患者がより安価で効果的な治療を享受できる環境を提供出来ると考える。今回は110例と症例数が限られた研究である為、本結果を基盤とし、今後もより多くの調査結果を参考に、副作用発現に注意して研究成果を服薬指導に活かしていきたい。

第二章

関節リウマチ治療におけるメトトレキサート服用時の葉酸製剤処方の実態調査

第一節 目的

RA の薬物療法は、メトトレキサートをアンカードラッグとして様々な DMARDs を併せて行われる。メトトレキサートは葉酸代謝拮抗薬であり、葉酸を核酸合成に必要な活性型葉酸に還元する酵素であるジヒドロ葉酸還元酵素およびチミジル酸合成系・プリン合成系を阻害して、細胞増殖を抑制し抗腫瘍効果を示す。またこれらの作用に加え、細胞外アデノシン濃度を上昇させることにより、好中球やリンパ球の機能を抑制して免疫抑制作用を示す¹¹⁾。

メトトレキサートの代表的な副作用には骨髄抑制の他、胃腸障害、肝機能低下などが知られており、その副作用対策として葉酸製剤が用いられる^{12,13)}。「関節リウマチ治療におけるメトトレキサート診療ガイドライン 2011」の葉酸投与法の項では、「葉酸製剤の併用投与は、用量依存性副作用の予防・治療に有効であり、必要に応じて考慮する。メトトレキサート 8mg/週以上投与する際や副作用リスクが高い症例では、葉酸併用投与が強く勧められる。葉酸製剤は 5mg/週以内を、メトトレキサート最終投与 24～48 時間後に投与する」とされている。一方、医療機関や処方医によっては葉酸製剤を 5mg/週を超えて処方することもあり、過量の葉酸がメトトレキサートの薬効を減弱させる恐れもあるため、様々なケースで薬局薬剤師の立場からは葉酸製剤の投与量の変更について疑義照会すべきかどうか判断に迷うことが多い。

そこで本章では、まず当薬局で主に応需している複数の医療機関の RA 患者の処方から、葉酸製剤投与量に影響を与える因子として、医療機関による相違、性別、年齢、メトトレキサート投与量等を調査し、その各因子と葉酸摂取量との関連を明らかにすることを目的として検討を行った。またメトトレキサートの効果および副作用発現と葉酸摂取量との関連についても、併せて検討した。これらの関連を明らかにすることにより、処方鑑査を行う上で、患者の性別、年齢、メトトレキサートの服用量、血液検査の結果などの背景から、葉酸製剤投与量の適否を判断できると考えた。

第二節 方法

2-1 対象

当薬局が応需する、主たる処方せん発行医療機関である関東近辺の 4 病院に通院する RA 患者のうち、2015 年 1 月から 2015 年 5 月の間にメトトレキサートと葉酸

製剤を併用した患者 502 名を対象とし、「葉酸製剤投与量と各因子の関係」について調査した。この 502 名の内訳は、A 病院（埼玉、395 床）が 70 名、B 病院（東京、520 床）が 53 名、C 病院（神奈川、804 床）が 304 名、D 病院（神奈川、312 床）が 75 名である。性別は男性 121 名（24%）、女性 381 名（76%）であり、65 歳未満の患者は 272 名（54.2%）、65 歳以上の患者は 230 名（45.8%）で、対象患者の年齢の中央値は 63 歳（18 - 84 歳）であった。

次に、「葉酸製剤投与量とメトトレキサートの効果および副作用発現率の相違」について調査対象とした RA 患者は、2015 年 7 月から 2015 年 8 月の期間に診察を受け主治医から検査結果を受け取った患者で、服薬指導時に検査結果を提示することに了承が得られた 3 医療機関の 145 名とした。この 145 名の内訳は A 病院（埼玉、395 床）の患者が 34 名、B 病院（東京、520 床）の患者が 19 名、および C 病院（神奈川、804 床）の患者が 92 名である。

2-2 方法

本観察研究計画は、株式会社望星薬局倫理委員会で承認され（承認番号 160503）、世界医師会「ヘルシンキ宣言」の、人を対象とする医学研究の倫理原則に従って行われた。メトトレキサート投与量および葉酸製剤投与量、血清 CRP 値、ESR 値、血清 MMP3 値、血清 AST 値、および血清 ALT 値は、当薬局で応需している 4 医療機関（A 病院、B 病院、C 病院、D 病院）の RA 患者の薬歴から調査した。

葉酸製剤投与量と各因子の関係は、対象患者 502 名を、受診医療機関別、性別、65 歳未満と 65 歳以上の年齢別、あるいは対象患者へのメトトレキサート投与量の中央値が 8 mg/週であったためメトトレキサート投与量 8 mg/週以下の患者群とメトトレキサート投与量 8 mg/週を超えた患者群の 2 群に分け、これらの対応する各群間で、葉酸摂取量の違いを 2015 年 1 月から 2015 年 5 月の間の薬歴から後方視的に調査検討した。

次に、2015 年 7 月から 2015 年 8 月の期間に診察を受けた患者 145 名を対象に、葉酸製剤投与量とメトトレキサートの治療効果および副作用発現率の相違について、以下の検査項目を用いて調査した。すなわちメトトレキサートの効果判定の指標には、血清 CRP 値、ESR 値、および血清 MMP3 値を用い¹⁴⁾、また副作用である肝障害発現の指標には血清 AST 値と血清 ALT 値を用いた。各検査値は、患者が病院から受け取ってきた検査結果から確認を行い、葉酸製剤投与量が 5 mg/週以下の患者群と 5mg/週を超える患者群の 2 群間で比較検討を行った。

2-3 統計解析

2 群間の中央値と範囲の差は Mann-Whitney の u 検定を用いて解析した。その他 2 群間の数値に関する平均値の差は Student の t 検定を、2 群間における特定の調査項目の偏りは χ^2 検定および Fisher の直接検定を、また独立多群の差は Kruskal-Wallis 検定を用いて検討した。 $P < 0.05$ を有意差有りと判定し、統計分析には GraphPad PRISM 4.0 (GraphPrism software Inc., USA) を用いた。

第三節 結果

3-1 葉酸製剤投与量と各因子の関係

全患者 502 名のうち、男性は 121 名 (24%) で女性は 381 名 (76%) であった。またメトトレキサート投与量の中央値は 8 mg/週 (2 - 16 mg) であり、メトトレキサート投与量 8 mg/週以下の患者群が 299 名 (59.6%)、メトトレキサート投与量 8 mg/週を超える患者群が 203 名 (40.4%) であった (Table 3)。

Table 3 Comparison for the basic profiles of the RA patients treated with less than (n=421) and more than (n=81) 5 mg/week of folic acid.

Profiles	Number of patients	Folic acid > 5mg/week group	Folic acid \leq 5mg/week group	P value
Male/Female	121/381	13/68	108/313	0.064
Age (mean \pm SD)	61.3 \pm 13.4	60.3 \pm 12.6	61.5 \pm 13.6	0.448
Mean age less than 65/ more than 65 (years)	272/230	47/34	225/196	0.449
MTX dosage median (range) mg	8 (2-16)	8 (2-16)	8 (2-16)	0.725
Number of patients with MTX dose \leq 8mg / MTX dose > 8mg	299/203	50/31	249/172	0.664

502名全ての患者に対し葉酸製剤が投与されており、421名（83.9%）の患者が5mg/週以下の葉酸製剤を処方されていた。また週当たり7、10、15、20、および25mg以上の葉酸製剤を投与されていた患者はそれぞれ0.6、13.7、0.8、0.2、および0.8%であり、5mg/週を超えた葉酸製剤を処方されていた患者の合計は16.1%であった（Table 4）。

Table 4 Validation of folic acid doses for the treatment of methotrexate adverse effects in 502 RA patients.

Folic acid dose (mg/week)	Number of patients	% of patients
≤5	421	83.9
7	3	0.6
10	69	13.7
15	4	0.8
20	1	0.2
25 or more	4	0.8
Total	502	100

次に、葉酸製剤投与量が5mg/週以下の患者と5mg/週を超える患者数の比を4医療機関間で比較すると、A病院では各々32名/38名、B病院では36名/17名、C病院では279名/25名、およびD病院では74名/1名であり、医療機関間の葉酸投与量に有意な差が確認された（ $P < 0.001$ ）（Fig. 3）。

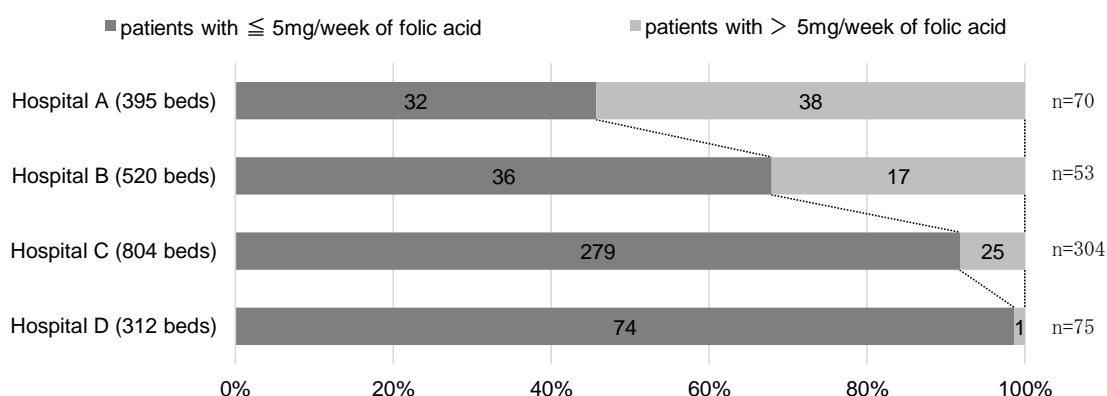


Fig. 3 医療機関ごとの葉酸製剤処方状況

葉酸平均投与量を男女間で比較すると、葉酸製剤を 5 mg/週を超えて投与されていたのは、男性では 121 名中 13 名、女性では 381 名中 68 名であり、男女間には有意な差が見られなかった ($P=0.064$)。また、年齢による比較では、葉酸製剤を 5 mg/週を超えて投与されていたのは 65 歳未満の患者では 272 名中 47 名、一方、65 歳以上の患者では 230 名中 34 名で、65 歳未満の患者群と 65 歳以上の患者群の 2 群間の葉酸製剤の投与量に有意な差はなかった ($P=0.449$) (Table 3)。

メトトレキサート投与量の中央値は 8 mg/週であったため、メトトレキサート投与量 8 mg/週を境界として全患者を 2 群に分け、葉酸製剤の投与量について比較した。メトトレキサートの投与量が 8 mg/週以下の群において、葉酸製剤 5 mg/週を超えて投与されていた患者は 299 名中 50 名であった。一方、メトトレキサートの投与量が 8 mg/週を越えた患者群において葉酸製剤 5 mg/週を超えて投与されていた患者は 203 名中 31 名であり、メトトレキサート投与量 8 mg/週を境にした患者群間で葉酸製剤の投与量に有意な差はなかった ($P=0.664$) (Table 3)。

3-2 葉酸製剤 5 mg/週を超える患者群と 5 mg/週以下の患者群の 2 群間におけるメトトレキサートの効果および副作用発現率の相違

次に、3 医療機関の RA 患者 145 名について、葉酸製剤投与量が 5 mg/週以下の患者群と 5 mg/週を超える患者群の 2 群に分け、メトトレキサートの効果や副作用発現との関連を比較検討した (Table 5)。性別、年齢、葉酸製剤投与日数の中央値、およびメトトレキサート投与量の中央値は、いずれの場合も 2 群間に有意な差はなかった。

Table 5 Comparison for the basic profiles and clinical outcome between the RA patients under methotrexate therapy treated with the higher (>5mg/week) and the lower (\leq 5mg/week) doses of folic acid.

Profiles	methotrexate >8mg/week patients			methotrexate \leq 8mg/week patients			Total patients		
	Folic acid >5mg/week	Folic acid \leq 5mg/week	<i>P</i> value	Folic acid >5mg/week	Folic acid \leq 5mg/week	<i>P</i> value	Folic acid >5mg/week	Folic acid \leq 5mg/week	<i>P</i> value
Male/Female	2/16	10/38	0.300	2/ 18	9/50	0.434	5/33	19/88	0.353
Age (mean \pm SD)	54.0 \pm 13.1	57.0 \pm 12.1	0.208	67.3 \pm 10.0	63.9 \pm 12.4	0.092	60.7 \pm 13.2	60.4 \pm 12.7	0.440
Duration of folic acid treatment median (range) days	714 (84-2522)	665 (65-2538)	0.526	717.5 (91-2520)	966 (21-2527)	0.928	717.5 (84-2527)	847 (21-2538)	0.645
MTX dosage median (range) mg	11 (10-16)	10 (10-17.5)	0.356	6 (4-8)	6.5 (4-8)	0.073	8 (4-16)	8 (4-17.5)	0.860
Patient ratio showing abnormal/normal CRP levels	2/13	12/31	0.256	4/11	19/36	0.565	6/24	31/67	0.219
Patient ratio showing abnormal/normal ESR values	4/3	7/14	0.264	5/6	16/10	0.367	9/9	23/24	0.939
Patient ratio showing abnormal/normal MMP3 levels	4/4	12/15	0.782	5/6	17/21	0.966	9/10	29/36	0.832
Patient ratio showing abnormal/normal AST levels	1/12	5/37	0.67	3/12	4/50	0.153	4/24	9/87	0.182
Patient ratio showing abnormal/normal ALT levels	0/13	2/40	0.324	3/12	2/53	0.029*	3/25	4/93	0.455

The abnormal laboratory data means: CRP concentrations >0.3mg/dL, ESR values >7mm/h for male and >16mm/h for female, AST concentrations >34IU/L, ALT concentrations >46IU/L, MMP3 concentrations >121ng/mL for male and >60ng/mL for female.

葉酸製剤 5 mg/週を超える患者群と 5 mg/週以下の患者群の 2 群間におけるメトトレキサートの効果の確認には、血清 CRP 値、ESR 値、および血清 MMP3 値を用いた。RA 患者 145 名中、血清 CRP 値は 128 名、ESR 値は 65 名、血清 MMP3 値は 84 名の患者で測定されていた。血清 CRP 値で異常値 (>0.3mg/dL) を示した患者の割合は、葉酸製剤投与量が 5 mg/週以下の患者群と 5 mg/週を超える患者群の 2 群間で有意な差はなかった ($P=0.219$)。同様に ESR 値でも、異常値 (男性 : >7mm/h、女性 : >16mm/h) を示した患者の割合は、葉酸製剤投与量が 5 mg/週以下の患者群と 5 mg/週を超える患者群の 2 群間で有意な差はなかった ($P=0.939$)。また血清 MMP3 値でも、異常値 (男性 : >121ng/mL、女性 : >60ng/mL) を示した患者の割合は、葉酸製剤投与量が 5 mg/週以下の患者群と 5 mg/週を超える患者群の 2 群間で有意な差はなかった ($P=0.832$)。

メトトレキサートの副作用である肝障害発現を確認する場合は、血清 AST 値と血清 ALT 値を指標に用いた。検討した RA 患者 145 名のうち、血清 AST 値は 124 名に対し、また血清 ALT 値は 125 名に対して、測定が行われていた。血清 AST 値の異常値 (>34IU/L) を示した患者は、葉酸製剤投与量が 5 mg/週以下の患者群と 5 mg/週を超える患者群の 2 群間で有意な差はなかった ($P=0.182$)。同様に血清 ALT 値の異常値 (>46IU/L) を示した患者は、葉酸製剤投与量が 5 mg/週以下の患者群と 5 mg/週を超える患者群の 2 群間で有意な差はなかった ($P=0.455$) (Table 5)。

3-3 メトトレキサートの投与量が 8 mg/週以下の患者群と 8 mg/週を越える患者群の各群における、葉酸投与量とメトトレキサートの効果および副作用発現の相違

対象患者 145 名のメトトレキサート投与量の中央値が 8 mg/週であったことから、メトトレキサート投与量 8 mg/週を境界として患者を群分けした。そして同様に、メトトレキサート投与量 8 mg/週を超える患者群 (n=66) とメトトレキサート投与量 8 mg/週以下の患者群 (n=79) のそれぞれで、葉酸製剤投与量 5mg/週以下の患者群と 5 mg/週を超える患者群の 2 群間にメトトレキサートの効果や副作用発現率の違いがあるかどうかを検討した (Table 5)。メトトレキサート投与量 8 mg/週を超える患者群と 8 mg/週以下の患者群のいずれの群においても、葉酸製剤投与量 5mg/週以下の患者群と 5 mg/週を超える患者群の 2 群間には性別、年齢、葉酸製剤投与日数の中央値、およびメトトレキサート投与量の中央値に有意な差はなかった (Table 5)。

3-4 メトトレキサート投与量が 8mg/週を超える患者群の場合

メトトレキサート投与量 8 mg/週を超える患者群 (66 名) において、葉酸製剤投

与量 5mg/週以下の患者群と 5 mg/週を超える患者群の 2 群間では、血液検査のそれぞれの項目で異常値を示す患者の割合には有意差がなかった (Table 5)。血清 CRP 値は、66 名中 58 名の患者において測定が成されていた。血清 CRP 値で異常値 (> 0.3mg/dL) を示した患者の割合は、葉酸製剤投与量が 5 mg/週以下の患者群と 5 mg/週を超える患者群の 2 群間で有意な差はなかった ($P=0.256$)。ESR 値は 28 名の患者において測定が成されており、ESR 値で異常値 (男性:>7mm/h、女性:>16mm/h) を示した患者は、葉酸製剤投与量が 5 mg/週以下の患者群と 5 mg/週を超える患者群の 2 群間で有意な差はなかった ($P=0.264$)。血清 MMP3 値は、35 名の患者において測定が成されていた。血清 MMP3 値でも、異常値 (男性:>121ng/mL、女性:>60ng/mL) を示した患者は、葉酸製剤投与量が 5 mg/週以下の患者群と 5 mg/週を超える患者群の 2 群間で有意な差はなかった ($P=0.782$)。

メトトレキサートの副作用発現率の確認では、血清 AST 値と血清 ALT 値を指標に用いており、血清 AST 値、血清 ALT 値とも 66 名中 55 名において測定が成されていた。血清 AST 値の異常値 (>34IU/L) /正常値を示した患者の割合は、葉酸製剤投与量が 5 mg/週以下の患者群 (5 名/37 名) と 5 mg/週を超える患者群 (1 名/12 名) の 2 群間で有意な差はなかった ($P=0.67$)。同様に血清 ALT 値の異常値 (>46IU/L) /正常値を示した患者の割合は、葉酸製剤投与量が 5 mg/週以下の患者群 (2 名/40 名) と 5 mg/週を超える患者群 (0 名/13 名) の 2 群間で有意な差はなかった ($P=0.324$) (Table 5)

3-5 メトトレキサート投与量が 8mg/週以下の患者群の場合

次に、メトトレキサート投与量 8 mg/週以下の患者群 (79 名) では、血清 CRP 値は 70 名、ESR 値は 37 名、血清 MMP3 値は 49 名の患者において、各々測定が成されていた。血清 CRP 値で異常値 (>0.3mg/dL) を示した患者の割合は、葉酸製剤投与量が 5 mg/週以下の患者群と 5 mg/週を超える患者群の 2 群間で有意な差はなかった ($P=0.565$)。ESR 値では異常値 (男性:>7mm/h、女性:>16mm/h) を示した患者の割合は、葉酸製剤投与量が 5 mg/週以下の患者群と 5 mg/週を超える患者群の 2 群間で有意な差はなかった ($P=0.367$)。血清 MMP3 値で異常値 (男性:>121ng/mL、女性:>60ng/mL) を示した患者も、葉酸製剤投与量が 5 mg/週以下の患者群と 5 mg/週を超える患者群の 2 群間で有意な差はなかった ($P=0.966$)。

メトトレキサートの副作用である肝障害の指標として、血清 AST 値は 79 名中 69 名が、また血清 ALT 値は 70 名が測定されていた。血清 AST 値の異常値 (>34IU/L) /正常値を示した患者の割合は、葉酸製剤投与量が 5 mg/週以下の患者群 (4 名/50 名) と 5 mg/週を超える患者群 (3 名/12 名) の 2 群間で有意な差はなかった ($P=0.153$)。

一方、血清 ALT 値の異常値 (>46IU/L) /正常値を示した患者の割合は、葉酸製剤投与量が 5 mg/週以下の患者群が 2 名/53 名、5 mg/週を超える患者群が 3 名/12 名であり、後者の方が前者に比べ血清 ALT 値の異常値を示す割合が有意に高かった ($P=0.029$) (Table 5)。血清 ALT 値で異常値を示した 5 名の当日のメトトレキサートの投与量は、それぞれ 8 mg/週、6 mg/週、4mg/週、6 mg/週、および 6 mg/週であった。また、これらの患者が服用していた葉酸製剤の投与量 (服用期間) はそれぞれ 3 mg/週 (22 か月)、5 mg/週 (46 か月)、10 mg/週 (2 か月)、10 mg/週 (11 か月)、および 10 mg/週 (5 か月) であった。

第四節 考察

メトトレキサートの副作用発生リスクの高い RA 患者に対し、葉酸製剤を投与する際は投与量として週 5mg 以下で使うことが推奨されているが¹⁵⁾、一方様々なケースで葉酸製剤は週 5mg を超えて使われている。申請者らは本研究で、RA 治療における葉酸製剤のメトトレキサートの効果と、主に肝障害を中心とした副作用への影響について調査した。

薬剤服用歴から調査した、メトトレキサートと葉酸製剤を併用していた 4 医療機関 502 名の RA 患者の背景は、男性 121 名 (24%)、女性 381 名 (76%) と女性が多く、RA の疫学と類似した背景の患者群を対象として調査を行った^{16, 17)}。また本研究の対象患者の年齢は 18 歳から 91 歳までで、メトトレキサートと葉酸製剤はともに幅広い年齢層の RA 患者に投与されていた。

「関節リウマチ治療におけるメトトレキサート診療ガイドライン 2011」の葉酸の投与方法の項で「葉酸製剤は 5mg/週以内を、メトトレキサート最終投与後 24~48 時間後に投与する」とされていることから、本調査では対象患者を葉酸製剤投与量 5 mg/週以下の患者群と 5 mg/週を超える患者群の 2 群に分け、諸因子との関連を比較検討した。その結果、性別、年齢、メトトレキサート投与量の各因子は、葉酸製剤投与量 5 mg/週以下の患者群と 5 mg/週を超える患者群の 2 群間で有意な差はなかった。しかし 4 医療機関間の葉酸製剤の平均投与量には有意な差が認められ、メトトレキサートの副作用対策としての葉酸製剤処方量には各医療機関や処方医の治療方針が大きく関わっているものと考えられた。これらの結果は「関節リウマチ治療におけるメトトレキサート診療ガイドライン 2011」の投与方法と異なることから、保険薬局で実際に処方を受け付けた際は、患者から痛みなどの臨床症状や検査結果、処方医から受けている説明をよく確認したうえで処方検討を行い、必要に応じ疑義照会を行う必要があることを示唆している。

しかしながら、今回申請者が調査した患者では、葉酸製剤投与量 5 mg/週以下の

患者群と 5 mg/週を超える患者群の 2 群間で、血清 CRP 値、ESR 値、あるいは血清 MMP3 値を用いて評価したメトトレキサートの治療効果、および血清 AST 値と血清 ALT 値によって評価した肝機能に対する副作用発現の割合は、基本的に有意な差は認められなかった。それゆえ、本研究の対象となった RA 患者では、葉酸製剤を 5 mg/週を超える比較的高用量で服用していても、メトトレキサートの免疫抑制効果は減弱されず十分な抗炎症作用が得られているものと考えられた。またメトトレキサートの副作用との関係を検討した結果では、肝機能異常値の発現頻度には、いずれも 2 群間で有意差がなかったことから、葉酸製剤 5 mg/週以下のガイドライン通りの処方によって副作用対策は十分可能であると考えた。

なお、メトトレキサート投与量 8mg/週以下の患者群では、血清 ALT 値が高値を示した患者は、葉酸製剤投与量 5mg/週を超える患者群の方が有意に多かった。この結果は、葉酸製剤投与量 5mg/週を超える患者では肝機能障害を起こしていた傾向があったことを示唆しており、その結果として処方医は葉酸製剤の投与量を増やしたものと考えられた。このような症例では、葉酸投与量に関する照会は重要で、肝機能障害の可能性を十分考慮しつつ、葉酸製剤は漫然と高用量を投与するのではなくメトトレキサートの有害事象が回復した後は直ちに投与量の見直しをすべきであると考えられる。本研究では、血清 ALT 値が 46IU/L 以上であった患者は 5 名いたことから、これら 5 名に関しては更に調査を続けて行く必要があると考える。

一方、本章で対象とした RA 患者のほとんどが、正常な血清 AST 値および ALT 値を示しており、またこれらの患者では 5mg/週以下の葉酸製剤が投与されていたことから、メトトレキサートの副作用発現の予防には、ガイドライン通りの葉酸投与量で十分であるものと思われた。本研究の結果はまた、5mg/週を超える高用量の葉酸製剤が、5mg/週以下の低用量の葉酸製剤と比べ、副作用発現率の減少に有意な効果を示さないことも明らかとした。これらの知見より、週あたり 5 mgを超えた葉酸製剤の服用はメトトレキサートの効果を得るにあたり臨床上問題がないことが示される一方、同時に葉酸製剤の高用量を継続して服用することには意義が少ないものと思われた。

しかし、今回の調査は、保険薬局で記録している薬剤服用歴の後ろ向き調査であり、血清 CRP 値、ESR 値、血清 MMP3 値、血清 AST 値、および血清 ALT 値は、患者が薬局に来局した一時点の数値のみを確認したもので患者個々の時系列における評価は行えていない。また、メトトレキサートの重度な副作用発現の際は、葉酸製剤を高用量で投与せざるを得ないケースもある事から、今後も患者ごとの経時的な SDAI、CDAI、あるいは DAS28 などの RA 症状の評価、臨床データおよび併用薬などの諸因子も併せ、さらに対象患者を増やした前向き調査などで検討していきたい。

Dhir V らは、現在の RA 治療では、高用量のメトトレキサートを使った時でさえ、葉酸を 10mg/週の通常用量を超えて高用量追加しても効果または有害事象がなかったことを報告している¹⁸⁾。本研究結果は、このような Dhir V らの見解と一致する。しかし本邦のメトトレキサートの投与量は海外に比べ低用量であり、また葉酸製剤も本邦では 1mg 製剤が存在しない。葉酸製剤の高用量投与や連日投与など、ガイドラインに示す投与量を超えて投与する際は、患者の状態や臨床検査値などを観察しながら慎重に行われるべきと考える。

本研究を開始したきっかけには、葉酸製剤 15 mg/週や 35 mg/週などの高用量の処方に対し疑義照会を行っても、処方医からの回答の結果、処方通り調剤して患者へ服薬指導しなければならない現状があった。今回の結果は、葉酸製剤高用量投与が行われてもメトトレキサートの薬効は得られており、肝障害発現に限ってはいるが副作用発現にも基本的に影響しないことを示唆した^{19,20)}。本研究の知見を基盤とし、今後もより多くの臨床的指標を取り入れた調査を行い、その研究成果を個別薬物療法を目指した服薬指導に活かしていきたい。

総括

診療の根拠や手順について最新の情報をまとめた診療ガイドラインが、この約20年間、多くの疾病を対象に整備されてきた。RAの治療ガイドラインも2004年に初版が出版され、以降改訂を繰り返し、メトトレキサート診療ガイドラインやTNF- α 阻害薬使用ガイドラインなど、薬物ごとのガイドラインも整備されてきている。

一方、保険薬局では多くのRA患者の処方せんを応需するが、ガイドラインが整備されていない抗リウマチ薬が処方されていることや、医療機関や処方医によってガイドラインに則って処方されていない処方もある。これらについて疑義照会を行うだけでは薬剤師の疑義は解決されず、保険薬局の薬剤師としてはハイリスク薬の効果や副作用などへの懸念が残ったまま業務にあたらなければならないことがある。

申請者は、インタビューフォームや添付文書に示されている情報以外にも、副作用発現に関連して注意すべき因子はないか、ガイドラインに則っていない投与方法で薬効は本当に得られているのか、さらには副作用は防止できているのか等について、日常的に応需しているRA患者の処方せんについて疑問に感じたことを薬歴から解析することにより、その結果が抗リウマチ薬の個別療法推進に寄与するものと考え、本研究に着手した。

第一章では、イグラチモドを新規に服薬開始した患者の薬剤服用歴から、副作用発現に起因する因子を調査したところ、患者の年齢がイグラチモドの副作用発現に最も大きく関わっていることが確認された。RA治療は長い年月をかけて行われるが、高齢のRA患者が新たにイグラチモドの服用を開始した際は、イグラチモドの副作用発現までの期間が短かった事から、来局の度または必要に応じて電話などで個別に副作用発現の確認を行っていくべきである、との結論を得た。

最近のRA治療は、生物学的製剤などの高価な薬物療法が注目を集めているが、イグラチモドのようなハイリスク薬について、薬剤師が注意深くモニタリングし安全な使用に積極的に関わっていくことで、個々のRA患者がより安価で効果的な治療を享受できる環境を提供出来ると考える。

次に第二章では、メトトレキサートの有害事象発生のリスクが高いRA患者に対し葉酸製剤を投与する際は、週5mg以下で使うことが推奨されているが、実際には葉酸製剤が週5mgを超えて使われるケースが想像以上に多いことから、メトトレキサートの効果や副作用の発現率が葉酸投与量の違いによって影響されるか否かに

ついて、調査研究を行った。その結果、葉酸製剤の投与量には医療機関の間で差があり、そこに各医療機関や処方医の治療方針が大きく関わっている事が明らかとなった。また、血清 CRP 値、ESR 値、および血清 MMP3 値により評価したメトトレキサートの治療効果や、血清 AST 値と ALT 値によって評価した肝障害の有害事象発現率には、葉酸製剤投与量 5 mg/週以下群と 5 mg/週超群の 2 群間で基本的に有意差が無いことがわかった。このことから、RA 患者が 5 mg/週を超える比較的高用量の葉酸製剤を投与量されていても、メトトレキサートの免疫抑制効果は減弱されず抗炎症作用が十分に得られ、また葉酸製剤 5 mg/週以下のガイドライン通りの処方でも十分メトトレキサートの副作用対策が可能であると結論付けられた。

以上本論文では、まずイグラチモドの副作用発現に年齢が大きな因子として関わっていることを明確に示し、70 歳を超えた高齢者への処方鑑査、服薬指導、投与後のモニタリングは特に注意して行わなければならないことを、改めて示すことが出来た。今後は体重 40kg 未満の低体重 RA 患者のイグラチモド服用についても調査を重ねていきたい。

また、メトトレキサート服用患者への葉酸製剤の投与に関しては、ガイドラインに則っていない量の投与がなされても臨床上メトトレキサートの効果は得られており、またその副作用もコントロールできていることが明らかとなった。これは、いずれの葉酸投与法においても今回対象となった患者には不利益を与えていないことを示しており、患者はもちろん当該薬剤師としても好ましい結果であったが、今後は葉酸製剤投与の必要性の判断について今回の結果を処方鑑査に生かしていきたい。

以上本研究は、RA 患者の処方解析結果に基づき、イグラチモドの安全性に係る最も重要な患者因子を提示し、またメトトレキサートの治療効果や副作用発現率に係る葉酸の投与量についてこれまで不明であった部分を提言しえた点で、RA 患者の個別薬物療法推進に向けて有用な情報を提供したものとする。

2015 年、厚生労働省が策定した「患者のための薬局ビジョン」にも掲げられている通り、保険薬局の薬剤師はかかりつけ薬剤師として、国民の病気の予防や健康サポートに貢献するとともに、RA 患者に用いられるハイリスクな薬剤などへの対応も含めた高度薬学管理機能への対応が期待されている。薬物治療の本質は、患者一人ひとりの治療、安全、安心を医療従事者がチームで担って提供していくものであり、薬局薬剤師が専門機関と連携しその一翼を担っていくためにも、継続して処方せんの解析を行っていくこと、および治療ガイドライン、患者の臨床症状、処方

医の処方意図などを考慮して投薬の可否を判断することが、今後さらに薬剤師に求められていく機能と考える。

謝辞

本研究および本論文をまとめるにあたり、根気強く、丁寧にご指導を賜りました東京薬科大学薬学部臨床薬理学教室教授の平野俊彦先生をはじめ、杉山健太郎先生、恩田健二先生、田中祥子先生に深く感謝を申し上げます。また本研究の機会を与えて下さいました株式会社望星薬局の吉本旬志会長、社長の堀口雅巳先生、平野俊彦教授をご紹介くださいました三溝和男先生、前田正輝先生をはじめ、応援を戴いた多くの先輩方に御礼申し上げます。

さらに本研究を進めるにあたり、日常の業務外でもデータの収集や集計にご協力いただいた株式会社望星薬局の同僚の皆様に心より感謝いたします。ありがとうございました。

引用文献

- 1) 関節リウマチ診療ガイドライン 2014, 第1版, 日本リウマチ学会, メディカルレビュー社, 2014 ; 44.
- 2) 田中啓一, 山口友伸. 低分子抗リウマチ薬イグラチモドの薬理学的特性および臨床試験成績, 日薬理誌 2012 ; 140 : 285 - 292.
- 3) 安全性速報, 2013年5月, 13-01号, 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構.
- 4) コルベット[®]錠 25mg 医薬品インタビューフォーム, 2013年9月 ; 第6版, 大正富山医薬品株式会社.
- 5) イグラチモド副作用集計, 特定使用成績調査, 2014年8月28日現在, 大正富山医薬品株式会社, エーザイ株式会社.
- 6) DiMatteo MR. Variations in patient's adherence to medical recommendations : a quantitative review of 50 years of research, Med Care 2004 ; 42 : 200-209.
- 7) 高齢者に対する適切な医療提供の指針, 厚生労働科学研究費補助金 (長寿科学総合研究事業) 高齢者に対する適切な医療提供に関する研究 (H22-長寿-指定-009) 研究班, 日本老年医学会, 全国老人保健施設協会, 日本慢性期医療協会.
- 8) 藤尾夏樹, 田中菜穂子, 進藤恵実子, 川添麻衣, 増岡正太郎, 佐藤洋志, 鹿野孝太郎, 鏑木誠, 村岡成, 山本竜大, 金子開知, 高木賢治, 蓮沼智子, 川合眞一. 関節リウマチ患者に対するイグラチモドの有用性に関する観察研究, 薬理と治療 2014 ; 42 : 647-652.
- 9) Hara M, Ishiguro N, Katayama K, Kondo M, Sumida T, Mimori T, Soen S, Nagai K, Yamaguchi T, Yamamoto K. Safety and efficacy of combination therapy of iguratimod with methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate : An open-label extension of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, Mod Rheumatol 2014 ; 24 : 410-418.

- 10) 織部元廣. 当院の関節リウマチ治療戦略におけるイグランチモドの位置づけ, 新薬と臨牀 2014 ; 63 : 1142-1147.
- 11) Schweitzer BI, Dicker AP, Bertino JR. Dihydrofolate reductase as a therapeutic target, FASEB J. 1990; 4: 2441-2452.
- 12) Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, Bombardier C, Wells GA, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis, Cochrane Database Syst Rev 2013; Issue 5. ArtNo CD000951.
- 13) Suzuki Y, Uehara R, Tajima C, Noguchi A, Ide M, Ichikawa Y, Mizushima Y. Elevation of serum hepatic aminotransferases during treatment of rheumatoid arthritis with low-dose methotrexate, Scand J Rheumatol 1999; 28: 273-281.
- 14) Shiozawa K, Yamane T, Murata M, Yoshihara R, Tsumiyama K, Imura S, Shiozawa S. MMP-3 as a predictor for structural remission in RA patients treated with MTX monotherapy, Arthritis Res Ther 2016; 18: 55.
- 15) Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: A review, Rheumatology (Oxford) 2004; 43: 267-271.
- 16) Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases, Rheumatology (Oxford) 2000; 39: Suppl 2: 3-12.
- 17) Miyasaka N. Treatment trends of rheumatoid arthritis in Japan: Changes toward globalization and its unique innovation, Inflammation and Regeneration 2011; 31: 25-32.
- 18) Dhir V, Sandhu A, Kaur J, Pinto B, Kumar P, Kaur P, Gupta N, Sood A, Sharma A, Sharma S. Comparison of two different folic acid doses with

methotrexate—a randomized controlled trial (FOLVARI Study) , ARTHRITIS RES THER 2015; 17: 156.

- 19) Tanaka R, Akiyama H. Study of the usefulness of 1 mg/day of folic acid day after day dosage, for side effect of MTX of dose-dependency, Cent. Jpn. J. Orthop. Traumat. 2015; 58: 163.
- 20) Miyamoto T, Ohmura S, Ito R. Action to take for the liver damage and digestive organ symptom for MTX remedy patient ~Usefulness of 1mg/day of folic acid day after day dosage~, General Meeting of Japan College of Rheumatology, Abstract papers Academic Meeting. 2014; 58: 441.

研究結果の掲載誌

第一章

亀山俊, 栗原沙織, 飯塚敏美, 堀口雅巳, 平野俊彦. 抗リウマチ薬イグラチモドの副作用発現に関わる患者因子の検討. 日本薬剤師会雑誌 68:1863-1867;2016

第二章

Shun Kameyama, Yuko Kase, Saori Kurihara, Fumiko Yoshida, Masamitu Noda, Toshimi Iiduka, Masami Horiguchi, Kentaro Sugiyama, Toshihiko Hirano. Influence of High-Dose Folic Acid on Methotrexate Efficacies and Safety in Japanese Rheumatoid Arthritis Patients. Drug Research 67(12):705-709; 2017. DOI: 10.1055/s-0043-117498