

| | |
|---------|--|
| 氏名（本籍） | <small>かめやま しゅん</small> 亀山 俊（神奈川県） |
| 学位の種類 | 博士（薬学） |
| 学位記番号 | 博第 279 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 30 年 3 月 14 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 |
| 学位論文題目 | 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 |
| 論文審査委員 | （主査） 教授 平野 俊彦 教授 杉浦 宗敏 教授 益山 光一 |

論文内容の要旨

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「抗リウマチ薬イグマ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薬酸製

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。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 抗リウマチ薬イグマチモドの副作用発現に関わる患者因子の検討

イグマチモドは、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、イグマ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、イグマチモド投

Table 1 患者背景および薬剤投与状況

| 症例 | 全体 | 70歳以上 | 70歳未満 | 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 |
| イグマチモド投与量(mg/日) mean±SD | 40.7±12.2 | 39.3±12.6 | 41.2±12.0 | 0.248 |
| イグマチモド投与期間(日) (投与中止も含めた全患者対象) (中央値) | 181 | 84 | 216 | 0.006 |
| イグマチモド投与期間(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 |

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、イグマ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%にイグマ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)と未使用群(54例)間に、イグマ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マ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)。イグマ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。

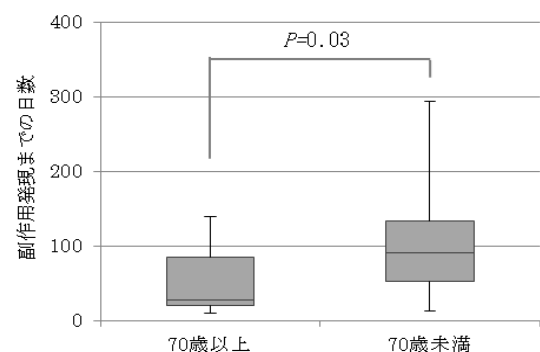


Fig. 1 患者年齢と副作用発現までの日数：Mann-Whitney

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/週を超える処方に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)。

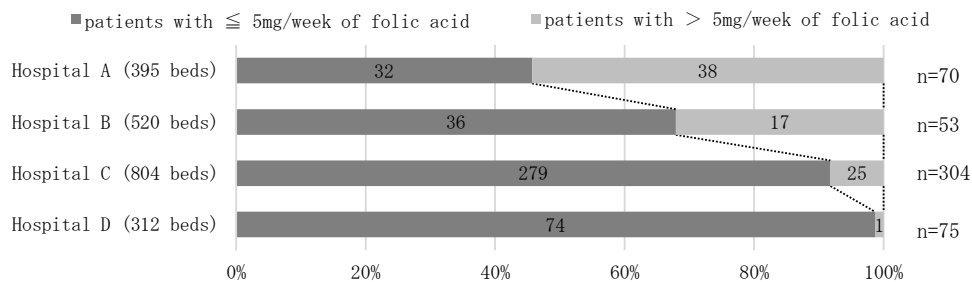


Fig. 2 医療機関ごとの葉酸製剤処方状況

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 (>5 mg/week) and the lower (≤5 mg/week) doses of folic acid.

| Profiles | methotrexate > 8 mg/week patients | | | methotrexate ≤ 8 mg/week patients | | | Total patients | | |
|---|-----------------------------------|------------------------|---------|-----------------------------------|------------------------|---------|------------------------|------------------------|---------|
| | Folic acid > 5 mg/week | Folic acid ≤ 5 mg/week | P value | Folic acid > 5 mg/week | Folic acid ≤ 5 mg/week | P value | Folic acid > 5 mg/week | Folic acid ≤ 5 mg/week | P value |
| Male/Female | 2/16 | 10/38 | 0.300 | 2/18 | 9/50 | 0.434 | 5/33 | 19/88 | 0.353 |
| Age (mean ± SD) | 54.0 ± 13.1 | 57.0 ± 12.1 | 0.208 | 67.3 ± 10.0 | 63.9 ± 12.4 | 0.092 | 60.7 ± 13.2 | 60.4 ± 12.7 | 0.440 |
| Duration of folic acid treatment (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 > 0.3 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 > 121 ng/mL for male and > 60 ng/mL for female.

論文審査の結果の要旨

関節リウマチの治療に近年使用される薬物は、作用の強いハイリスク薬が選択される傾向にある。しかし、これらの薬物に基づく治療のほとんどが外来診療で行われており、医療従事者の関節リウマチ患者への関わりは、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、関節リウマチ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。

本研究で申請者は、保険薬局で応需する代表的な関節リウマチ患者の処方について、まず第一章で「抗リウマチ薬イグマ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」を行った。これらの検討結果から申請者は、関節リウマチ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試みた。

第一章では、イグマチモドの副作用発現の患者因子として年齢が最も重要であり、したがって高齢者には薬物動態等の加齢変化に十分注視して同薬を用いる必要があることを示した。このように本章で申請者は、イグマチモド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有益な提言を行った。

さらに第二章では、関節リウマチ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。その結果申請者は、関節リウマチ治療ガイドラインに示される葉酸製剤の投与量である5 mg/週を超えて葉酸製剤が投与される頻度に、病院間で有意な違いが認められることを示した。一方、メトトレキサートの効果および副作用発現は、葉酸投与量5 mg/週前後の患者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。

以上本論文は、まずイグマ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、および投与後のモニタリングについては、特に注意して実施すべきことをあらためて示した。また、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を明らかとした。

このように本論文は、近年用いられる作用の強い関節リウマチ治療薬の治療効果を最大限に保ちつつ、副作用発現を最小に抑えるための個別療法を推進するにあたり、保険薬局の薬剤師が注意すべき点を明確にするとともに、その服薬指導を正しく行うための極めて有益な情報を提供したものと評価される。したがって本論文は、博士（薬学）の学位論文として価値あるものと判断した。