

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

2020 年度

冢瀬 諒

論文目録

本論文は以下の論文の内容を総括したものである。なお、報文内容の転載許可は各出版社から取得済みである。

1. Ryo Inose, Katsuyuki Takahashi, Satoru Nanno, Masayuki Hino and Katsuya Nagayama.
Calcium Channel Blockers possibly Delay the Elimination of Plasma Methotrexate in Patients Receiving High-dose Methotrexate Therapy. *Journal of chemotherapy*. **2019**, 31, 30-34. [第1章]
2. Ryo Inose, Kouichi Hosomi, Katsuyuki Takahashi, Satoshi Yokoyama and Mitsutaka Takada.
Risk of malignant lymphoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs and methotrexate. *Int J Clin Pharmacology and Therapeutics*. **2019**, 57, 63-72. [第2章 第1節]
3. Ryo Inose, Natsue Hashimoto, Kouichi Hosomi, Satoshi Yokoyama and Mitsutaka Takada.
Association between malignancy and methotrexate and biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pharmacology and Therapeutics*. **2020**, 58, 131-138. [第2章 第2節]

目次

序論	1
第1章 高用量メトトレキサート療法の排泄遅延に及ぼす影響因子の探索	5
1. 緒言	5
2. 方法	6
3. 結果	10
4. 考察	17
5. 結論	19
第2章 関節リウマチに対する低用量メトトレキサート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	20
第1節 悪性リンパ腫の発現リスクの評価	20
1. 緒言	20
2. 方法	22
3. 結果	27
4. 考察	33
5. 結論	36
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	37
1. 緒言	37
2. 方法	38
3. 結果	42
4. 考察	47
5. 結論	50
総括	51
謝辞	53
引用文献	54
Supplementary information	62

略語一覽

BCRP	Breast cancer resistance protein
bDMARDs	Biological disease-modifying antirheumatic drugs
CI	Confidence interval
EBGM	Empirical bayes geometric mean
ECOG	Eastern cooperative oncology group
FAERS	Food and drug administration adverse event reporting system
FDA	Food and drug administration
HD-AraC	High dose-cytarabine
HD-MTX	High dose-methotrexate
HLGT	High Level Group Terms
HLT	High Level Terms
IC	Information component
IL-6	Interleukin-6
IV	Intravenous
JIA	Juvenile idiopathic arthritis
LD-MTX	Low dose-methotrexate
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
MRP	Multidrug resistance-related protein
MTX	Methotrexate
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
OAT	Organic anion transporter
PCNSL	Primary central nervous system lymphoma
PPI	Proton pump inhibitor
PRR	Proportional reporting ratio
PS	Performance status
PT	Preferred terms
QOL	Quality of life
RA	Rheumatoid arthritis
RFC	Reduced folate carrier
ROR	Reporting odds ratio
SC	Subcutaneous
SOC	System Organ Class
TNF	Tumor necrosis factor
UC	Ulcerative colitis

序論

メトトレキサート (Methotrexate; MTX) は葉酸代謝の阻害により、核酸合成を抑制する免疫抑制薬である。MTX は治療目的に応じて投与量が使い分けられ、白血病、悪性リンパ腫、肉腫等の悪性腫瘍には高用量 MTX (High dose-MTX; HD-MTX) 療法、関節リウマチ (Rheumatoid arthritis; RA) や尋常性乾癬等の自己免疫疾患には低用量 MTX (Low dose-MTX; LD-MTX) 療法が行われる。そのため、投与量によって発現しやすい副作用が異なることから投与量に応じた副作用対策が求められている。

HD-MTX 療法は短時間に大量の MTX が投与されることから、重篤な副作用として腎機能障害、骨髄抑制、口腔粘膜障害、神経障害などを生じることが知られている¹⁾。これらの副作用の発現は、患者の quality of life (QOL) を著しく損なうだけでなく、原疾患の治療延期に繋がるおそれがあり、適切に管理することが重要である。特に、HD-MTX 療法の副作用では血漿中 MTX の排泄が遅延した場合に発現率が上昇し、重症化するため、治療薬物モニタリングを行うなどして厳密な副作用管理が行われている。筆者は、大阪市立大学医学部附属病院の薬剤部で血液内科病棟を担当する薬剤師として勤務する中で、血漿中 MTX の排泄遅延を防ぐために適切な治療を行ったにも関わらず、血漿中 MTX の排泄が遅延し、副作用管理に難渋した症例を経験した。そのような経験から、HD-MTX 療法の副作用を軽減するため、MTX の排泄遅延に及ぼす新たな影響因子を同定する必要があると考えた。

一方、LD-MTX 療法は有効性、忍容性および安全性の観点から、世界中で RA 治療の第 1 選択薬として使用されている²⁻⁹⁾。LD-MTX 療法で使用される MTX の投与量は低用量であるため、HD-MTX 療法と比較して重篤な副作用の発現頻度は低いが、長期間投与することから肝機能障害や悪性腫瘍など HD-MTX 療法とは異なった副作用も生じるおそれがある¹⁰⁾。特に、悪性腫瘍の一種である悪性リンパ腫は 1991 年に Ellman らによって報告されて以来¹¹⁾、報告数が増加している。

2000 年前後より、RA に対して生物学的製剤が使用可能となり、現在、数多くの生物学的製剤が上市されている (Table 1)。生物学的製剤には、腫瘍壊死因子 (Tumor necrosis factor; TNF)、インターロイキン-6 (Interleukin-6; IL-6)、CD80/86 を標的とする医薬品がある。生物学的製剤の中には、自己注射が可能な医薬品が複数あり、在宅でも使用可能なことから広く用いられている。

Table 1. Biological disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis

General name	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab pegol	Tocilizumab	Abatacept
Product name	Remicade	Enbrel	Humira	Simponi	Cimzia	Actemra	Orencia
Target	TNF	TNF	TNF	TNF	TNF	IL-6	CD80/86
Indications	<ul style="list-style-type: none"> • RA • Crohn's disease • UC etc 	<ul style="list-style-type: none"> • RA • JIA etc 	<ul style="list-style-type: none"> • RA • JIA • UC etc 	<ul style="list-style-type: none"> • RA • UC 	<ul style="list-style-type: none"> • RA • Psoriasis etc 	<ul style="list-style-type: none"> • RA • JIA etc 	<ul style="list-style-type: none"> • RA • JIA
Route of administration	IV	SC	SC	SC	SC	IV, SC	IV, SC
Self-injection	×	○	○	○	○	○	○
Combination of MTX	Necessary	Either	Either	Either	Either	Either	Either
Approval year (US)	1998	1998	2002	2009	2009	2010	2005
Approval year (Japan)	2003	2005	2008	2011	2012	2008	2010

TNF: tumor necrosis factor, IL-6: Interleukin-6, RA: Rheumatoid arthritis, UC: Ulcerative colitis, JIA: juvenile idiopathic arthritis

IV: Intravenous, SC: Subcutaneous

近年、RA の治療方針は、生物学的製剤の登場により疾患活動性が制御可能となり、従来の短期的な QOL の改善から長期的な予後の改善へと大きく変化した¹²⁾。また、本邦および海外の RA 診療ガイドラインにおいて LD-MTX と生物学的製剤の併用療法が LD-MTX 療法に不応な RA に対して推奨されている^{2, 3, 13)} (Figure 1)。そのため、LD-MTX 療法と生物学的製剤を長期的に使用する患者が増加し、長期間の副作用管理が求められている。生物学的製剤を長期間使用する際に注意すべき副作用の 1 つとして悪性腫瘍があるが¹⁴⁻¹⁷⁾、LD-MTX と生物学的製剤の併用療法が悪性リンパ腫を含めた悪性腫瘍と関連するかどうかは明らかにされていない。筆者は、LD-MTX や生物学的製剤を投与された RA 患者が悪性リンパ腫を発現し、命を落とす症例を経験したことから、LD-MTX や生物学的製剤と悪性リンパ腫を含めた悪性腫瘍との関連を明らかにする必要があると考えた。

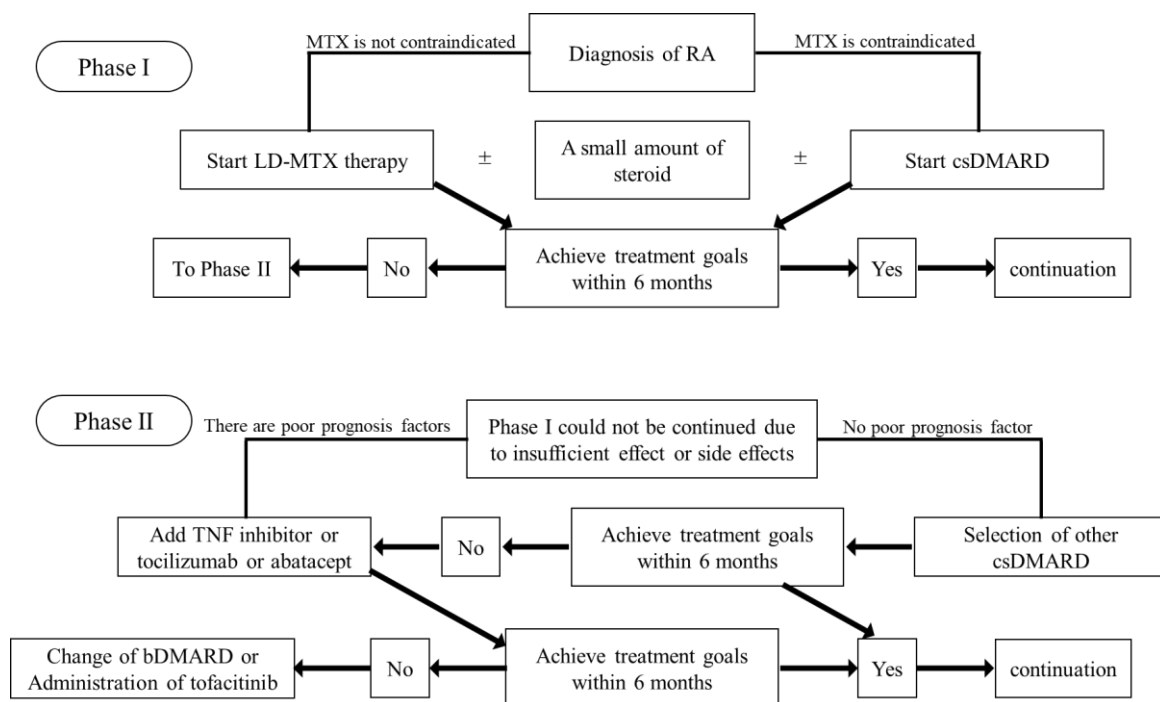


Figure 1. The treatment strategy of rheumatoid arthritis

RA: rheumatoid arthritis

LD-MTX: low dose-methotrexate

bDMARD: biological disease-modifying antirheumatic drugs

csDMARD: conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs

関節リウマチ診療ガイドライン 2014¹²⁾を参考に筆者が作成

最近、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が様々な臨床研究に対して用いられている。リアルワールドデータの情報源には、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ており、実際の診療情報が反映されていることが特徴である。これまでの臨床研究が限定された患者集団を対象としていることに対して、リアルワールドデータを用いた研究は医療現場の実情をより反映している可能性があることが注目されている¹⁸⁾。一方、それぞれのリアルワールドデータには長所と短所があるため、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。

そこで本研究では、HD-MTX 療法の排泄遅延に及ぼす新たな影響因子の探索には、患者背景および血漿中 MTX 濃度を含めた臨床検査値等の詳細な患者情報が必要であったため、リアルワールドデータのなかでも詳細な患者情報の入手に適している電子カルテ情報を用いた。また、LD-MTX と生物学的製剤の併用療法と悪性腫瘍の発現リスクの探索には、悪性腫瘍が発現率の低い副作用であり、長期間のモニタリングが必要であることからリアルワールドデータのなかでも、多くの患者、医薬品、有害事象データが長期間蓄積されている有害事象自発報告データベースを用いた。

筆者はこれまで、電子カルテ情報を用いて、抗がん剤による副作用の発現に及ぼす影響因子を数多く明らかにした¹⁹⁻²¹⁾。また、有害事象自発報告データベースを用いて、これまで実施されてきた不均衡分析に加えて、有害事象の発現時期や年齢別の発現状況などに焦点を当てた先駆的な研究を行い、医薬品と有害事象の未知なる関連を示した^{22,23)}。本論文では、これまでに培った研究手法を応用し得られた結果を2章にわたって論述する。

第1章 高用量メトトレキサート療法の排泄遅延に及ぼす影響因子の探索

1. 緒言

悪性リンパ腫はリンパ節だけでなく、中枢神経を含めたあらゆる臓器に発現する。中枢神経に発現するリンパ腫は、中枢神経原発リンパ腫 (Primary central nervous system lymphoma; PCNSL) と二次性中枢神経リンパ腫に分類される。PCNSLは高悪性度リンパ腫の一種であり、リンパ腫病変が中枢神経に発生、限局し、他の臓器にはリンパ腫病変を認めないものと定義される^{24,25}。PCNSLは脳腫瘍と異なる性質を持ち、化学療法や放射線療法に感受性が高いが、予後は中枢神経外に発現する悪性リンパ腫に比べて不良である²⁶。

PCNSLの初期治療には化学療法が選択される。化学療法のなかでもHD-MTX療法は血液脳関門を通過し、中枢神経系への移行が良好なことから、単独あるいは他の抗がん剤や放射線療法との併用で使用され、PCNSL治療の中核を担っている²⁷⁻²⁹。また、HD-MTX療法は、中枢神経系に浸潤または再発した悪性リンパ腫の総称である二次性中枢神経リンパ腫に対しても効果的な治療法の1つとされている²⁶。

HD-MTX療法の副作用には骨髄抑制、口腔粘膜障害、肝機能障害および腎機能障害等がある³⁰。特に、血漿中MTX濃度が高値で遷延した場合、副作用の発現率が上昇することが知られている。そのため、血漿中MTXの排泄遅延を防ぐには、尿のアルカリ化や大量補液、相互作用を有する医薬品の中止等が推奨されている³¹⁻³⁵。しかしながら、これらの適切な対応を行っても血漿中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。

本研究では患者背景および血漿中MTX濃度を含めた臨床検査値等の詳細な患者情報が必要と考え、リアルワールドデータのなかでも電子カルテ情報を用いてHD-MTX療法の排泄遅延に及ぼす新たな影響因子を探索した。

2. 方法

1) 対象症例

対象症例は大阪市立大学医学部附属病院血液内科において 2012 年 4 月から 2016 年 12 月の間に HD-MTX 療法単独あるいは HD-MTX と高用量シタラビン (High-dose cytarabine; HD-AraC) の併用療法が施行された症例とした。なお、すべての症例において、大量補液、尿のアルカリ化が行われ、尿 pH は 7.0 以上に保たれた。ホリナートカルシウムレスキューは血漿中 MTX 濃度が 0.1 $\mu\text{mol/L}$ を下回るまで継続された。また、医師の判断により HD-MTX 療法が事前に中止された患者は対象症例から除外することとした。

HD-MTX 療法の治療スケジュールは 1 サイクル 14 日であり、day1 に MTX 3,500 mg/m^2 を投与し、2 週間休薬した (Table 2)。HD-MTX と HD-AraC の併用療法の治療スケジュールは 1 サイクル 21 日であり、day1 に MTX 3,500 mg/m^2 を投与し、day2、3 にシタラビン 4,000 mg/m^2 を投与し、3 週間休薬した (Table 3)。なお、MTX の投与量は、患者の状態に応じて医師の裁量により減量されたが、2,000 mg/m^2 未満の投与となった患者は対象症例から除外することとした。

Table 2. Administration schedule of HD-MTX (2 weeks/cycle)

	day1	day2	day3	day4	・ ・	day14
HD-MTX (3,500 mg/m^2)	○	×	×	×		×

HD-MTX: high dose-methotrexate

Table 3. Administration schedule of HD-MTX and HD-AraC (3weeks/cycle)

	day1	day2	day3	day4	・ ・	day14	・ ・	day21
HD-MTX (3,500 mg/m^2)	○	×	×	×		×		×
HD-AraC (4,000 mg/m^2)	×	○	○	×		×		×

HD-MTX: high dose-methotrexate

HD-AraC: high-dose cytarabine

2) 対象症例の患者背景

性別、年齢、Eastern cooperative oncology group (ECOG) performance status (PS)³⁶⁾、body mass index、原疾患、治療内容、HD-MTX 療法の投与量 (mg/m²)、HD-MTX 療法施行中に併用されていた医薬品について電子カルテよりレトロスペクティブに収集した。なお、ECOG PS は既報に基づき定義した (Table 4)³⁶⁾。併用薬は HD-MTX 療法開始から定期的に使用されていた経口薬と定義した。また、血漿中 MTX の排泄遅延に及ぼす影響因子として、HD-MTX 療法開始 7 日前から開始 3 日後の間における 38°C 以上の発熱³⁷⁾、および HD-MTX 療法開始前のクレアチニンクリアランスの低下が報告されているため³⁸⁾、これらのデータも合わせて収集した。

Table 4. Definition of Eastern cooperative oncology group performance status³⁶⁾

Grade	Performance status
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light housework, office work
2	Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited self-care; confined to a bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any self-care; totally confined to bed or chair
5	Dead

3) 血漿中 MTX の排泄遅延の割合

血漿中 MTX の排泄遅延については、既報に基づき、HD-MTX 療法の開始後 24 時間値、48 時間値、72 時間値がそれぞれ 10 $\mu\text{mol/L}$ 、1.0 $\mu\text{mol/L}$ 、0.1 $\mu\text{mol/L}$ 以上のいずれかを満たす場合に血漿中 MTX の排泄遅延と定義した^{35,39,40)}。対象症例を血漿中 MTX の排泄遅延の有無で分類し、発現率を算出した。

4) 血漿中 MTX の排泄遅延の有無における Grade3 以上の副作用の発現率の比較

Grade3 以上の副作用の発現率を電子カルテよりレトロスペクティブに収集した。副作用の Grade 評価には Common Terminology Criteria for Adverse Events ver. 4.0 を用いた⁴¹⁾。各 Grade における重症度を Table 5 に示す。また、MTX の排泄遅延の有無で副作用の発現率を比較した。

Table 5. Severity based on Common Terminology Criteria for Adverse Events ver. 4.0⁴¹⁾

Grade	Severity
1	Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
2	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental activities of daily living*.
3	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self-care activities of daily living **.
4	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
5	Death related to an adverse event.

*Instrumental activities of daily living:

preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

**Self-care activities of daily living:

bathing, dressing, and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

5) 血漿中 MTX の排泄遅延に及ぼす影響因子の探索

MTX の排泄遅延の有無に対して、患者背景および HD-MTX 療法開始前の臨床検査値を比較した。

6) 倫理的配慮

本研究は、2018 年 5 月 2 日に大阪市立大学医学系研究等倫理審査委員会により承認された (No. 4046)。

7) 統計解析

2 群間の割合の比較は、Fisher の正確確率検定を用いた。危険率 (p) は両側 5%未満を有意水準とし、解析には IBM SPSS[®] Statistics 22.0 を用いた。

3. 結果

1) 対象患者の選出

対象症例の選定までのフローチャートを Figure 2 に示す。対象期間中に HD-MTX 療法単独あるいは、HD-MTX と HD-AraC の併用療法のレジメンが登録された症例は 16 症例 (24 サイクル)であった。そのうち、HD-MTX 療法が医師の判断で事前に中止された症例を除外した (1 症例、3 サイクル)。その結果、対象症例は 15 症例 (21 サイクル) であった。なお、HD-MTX 療法を投与中に中断した症例は認められなかった。

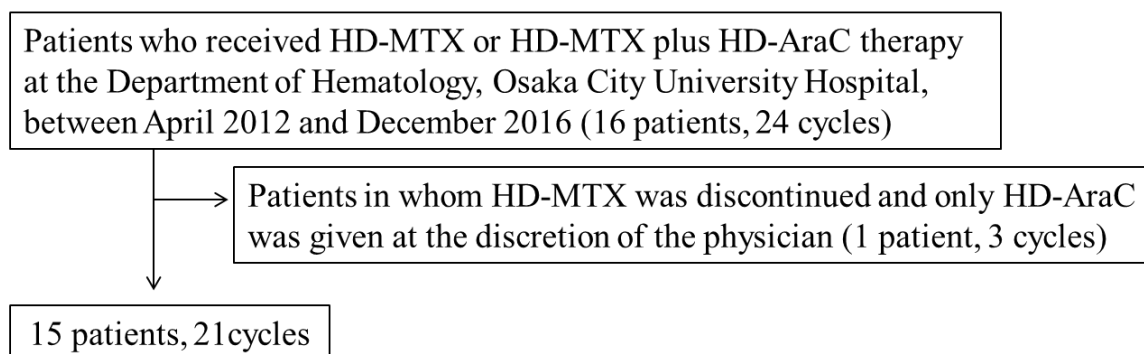


Figure 2. Flowchart of patient selection

HD-MTX: high-dose methotrexate. HD-AraC: high-dose cytarabine.

Inose et al, *Journal of chemotherapy*. 2019, 31, 30-34. Figure 1.

2) 患者背景

対象患者の患者背景を Table 6 に示す。ECOG PS が 3 以上の症例が 12 例含まれていた。MTX の添付文書に併用注意と記載されている医薬品のうち、併用されていた医薬品はプロトンポンプ阻害薬 (Proton pump inhibitor; PPI) のみであった。

一方、MTX の添付文書に併用注意の記載がない医薬品のうち、併用された頻度が高かった医薬品は、フルコナゾール (38.1%, 8/21)、ファモチジン (33.3%, 7/21)、レボフロキサシン (33.3%, 7/21)、酸化マグネシウム (33.3%, 7/21)、酪酸菌製剤 (19.0%, 4/21)、フェブキシスタット (19.0%, 4/21)、アムロジピン (14.3%, 3/21) およびセンノシド (14.3%, 3/21) であった、

また、HD-MTX 療法開始 7 日前から開始 3 日後の間に 38°C 以上の発熱を生じた症例は 3 症例であった。

Table 6. Characteristics of the study patients

Gender (male/female)	7/14
Age *	60 (31-77)
ECOG performance status (0/1/2/3/4)	2/4/3/8/4
Body mass index *	22.2 (19.1-24.8)
Diagnosis	
Primary central nervous system lymphoma	11
Secondary central nervous system lymphoma	9
Others	1
Regimens	
High dose methotrexate	8
High dose methotrexate plus high-dose cytarabine	13
Dose of methotrexate (mg/m ²) *	3,500 (2,000-3,600)
Fever	3/21
Combination drugs	
Proton pump inhibitor	2/21
Fluconazole	8/21
Famotidine	7/21
Levofloxacin	7/21
Magnesium oxide	7/21
Intestinal drug	4/21
Febuxostat	4/21
Amlodipine	3/21
Sennoside	3/21

*: Median (range)

ECOG: Eastern cooperative oncology group

Inose et al, *Journal of chemotherapy*. 2019, 31, 30-34. Table 1 より一部改変.

3) 血漿中 MTX の排泄遅延の発現割合

血漿中 MTX の排泄遅延を認めた症例は 38.1% (8/21) であった。これらの症例について、HD-MTX 療法の開始後 24 時間、48 時間、72 時間における血漿中 MTX 濃度の推移を示す (Figure 3)。なお、血漿中 MTX の排泄遅延を認めた症例のうち、HD-MTX 療法の開始後 24 時間における血漿中 MTX 濃度を測定していた症例は 2 例のみであった。

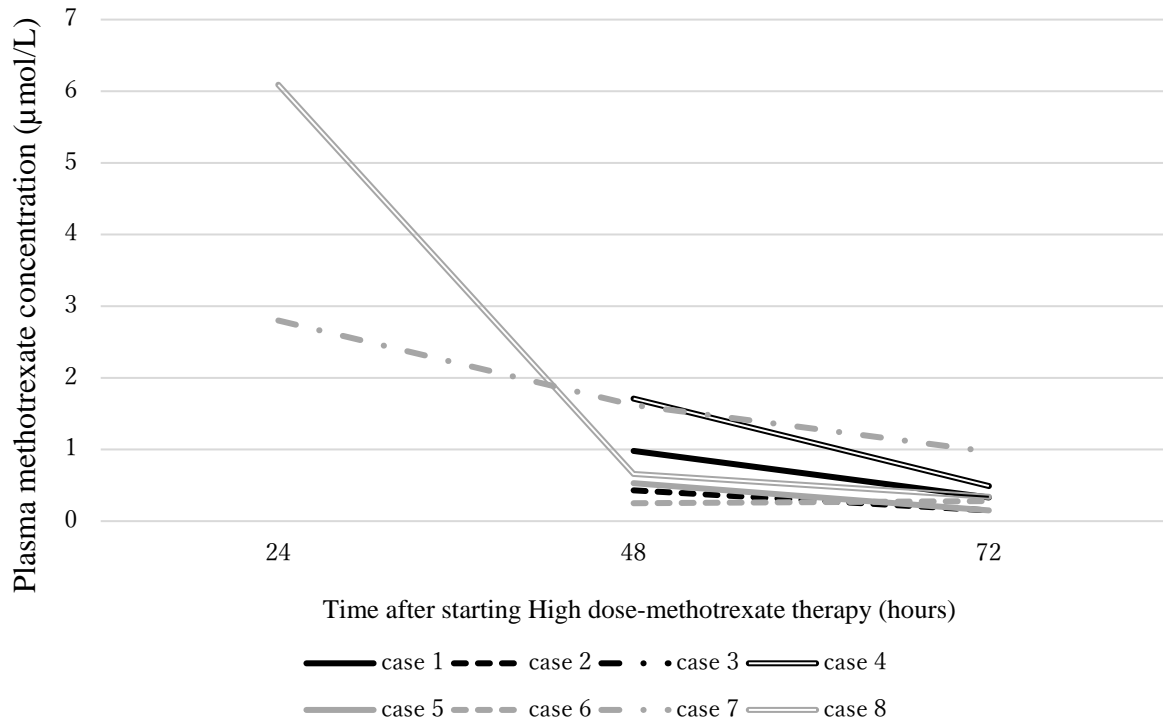


Figure 3. Changes in plasma methotrexate concentration

4) 血漿中 MTX の排泄遅延の割合および Grade3 以上の副作用の発現率の比較

血漿中 MTX の排泄遅延の有無における Grade3 以上の副作用の発現率の比較を Table 7 に示す。血漿中 MTX の排泄遅延に関わらず、副作用の発現率に有意差は認められなかった。また、本研究において治療関連死は認められなかった。

Table 7. Comparison of incidence of grade 3-4 toxicities with or without delayed elimination of plasma MTX

	Delayed elimination	Normal elimination	p-value
Leukopenia	62.5% (5/8)	69.2% (9/13)	1.00
Neutropenia	62.5% (5/8)	92.3% (12/13)	0.25
Anemia	37.5% (3/8)	23.1% (3/13)	0.63
Thrombocytopenia	62.5% (5/8)	69.2% (9/13)	1.00
Serum creatinine increased	0% (0/8)	0% (0/13)	-
AST increased	0% (0/8)	7.7% (1/13)	1.00
ALT increased	12.5% (1/8)	15.4% (2/13)	1.00
Total bilirubin increased	0% (0/8)	0% (0/13)	-
Febrile neutropenia	37.5% (3/8)	46.2% (6/13)	1.00
Nausea	25.0% (2/8)	0% (0/13)	0.13
Vomiting	0% (0/8)	0% (0/13)	-
Stomatitis	0% (0/8)	0% (0/13)	-
Constipation	0% (0/8)	0% (0/13)	-
Diarrhea	12.5% (1/8)	0% (0/13)	0.38

AST: Aspartate aminotransferase

ALT: Alanine aminotransferase

Inose et al, *Journal of chemotherapy*. 2019, 31, 30-34. Table 2.

5) 血漿中 MTX の排泄遅延に及ぼす影響因子の探索 (患者背景)

患者背景と血漿中 MTX の排泄遅延の関係を Table 8 に示す。性別、年齢、ECOG PS、HD-MTX 療法開始 7 日前から開始 3 日後の間における 38°C 以上の発熱は血漿中 MTX の排泄遅延に及ぼす影響因子とならなかった。MTX の添付文書に併用注意と記載されている PPI は血漿中 MTX の排泄遅延に及ぼす影響因子とならなかった。一方、MTX の添付文書に併用注意の記載がない併用薬については、カルシウム拮抗薬を併用していない 18 例では MTX の排泄遅延は 27.8 % (5/18) であることに對し、カルシウム拮抗薬を併用している 3 例では全例で MTX の排泄遅延が認められた ($p=0.042$)。

Table 8. Univariate analysis of the factors delaying elimination of plasma MTX (background data of patients)

	Delayed elimination	Normal elimination	<i>p</i> -value
Gender			
Male	2 (25.0%)	5 (38.5%)	0.66
Female	6 (75.0%)	8 (61.5%)	
Age			
≥65	3 (37.5%)	1 (7.7%)	0.25
<65	5 (62.5%)	12 (92.3%)	
ECOG Performance status			
0-2	2 (25.0%)	7 (53.8%)	0.37
≥3	6 (75.0%)	6 (46.2%)	
Fever			
Yes	1 (12.5%)	2 (15.4%)	1.00
No	7 (87.5%)	11 (84.6%)	
Co-administration of proton pump inhibitors			
Yes	1 (12.5%)	1 (7.7%)	1.00
No	7 (87.5%)	12 (92.3%)	
Co-administration of calcium channel blockers			
Yes	3 (37.5%)	0 (0%)	0.042
No	5 (62.5%)	13 (100.0%)	

ECOG: Eastern cooperative oncology group

Inose et al, *Journal of chemotherapy*. 2019, 31, 30-34. Table 3.

6) 血漿中 MTX の排泄遅延に及ぼす影響因子の探索 (治療開始前の臨床検査値)

治療開始前の臨床検査値と血漿中 MTX の排泄遅延の関係を Table 9 に示す。治療開始前の臨床検査値はいずれの因子も MTX 排泄遅延に及ぼす影響因子とならなかった。

Table 9. Univariate analysis of the factors delaying elimination of plasma MTX
(laboratory values before the start of chemotherapy)

		Delayed elimination	Normal elimination	p-value
Leukopenia				
	Grade 0	8 (100.0%)	12 (92.3%)	1.00
	Grade ≥1	0 (0%)	1 (7.7%)	
Neutropenia				
	Grade 0	8 (100.0%)	11 (84.6%)	0.51
	Grade ≥1	0 (0%)	2 (15.4%)	
Anemia				
	Grade 0	4 (50.0%)	10 (76.9%)	0.35
	Grade ≥1	4 (50.0%)	3 (23.1%)	
Thrombocytopenia				
	Grade 0	4 (50.0%)	10 (76.9%)	0.35
	Grade ≥1	4 (50.0%)	3 (23.1%)	
AST increased				
	Grade 0	8 (100.0%)	11 (84.6%)	0.51
	Grade ≥1	0 (0%)	2 (15.4%)	
ALT increased				
	Grade 0	6 (75.0%)	5 (38.5%)	0.18
	Grade ≥1	2 (25.0%)	8 (61.5%)	
Total bilirubins increased				
	Grade 0	7 (87.5%)	11 (84.6%)	1.00
	Grade ≥1	1 (12.5%)	2 (15.4%)	
Creatinine clearance (mL/min)				
	60 >	1 (12.5%)	0 (0%)	0.38
	60 ≤	7 (87.5%)	13 (100.0%)	

AST : Aspartate aminotransferase

ALT : Alanine aminotransferase

Inose et al, *Journal of chemotherapy*. 2019, 31, 30-34. Table 4 より一部改変.

4. 考察

HD-MTX 療法の排泄遅延に及ぼす影響因子には、治療開始前におけるクレアチニンクリアランスの低下³⁸⁾、発熱³⁷⁾、非ステロイド性抗炎症薬 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; NSAIDs)⁴²⁻⁴⁴⁾ や PPI^{35,45)}の併用が知られている。しかしながら、本研究において HD-MTX 療法の排泄遅延に新たにアムロジピンの併用が影響する可能性が推察された。

本研究ではクレアチニンクリアランスの低下は HD-MTX 療法の排泄遅延に及ぼす影響因子とならなかった。本研究における HD-MTX 療法開始前のクレアチニンクリアランスの中央値は排泄遅延を認めた症例で 79.4 mL/min、認めなかった症例で 101.1 mL/min であり、排泄遅延を認めた症例でやや低値ではあるものの 60 mL/min を下回る症例は 1 例のみであった。そのため、本研究では HD-MTX 療法の開始前にクレアチニンクリアランスが低値の症例が少なかったため、既報と異なる結果になったと考えられる。

小児におけるレトロスペクティブ研究において、HD-MTX 療法開始 7 日前から投与開始 3 日後に 38°C 以上の発熱があった場合、血漿中 MTX の排泄が遅延することが報告されている³⁷⁾。これは発熱による血管透過性の亢進に伴い MTX の分布容積が増大し排泄が遅延することが一因と考えられているが³⁷⁾、詳細な機序は未だ明らかにされていない。本研究でも HD-MTX 療法開始 7 日前から投与開始 3 日後の 38°C 以上の発熱の発現状況を確認したが、血漿中 MTX の排泄遅延の影響因子とはなかった。本研究では小児の症例が含まれておらず既報とは対象症例が異なり、MTX の体内動態が異なる可能性がある。そのため、本研究は既報と異なる結果になったと考えられる。

MTX は主に腎臓から排泄され、排泄機序には糸球体濾過、尿細管分泌及び再吸収が関与することが考えられている。特に、腎臓に存在するトランスポーターである Organic anion transporter (OAT) 1、OAT3、multidrug resistance-related protein (MRP) 2、MRP4、breast cancer resistance protein (BCRP)、reduced folate carrier (RFC) -1 は、MTX の排泄に関与することが報告されており³⁰⁾、MTX の薬物相互作用に大きく影響する。例えば、NSAIDs と MTX の相互作用は、NSAIDs が OAT1、OAT3、MRP2、MRP4 を阻害することが原因で生じるとされている⁴²⁻⁴⁴⁾。本研究では NSAIDs を併用した症例はいなかったため、HD-MTX 療法の排泄遅延と NSAIDs の関連を評価することができなかった。

BCRP の遺伝子である *Abcg2* のノックアウトマウスでは、野生型マウスと比較して、MTX の全身クリアランスが 0.54 倍に低下することが報告されている⁴⁶⁾。すなわち、BCRP による排泄が、MTX の消失に重要な役割を果たしていると考えられる。PPI は BCRP の阻害作用を有することが知られており⁴⁶⁾、多くの研究で PPI の併用が HD-MTX 療法の排泄遅延に及ぼす影響因子になると報告されている^{35,45)}。しかしながら、本研究では PPI の併用は有意な影響因子とならなかった ($p=1.00$)。これは本研究における PPI の併用率の低さが一因と考えられる (2/21, 9.5%)。

本研究では、アムロジピンを併用していた全ての患者において、MTX の排泄遅延を認めた。BCRP の安定発現細胞を用いた検討において、ベクターのみを導入したコントロール細胞とは異なり、ニカルジピン、ニトレンジピン、ニモジピンおよびニフェジピンのようなジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の同時処置が、BCRP の基質であるミトキサントロンの

細胞内蓄積量を有意に高めることが示されている⁴⁷⁾。さらに、MTX に対する耐性を有している BCRP を過剰発現した HeLa 細胞において、アムロジピンを含めたジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の同時処置が、MTX に対する耐性を解除することが報告されている⁴⁸⁾。このような基礎的な知見から、アムロジピンを含めたカルシウム拮抗薬は、BCRP の阻害作用に基づき、HD-MTX 療法との併用時に血漿中 MTX の排泄遅延を生じさせる可能性があると考えられる。

一方、MTX の BCRP を介した輸送に対する PPI の抑制効果を検証した *in vitro* 試験では、PPI による BCRP の最大抑制濃度の半分が、治療域の血中遊離薬物濃度の 50-200 倍であると報告されている³⁵⁾。この結果は MTX と PPI の薬物相互作用には BCRP の阻害以外の他の要因が関与している可能性を示唆する。そのため、本研究においてもアムロジピンが MTX の BCRP を介した輸送に影響を与えない可能性も考えられる。また、本研究では、アムロジピンを併用していない症例においても、27.8% (5/18) で血漿中 MTX の排泄遅延が認められた。しかしながら、症例数が少なく、これらの症例について血漿中 MTX の排泄遅延が生じた理由を検討することは困難であった。そのため、アムロジピン以外の因子の影響により排泄遅延が生じている可能性もあり、さらなる調査が必要である。

本研究の限界として、第 1 に、単施設研究であり症例数が少なかったため、複数の交絡因子の影響を加味した多変量解析が行うことができなかった。第 2 に、排泄遅延を認めた症例と認めなかった症例で副作用の発現率に違いが認められなかった。本研究はレトロスペクティブな観察研究であるため、検査項目の評価時期や記録が厳密に管理されていないため、過小評価や未知なる交絡の影響を評価できていない可能性がある。上記の限界はあるものの、本研究はアムロジピンの併用が HD-MTX 療法の排泄遅延に及ぼす新たな影響因子の 1 つとなる可能性を示した。今後、作用機序の解明のためにさらなる研究が必要である。

5. 結論

本研究により、HD-MTX 療法における排泄遅延の新たな要因の一部を明らかにすることができた。血漿中 MTX の排泄が遅延することで副作用のリスクを上昇させ、患者の QOL が著しく損なわれる。さらに、次治療が延期されることで原疾患の治療が滞り、予後に多大なる影響を与えるおそれがある。そのため、本研究で明らかにした MTX の排泄遅延の新たな要因は HD-MTX 療法の副作用を適切にマネジメントし、HD-MTX 療法を安全に継続するための一助になると考えられる。

第2章 関節リウマチに対する低用量メトトレキサート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

第1節 悪性リンパ腫の発現リスクの評価

1. 緒言

RA に対する LD-MTX 療法は、高い有効率、継続率、骨破壊進行抑制効果、QOL 改善効果および生命予後の改善が示されており、RA 治療のアンカードラッグとして位置付けられている^{2,9)}。欧州、北米、南米の 15 か国における RA 患者の背景、疾患活動性、治療薬の選択に関する調査において、RA 患者の 83%が LD-MTX 療法を受けた経験があると明らかになった⁴⁹⁾。本邦でも LD-MTX 療法が関節リウマチ診療ガイドラインにおいて RA の初期治療として推奨されている¹²⁾。

近年、TNF、IL-6、CD80/86 を標的とする生物学的製剤が RA 治療に使用可能となった。生物学的製剤の登場により、RA の治療目標は短期的な QOL の改善から長期的予後の改善に転換されたことから¹²⁾、LD-MTX 療法と生物学的製剤を長期的に使用する患者が増加した。そのため、LD-MTX 療法および生物学的製剤の長期的な副作用管理が求められている。

LD-MTX 療法は MTX を低用量で用いるため、重篤な副作用の発現頻度は低いが肝機能障害や悪性腫瘍など MTX を高用量で使用する HD-MTX 療法とは異なった副作用を生じるおそれがある¹⁰⁾。世界保健機関は自己免疫疾患に対して使用される MTX 等の免疫抑制剤によるリンパ増殖性疾患に対して、他のリンパ増殖性疾患とは別に「他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患」と定義している⁵⁰⁾。リンパ増殖性疾患の中でも悪性リンパ腫は悪性腫瘍の一種であり、致命的な転機をたどることがあるため特に注意が必要である。

LD-MTX 療法と悪性リンパ腫の関連は 1991 年に Ellman らによって報告されて以来¹¹⁾、報告数が増加している。RA 患者では慢性的なリンパ球の刺激により悪性クローンが発現する可能性が高いため、悪性リンパ腫の発現率が上昇することが報告されている¹¹⁾。そのため、RA 患者に対して免疫抑制作用を有する LD-MTX 療法を行うことにより、リンパ増殖性疾患のリスクがさらに高まる可能性がある¹¹⁾。一方、生物学的製剤は LD-MTX 療法と同様に免疫抑制作用を有するが、悪性リンパ腫と関連があるとする報告^{51,52)}、とないとする報告^{53,54)} が混在している。また、LD-MTX 療法で治療効果が不十分な RA 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^{2,3)}、これらの医薬品の併用療法と悪性リンパ腫の関連について言及した報告はほとんどなく、その関連は明らかにされていない。

医薬品の投与に伴う悪性リンパ腫は発現率が低く、長期間のモニタリングが必要な副作用であることから、LD-MTX と生物学的製剤の併用療法と悪性リンパ腫の関連を臨床で探索するには膨大な症例数と研究期間を要する。そのため、本研究では、リアルワールドデータのなかでも多くの患者、医薬品、有害事象データが長期間蓄積されている有害事象自発報告データベースに着目した。本研究では米国の Food and Drug Administration (FDA) が公開している世界最大の有害事象自発報告データベースである Food and Drug Administration Adverse

Event Reporting System (FAERS) を用いて RA に対する LD-MTX と生物学的製剤の併用療法と悪性リンパ腫の関連を探索した。

2. 方法

1) データソース

データソースには米国の有害事象自発報告データベースである FAERS を用いた。FAERS は承認後の医薬品に対する医療安全監視システムとして注目されており、米国に限らず本邦を含めた世界各国の医療者、製造業者、消費者が自発的に報告した有害事象が含まれている。FAERS には膨大なデータが含まれているため、各情報は7つのデータセットに分割されて保管されている (Table 10)。DEMO テーブルには年齢、性別、体重などの患者情報が含まれており、DRUG テーブルには医薬品名、投与経路などの情報が含まれている。REAC、OUTC、RPSR、INDI テーブルにはそれぞれ有害事象、転帰、有害事象報告の情報源、医薬品の適応疾患に関する情報が含まれている。また、THER テーブルには医薬品の投与開始日や終了日に関する情報が含まれており、投与期間の算出が可能である。各データセットは共通の番号で管理されており、その番号を用いることで各データセット間のリンクが可能となる。各テーブルに含まれる情報を組み合わせて評価することで、医薬品と有害事象の関連を明らかにすることができる。FAERS のデータは FDA のウェブサイト⁵⁵⁾より入手し、2004 年 1 月から 2015 年 12 月までのデータを使用した。なお重複症例は除外した。

Table 10. Dataset of Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System

File descriptor	Contents
DEMO	Patient demographic and administrative information
DRUG	Drug and biological information
REAC	Adverse events
OUTC	Patient outcomes
RPSR	Report sources
THER	Start and end dates of drug therapy
INDI	Indications for use/diagnosis

2) 対象医薬品

対象医薬品は RA 治療に用いる MTX および生物学的製剤とした。生物学的製剤は、TNF 阻害薬である infliximab、etanercept、adalimumab、golimumab および certolizumab pegol、IL-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 種類を解析対象とした (Table 11)。FAERS の全データから MTX あるいは生物学的製剤による有害事象報告を抽出した。さらに、原疾患が RA である有害事象報告のみを抽出し、RA に対する LD-MTX 療法および生物学的製剤による有害事象報告を特定した。

Table 11. Biological disease-modifying antirheumatic drugs

TNF-inhibitor	Infliximab
	Etanercept
	Adalimumab
	Golimumab
	Certolizumab pegol
IL-6 receptor inhibitor	Tocilizumab
T-cell co-stimulation modulator	Abatacept

TNF: tumor necrosis factor, IL: Interleukin

Inose et al, *Int J Clin Pharmacology and Therapeutics*. 2019, 57, 63-72. Table 1.

3) 解析対象とした有害事象

FAERS に登録されている有害事象は、医学用語集である Medical Dictionary for Regulatory Activities[®] (MedDRA[®])の基本語 (preferred terms ; PT) に基づいている。本研究では、MedDRA[®] version 19.0 を用いて、各有害事象を定義した。MedDRA[®]に含まれる医学用語は階層構造を示しており、上位語には下位語を包括した情報が含まれる (Figure 4)⁵⁶⁾。本研究では、悪性リンパ腫をホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫の2種類に分類し、評価した。ホジキンリンパ腫については、MedDRA の器官別大分類 (System Organ Class; SOC) から”良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)”を選択し、その下層に存在する高位グループ語 (High Level Group Terms; HLGT) から”ホジキン病”を選択し、さらにその下層に存在する PT (47 種類) と定義した (Supplementary Table 1)。非ホジキンリンパ腫については、同様の SOC を選択し、その下層に存在する HLGT から”組織型不明の非ホジキンリンパ腫”、”非ホジキン B 細胞性リンパ腫”、”非ホジキン T 細胞性リンパ腫”を選択し、さらにその下層に存在する PT (212 種類) と定義した (Supplementary Table 2)。

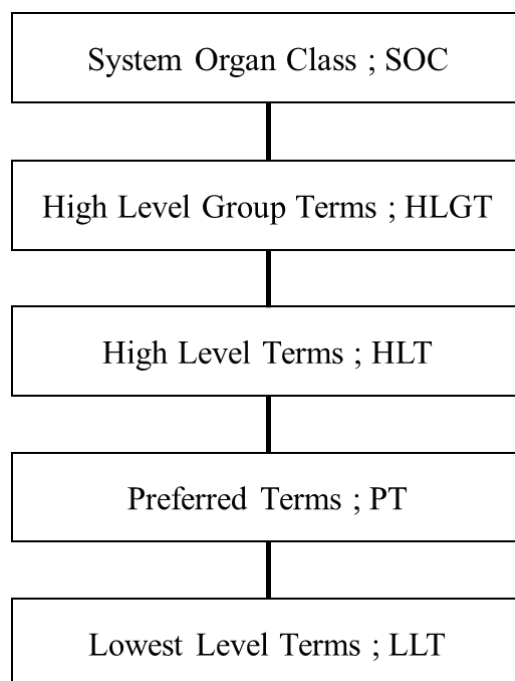


Figure 4. Structural Hierarchy of the Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology
ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) バージョン 23.1 手引書 2020 年 9 月⁵⁶⁾を参考に筆者が作成

4) 医薬品と有害事象の関連の評価

医薬品と有害事象の関連を評価するために用いられる安全性シグナル指標には、ノンベイズ法あるいはベイズ法に基づく算出式があり、それぞれ異なる性質を持つ^{57,58)}。本研究では、ノンベイズ法からは、有害事象の報告件数が少ない場合も使用できる reporting odds ratio (ROR)⁵⁹⁾を選択し、ベイズ法からは、ROR と共通の算出表 (2×2 分割表) を使用できる information component (IC)^{60,61,62)} を用いた (Figure 5)。

ROR は 95%信頼区間 (95% confidence interval ; 95% CI)の下限値が 1 より大きい場合にシグナルがあると判定される⁵⁹⁾。一方、IC は 95% CI の下限値が 0 より大きい場合にシグナルがあると判定される⁶⁰⁾。本研究では ROR あるいは IC のうち、少なくとも 1 つの指標が上記の基準を満たす場合にシグナルの検出ありと定義した。シグナルが検出された場合、医薬品と有害事象に関連があることが示される。なお、データ分析には Visual Mining Studio Ver 8.1 (NTT データ数理システム, 東京)を用いた。

	Target Adverse events	Others	Total
Target Drugs	N_{11}	N_{12}	N_{1+}
Others	N_{21}	N_{22}	N_{2+}
Total	N_{+1}	N_{+2}	N_{++}

$$ROR = \frac{(N_{11}/N_{21})}{(N_{12}/N_{22})} \quad IC = \log_2 \frac{N_{11}N_{++}}{N_{1+}N_{+1}}$$

Figure 5. Calculation method of reporting odds ratio and information component

5) LD-MTX と生物学的製剤の併用療法と悪性リンパ腫の関連の評価

FAERS の全データを whole データと定義し、LD-MTX 療法あるいは生物学的製剤と悪性リンパ腫の関連について ROR および IC を算出した。次に、LD-MTX 療法で治療されている RA 患者に対して生物学的製剤の併用が悪性リンパ腫のリスクを高めるか否かを評価することを目的として subset 解析を行った。

Subset 解析は共通のリスク因子を有する際の解析において交絡の影響を軽減することができると考えられている解析方法である^{63,64}。Whole データから MTX による有害事象報告のみを抽出し、その中から RA に対して LD-MTX が投与された有害事象報告を subset データとして定義した。Subset データに対しても ROR および IC を算出した。また、シグナルが検出された医薬品と有害事象について経年的な関連を確認するため、各年度の ROR および IC を算出することによりシグナルの経年的な変化を評価した。

3. 結果

1) Whole データを用いた LD-MTX 療法あるいは生物学的製剤による悪性リンパ腫の ROR および IC

FAERS の全有害事象の報告件数は 6,153,696 件 (N₊₊) であった。全有害事象報告のうち、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫の報告件数はそれぞれ 1,624、8,558 件 (N₊₁) であった。LD-MTX 療法あるいは生物学的製剤による悪性リンパ腫の ROR および IC を Table 12 に示す。LD-MTX 療法あるいは生物学的製剤ともにホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫に対してシグナルが検出された。

Table 12. Associations between malignant lymphoma and MTX, bDMARDs (whole data)

	N ₁₁	N ₁₂	ROR	95% CI	IC	95% CI
Hodgkin lymphoma						
MTX	112	29,073	15.60	12.87–18.91	3.70	3.42–3.97
bDMARDs	226	271,497	3.50	3.04–4.03	1.64	1.44–1.84
Non-Hodgkin lymphoma						
MTX	480	28,705	12.66	11.54–13.89	3.53	3.40–3.67
bDMARDs	971	270,752	2.78	2.60–2.97	1.36	1.26–1.45

MTX: methotrexate

bDMARDs: biological disease-modifying antirheumatic drugs

ROR: reporting odds ratio, IC: information component, CI: confidence interval

Gray line: Drugs and adverse drug events are related

Inose et al, *Int J Clin Pharmacology and Therapeutics*. 2019, 57, 63-72. Table 2 より一部改変.

2) Subset データを用いた LD-MTX と生物学的製剤の併用療法による悪性リンパ腫の ROR および IC

LD-MTX と生物学的製剤の併用療法と悪性リンパ腫の関連を探索するため、subset データ分析を行った。Whole データから LD-MTX 療法が使用された RA 患者のみを抽出した subset データの全有害事象の報告件数は 29,185 件 (N++) であった。その有害事象のうち、ホジキンリンパ腫あるいは非ホジキンリンパ腫の報告件数は、それぞれ 112 件、480 件 (N₊₁) であった。LD-MTX と生物学的製剤の併用療法による悪性リンパ腫の ROR および IC を Table 13 に示す。LD-MTX と生物学的製剤の併用療法はホジキンリンパ腫に対してのみシグナルが検出された (ROR: 1.62, 95% CI: 1.04–2.51; IC: 0.18, 95% CI: -0.23–0.58)。

Table 13. Associations between malignant lymphoma and MTX with bDMARDs (subset data)

	N ₁₁	N ₁₂	ROR	95% CI	IC	95% CI
Hodgkin lymphoma						
MTX+bDMARDs	86	19,524	1.62	1.04–2.51	0.18	-0.23–0.58
Non-Hodgkin lymphoma						
MTX+bDMARDs	282	19,328	0.69	0.58–0.83	-0.20	-0.41–0.01

MTX: methotrexate

bDMARDs: biological disease-modifying antirheumatic drugs

ROR: reporting odds ratio, IC: information component, CI: confidence interval

Gray line: Drugs and adverse drug events are related

Inose et al, *Int J Clin Pharmacology and Therapeutics*. 2019, 57, 63-72. Table 3 より一部改変.

3) Subset データを用いた LD-MTX と個々の生物学的製剤の併用療法による悪性リンパ腫の ROR および IC

LD-MTX と個々の生物学的製剤の併用療法による悪性リンパ腫の ROR および IC を Table 14 に示す。Infliximab の併用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) においてシグナルが検出された。また、etanercept の併用は非ホジキンリンパ腫においてシグナルが検出された (ROR: 1.35, 95% CI: 1.04–1.74; IC: 0.36, 95% CI: 0–0.72)。

Table 14. Associations between malignant lymphoma and MTX with individual bDMARDs (subset data)

	N ₁₁	N ₁₂	ROR	95% CI	IC	95% CI
Hodgkin lymphoma						
MTX +infliximab	59	3,446	8.28	5.70–12.02	2.04	1.59–2.49
MTX +etanercept	18	3,333	1.48	0.89–2.45	0.44	-0.26–1.15
MTX +adalimumab	18	9,755	0.38	0.23–0.63	-1.03	-1.73 to -0.33
MTX +golimumab	2	1,126	0.45	0.11–1.83	-0.84	-2.50–0.82
MTX +certolizumab pegol	2	1,090	0.47	0.12–1.89	-0.80	-2.46–0.85
MTX +tocilizumab	1	1,212	0.21	0.03–1.48	-1.51	-3.53–0.51
MTX +abatacept	5	708	1.87	0.76–4.60	0.67	-0.52–1.86
Non-Hodgkin lymphoma						
MTX +infliximab	145	3,360	3.26	2.68–3.98	1.31	1.04–1.58
MTX +etanercept	71	3,280	1.35	1.04–1.74	0.36	0.00–0.72
MTX +adalimumab	65	9,708	0.31	0.24–0.40	-1.30	-1.67 to -0.92
MTX +golimumab	13	1,115	0.69	0.40–1.20	-0.49	-1.26–0.28
MTX +certolizumab pegol	7	1,085	0.38	0.18–0.80	-1.25	-2.26 to -0.24
MTX +tocilizumab	7	1,206	0.34	0.16–0.71	-1.39	-2.40 to -0.38
MTX +abatacept	9	704	0.76	0.39–1.48	-0.35	-1.26–0.56

MTX: methotrexate

bDMARDs: biological disease-modifying antirheumatic drugs

ROR: reporting odds ratio, IC: information component, CI: confidence interval

Gray line: Drugs and adverse drug events are related

Inose et al, *Int J Clin Pharmacology and Therapeutics*. 2019, 57, 63-72. Table 4 より一部改変.

4) Subset データを用いた LD-MTX と infliximab または etanercept の併用療法による悪性リンパ腫の ROR および IC の経年変化

Subset 解析によりシグナルが検出された LD-MTX と infliximab の併用療法によるホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫、LD-MTX と etanercept の併用療法による非ホジキンリンパ腫に対して ROR および IC を各年毎に算出した (Table 15, 16)。LD-MTX と infliximab の併用療法はホジキンリンパ腫において 2004 年、2008 年から 2015 年にシグナルが検出された。また、非ホジキンリンパ腫においては 2007 年から 2015 年にシグナルが検出された。LD-MTX と etanercept の併用療法は非ホジキンリンパ腫において 2010 年のみシグナルが検出された。

Table 15. Time trend analysis of the association between malignant lymphoma and MTX with infliximab (subset data)

	N ₁₁	N ₁₂	ROR	95% CI	IC	95% CI
Hodgkin lymphoma						
2004	5	350	10.63	1.24–91.32	0.88	-0.69–2.45
2005	4	351	2.07	0.51–8.31	0.34	-1.24–1.92
2006	4	315	0.75	0.24–2.34	-0.32	-1.75–1.12
2007	1	293	1.01	0.11–9.79	-0.16	-2.53–2.21
2008	4	284	8.70	1.94–39.07	1.27	-0.35–2.89
2009	8	266	27.85	5.88–131.85	1.90	0.62–3.17
2010	6	265	8.21	2.49–27.07	1.45	0.10–2.80
2011	4	202	9.10	2.42–34.14	1.45	-0.10–3.01
2012	3	353	6.46	1.44–28.99	1.12	-0.61–2.86
2013	12	373	23.56	8.26–67.25	2.26	1.22–3.30
2014	3	259	8.89	2.11–37.39	1.34	-0.36–3.05
2015	6	351	11.04	3.81–31.99	1.83	0.53–3.13
Non-Hodgkin lymphoma						
2004	15	340	1.52	0.77–2.99	0.31	-0.54–1.15
2005	11	344	1.91	0.83–4.37	0.44	-0.56–1.44
2006	15	304	1.43	0.74–2.76	0.27	-0.57–1.11
2007	18	276	3.83	1.90–7.69	1.01	0.20–1.83
2008	10	278	3.00	1.41–6.40	1.02	0.02–2.01
2009	8	266	3.69	1.55–8.78	1.14	0.02–2.25
2010	10	261	3.83	1.75–8.39	1.21	0.19–2.22
2011	12	194	3.25	1.69–6.27	1.21	0.32–2.10
2012	8	348	2.24	1.02–4.90	0.79	-0.26–1.84
2013	8	377	2.57	1.17–5.65	0.93	-0.12–1.99
2014	23	239	8.12	4.83–13.64	2.15	1.46–2.84
2015	11	346	2.66	1.39–5.11	1.07	0.18–1.96

MTX: methotrexate

ROR: reporting odds ratio, IC: information component, CI: confidence interval

Gray line: Drugs and adverse drug events are related

Inose et al, *Int J Clin Pharmacology and Therapeutics*. 2019, 57, 63-72. Table 5 より一部改変.

Table 16. Time trend analysis of the association between non-Hodgkin lymphoma and MTX with etanercept (subset data)

	N ₁₁	N ₁₂	ROR	95% CI	IC	95% CI
Non-Hodgkin lymphoma						
2004	5	94	1.66	0.63–4.38	0.46	-0.80–1.73
2005	2	82	1.14	0.26–4.93	0.06	-1.69–1.81
2006	2	134	0.35	0.08–1.46	-1.06	-2.76–0.64
2007	5	162	1.10	0.42–2.88	0.05	-1.21–1.31
2008	6	214	2.05	0.83–5.03	0.67	-0.52–1.86
2009	3	200	1.43	0.42–4.85	0.28	-1.26–1.82
2010	8	242	3.00	1.31–6.90	1.01	-0.08–2.10
2011	9	262	1.64	0.79–3.38	0.50	-0.48–1.48
2012	6	401	1.34	0.56–3.22	0.27	-0.89–1.44
2013	8	461	2.06	0.94–4.51	0.71	-0.35–1.76
2014	6	464	0.74	0.32–1.73	-0.35	-1.48–0.78
2015	12	693	1.38	0.74–2.57	0.33	-0.52–1.19

MTX: methotrexate

ROR: reporting odds ratio, IC: information component, CI: confidence interval

Gray line: Drugs and adverse drug events are related

Inose et al, *Int J Clin Pharmacology and Therapeutics*. 2019, 57, 63-72. Table 6 より一部改変.

4. 考察

本研究では FAERS を用いて RA に対する LD-MTX と生物学的製剤の併用療法と悪性リンパ腫の関連を探索し、LD-MTX と infliximab の併用療法が悪性リンパ腫と強く関連することを明らかにした。

世界には、様々な種類の有害事象自発報告データベースがあり、医薬品の安全性評価に用いられている。代表的な有害事象自発報告データベースには、EudraVigilance (EU)、Lareb (オランダ)、Vigibase (WHO)、FAERS (米国) などがあり、データベース毎に異なる有害事象データが集積されているだけでなく、それぞれに対して異なる安全性シグナル指標が採用されている。EudraVigilance では、これまで proportional reporting ratio (PRR) が用いられてきたが、最近では ROR が用いられている。また、Lareb、Vigibase、FAERS では、それぞれ ROR、IC、empirical bayes geometric mean (EBGM) が用いられている。4 種類の安全性シグナル指標において、シグナルの検出感度は ROR、PRR、IC、EBGM の順に高い⁶⁵⁾。検出感度が高い安全性シグナル指標は、早期にシグナルを検出でき、ファーマコビジランスに有用であるが、偽陽性のシグナルを検出する可能性があるため、検出されたシグナルの評価には注意が必要である⁵⁷⁾。一方、検出感度が低い安全性シグナル指標は、検出されたシグナルの精度が高いことが特徴である⁵⁷⁾。このように、安全性シグナル指標にはそれぞれ利点と欠点があるため、使用目的に応じて使い分ける必要がある。有害事象自発報告データベースを用いた研究では、使用するデータベースや安全性シグナル指標が異なる場合、研究結果に違いが生じる可能性があるため、データベースや安全性シグナル指標の選択には十分注意が必要である。

4 種類の安全性シグナル指標のうち、PRR と ROR はノンベジアン法、IC と EBGM はベジアン法に分類される。ノンベジアン法は算出が簡便であることが利点であり、ベジアン法は有害事象の報告件数が少ない場合も算出値が安定する性質がある⁵⁸⁾。このように両者は異なる性質を持つことから、本研究ではノンベジアン法およびベジアン法を用いて、医薬品と有害事象の関連を評価した。さらに、本研究では、致死的な疾患である悪性リンパ腫を対象としており、早期にシグナルを検出し、悪性リンパ腫のリスクについて早急に対応する必要があるため、ノンベジアン法とベジアン法の中からシグナルの検出感度が高い ROR と IC を選択した。

FAERS の全有害事象報告を含む whole データ解析により、LD-MTX 療法とホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫においてシグナルが検出され、既報^{11,50)}と同様に LD-MTX 療法は悪性リンパ腫と関連することが明らかになった。また、生物学的製剤とホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫においてもシグナルが検出され、既報では関連する結果^{51,52)}としない結果^{53,54)}が混在していたが、本研究では関連する結果となった。その理由として併用薬による交絡の影響が考えられる。そもそも、生物学的製剤の投与中の患者には RA 治療の中心である LD-MTX 療法も受けている患者が数多く含まれており、生物学的製剤のみの影響を評価できていない可能性が推察された。

そこで、LD-MTX 療法による交絡の影響をできるだけ排除するために、LD-MTX 療法を受けている RA 患者のみを抽出した subset データを作成した。本 subset データを用いること

で、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することができる。結果として、LD-MTX と生物学的製剤の併用療法とホジキンリンパ腫においてシグナルが検出され、関連がある可能性が示された。一方、非ホジキンリンパ腫はシグナルが検出されず、有意な関連は認められなかった。その理由の1つとして、生物学的製剤は数種類あり、悪性リンパ腫のリスクが高い医薬品と低い医薬品が存在する可能性が考えられるが、今回、生物学的製剤として包括して評価したため、個々の生物学的製剤の特徴が影響したことが推察された。

成分が異なる医薬品を薬効分類で包括した評価方法は、症例数が豊富になる点で利点があるが、個々の医薬品による特徴の影響を受けるおそれがある。そのため、LD-MTX と個々の生物学的製剤の併用療法と悪性リンパ腫の関連について評価した。その結果、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においてシグナルが検出されたことより、LD-MTX と infliximab の併用療法と悪性リンパ腫に関連がある可能性が示された。また、LD-MTX と etanercept の併用療法と非ホジキンリンパ腫において関連がある可能性が示された。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⁶⁶⁾、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。同じ薬効で包括した場合と個別に評価した場合では、結果が異なることが既報でも同様に報告されており⁶⁷⁾、有害事象の報告件数が多く、個別の医薬品での評価が可能な場合は、薬効分類で包括的に評価するだけでなく、個別の医薬品でも評価を行うことが必要であると考えられる。

FAERS のような有害事象自発報告データベースには様々な報告バイアスが存在する。例えば、医薬品の市販直後に有害事象の報告数が一過性に上昇し、その後時間経過とともに減少する weber 効果^{63,68)}、安全性情報等の発信に伴い報告数が増加する notoriety bias^{63,69)}、特定の医薬品の報告数の増加とともに同種同効薬の報告数が増加する ripple 効果^{63,69)}、同じ有害事象が他の医薬品と関連しているという多数の報告により、本来のシグナルが過少報告される masking 効果などがある⁷⁰⁾。これらの報告バイアスの影響をできる限り抑えるには、シグナルの経年的な変化を評価することが重要と考えられている⁶³⁾。

LD-MTX と infliximab の併用療法では、対象期間を通じて有害事象の報告数に大きな変化は認められず、報告バイアスの影響は少ないことが推察された。一方、LD-MTX と etanercept の併用療法では、有害事象の報告数が経年的に緩やかに増加しており、何らかの報告バイアスが影響している可能性が考えられた。しかしながら、既報⁶³⁾に比べて、報告数の増加は軽微であり、シグナルの評価には大きく影響しないと考えられる。

このようにシグナルの経年的な評価は報告バイアスの有無の確認に用いられることが一般的であるが、我々は各年に継続してシグナルが検出された医薬品と有害事象は関連性が強いと考えた。すなわち、観察期間を通してシグナルが検出された LD-MTX と infliximab の併用療法と悪性リンパ腫は関連性が強いと考えられるため、より注意が必要である。一方、2010年のみシグナルが検出された LD-MTX と etanercept の併用療法と非ホジキンリンパ腫は関連性が弱いことが推察され、今後の動向を注視する必要があると考えられる。本研究は

経年的にシグナルが検出されることで医薬品と有害事象の間により強い関連がある可能性を示した初めての報告である。

TNF 阻害薬のうち、モノクローナル抗体を用いた治療は有効性が高いため免疫系に影響を及ぼしやすく、etanercept に比べて悪性リンパ腫のリスクが増大するとの報告がある⁵²⁾。そのため、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。しかしながら、TNF 阻害薬の種類による悪性リンパ腫のリスクに違いはないとする報告もあることから^{53,71)}、生物学的製剤の種類による悪性リンパ腫のリスクの違いについては継続した調査が必要であると考えられる。また、モノクローナル抗体の中で、発売時期が比較的遅い golimumab や certolizumab pegol については、シグナルの評価を継続し、悪性リンパ腫の発現について注視する必要があると考えられる。

LD-MTX 療法による悪性リンパ腫は早期発見、早期診断が死亡率の減少に繋がることが報告されている^{66,72)}。したがって、LD-MTX と infliximab の併用療法を行う患者に対して、悪性リンパ腫の初期症状について情報提供し、定期的に悪性リンパ腫のスクリーニングを行うことで、悪性リンパ腫の早期発見、早期診断が可能になり、死亡率の減少に寄与することができる可能性がある。

本研究の限界として、FAERS は有害事象自発報告データベースであるため、医薬品の投与時に生じた全ての有害事象が報告されているわけではない^{67,73,74)}。報告データには入力項目の欠損や、悪性リンパ腫の発現に関わる因子が入力項目として含まれていない場合がある。そのため、本研究では悪性リンパ腫の発現に関わるとされる LD-MTX の投与量、RA の疾患活動性、Epstein-Barr virus 感染といった患者の背景因子⁷⁵⁻⁷⁹⁾ を考慮することができなかった。また、第 1 章で、カルシウム拮抗薬であるアムロジピンの併用が HD-MTX 療法における血漿中 MTX の排泄遅延に影響を及ぼす可能性を明らかにした。そのため、LD-MTX 療法においてもカルシウム拮抗薬の併用により、血漿中 MTX の濃度が増加し、悪性リンパ腫のリスクに影響を及ぼす可能性が考えられる。さらに、年齢や性別などの患者背景が悪性リンパ腫のリスクに影響を及ぼす可能性も否定できない。このような制限はあるものの、本研究は、FAERS を用いて RA に対する LD-MTX と infliximab の併用療法が悪性リンパ腫の発現リスクに影響を及ぼす可能性を示した初めての研究であり、RA 患者の悪性リンパ腫を管理する上で重要な情報を提供することができた。今後、カルシウム拮抗薬の併用を含めた患者背景を調整し、悪性リンパ腫のリスクについて、継続した評価を行う必要があると考えられる。

5. 結論

本研究では FAERS を用いて RA に対する LD-MTX と infliximab の併用療法が悪性リンパ腫と強く関連することを明らかにした。LD-MTX と infliximab の併用療法の施行時は定期的な悪性リンパ腫のスクリーニングを行うことで悪性リンパ腫の早期発見、早期診断が可能になり、悪性リンパ腫による死亡率の減少に繋がると考えられる。

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

1. 緒言

第1節では、FAERS を用いて RA に対する LD-MTX と生物学的製剤の併用療法と悪性リンパ腫の関連について探索し、LD-MTX と infliximab の併用療法と悪性リンパ腫に強い関連があることを明らかにした。しかしながら、LD-MTX 療法あるいは生物学的製剤の投与は、悪性リンパ腫を除く悪性腫瘍とも関連する可能性が報告されている⁸⁰⁻⁸⁴。

炎症性サイトカインは悪性腫瘍の発生の様々な段階に関与しているため、生物学的製剤が悪性腫瘍の発現に及ぼす影響が注目されている⁸⁵。特に、TNF は腫瘍細胞を壊死させる作用のある物質として発見されたサイトカインであることから、TNF 阻害薬では発売当初より悪性腫瘍の発現が懸念されている⁸⁶。日本リウマチ学会では、いずれの生物学的製剤においても悪性腫瘍に対するモニタリングを継続する必要性が示されている¹⁴⁻¹⁶。しかしながら、LD-MTX と生物学的製剤の併用療法と悪性腫瘍の関連について言及した報告はほとんどなく、その関連は明らかにされていない。

悪性腫瘍は、第1節で取り上げた悪性リンパ腫と同様に発現率が低く、長期間のモニタリングが必要な副作用であるため、LD-MTX と生物学的製剤の併用療法と悪性腫瘍の関連を臨床で探索するには膨大な症例数と研究期間を要する。そのため、第1節と同様にリアルワールドデータである FAERS を用いて RA に対する LD-MTX と生物学的製剤の併用療法と悪性腫瘍の関連を探索した。

2. 方法

1) データソース

米国の有害事象自発報告データベースである FAERS を用いた。データの入手方法およびデータセットの構成は第 1 節と同様である。

2) 対象医薬品

対象医薬品は RA 治療に用いる MTX および生物学的製剤とした。生物学的製剤は、TNF 阻害薬である infliximab、etanercept、adalimumab、golimumab および certolizumab pegol、IL-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 種類を解析対象とした (Table 17)。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。全データから MTX あるいは生物学的製剤による有害事象報告を抽出した。さらに、原疾患が RA である有害事象報告のみを抽出し、RA に対する LD-MTX 療法および生物学的製剤による有害事象報告を特定した。

Table 17. Biological disease-modifying antirheumatic drugs

TNF-inhibitor	Infliximab
	Etanercept
	Adalimumab
	Golimumab
	Certolizumab pegol
IL-6 receptor inhibitor	Tocilizumab
T-cell co-stimulation modulator	Abatacept

TNF: tumor necrosis factor, IL: Interleukin

Inose et al, *Int J Clin Pharmacology and Therapeutics*. 2020, 58, 131-138. Table 1.

3) 解析対象とした有害事象

FAERS に登録されている有害事象は、医学用語集である MedDRA[®]の PT に基づいている。本研究では、MedDRA[®] version 19.0 を用いて各有害事象を定義した。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。いずれの悪性腫瘍も MedDRA[®]の最上位の用語である SOC から”良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)”を選択し、その下層にある HLGT あるいは高位語 (High Level Terms; HLT) から PT を選択した。

白血病については、HLGT として”白血病”を選択し、その下層の PT (90 種類) と定義した。胃がんについては、HLT から”悪性胃新生物”を選択し、その下層の PT (13 種類) と定義した。肝臓がんについては、HLT から”悪性肝新生物”を選択し、その下層の PT (10 種類) と定義した。乳がんについては、HLGT から”悪性および詳細不明の乳房新生物 (乳頭を含む)”を選択し、その下層の PT (43 種類) と定義した。大腸がんについては、HLT から”悪性結腸直腸新生物”を選択し、その下層の PT (41 種類) と定義した。膵臓がんについては、HLT から”悪性膵新生物 (膵島細胞腫瘍およびカルチノイドを除く)”を選択し、その下層の PT (17 種類) と定義した。前立腺がんについては、HLT から”悪性前立腺新生物”を選択し、その下層の PT (10 種類) と定義した。腎臓がんについては、HLT から”悪性腎新生物”を選択し、その下層の PT (23 種類) と定義した。卵巣がんについては、HLT から”悪性卵巣新生物 (胚細胞腫瘍を除く)”を選択し、その下層の PT (22 種類) と定義した。悪性黒色腫については、HLT から”皮膚黒色腫 (眼球を除く)”を選択し、その下層の PT (28 種類) と定義した。肺がんについては、HLT から”悪性気道非小細胞新生物、特定細胞型”、“悪性呼吸器系および胸膜新生物 NEC、細胞型不明”、“呼吸器系小細胞癌”を選択し、その下層の PT (69 種類) と定義した (Supplementary Table 3-13)。

4) 医薬品と有害事象の関連の評価

安全性シグナルの算出には第 1 節と同様に ROR⁵⁹⁾および IC⁶⁰⁾を用いた。これらの安全性シグナルは、2×2 分割表を用いて算出される^{61,62)} (Figure 6)。ROR は 95%信頼区間 (95% confidence interval ; 95% CI) の下限値が 1 より大きい場合にシグナルがあると判定され⁵⁹⁾、IC は 95% CI の下限値が 0 より大きい場合にシグナルがあると判定される⁶⁰⁾。本研究では ROR および IC のうち、少なくとも 1 つの指標が上記の基準を満たす場合にシグナルの検出ありと定義した。シグナルが検出された場合、医薬品と有害事象に関連があることが示される。データ分析には Visual Mining Studio Ver 8.1 (NTT データ数理システム, 東京) を用いた。

	Target Adverse events	Others	Total
Target Drugs	N_{11}	N_{12}	N_{1+}
Others	N_{21}	N_{22}	N_{2+}
Total	N_{+1}	N_{+2}	N_{++}

$$\text{ROR} = \frac{(N_{11}/N_{21})}{(N_{12}/N_{22})} \quad \text{IC} = \log_2 \frac{N_{11}N_{++}}{N_{1+}N_{+1}}$$

Figure 6. Calculation method of reporting odds ratio and information component

Inose et al, *Int J Clin Pharmacology and Therapeutics*. 2020, 58, 131-138. Figure 1.

5) LD-MTX と生物学的製剤の併用療法と悪性腫瘍の関連の評価

FAERS の全データを whole データと定義し、LD-MTX 療法あるいは生物学的製剤と悪性腫瘍の関連について ROR および IC を算出した。Whole データから MTX による有害事象報告のみを抽出し、その中から RA に対して LD-MTX が投与された有害事象報告を subset データ (LD-MTX 療法ベース) と定義した。同様に、whole データから生物学的製剤による有害事象報告のみを抽出し、その中から RA に対して生物学的製剤が投与された有害事象報告を subset データ (生物学的製剤ベース) と定義した。これら 2 つの subset データについても ROR および IC を算出した。

なお、第 1 節では、LD-MTX 療法と悪性リンパ腫の関連が明らかであったため、subset データ (LD-MTX 療法ベース) のみを作成し、生物学的製剤の併用による影響を評価した。一方、第 2 節では第 1 節と異なり LD-MTX 療法あるいは生物学的製剤の悪性腫瘍に及ぼす影響が明らかでない。そのため、上述するような 2 つの subset データを作成し、両方向から悪性腫瘍の影響を評価した。具体的には、subset データ (LD-MTX 療法ベース) を用いることにより、LD-MTX 療法を受けている患者に対する生物学的製剤の追加が悪性腫瘍のリスクを高めるか否かを評価し、同様に subset データ (生物学的製剤ベース) を用いて生物学的製剤を投与されている患者に対する LD-MTX 療法の追加が悪性腫瘍のリスクを高めるか否かを評価した。

3. 結果

1) Whole データを用いた LD-MTX 療法あるいは生物学的製剤による悪性腫瘍の ROR および IC

FAERS の全有害事象の報告件数は、6,153,696 件 (N++)であった。対象とする有害事象の報告件数 (N₊₁) はそれぞれ白血病 (22,841 件)、胃がん (2,911 件)、肝臓がん (3,035 件)、乳がん (48,151 件)、大腸がん (9,081 件)、膵臓がん (7,681 件)、前立腺がん (7,948 件)、腎がん (7,148 件)、卵巣がん (3,834 件)、悪性黒色腫 (5,116 件)、肺がん (16,951 件)であった。LD-MTX 療法あるいは生物学的製剤による悪性腫瘍の ROR および IC を Table 18 に示す。LD-MTX 療法は肝臓がんを除くすべての悪性腫瘍においてシグナルが検出された。生物学的製剤は胃がん、大腸がん、前立腺がん、卵巣がん、悪性黒色腫、肺がんにおいてシグナルが検出された。

Table 18. Associations between malignancies and MTX, bDMARDs (whole data)

	N ₁₁	N ₁₂	ROR	95% CI	IC	95% CI
Leukemia						
MTX	187	28,998	1.74	1.50-2.01	0.78	0.57 - 0.99
bDMARDs	524	271,199	0.51	0.47-0.55	-0.94	-1.07 to -0.82
Stomach cancer						
MTX	61	29,124	4.50	3.49-5.80	2.07	1.70 - 2.43
bDMARDs	192	271,531	1.53	1.32-1.77	0.57	0.36 - 0.78
Liver cancer						
MTX	16	29,169	1.11	0.68-1.82	0.14	-0.55 - 0.83
bDMARDs	98	271,625	0.72	0.59-0.88	-0.45	-0.74 to -0.16
Breast cancer						
MTX	372	28,813	1.64	1.48-1.82	0.70	0.55 - 0.85
bDMARDs	1,857	269,866	0.87	0.83-0.91	-0.20	-0.26 to -0.13
Colorectal cancer						
MTX	182	29,003	4.31	3.72-5.00	2.05	1.84 - 2.27
bDMARDs	687	271,036	1.77	1.64-1.92	0.78	0.66 - 0.89
Pancreatic cancer						
MTX	55	29,130	1.51	1.16-1.97	0.58	0.20 - 0.96
bDMARDs	238	271,485	0.69	0.61-0.79	-0.51	-0.70 to -0.32
Prostate cancer						
MTX	85	29,100	2.27	1.83-2.81	1.15	0.84 - 1.46
bDMARDs	404	271,319	1.16	1.05-1.28	0.20	0.06 - 0.35
Kidney cancer						
MTX	86	29,099	2.55	2.06-3.15	1.31	1.01 - 1.62
bDMARDs	226	271,497	0.70	0.62-0.80	-0.49	-0.68 to -0.30
Ovarian cancer						
MTX	66	29,119	3.68	2.89-4.70	1.80	1.46 - 2.15
bDMARDs	280	271,443	1.71	1.51-1.93	0.72	0.55 - 0.90
Malignant melanoma						
MTX	119	29,066	5.01	4.18-6.02	2.25	1.99 - 2.51
bDMARDs	542	271,181	2.57	2.35-2.81	1.26	1.13 - 1.39
Lung cancer						
MTX	365	28,820	4.66	4.20-5.18	2.17	2.02 - 2.32
bDMARDs	1,567	270,156	2.21	2.10-2.33	1.06	0.99 - 1.14

MTX: methotrexate, bDMARDs: biological disease-modifying antirheumatic drugs

ROR: reporting odds ratio, IC: information component, CI: confidence interval

Gray line: Drugs and adverse drug events are related

Inose et al, *Int J Clin Pharmacology and Therapeutics*. 2020, 58, 131-138. Table 2 より一部改変.

2) Subset データを用いた LD-MTX と生物学的製剤の併用療法による悪性腫瘍の ROR および IC

Whole データから LD-MTX 療法が施行された RA 患者のみを抽出した subset データ (LD-MTX 療法ベース) の全有害事象の報告件数は 29,185 件 (N_{++}) であった。対象とする有害事象の報告件数 (N_{+i}) はそれぞれ白血病 (187 件)、胃がん (61 件)、肝臓がん (16 件)、乳がん (372 件)、大腸がん (182 件)、膵臓がん (55 件)、前立腺がん (85 件)、腎がん (86 件)、卵巣がん (66 件)、悪性黒色腫 (119 件)、肺がん (365 件) であった。Subset データ (LD-MTX 療法ベース) の ROR および IC を Table 19 に示す。LD-MTX 療法を投与されている RA 患者に対する生物学的製剤の追加は乳がん (ROR: 1.54, 95% CI: 1.21–1.95; IC: 0.17, 95% CI: –0.05–0.39)、卵巣がん (ROR: 2.45, 95% CI: 1.28–4.67; IC: 0.28, 95% CI: –0.23–0.79)、肺がん (ROR: 1.52, 95% CI: 1.20–1.93; IC: 0.17, 95% CI: –0.06–0.39) において、ROR のみシグナルが検出された。

一方、Whole データから生物学的製剤を投与されている RA 患者のみを抽出した subset データ (生物学的製剤ベース) の全有害事象の報告件数は 271,723 件 (N_{++}) であった。対象とする有害事象の報告件数 (N_{+i}) はそれぞれ白血病 (524 件)、胃がん (192 件)、肝臓がん (98 件)、乳がん (1,857 件)、大腸がん (687 件)、膵臓がん (238 件)、前立腺がん (404 件)、腎がん (226 件)、卵巣がん (280 件)、悪性黒色腫 (542 件)、肺がん (1,567 件) であった。Subset データ (生物学的製剤ベース) の ROR および IC を Table 20 に示す。生物学的製剤を投与されている RA 患者に対する LD-MTX の追加は全ての悪性腫瘍において、ROR、IC ともにシグナルが検出された。

Table 19. Associations between malignancies and bDMARDs (subset data (LD-MTX base))

	N ₁₁	N ₁₂	ROR	95% CI	IC	95% CI
Leukemia	98	19,512	0.54	0.40-0.71	-0.36	-0.71 to -0.01
Stomach cancer	45	19,565	1.37	0.78-2.43	0.11	-0.44 - 0.66
Liver cancer	16	19,594	-	-	0.45	-0.52 - 1.42
Breast cancer	282	19,328	1.54	1.21-1.95	0.17	-0.05 - 0.39
Colorectal cancer	131	19,479	1.26	0.91-1.74	0.09	-0.23 - 0.41
Pancreatic cancer	39	19,571	1.19	0.66-2.13	0.05	-0.53 - 0.64
Prostate cancer	58	19,552	1.05	0.66-1.66	0.01	-0.47 - 0.48
Kidney cancer	53	19,557	0.78	0.51-1.21	-0.14	-0.63 - 0.35
Ovarian cancer	55	19,555	2.45	1.28-4.67	0.28	-0.23 - 0.79
Malignant melanoma	79	19,531	0.96	0.66-1.41	-0.03	-0.44 - 0.38
Lung cancer	276	19,334	1.52	1.20-1.93	0.17	-0.06 - 0.39

LD-MTX: low dose-methotrexate, bDMARDs: biological disease-modifying antirheumatic drugs

ROR: reporting odds ratio, IC: information component, CI: confidence interval

Gray line: Drugs and adverse drug events are related

Inose et al, *Int J Clin Pharmacology and Therapeutics*. 2020, 58, 131-138. Table 4 より一部改変.

Table 20. Associations between malignancies and MTX (subset data (bDMARDs base))

	N ₁₁	N ₁₂	ROR	95% CI	IC	95% CI
Leukemia	98	19,512	2.97	2.38-3.70	1.35	1.04-1.66
Stomach cancer	45	19,565	3.94	2.82-5.51	1.62	1.16-2.09
Liver cancer	16	19,594	2.51	1.47-4.29	1.06	0.32-1.80
Breast cancer	282	19,328	2.32	2.04-2.64	1.07	0.89-1.25
Colorectal cancer	131	19,479	3.04	2.51-3.68	1.38	1.11-1.65
Pancreatic cancer	39	19,571	2.52	1.79-3.56	1.13	0.65-1.62
Prostate cancer	58	19,552	2.16	1.63-2.85	0.96	0.57-1.36
Kidney cancer	53	19,557	3.95	2.90-5.37	1.64	1.21-2.06
Ovarian cancer	55	19,555	3.15	2.34-4.23	1.40	0.98-1.81
Malignant melanoma	79	19,531	2.20	1.73-2.79	0.99	0.65-1.33
Lung cancer	276	19,334	2.77	2.43-3.16	1.28	1.09-1.46

MTX: methotrexate, bDMARDs: biological disease-modifying antirheumatic drug

ROR: reporting odds ratio, IC: information component, CI: confidence interval

Gray line: Drugs and adverse drug events are related

Inose et al, *Int J Clin Pharmacology and Therapeutics*. 2020, 58, 131-138. Table 3 より一部改変.

4. 考察

本研究では FAERS を用いて RA に対する LD-MTX と生物学的製剤の併用療法と悪性腫瘍の関連を探索し、LD-MTX 療法を受けている RA 患者への生物学的製剤の追加が、乳がん、卵巣がん、肺がんに関連することを明らかにした。

第2章第1節と同様に、本研究でも早期にシグナルを検出するために、検出感度が高い ROR と IC を用いて医薬品と有害事象の関連を評価した。その結果、Whole データにおいて LD-MTX 療法は肝臓がん以外の悪性腫瘍と関連している可能性が明らかになった。一方、生物学的製剤は胃がん、大腸がん、前立腺がん、卵巣がん、悪性黒色腫、肺がんに関連している可能性が明らかになった。Whole データは医薬品と有害事象の関連を容易に評価することができるが、交絡による影響を受けやすいため、その解釈には十分注意が必要である。LD-MTX 療法あるいは生物学的製剤において、多くのがん種でシグナルが検出された理由として、RA と悪性腫瘍の好発年齢が近似していることが一因であると考えられる^{87,88)}。

交絡による影響をできるだけ排除するため、第1節と同様に subset データを用いた評価を試みた。LD-MTX と生物学的製剤の併用療法において、どちらの医薬品が悪性腫瘍とより関連しているかは不明である。そこで、whole データから RA に対して LD-MTX 療法が投与された有害事象報告のみを抽出した subset データ (LD-MTX 療法ベース) と、whole データから RA に対して生物学的製剤が投与された有害事象報告のみを抽出した subset データ (生物学的製剤ベース) を作成した。これら2種類の subset データを用いて、双方向から悪性腫瘍のリスクを評価することで、LD-MTX と生物学的製剤の併用療法時にどちらの医薬品が悪性腫瘍のリスクを上昇させる可能性があるかを示すことができる。

まず、subset データ (LD-MTX 療法ベース) を用いて、LD-MTX と生物学的製剤の併用療法と悪性腫瘍の関連を評価した。本 subset データを用いることで、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することができる。RA に対して LD-MTX 療法を受けている患者への生物学的製剤の追加は、乳がん、卵巣がん、肺がんにおいてシグナルが検出され、関連がある可能性が示された。悪性腫瘍のリスクの上昇には RA の疾患活動性の違いが影響している可能性が考えられる。RA の疾患活動性が高い患者や炎症反応が高い患者では悪性腫瘍のリスクが高まることが報告されている^{79,89)}。実臨床では LD-MTX 療法で治療効果が不十分な RA 患者に対して生物学的製剤が追加されるため^{2,3,12)}、併用療法を受けた患者では RA の疾患活動性が高いことが予想される。そのため、一部の悪性腫瘍のリスクが上昇した可能性が考えられた。しかしながら、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おらず、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。

次に、subset データ (生物学的製剤ベース) を用いて、LD-MTX と生物学的製剤の併用療法と悪性腫瘍の関連を評価した。本 subset データを用いることで、生物学的製剤に対する LD-MTX 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することができる。RA に対して生物学的製剤が投与されている患者への LD-MTX の追加は、全ての悪性腫瘍においてシグナルが検出され、関連がある可能性が示された。また、LD-

MTX 療法は whole データにおいても肝臓がん以外の全ての悪性腫瘍と関連する可能性が示されていることから、LD-MTX 療法は生物学的製剤に比べて、悪性腫瘍との関連が強いことが推測された。MTX が悪性腫瘍を引き起こす機序についても、これまで明らかにされていないため、今後、検討されるべきであると考えられる。

2 種類の subset データの解析により、LD-MTX 療法は生物学的製剤に比べて、悪性腫瘍との関連が強い可能性があり、LD-MTX 療法を受けている RA 患者への生物学的製剤の追加は、乳がん、卵巣がん、肺がんのリスクが上昇する可能性が明らかになった。これらの結果より、RA に対して LD-MTX 療法を受けている患者では悪性腫瘍に注意する必要があるため、特に生物学的製剤の追加は、乳がん、卵巣がん、肺がんのリスクをさらに上昇させる可能性があるため、実臨床では十分に注意が必要であると考えられる。

第 1 節では個々の生物学的製剤と悪性腫瘍の関連やシグナルの年次推移について評価した。一方、第 2 節では生物学的製剤として包括して評価を行い、第 1 節のように詳細な評価を行っていない。第 1 節では、LD-MTX 療法との関連が明確である悪性リンパ腫を対象としたため、生物学的製剤を追加した際のリスクの変化について詳細に評価する必要があった。一方、第 2 節では、LD-MTX 療法あるいは生物学的製剤によるリスクが不明である悪性腫瘍を対象とした。そのため、2 種類の subset データを作成し、悪性腫瘍との関連の有無について探索する必要があった。このように、先行研究で明らかになっている情報が異なるため、第 1 節と第 2 節では異なるアプローチを用いて医薬品と有害事象の関連を評価した。

有害事象自発報告データベースを用いた研究では、算出されたシグナルに対して優先順位を付け、他のデータベースや基礎研究あるいは臨床研究による検証が必要であるとされている⁵⁸⁾。第 1 節における LD-MTX と infliximab の併用療法と悪性リンパ腫の関連のように、ROR、IC ともにシグナルが検出された場合、優先的に検証する必要があると考えられる。一方、第 2 節の LD-MTX と生物学的製剤の併用療法と乳がん、卵巣がん、肺がんの関連のように、ROR のみでシグナルが検出された場合、優先度は相対的に低くなると考えられる。このように、複数の評価指標を用いることで、算出されたシグナルに優先順位をつけることが可能になる。

本研究の限界として、第 1 節と同様に FAERS を用いた研究であり、医薬品の投与時に生じた全ての有害事象が報告されているわけではない^{67, 73, 74)}。また、報告データには入力項目の欠損や、悪性腫瘍の発現に関わる因子が入力項目として含まれていない場合がある。既報より LD-MTX の投与量、RA の疾患活動性、Epstein-Barr virus 感染といった因子が悪性リンパ腫のリスク因子として報告されているため⁷⁵⁻⁷⁹⁾、悪性腫瘍についてもこれらのリスク因子との関連を評価することが望ましいが、本研究では考慮することができなかった。また、第 1 章で、カルシウム拮抗薬であるアムロジピンの併用が LD-MTX 療法における血漿中 MTX の排泄遅延に影響を及ぼす可能性を明らかにした。そのため、LD-MTX 療法においてもカルシウム拮抗薬の併用により、血漿中 MTX の濃度が増加し、悪性腫瘍のリスクに影響を及ぼす可能性が考えられる。さらに、年齢や性別などの患者背景が悪性腫瘍のリスクに影響を及ぼす可能性も否定できない。このような制限はあるものの、本研究は、FAERS を用いて LD-MTX 療法を受けている RA 患者への生物学的製剤の追加が、乳がん、卵巣がん、

肺がんと関連することを明らかにした初めての研究であり、RA 患者の悪性腫瘍を管理する上で重要な情報を提供することができた。今後、カルシウム拮抗薬の併用を含めた患者背景を調整し、悪性腫瘍のリスクを継続的に評価する必要があると考えられる。

5. 結論

本研究では FAERS を用いて LD-MTX 療法を受けている RA 患者への生物学的製剤の追加が、乳がん、卵巣がん、肺がんと関連することを明らかにした。これらの医薬品の併用時は乳がん、卵巣がん、肺がんについて定期的なスクリーニングを行うことで、早期発見、早期治療が可能になり、RA 治療の中断期間や患者の QOL 低下を最小限にすることができると考える。

総括

本研究では HD-MTX 療法の副作用の軽減および LD-MTX と生物学的製剤の併用療法と悪性腫瘍の関連を明らかにすることを目的とし、2 種類のリアルワールドデータを用いて MTX の排泄遅延の新たな要因および悪性腫瘍との関連について探索した。

第 1 章ではリアルワールドデータの一つである電子カルテ情報を用いて HD-MTX 療法の排泄遅延に及ぼす影響因子を明らかにした。HD-MTX 療法を施行する際に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 療法による副作用のリスクが減少すると考えられる。このように、本研究は HD-MTX 療法を受けている患者にとって有用な情報を提供することができた。また、MTX の排泄メカニズムに関する基礎的な研究を行うための新たな知見を提供することができたと考えられる。

第 2 章第 1 節では FAERS を用いて、RA 患者に対する LD-MTX と infliximab の併用療法が悪性リンパ腫と関連する可能性を明らかにした。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用いられてきた ROR や IC を算出する手法に加えて、subset 解析やシグナルの経年変化の評価といった手法を組み合わせることで、より信頼性の高い情報を得ることができた。本手法は有害事象自発報告データベースを用いる他の研究にも応用可能である。

第 2 章第 2 節では FAERS を用いて、LD-MTX 療法を受けている RA 患者への生物学的製剤の追加が、乳がん、卵巣がん、肺がんと関連することを明らかにした。本研究では、2 種類の subset データを用いて医薬品と有害事象の関連を評価した。第 1 節のように LD-MTX 療法による悪性リンパ腫のリスクが明らかでない場合、1 種類の subset データで有害事象のリスクを評価することができる。一方、第 2 節のように LD-MTX 療法あるいは生物学的製剤のどちらの医薬品が悪性腫瘍とより関連しているか不明な場合は、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必要がある。このように、2 種類の subset データを用いて、双方向からのアプローチを試みた報告は本研究が初めてである。有害事象自発報告データベースの解析において、本研究手法を用いることで、医薬品と有害事象の関連について、より詳細な評価を行うことが可能になると考えられる。

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 種類のリアルワールドデータを用いた。HD-MTX 療法については、詳細な患者情報や臨床検査値を収集する必要があったため、電子カルテ情報を用いた。電子カルテ情報は、臨床検査値等の詳細な患者情報に加えて、医療従事者によるカルテ記載が含まれており、一人一人の患者情報を細かく収集することができる。また、LD-MTX 療法については、発現率が低く、長期間のモニタリングが必要な副作用を検出する必要があったため有害事象自発報告データベースを用いた。有害事象自発報告データベースは、膨大な有害事象報告が長期間蓄積されており、未知の重篤な有害事象を検出するための最も強力な手段であり、ファーマコビジランスの必須システムであるとされている⁵⁸⁾。

このように、各リアルワールドデータの強みを理解し、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と

の関連を明らかにすることができた。本研究で得られた知見は HD-MTX 療法の副作用軽減につながるとともに、長期的予後の改善を目標とする現代の RA 治療の中心的な役割である LD-MTX 療法の重篤な副作用である悪性腫瘍を管理する上で非常に有益である。

謝辞

本論文を発表する機会を与えて頂き、また論文の作成にあたり終始、御懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました、京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野 村木優一教授に深く感謝致します。

また、本論文の作成にあたり、ご助言とご高閲を賜りました京都薬科大学 薬物動態学分野 栄田敏之教授ならびに臨床薬学分野 西口工司教授に厚く御礼申し上げます。

さらに、種々の貴重なご助言を賜りました京都薬科大学 臨床薬学分野 辻本雅之講師に心より御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、直接の御指導と御鞭撻を賜りました近畿大学 薬学部 医療薬学科 臨床薬剤情報学分野 高田充隆教授、細見光一准教授に深く感謝致します。

また、本研究を遂行するにあたり、貴重な御指導、御助言を賜りました大阪市立大学医学部附属病院 薬剤部 永山勝也薬剤部長、高橋克之主査、大阪市立大学医学部附属病院 血液内科・造血細胞移植科 日野雅之教授、南野智病院講師に深く御礼申し上げます。

さらに、本研究を実施するにあたり、多大なるご協力を頂きました大阪市立大学医学部附属病院 薬剤部の諸先生をはじめ、全ての共同研究者および論文共著者の皆様に感謝致します。

最後に本研究を行うにあたり終始支えてくれた妻と子供に感謝致します。

引用文献

- 1) Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *The oncologist*. **2016**, 21, 1471-1482.
- 2) Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgereit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*. **2014**, 73, 492-509.
- 3) Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*. **2016**, 68, 1-26.
- 4) Aletaha D, Smolen JS. Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. *The Journal of rheumatology*. **2002**, 29, 1631-1638.
- 5) Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM, Batterham M, Ahern M. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology (Oxford, England)*. **2003**, 42, 6-13.
- 6) Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, Block S, Solomon SD, Merriman RC, Wolfe F, Wall B, Anderson L, Gall E, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis. A five-year prospective multicenter study. *Arthritis and rheumatism*. **1994**, 37, 1492-1498.
- 7) Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gomor B, Van Den Bosch F, Nordstrom D, Bjorneboe O, Dahl R, Horslev-Petersen K, Rodriguez De La Serna A, Molloy M, Tikly M, Oed C, Rosenburg R, Loew-Friedrich I. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. **2000**, 39, 655-665.
- 8) Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet (London, England)*. **2002**, 359, 1173-1177.
- 9) Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. **2004**, 110, 1774-1779.
- 10) Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *European journal of medicinal chemistry*. **2018**, 158, 502-516.

- 11) Ellman MH, Hurwitz H, Thomas C, Kozloff M. Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. *The Journal of rheumatology*. **1991**, 18, 1741-1743.
- 12) 一般社団法人日本リウマチ学会. “関節リウマチ診療ガイドライン 2014”, メディカルレビュー社, 大阪, **2014**.
- 13) 一般社団法人日本リウマチ学会. “関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン 2016 年改訂版”, 2nd ed, 羊土社, 東京, **2016**.
- 14) 一般社団法人日本リウマチ学会. “関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用の手引き”: https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guideline_tnf/, accessed Jan 22, 2020.
- 15) 一般社団法人日本リウマチ学会. “関節リウマチ (RA) に対する IL-6 阻害薬使用の手引き”: https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guideline_il-6/, accessed Jan 22, 2020.
- 16) 一般社団法人日本リウマチ学会. “関節リウマチ (RA) に対するアバタセプト使用の手引き”: https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guideline_abt/, accessed Jan 22, 2020.
- 17) Onel KB, Onel K. Anti-tumor necrosis factor therapy and cancer risk in patients with autoimmune disorders. *Arthritis care & research*. **2010**, 62, 1024-1028.
- 18) 高田 充隆. 医療ビッグデータを用いた医療薬学研究の現状と展望. *yakkyokuyakugaku*. **2019**, 11, 105-113.
- 19) Inose R, Takahashi K, Nishikawa T, Nagayama K. Analysis of Factors Influencing the Development of Hypomagnesemia in Patients Receiving Cetuximab Therapy for Head and Neck Cancer. *Yakugaku zasshi*. **2015**, 135, 1403-1407.
- 20) 冢瀬 諒, 高橋 克之, 西川 武司, 永山 勝也. 卵巣がんに対する Pegylated Liposomal Doxorubicin 療法による手足症候群発現に及ぼす影響因子の解析. *iryouyakugaku*. **2016**, 42, 460-467.
- 21) 冢瀬 諒, 高橋 克之, 永井 大地, 徳和目 篤史, 光川 康子, 六車 一哉, 平川 弘聖, 大平 雅一, 永山 勝也. 進行再発胃癌に対する S-1+オキサリプラチン療法の忍容性に影響する因子の検討. *Iryouyakugaku*. **2017**, 43, 154-160.
- 22) 冢瀬 諒, 細見 光一, 朴 ピナウル, 藤本 麻依, 高田 充隆. 分子標的抗がん剤による B 型肝炎, C 型肝炎の解析: 一日米の有害事象自発報告データベースを用いて-. *iryouyakugaku*. **2014**, 40, 268-277.
- 23) 冢瀬 諒, 細見 光一, 朴 ピナウル, 藤本 麻依, 高田 充隆. 関節リウマチに用いる生物学的製剤による重篤な感染症の解析: 一日米の有害事象自発報告データベースを用いて-. *iryouyakugaku*. **2014**, 40, 586-594.
- 24) Bhagavathi S, Wilson JD. Primary central nervous system lymphoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. **2008**, 132, 1830-1834.
- 25) Ferreri AJ. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood*. **2011**, 118, 510-522.
- 26) Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2017**, 35, 2410-2418.
- 27) Morris PG, Correa DD, Yahalom J, Raizer JJ, Schiff D, Grant B, Grimm S, Lai RK, Reiner AS,

- Panageas K, Karimi S, Curry R, Shah G, Abrey LE, DeAngelis LM, Omuro A. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2013**, 31, 3971-3979.
- 28) Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, Cabras MG, Fabbri A, Corazzelli G, Ilariucci F, Rossi G, Soffietti R, Stelitano C, Vallisa D, Zaja F, Zoppegno L, Aondio GM, Avvisati G, Balzarotti M, Brandes AA, Fajardo J, Gomez H, Guarini A, Pinotti G, Rigacci L, Uhlmann C, Picozzi P, Vezzulli P, Ponzoni M, Zucca E, Caligaris-Cappio F, Cavalli F. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. **2009**, 374, 1512-1520.
- 29) Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, Roth A, Hertenstein B, von Toll T, Hundsberger T, Mergenthaler HG, Leithauser M, Birnbaum T, Fischer L, Jahnke K, Herrlinger U, Plasswilm L, Nagele T, Pietsch T, Bamberg M, Weller M. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet. Oncology*. **2010**, 11, 1036-1047.
- 30) Leveque D, Santucci R, Gourieux B, Herbrecht R. Pharmacokinetic drug-drug interactions with methotrexate in oncology. *Expert review of clinical pharmacology*. **2011**, 4, 743-750.
- 31) Maiche AG. Acute renal failure due to concomitant action of methotrexate and indomethacin. *Lancet (London, England)*. **1986**, 1, 1390.
- 32) Thyss A, Milano G, Kubar J, Namer M, Schneider M. Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen. *Lancet (London, England)*. **1986**, 1, 256-258.
- 33) Zarychanski R, Wlodarczyk K, Ariano R, Bow E. Pharmacokinetic interaction between methotrexate and piperacillin/tazobactam resulting in prolonged toxic concentrations of methotrexate. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. **2006**, 58, 228-230.
- 34) Al-Quteimat OM, Al-Badaineh MA. Methotrexate and trimethoprim-sulphamethoxazole: extremely serious and life-threatening combination. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. **2013**, 38, 203-205.
- 35) Suzuki K, Doki K, Homma M, Tamaki H, Hori S, Ohtani H, Sawada Y, Kohda Y. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *British journal of clinical pharmacology*. **2009**, 67, 44-49.
- 36) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. **1982**, 5, 649-655.
- 37) Kagawa Y, Mukohara R, Hori H, Kawasaki H, Komada Y, Kojima M. Fever as a risk factor causing delayed elimination of methotrexate in pediatric patients receiving high doses of cancer

- chemotherapy. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. **2004**, 54, 34-38.
- 38) May J, Carson KR, Butler S, Liu W, Bartlett NL, Wagner-Johnston ND. High incidence of methotrexate associated renal toxicity in patients with lymphoma: a retrospective analysis. *Leukemia & lymphoma*. **2014**, 55, 1345-1349.
- 39) Stoller RG, Hande KR, Jacobs SA, Rosenberg SA, Chabner BA. Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *The New England journal of medicine*. **1977**, 297, 630-634.
- 40) Perez C, Wang YM, Sutow WW, Herson J. Significance of the 48-hour plasma level in high-dose methotrexate regimens. *Cancer clinical trials*. **1978**, 1, 107-111.
- 41) National cancer institute. "CTCAE Files": https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf, accessed November 19 2020.
- 42) Uwai Y, Taniguchi R, Motohashi H, Saito H, Okuda M, Inui K. Methotrexate-loxoprofen interaction: involvement of human organic anion transporters hOAT1 and hOAT3. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. **2004**, 19, 369-374.
- 43) Nozaki Y, Kusuhara H, Kondo T, Iwaki M, Shiroyanagi Y, Nakayama H, Horita S, Nakazawa H, Okano T, Sugiyama Y. Species difference in the inhibitory effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the uptake of methotrexate by human kidney slices. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. **2007**, 322, 1162-1170.
- 44) El-Sheikh AA, van den Heuvel JJ, Koenderink JB, Russel FG. Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with multidrug resistance protein (MRP) 2/ABCC2- and MRP4/ABCC4-mediated methotrexate transport. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. **2007**, 320, 229-235.
- 45) Santucci R, Leveque D, Lescoute A, Kemmel V, Herbrecht R. Delayed elimination of methotrexate associated with co-administration of proton pump inhibitors. *Anticancer research*. **2010**, 30, 3807-3810.
- 46) Breedveld P, Zelcer N, Pluim D, Sonmezer O, Tibben MM, Beijnen JH, Schinkel AH, van Tellingen O, Borst P, Schellens JH. Mechanism of the pharmacokinetic interaction between methotrexate and benzimidazoles: potential role for breast cancer resistance protein in clinical drug-drug interactions. *Cancer research*. **2004**, 64, 5804-5811.
- 47) Zhang Y, Gupta A, Wang H, Zhou L, Vethanayagam RR, Unadkat JD, Mao Q. BCRP transports dipyridamole and is inhibited by calcium channel blockers. *Pharmaceutical research*. **2005**, 22, 2023-2034.
- 48) Takara K, Matsubara M, Yamamoto K, Minegaki T, Takegami S, Takahashi M, Yokoyama T, Okumura K. Differential effects of calcium antagonists on ABCG2/BCRP-mediated drug resistance and transport in SN-38-resistant HeLa cells. *Molecular medicine reports*. **2012**, 5, 603-609.
- 49) Sokka T, Kautiainen H, Toloza S, Makinen H, Verstappen SM, Lund Hetland M, Naranjo A, Baecklund E, Herborn G, Rau R, Cazzato M, Gossec L, Skakic V, Gogus F, Sierakowski S,

- Bresnihan B, Taylor P, McClinton C, Pincus T. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Annals of the rheumatic diseases*. **2007**, 66, 1491-1496.
- 50) Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edn. IARC Press, Lyon, **2017**.
- 51) Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, Olsson H, Jacobsson LT. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Annals of the rheumatic diseases*. **2005**, 64, 699-703.
- 52) Mariette X, Tubach F, Bagheri H, Bardet M, Berthelot JM, Gaudin P, Heresbach D, Martin A, Schaevebeke T, Salmon D, Lemann M, Hermine O, Raphael M, Ravaud P. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Annals of the rheumatic diseases*. **2010**, 69, 400-408.
- 53) Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis and rheumatism*. **2007**, 56, 1433-1439.
- 54) Askling J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekbom A, Sundstrom C, Bertilsson L, Coster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapaa-Dahlqvist S, Saxne T, Klareskog L, Feltelius N. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Annals of the rheumatic diseases*. **2005**, 64, 1414-1420.
- 55) Food and drug administration. “FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): Latest Quarterly Data Files”: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-latest-quarterly-data-files>, accessed July 17, 2019.
- 56) 一般社団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団. “ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) バージョン 23.1 手引書 2020 年 9 月”: https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_23_1_Japanese.pdf, accessed December 11, 2020.
- 57) Sakaeda T, Kadoyama K, Minami K, Okuno Y. Commonality of drug-associated adverse events detected by 4 commonly used data mining algorithms. *International journal of medical sciences*. **2014**, 11, 461-465.
- 58) 藤田 利治. 副作用評価におけるシグナル検出. *yakuzaiekigaku*. **2009**, 14, 27-36.
- 59) van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. **2002**, 11, 3-10.
- 60) Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, De Freitas RM. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *European journal of clinical pharmacology*. **1998**, 54, 315-321.

- 61) Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, Okuno Y. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System. *International journal of medical sciences*. **2013**, 10, 796-803.
- 62) Almenoff JS, Pattishall EN, Gibbs TG, DuMouchel W, Evans SJ, Yuen N. Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs. *Clinical pharmacology and therapeutics*. **2007**, 82, 157-166.
- 63) Raschi E, Piccinni C, Poluzzi E, Marchesini G, De Ponti F. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. *Acta diabetologica*. **2013**, 50, 569-577.
- 64) Umetsu R, Abe J, Ueda N, Kato Y, Matsui T, Nakayama Y, Kinoshita Y, Nakamura M. Association between Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Therapy and Suicidality: Analysis of U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Data. *Biological & pharmaceutical bulletin*. **2015**, 38, 1689-1699.
- 65) 栄田 敏之, 角山 香織, 多門 啓子, 奥野 恭史. データマイニング手法による FDA 有害事象自発報告データの活用 コリスチンを例に. *Japanese Journal of Chemotherapy*. **2011**, 59, 610-613.
- 66) 得平 道英, 木崎 昌弘. 関節リウマチにおける医原性免疫不全関連リンパ増殖症の病態と臨床像. *ketsuekinaika*. **2012**, 65, 425-434.
- 67) Fujimoto M, Higuchi T, Hosomi K, Takada M. Association between statin use and cancer: data mining of a spontaneous reporting database and a claims database. *International journal of medical sciences*. **2015**, 12, 223-233.
- 68) Hartnell NR, Wilson JP. Replication of the Weber effect using postmarketing adverse event reports voluntarily submitted to the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy*. **2004**, 24, 743-749.
- 69) Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Moore N. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug safety*. **2007**, 30, 891-898.
- 70) Wang HW, Hochberg AM, Pearson RK, Hauben M. An experimental investigation of masking in the US FDA adverse event reporting system database. *Drug safety*. **2010**, 33, 1117-1133.
- 71) Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Fored M, Backlin C, Bertilsson L, Coster L, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapaa-Dahlqvist S, Saxne T, van Vollenhoven R, Klareskog L, Feltelius N. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Annals of the rheumatic diseases*. **2009**, 68, 648-653.
- 72) Tokuhira M, Watanabe R, Nemoto T, Sagawa M, Tomikawa T, Tamaru J, Itoyama S, Nagasawa H, Amano K, Kameda H, Takeuchi T, Mori S, Kizaki M. Clinicopathological analyses in patients with other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative diseases and rheumatoid arthritis. *Leukemia & lymphoma*. **2012**, 53, 616-623.
- 73) Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Association between Benzodiazepine Use and Dementia:

- Data Mining of Different Medical Databases. *International journal of medical sciences*. **2016**, 13, 825-834.
- 74) Takada M, Fujimoto M, Yamazaki K, Takamoto M, Hosomi K. Association of statin use with sleep disturbances: data mining of a spontaneous reporting database and a prescription database. *Drug safety*. **2014**, 37, 421-431.
- 75) Symmons DP, Silman AJ. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis: no clear answer. *Arthritis and rheumatism*. **2004**, 50, 1703-1706.
- 76) Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, Catrina AI, Rosenquist R, Feltelius N, Sundstrom C, Klareskog L. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. **2006**, 54, 692-701.
- 77) Salloum E, Cooper DL, Howe G, Lacy J, Tallini G, Crouch J, Schultz M, Murren J. Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **1996**, 14, 1943-1949.
- 78) Kameda T, Dobashi H, Miyatake N, Inoo M, Onishi I, Kurata N, Mitsunaka H, Kawakami K, Fukumoto T, Susaki K, Izumikawa M, Nakashima S, Shimada H, Takeuchi Y, Haba R, Mano S, Onishi H, Imataki O, Matsunaga T. Association of higher methotrexate dose with lymphoproliferative disease onset in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis care & research*. **2014**, 66, 1302-1309.
- 79) Shimizu Y, Nakajima A, Inoue E, Shidara K, Sugimoto N, Seto Y, Tanaka E, Momohara S, Taniguchi A, Yamanaka H. Characteristics and risk factors of lymphoproliferative disorders among patients with rheumatoid arthritis concurrently treated with methotrexate: a nested case-control study of the IORRA cohort. *Clinical rheumatology*. **2017**, 36, 1237-1245.
- 80) Solomon DH, Kremer JM, Fisher M, Curtis JR, Furer V, Harrold LR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, Greenberg JD. Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Seminars in arthritis and rheumatism*. **2014**, 43, 489-497.
- 81) Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama*. **2006**, 295, 2275-2285.
- 82) Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. **2011**, 20, 119-130.
- 83) Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective

- cohort study from Sweden. *BMJ (Clinical research ed.)*. **2013**, 346, f1939.
- 84) Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis and rheumatism*. **2007**, 56, 2886-2895.
- 85) Harigai M, Nanki T, Koike R, Tanaka M, Watanabe-Imai K, Komano Y, Sakai R, Yamazaki H, Koike T, Miyasaka N. Risk for malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs compared to the general population: A nationwide cohort study in Japan. *Modern rheumatology*. **2016**, 26, 642-650.
- 86) 中島 亜矢子. 生物学的 DMARDs 抗リウマチ薬のイノベーション リスク管理と患者対応のスキル 悪性腫瘍の発症率データに基づいた患者への説明のあり方. *yakkyoku*. **2009**, 60, 500-504.
- 87) Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, Ahmed J. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. **2018**, 27, 501-507.
- 88) National cancer institute. “cancer statistics”: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html>, accessed Jan 21, 2020.
- 89) Siemes C, Visser LE, Coebergh JW, Splinter TA, Witteman JC, Uitterlinden AG, Hofman A, Pols HA, Stricker BH. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2006**, 24, 5216-5222.

Supplementary information

Supplementary Table 1. Preferred terms of Hodgkin lymphoma (47 Preferred terms)

Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage I site unspecified	Hodgkin's disease refractory
Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage I subdiaphragm	Hodgkin's disease stage I
Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage I supradiaphragm	Hodgkin's disease stage II
Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage II site unspecified	Hodgkin's disease stage III
Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage II subdiaphragm	Hodgkin's disease unclassifiable
Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage II supradiaphragm	Hodgkin's disease stage IV
Hodgkin's disease lymphocyte depletion type recurrent	Hodgkin's disease mixed cellularity recurrent
Hodgkin's disease lymphocyte depletion type refractory	Hodgkin's disease mixed cellularity refractory
Hodgkin's disease lymphocyte depletion type stage III	Hodgkin's disease mixed cellularity stage I site unspecified
Hodgkin's disease lymphocyte depletion type stage IV	Hodgkin's disease mixed cellularity stage I subdiaphragmatic
Hodgkin's disease lymphocyte depletion type stage unspecified	Hodgkin's disease mixed cellularity stage I supradiaphragmatic
Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage I site unspecified	Hodgkin's disease mixed cellularity stage II subdiaphragmatic
Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage I subdiaphragm	Hodgkin's disease mixed cellularity stage II supradiaphragmatic
Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage I supradiaphragm	Hodgkin's disease mixed cellularity stage III
Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage II site unspecified	Hodgkin's disease mixed cellularity stage IV
Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage II subdiaphragm	Hodgkin's disease mixed cellularity stage unspecified
Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage II supradiaphragm	Hodgkin's disease nodular sclerosis
Hodgkin's disease lymphocyte depletion type recurrent	Hodgkin's disease nodular sclerosis recurrent

Supplementary Table 1. Preferred terms of Hodgkin lymphoma (47 Preferred terms) (continued)

Hodgkin's disease lymphocyte depletion type refractory	Hodgkin's disease nodular sclerosis refractory
Hodgkin's disease lymphocyte depletion type stage III	Hodgkin's disease nodular sclerosis stage III
Hodgkin's disease lymphocyte depletion type stage IV	Hodgkin's disease nodular sclerosis stage IV
Hodgkin's disease lymphocyte depletion type stage unspecified	Hodgkin's disease nodular sclerosis stage II
Hodgkin's disease	Hodgkin's disease nodular sclerosis stage I
Hodgkin's disease recurrent	

Supplementary Table 2. Preferred terms of non-Hodgkin lymphoma (212 Preferred terms)

B-cell lymphoma	Splenic marginal zone lymphoma
B-cell lymphoma recurrent	Waldenstrom's macroglobulinaemia
B-cell lymphoma refractory	Waldenstrom's macroglobulinaemia recurrent
B-cell lymphoma stage I	Waldenstrom's macroglobulinaemia refractory
B-cell lymphoma stage II	Waldenstrom's macroglobulinaemia stage I
B-cell lymphoma stage III	Waldenstrom's macroglobulinaemia stage II
B-cell lymphoma stage IV	Waldenstrom's macroglobulinaemia stage III
Lymphoma cutis	Waldenstrom's macroglobulinaemia stage IV
Primary effusion lymphoma	Marginal zone lymphoma
Epstein-Barr virus associated lymphoma	Marginal zone lymphoma stage I
Thyroid B-cell lymphoma	Marginal zone lymphoma stage II
Ocular lymphoma	Marginal zone lymphoma stage III
B-cell small lymphocytic lymphoma	Marginal zone lymphoma stage IV
B-cell small lymphocytic lymphoma recurrent	Marginal zone lymphoma recurrent
B-cell small lymphocytic lymphoma refractory	Marginal zone lymphoma refractory
B-cell small lymphocytic lymphoma stage I	Adult T-cell lymphoma/leukaemia
B-cell small lymphocytic lymphoma stage II	Adult T-cell lymphoma/leukaemia recurrent
B-cell small lymphocytic lymphoma stage III	Adult T-cell lymphoma/leukaemia refractory
B-cell small lymphocytic lymphoma stage IV	Adult T-cell lymphoma/leukaemia stage I
B-cell prolymphocytic leukaemia	Adult T-cell lymphoma/leukaemia stage II
B-cell unclassifiable lymphoma high grade	Adult T-cell lymphoma/leukaemia stage III
B-cell unclassifiable lymphoma low grade	Adult T-cell lymphoma/leukaemia stage IV
Burkitt's lymphoma	Hepatosplenic T-cell lymphoma
Burkitt's lymphoma recurrent	Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types
Burkitt's lymphoma refractory	Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types recurrent
Burkitt's lymphoma stage I	Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types refractory
Burkitt's lymphoma stage II	Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage I
Burkitt's lymphoma stage III	Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage II
Burkitt's lymphoma stage IV	Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage III

Supplementary Table 2. Preferred terms of non-Hodgkin lymphoma (212 Preferred terms) (continued)

Diffuse large B-cell lymphoma	Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage IV
Diffuse large B-cell lymphoma recurrent	T-cell lymphoma
Diffuse large B-cell lymphoma refractory	T-cell lymphoma recurrent
Diffuse large B-cell lymphoma stage I	T-cell lymphoma refractory
Diffuse large B-cell lymphoma stage II	T-cell lymphoma stage I
Diffuse large B-cell lymphoma stage III	T-cell lymphoma stage II
Diffuse large B-cell lymphoma stage IV	T-cell lymphoma stage III
Richter's syndrome	T-cell lymphoma stage IV
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) recurrent	Angiocentric lymphoma
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) refractory	Angiocentric lymphoma recurrent
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) stage I	Angiocentric lymphoma refractory
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) stage II	Angiocentric lymphoma stage I
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) stage III	Angiocentric lymphoma stage II
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) stage IV	Angiocentric lymphoma stage III
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type)	Angiocentric lymphoma stage IV
Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma recurrent	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma refractory	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma recurrent
Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma stage I	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma refractory
Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma stage II	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma stage I
Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma stage III	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma stage II
Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma stage IV	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma stage III

Supplementary Table 2. Preferred terms of non-Hodgkin lymphoma (212 Preferred terms) (continued)

Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma stage IV
Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III recurrent	Intestinal T-cell lymphoma recurrent
Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III refractory	Intestinal T-cell lymphoma refractory
Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage I	Intestinal T-cell lymphoma stage I
Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage II	Intestinal T-cell lymphoma stage II
Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage III	Intestinal T-cell lymphoma stage III
Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage IV	Intestinal T-cell lymphoma stage IV
Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III	Enteropathy-associated T-cell lymphoma
High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma	Mycosis fungoides
High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma recurrent	Mycosis fungoides recurrent
High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma refractory	Mycosis fungoides refractory
High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma stage I	Mycosis fungoides stage I
High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma stage II	Mycosis fungoides stage II
High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma stage III	Mycosis fungoides stage III
High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma stage IV	Mycosis fungoides stage IV
Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma	Peripheral T-cell lymphoma unspecified
Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma recurrent	Peripheral T-cell lymphoma unspecified recurrent
Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma refractory	Peripheral T-cell lymphoma unspecified refractory

Supplementary Table 2. Preferred terms of non-Hodgkin lymphoma (212 Preferred terms) (continued)

Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma stage I	Peripheral T-cell lymphoma unspecified stage I
Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma stage II	Peripheral T-cell lymphoma unspecified stage II
Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma stage III	Peripheral T-cell lymphoma unspecified stage III
Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma stage IV	Peripheral T-cell lymphoma unspecified stage IV
Mantle cell lymphoma recurrent	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia
Mantle cell lymphoma refractory	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia recurrent
Mantle cell lymphoma stage I	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia refractory
Mantle cell lymphoma stage II	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia stage I
Mantle cell lymphoma stage III	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia stage II
Mantle cell lymphoma stage IV	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia stage III
Mantle cell lymphoma	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia stage IV
Nodal marginal zone B-cell lymphoma	Natural killer-cell lymphoblastic lymphoma
Nodal marginal zone B-cell lymphoma recurrent	T-cell unclassifiable lymphoma high grade
Nodal marginal zone B-cell lymphoma refractory	T-cell unclassifiable lymphoma low grade
Nodal marginal zone B-cell lymphoma stage I	Leukaemic lymphoma
Nodal marginal zone B-cell lymphoma stage II	Non-Hodgkin's lymphoma
Nodal marginal zone B-cell lymphoma stage III	Non-Hodgkin's lymphoma recurrent
Nodal marginal zone B-cell lymphoma stage IV	Non-Hodgkin's lymphoma refractory
Precursor B-lymphoblastic lymphoma	Non-Hodgkin's lymphoma stage I
Precursor B-lymphoblastic lymphoma stage I	Non-Hodgkin's lymphoma stage II
Precursor B-lymphoblastic lymphoma stage II	Non-Hodgkin's lymphoma stage III
Precursor B-lymphoblastic lymphoma stage III	Non-Hodgkin's lymphoma stage IV
Precursor B-lymphoblastic lymphoma stage IV	Plasmablastic lymphoma
Precursor B-lymphoblastic lymphoma recurrent	Non-Hodgkin's lymphoma metastatic
Precursor B-lymphoblastic lymphoma refractory	Non-Hodgkin's lymphoma transformed recurrent

Supplementary Table 2. Preferred terms of non-Hodgkin lymphoma (212 Preferred terms) (continued).

Primary mediastinal large B-cell lymphoma	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive recurrent
Primary mediastinal large B-cell lymphoma recurrent	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive refractory
Primary mediastinal large B-cell lymphoma refractory	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive stage I
Primary mediastinal large B-cell lymphoma stage I	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive stage II
Primary mediastinal large B-cell lymphoma stage II	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive stage III
Primary mediastinal large B-cell lymphoma stage III	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive stage IV
Primary mediastinal large B-cell lymphoma stage IV	Immunoblastic lymphoma
Splenic marginal zone lymphoma recurrent	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive
Splenic marginal zone lymphoma refractory	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent stage I
Splenic marginal zone lymphoma stage I	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent stage II
Splenic marginal zone lymphoma stage II	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent stage III
Splenic marginal zone lymphoma stage III	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent stage IV
Splenic marginal zone lymphoma stage IV	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent

Supplementary Table 3. Preferred terms of leukemia (90 Preferred terms)

Acute lymphocytic leukaemia	Chronic leukaemia
Acute lymphocytic leukaemia (in remission)	Chronic leukaemia in remission
B precursor type acute leukaemia	Large granular lymphocytosis
B-cell type acute leukaemia	Natural killer-cell leukaemia
Mature B-cell type acute leukaemia	T-cell chronic lymphocytic leukaemia
T-cell type acute leukaemia	T-cell prolymphocytic leukaemia
Acute lymphocytic leukaemia recurrent	Lymphocytic leukaemia
Burkitt's leukaemia	Lymphoid leukaemia (in remission)
Acute lymphocytic leukaemia refractory	Chloroma
Acute megakaryocytic leukaemia	Chloroma (in remission)
Acute monocytic leukaemia	Eosinophilic leukaemia
Acute monocytic leukaemia (in remission)	Leukaemia basophilic
Acute myeloid leukaemia	Leukaemia granulocytic
Acute myeloid leukaemia (in remission)	Leukaemia monocytic
Acute myelomonocytic leukaemia	Myeloid leukaemia
Acute promyelocytic leukaemia	Blast crisis in myelogenous leukaemia
Erythraemic myelosis (in remission)	Monocytic leukaemia in remission
Erythroleukaemia	Myeloid leukaemia in remission
Acute megakaryocytic leukaemia (in remission)	Aleukaemic leukaemia
Acute myeloid leukaemia recurrent	Leukaemia
Acute leukaemia	Neonatal leukaemia
Blast cell crisis	Leukaemic infiltration pulmonary
Acute leukaemia in remission	Leukaemia cutis
Acute biphenotypic leukaemia	Mastocytic leukaemia
Acute undifferentiated leukaemia	Leukaemic infiltration hepatic
Chronic lymphocytic leukaemia	Leukaemic retinopathy
Chronic lymphocytic leukaemia (in remission)	Leukaemia in remission
Chronic lymphocytic leukaemia recurrent	Leukaemia recurrent
Chronic lymphocytic leukaemia refractory	Central nervous system leukaemia
Chronic lymphocytic leukaemia stage 0	Leukaemic infiltration extramedullary
Chronic lymphocytic leukaemia stage 1	Leukaemic infiltration gingiva
Chronic lymphocytic leukaemia stage 2	Leukaemic infiltration renal
Chronic lymphocytic leukaemia stage 3	Leukaemic infiltration
Chronic lymphocytic leukaemia stage 4	Leukaemic infiltration ovary

Supplementary Table 3. Preferred terms of leukemia (90 Preferred terms) (continued)

Hairy cell leukaemia	Leukaemic cardiac infiltration
Prolymphocytic leukaemia	Chronic myelomonocytic leukaemia
Chronic lymphocytic leukaemia transformation	Chronic myelomonocytic leukaemia (in remission)
Trisomy 12	Myelodysplastic syndrome
Hairy cell leukaemia recurrent	Myelodysplastic syndrome unclassifiable
Chronic myeloid leukaemia	Refractory anaemia with an excess of blasts
Chronic myeloid leukaemia (in remission)	Refractory anaemia with ringed sideroblasts
Juvenile chronic myelomonocytic leukaemia	Myelodysplastic syndrome transformation
Chronic eosinophilic leukaemia	Refractory cytopenia with multilineage dysplasia
Chronic myeloid leukaemia transformation	5q minus syndrome
Chronic myeloid leukaemia recurrent	Refractory cytopenia with unilineage dysplasia

Supplementary Table 4. Preferred terms of stomach cancer (13 Preferred terms)

Adenocarcinoma gastric	Linitis plastica
Gastric cancer	Gastric sarcoma
Gastric cancer recurrent	Gastric cancer stage IV
Gastric cancer stage 0	Gastroesophageal cancer
Gastric cancer stage I	Metastatic gastric cancer
Gastric cancer stage II	HER-2 positive gastric cancer
Gastric cancer stage III	

Supplementary Table 5. Preferred terms of liver cancer (10 Preferred terms)

Liver carcinoma ruptured	Hepatic cancer stage IV
Hepatic cancer metastatic	Hepatic angiosarcoma
Hepatic cancer stage I	Hepatic cancer
Hepatic cancer stage II	Hepatic cancer recurrent
Hepatic cancer stage III	Hepatocellular carcinoma

Supplementary Table 6. Preferred terms of breast cancer (43 Preferred terms)

Breast cancer	Breast sarcoma metastatic
Breast cancer in situ	Breast sarcoma recurrent
Breast cancer recurrent	Oestrogen receptor positive breast cancer
Breast cancer stage I	Breast angiosarcoma
Breast cancer stage II	Breast angiosarcoma metastatic
Breast cancer stage III	Intraductal proliferative breast lesion
Breast cancer stage IV	Invasive ductal breast carcinoma
Inflammatory carcinoma of breast recurrent	Invasive lobular breast carcinoma
Inflammatory carcinoma of breast stage III	Invasive papillary breast carcinoma
Inflammatory carcinoma of breast stage IV	Lobular breast carcinoma in situ
Inflammatory carcinoma of the breast	Metaplastic breast carcinoma
Medullary carcinoma of breast	Mucinous breast carcinoma
Paget's disease of nipple	Neuroendocrine breast tumour
Malignant nipple neoplasm male	Tubular breast carcinoma
Malignant nipple neoplasm female	Intraductal papillary breast neoplasm
Breast cancer metastatic	Triple negative breast cancer
Breast cancer female	Invasive breast carcinoma
Breast cancer male	Hormone refractory breast cancer
Malignant nipple neoplasm	Breast neoplasm
HER-2 positive breast cancer	Nipple neoplasm
Apocrine breast carcinoma	Phyllodes tumour
Breast sarcoma	

Supplementary Table 7. Preferred terms of colorectal cancer (41 Preferred terms)

Adenocarcinoma of colon	Rectosigmoid cancer
Colon cancer	Rectosigmoid cancer recurrent
Colon cancer recurrent	Rectosigmoid cancer stage 0
Colon cancer stage I	Rectosigmoid cancer stage I
Colon cancer stage II	Rectosigmoid cancer stage II
Colon cancer stage III	Rectosigmoid cancer stage III
Colon cancer stage IV	Rectosigmoid cancer stage IV
Colorectal cancer recurrent	Colorectal cancer metastatic
Colorectal cancer stage I	Colorectal adenocarcinoma
Colorectal cancer stage II	Rectal cancer metastatic
Colorectal cancer stage III	Colon cancer metastatic
Colorectal cancer stage IV	Malignant anorectal neoplasm
Colorectal carcinoma stage 0	Colorectal cancer
Rectal adenocarcinoma	Muir-Torre syndrome
Rectal cancer	Colon cancer stage 0
Rectal cancer recurrent	Rectosigmoid cancer metastatic
Rectal cancer stage 0	Adenocarcinoma of appendix
Rectal cancer stage I	Appendix cancer
Rectal cancer stage II	Mucinous adenocarcinoma of appendix
Rectal cancer stage III	Undifferentiated carcinoma of colon
Rectal cancer stage IV	

Supplementary Table 8. Preferred terms of pancreatic cancer (17 Preferred terms)

Pancreatic carcinoma	Pancreatic carcinoma stage IV
Pancreatic carcinoma metastatic	Solid pseudopapillary tumour of the pancreas
Pancreatic carcinoma recurrent	Acinar cell carcinoma of pancreas
Adenocarcinoma pancreas	Ductal adenocarcinoma of pancreas
Pancreatic sarcoma	Intraductal papillary-mucinous carcinoma of pancreas
Pancreatic carcinoma stage 0	Mucinous cystadenocarcinoma of pancreas
Pancreatic carcinoma stage I	Pancreatoblastoma
Pancreatic carcinoma stage II	Serous cystadenocarcinoma of pancreas
Pancreatic carcinoma stage III	

Supplementary Table 9. Preferred terms of prostate cancer (10 Preferred terms)

Prostate cancer metastatic	Prostate cancer stage III
Prostate cancer recurrent	Prostate cancer stage IV
Prostate cancer stage 0	Prostate cancer
Prostate cancer stage I	Hormone-refractory prostate cancer
Prostate cancer stage II	Hormone-dependent prostate cancer

Supplementary Table 10. Preferred terms of kidney cancer (23 Preferred terms)

Clear cell sarcoma of the kidney	Renal cell carcinoma stage IV
Nephroblastoma	Rhabdoid tumour of the kidney
Renal cancer	Renal cancer metastatic
Renal cancer recurrent	Metastatic renal cell carcinoma
Renal cancer stage I	Non-renal cell carcinoma of kidney
Renal cancer stage II	Hereditary papillary renal carcinoma
Renal cancer stage III	Hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma
Renal cancer stage IV	Renal cell carcinoma
Renal cell carcinoma recurrent	Denys-Drash syndrome
Renal cell carcinoma stage I	Clear cell renal cell carcinoma
Renal cell carcinoma stage II	Papillary renal cell carcinoma
Renal cell carcinoma stage III	

Supplementary Table 11. Preferred terms of ovarian cancer (22 Preferred terms)

Malignant ovarian cyst	Mucinous cystadenocarcinoma ovary
Ovarian cancer	Ovarian cancer metastatic
Ovarian epithelial cancer metastatic	Ovarian epithelial cancer
Ovarian epithelial cancer recurrent	Ovarian stromal cancer
Ovarian epithelial cancer stage I	Ovarian cancer recurrent
Ovarian epithelial cancer stage II	Ovarian cancer stage I
Ovarian epithelial cancer stage III	Ovarian cancer stage II
Ovarian epithelial cancer stage IV	Ovarian cancer stage III
Ovarian low malignant potential tumour	Ovarian cancer stage IV
Cystadenocarcinoma ovary	Ovarian clear cell carcinoma
Serous cystadenocarcinoma ovary	Ovarian endometrioid carcinoma

Supplementary Table 12. Preferred terms of malignant melanoma (28 Preferred terms)

Acral lentiginous melanoma	Malignant melanoma stage II
Acral lentiginous melanoma stage I	Malignant melanoma stage III
Acral lentiginous melanoma stage II	Malignant melanoma stage IV
Acral lentiginous melanoma stage III	Metastatic malignant melanoma
Acral lentiginous melanoma stage IV	Nodular melanoma
Lentigo maligna	Superficial spreading melanoma stage I
Lentigo maligna recurrent	Superficial spreading melanoma stage II
Lentigo maligna stage I	Superficial spreading melanoma stage III
Lentigo maligna stage II	Superficial spreading melanoma stage IV
Lentigo maligna stage III	Superficial spreading melanoma stage unspecified
Lentigo maligna stage IV	Melanoma recurrent
Malignant melanoma	Malignant blue naevus
Malignant melanoma in situ	Desmoplastic melanoma
Malignant melanoma stage I	Spitzoid melanoma

Supplementary Table 13. Preferred terms of lung cancer (69 Preferred terms)

Adenosquamous cell lung cancer	Squamous cell carcinoma of lung
Adenosquamous cell lung cancer recurrent	Non-small cell lung cancer metastatic
Adenosquamous cell lung cancer stage 0	Non-small cell lung cancer
Adenosquamous cell lung cancer stage I	Lung adenocarcinoma metastatic
Adenosquamous cell lung cancer stage II	Large cell lung cancer metastatic
Adenosquamous cell lung cancer stage III	Lung squamous cell carcinoma metastatic
Adenosquamous cell lung cancer stage IV	Bronchial carcinoma
Large cell lung cancer	Carcinoma in situ of trachea
Large cell lung cancer recurrent	Lung carcinoma cell type unspecified recurrent
Large cell lung cancer stage 0	Lung carcinoma cell type unspecified stage 0
Large cell lung cancer stage I	Lung carcinoma cell type unspecified stage I
Large cell lung cancer stage II	Lung carcinoma cell type unspecified stage II
Large cell lung cancer stage III	Lung carcinoma cell type unspecified stage III
Large cell lung cancer stage IV	Lung carcinoma cell type unspecified stage IV
Lung adenocarcinoma	Malignant neoplasm of pleura
Lung adenocarcinoma recurrent	Pancoast's tumour
Lung adenocarcinoma stage 0	Respiratory tract carcinoma in situ
Lung adenocarcinoma stage I	Throat cancer
Lung adenocarcinoma stage II	Tracheal cancer
Lung adenocarcinoma stage III	Lung cancer metastatic
Lung adenocarcinoma stage IV	Pleural sarcoma
Lung squamous cell carcinoma recurrent	Metastatic bronchial carcinoma
Lung squamous cell carcinoma stage 0	Bronchioloalveolar carcinoma
Lung squamous cell carcinoma stage I	Lung neoplasm malignant
Lung squamous cell carcinoma stage II	Malignant respiratory tract neoplasm
Lung squamous cell carcinoma stage III	Lung infiltration malignant
Lung squamous cell carcinoma stage IV	Malignant neoplasm of pleura metastatic
Non-small cell lung cancer recurrent	Neuroendocrine tumour of the lung
Non-small cell lung cancer stage 0	Neuroendocrine tumour of the lung metastatic
Non-small cell lung cancer stage I	Small cell lung cancer
Non-small cell lung cancer stage II	Small cell lung cancer extensive stage
Non-small cell lung cancer stage III	Small cell lung cancer limited stage
Non-small cell lung cancer stage IIIA	Small cell lung cancer recurrent
Non-small cell lung cancer stage IIIB	Small cell lung cancer metastatic
Non-small cell lung cancer stage IV	