

氏名 (生年月日) <sup>いの</sup> 冢 <sup>せ</sup> 瀬 <sup>りょう</sup> 諒 (1989年9月5日)

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 論博薬 第220号

学位授与の日付 2021年3月20日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位論文題目 リアルワールドデータを用いたメトトレキサートにおける排泄遅延の要因  
および悪性腫瘍の発現リスクの探索

論文審査委員 (主査) 教授 村木 優一

(副査) 教授 栄田 敏之

(副査) 教授 西口 工司

## 論文内容の要旨

### はじめに

メトトレキサート (Methotrexate; MTX) は、治療目的に対して高用量あるいは低用量で投与されるため、投与量に応じた副作用対策が求められている。白血病、悪性リンパ腫等に用いられる高用量 MTX (High dose-MTX; HD-MTX) 療法は短期間に大量の MTX が投与され、排泄が遅延した場合に副作用の発現率が上昇し、重症化する。そのため、速やかに MTX を排泄させる必要があるが、遅延を起こす要因は明確でない。

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis; RA) 等の自己免疫疾患に用いられる低用量 MTX (Low dose-MTX; LD-MTX) 療法の致死的な副作用には、悪性リンパ腫が報告されており、世界的に注意喚起されている。一方、近年、生物学的製剤が RA に使用可能となり、LD-MTX との併用療法が推奨されている。生物学的製剤の長期使用に伴う注意すべき副作用の1つに悪性腫瘍があるが、これらの併用療法と悪性リンパ腫を含めた悪性腫瘍との関連性は明らかでない。

近年、臨床現場から得られる情報を電子的に収集したリアルワールドデータ (RWD) が様々な研究に用いられている。RWD の情報源には、電子カルテ、保険請求情報、有害事象自発報告データ等が含まれる。各 RWD には長所と短所があり、研究目的に応じて適切に使い分けることが必要とされている。

本研究では MTX における排泄遅延の要因および悪性腫瘍の発現リスクを2種類の RWD を用いて探索した。

### 第1章 HD-MTX 療法の排泄遅延に及ぼす影響因子の探索

MTX の排泄遅延を防ぐには、尿のアルカリ化や相互作用を有する医薬品の中止等が推奨されている。しかしながら、これらの適切な対応を行っても、排泄遅延例は依然として見受けられ、原因の究明が求められている。本研究では、検査値等の詳細な患者情報が必要と考え、RWD のなかでも、電子カルテ情報を用いて新たな影響因子を探索した。

HD-MTX 療法を行った症例を電子カルテより後方視的に収集した。対象は15症例 (施行数: 21サ

イクル) であり、血漿中 MTX 濃度の値により、38.1% (8/21 サイクル) に排泄遅延が認められた。また、排泄遅延に及ぼす影響因子を調査したところ、アムロジピンの併用が新たな影響因子として抽出された ( $P=0.042$ )。主に腎臓から排泄される MTX は、排泄機序の一部に **breast cancer resistance protein (BCRP)** が関与する。アムロジピンを含めたカルシウム拮抗薬は BCRP の阻害作用を有するため、併用により MTX の排泄遅延が生じた可能性が考えられた。本研究は、より安全に HD-MTX 療法を施行するための一助となる知見を見出した。

## 第2章 RA に対する LD-MTX と生物学的製剤の併用療法による悪性腫瘍の発現リスクの探索

医薬品の投与に伴い発現する悪性腫瘍は発現頻度が低く、長期間のモニタリングが必要であることから、本研究では、RWD のなかでも、米国食品医薬品局の有害事象自発報告データベース (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System; FAERS) に着目し、LD-MTX と生物学的製剤の併用療法による悪性腫瘍の発現リスクを探索した。悪性腫瘍のリスクを早期に検出するために、検出感度が高い Reporting Odds Ratio (ROR) および Information Component (IC) を用いて、医薬品と有害事象の関連を評価した。対象期間は 2004 年から 2015 年とし、生物学的製剤は腫瘍壊死因子阻害薬である **infliximab**、**etanercept**、**adalimumab**、**golimumab** および **certolizumab pegol**、インターロイキン 6 受容体阻害薬である **tocilizumab**、T 細胞選択的共刺激調節薬である **abatacept** の 7 種類とした。

### 第1節 悪性リンパ腫の発現リスクの評価

FAERS から、LD-MTX 療法を受けている RA 患者を抽出し、LD-MTX 療法に対する生物学的製剤の追加が、他の医薬品の追加と比較して、悪性リンパ腫との関連が強いかな否かを評価した。その結果、LD-MTX と **infliximab** の併用療法は、ホジキンリンパ腫 (ROR: 8.28, 95% CI: 5.70–12.02; IC: 2.04, 95% CI: 1.59–2.49) および非ホジキンリンパ腫 (ROR: 3.26, 95% CI: 2.68–3.98; IC: 1.31, 95% CI: 1.04–1.58) と関連が認められた。また、LD-MTX と **etanercept** の併用療法は、非ホジキンリンパ腫 (ROR: 1.35, 95% CI: 1.04–1.74; IC: 0.36, 95% CI: 0–0.72) と関連が認められた。医薬品の投与に伴う悪性リンパ腫は、発現までに長期間を要することがあるため、販売開始時期が早い **infliximab** と **etanercept** でシグナルが検出された可能性が推察された。

悪性リンパ腫とこれらの医薬品との関連をより詳細に評価するため、LD-MTX と **infliximab** あるいは **etanercept** の併用療法と悪性リンパ腫の経年的なシグナルの変化を調査した。LD-MTX と **infliximab** の併用療法とホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫は、対象期間を通してシグナルが検出され、関連性が強いと考えられた。一方、LD-MTX と **etanercept** の併用療法と非ホジキンリンパ腫は、単年のみシグナルが検出され、関連性が弱いと考えられた。モノクローナル抗体である **infliximab** は、**etanercept** に比べて免疫系に影響を及ぼしやすく、悪性リンパ腫のリスクが高いことが報告されており、本研究においても、**infliximab** において強い関連が認められたと推察される。LD-MTX と **infliximab** の併用療法を行う患者には、定期的に悪性リンパ腫のスクリーニングを行うことで早期発見に繋がられる可能性を見出した。

### 第2節 悪性リンパ腫を除く悪性腫瘍の発現リスクの評価

対象とする悪性腫瘍は、白血病、胃がん、肝臓がん、乳がん、大腸がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん、卵巣がん、悪性黒色腫および肺がんの 11 種類とした。各生物学的製剤による有害事象の報告が少ない悪性腫瘍が複数あることから、評価対象の 7 つの医薬品を生物学的製剤としてまとめて評

価した。第1節と同様に、LD-MTX療法を受けているRA患者を抽出し、LD-MTX療法に対する生物学的製剤の追加が、他の医薬品の追加と比較して、悪性腫瘍との関連が強いかな否かを評価した。その結果、LD-MTXと生物学的製剤の併用療法は乳がん (ROR: 1.54, 95% CI: 1.21–1.95)、卵巣がん (ROR: 2.45, 95% CI: 1.28–4.67) および肺がん (ROR: 1.52, 95% CI: 1.20–1.93) でRORのみシグナルが検出され、悪性リンパ腫以外の悪性腫瘍とも関連がある可能性が推察された。生物学的製剤がこれらの悪性腫瘍を引き起こす機序は基礎研究および臨床研究においても明らかにされていないため、本研究により、医薬品と有害事象の新たな関連性を示すことができた。

本研究により、LD-MTXと生物学的製剤の併用療法で悪性リンパ腫の発現に特に注意すべき医薬品を特定した。本知見は、悪性腫瘍の早期発見や早期治療に繋がると考えられる。

## 総括

本研究では、医薬品と副作用の未知の関連を明らかにするために、2種類のRWDを用いた。各RWDの強みを理解し、研究内容に応じて適切なデータベースを選択することで、MTXを用いた治療における排泄遅延の新たな要因や悪性腫瘍の発現リスクを明らかにした。

## 論文審査の結果の要旨

### 《緒言》

メトトレキサート (Methotrexate; MTX) は、治療対象とする疾患に応じて高用量あるいは低用量で投与され、投与量に応じた副作用対策が必要である。血液腫瘍患者などに対して用いられる高用量MTX (High dose-MTX; HD-MTX) 療法は、血漿中MTXの排泄遅延により副作用の発現率が上昇するため、排泄遅延の予防として尿のアルカリ化や大量補液等が推奨されている。しかしながら、予防策の実施にも関わらず、血漿中MTXの排泄が遅延する症例は依然として見受けられ、原因の究明が求められている。

一方、自己免疫性疾患に対して使用される低用量MTX (Low dose-MTX; LD-MTX) 療法では、長期間の服用による致死的な副作用として悪性リンパ腫がある。最近、関節リウマチ (Rheumatoid arthritis; RA) 患者に対してLD-MTXと生物学的製剤の併用療法が推奨されているが、生物学的製剤の副作用には悪性腫瘍があり、両者を併用した場合における悪性リンパ腫を含めた悪性腫瘍との関連は明らかでない。

本研究では、臨床現場から得られる情報を電子的に収集したリアルワールドデータ (RWD) を研究の目的に応じて使い分け、MTXにおける排泄遅延の要因および悪性腫瘍の発現リスクについて探索した。

### 《審査結果》

#### 1. HD-MTX療法の排泄遅延に及ぼす影響因子の探索

HD-MTX療法における血漿中MTXの排泄遅延に及ぼす影響因子を明らかにするには、臨床検査値を含む詳細な患者情報が必要であることから、電子カルテ情報を用いて検討した。その結果、アムロ

ジピンの併用が血漿中 MTX の排泄遅延に影響を及ぼす新たな因子である可能性を明らかにした。そのため、これまで行われていた血漿中 MTX の排泄遅延の予防策に加えて、アムロジピンの中止や別の降圧薬への変更を行うことで、血漿中 MTX の排泄遅延を予防できる可能性が高まり、HD-MTX 療法を受けている患者にとって有用な情報を提供した。また、MTX の排泄機構に関する基礎的な研究を行うための新たな知見の 1 つを提示できた。

## 2. RA に対する LD-MTX と生物学的製剤の併用療法による悪性腫瘍の発現リスクの探索

医薬品の投与に伴い発現する悪性腫瘍は発現頻度が低く、長期間のモニタリングが必要となるため、観察研究を立案することは困難である。そのため、有害事象自発報告データベースに着目し、LD-MTX と生物学的製剤の併用療法による悪性腫瘍の発現リスクを探索した。その結果、LD-MTX 療法に対する infliximab の追加が、他と比較して悪性リンパ腫との関連が強いことを明らかにした。さらに、LD-MTX 療法に対する生物学的製剤の追加が、乳がん、卵巣がん、肺がんとの関連が強いことを明らかにした。そのため、これらの患者に対する悪性リンパ腫、乳がん、卵巣がん、肺がんの定期的なスクリーニングの実施が早期発見、早期治療を可能とし、重篤な副作用である悪性腫瘍を管理する上で有益な知見を提供した。

また、本研究では有害事象自発報告データベースから医薬品と有害事象の関連を評価する際に従来から用いられてきた手法に加えて、subset 解析やシグナルの経年変化の評価を組み合わせて、より信頼性の高い情報を見出した。特に、subset 解析について 2 種類の subset データを用いて双方向からのシグナルを評価する新たな研究手法を考案し、有害事象自発報告データベースを用いた研究のさらなる発展に寄与した。

### 《審査の結論》

以上、申請者は、研究の目的に応じて RWD の特性を活かして使い分け、MTX を用いた治療において副作用の原因となる排泄遅延に影響する新たな要因や悪性腫瘍の発現との関連を見出した。これらの知見は、MTX で治療される患者の副作用の軽減や管理に貢献できる。特に、今回考案した有害事象自発報告データベースを用いて医薬品の併用に伴う悪性腫瘍の発現を評価する手法は、従来から膨大な時間と費用を要して行われている観察研究の代替手法の 1 つとなる可能性もあり、他の医薬品にも応用可能なことが期待される。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。