

## メトトレキサートの体内動態に及ぼす非ステロイド性抗炎症薬の影響： メタ・アナリシスによる検討

上井 優一,\* 鈴木 里彩, 岩本喜久生

### Effect of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Pharmacokinetics of Methotrexate: A Meta-analysis

Yuichi UWAI,\* Risa SUZUKI, and Kikuo IWAMOTO

Laboratory of Clinical Pharmacodynamics, School of Pharmacy, Aichi Gakuin University,  
1-100 Kusumoto-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8650, Japan

(Received September 15, 2010; Accepted January 3, 2011)

It is well known that nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) affect the pharmacokinetics of methotrexate, but there are several reports showing negative consequences. In this study, we evaluated drug interactions by performing a meta-analysis on published data examining the effect of NSAIDs on pharmacokinetic parameters of methotrexate. The combined standardized mean difference of the maximum blood concentration after oral administration of methotrexate was calculated to be  $-0.00$  (95% confidence interval,  $-0.30$  to  $0.30$ ) based on 6 clinical trials, and there was no significant effect of NSAIDs ( $p=0.9967$ ). However, it is also represented that the NSAIDs significantly increased the area under the blood concentration-time curve of methotrexate (combined standardized mean difference,  $0.73$ ; 95% confidence interval,  $0.32$  to  $1.14$ ;  $p=0.0004$ ; 11 trials). Furthermore, the combined standardized mean differences in total and renal clearance of methotrexate were estimated to be  $-0.80$  (95% confidence interval,  $-1.41$  to  $-0.18$ ;  $p=0.0109$ ; 6 trials) and  $-0.76$  (95% confidence interval,  $-1.40$  to  $-0.11$ ;  $p=0.0220$ ; 11 trials), respectively, implying that NSAIDs interfere with urinary excretion of methotrexate. In conclusion, the integration of the published reports by these meta-analyses shows that NSAIDs increase blood levels of methotrexate by influencing renal excretion of the antifolate.

**Key words**—methotrexate; nonsteroidal anti-inflammatory drug; drug interaction; meta-analysis

## 緒 言

現在、葉酸代謝拮抗薬メトトレキサートは、急性白血病や関節リウマチなどの治療に汎用されている。1986年メトトレキサートの大量療法が施行されている患者へケトプロフェンやインドメタシンを投与した際、メトトレキサートの消失遅延に起因する重篤な有害事象が生じたことが報告された。<sup>1,2)</sup>その後、分子細胞生物学の進歩とともにメトトレキサートの消失経路が分子レベルで解明され、腎臓の近位尿細管上皮細胞に局在する有機アニオントランスポータ OAT1 と OAT3 がメトトレキサートの尿細管分泌に関与することが明らかとなった。<sup>3)</sup>さらに種々非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は OAT1 及び OAT3 に対し強い阻害効果を有することが証

明されるなど、メトトレキサートと NSAIDs の相互作用の機序が解明されつつある。<sup>3,4)</sup>

一方、メトトレキサートと NSAIDs の併用は、関節リウマチの治療を行う上で必要不可欠であるため、両薬物の相互作用はリウマチ患者及び医師にとって憂慮すべき関心事である。1988年、米国 Food and Drug Administration によってメトトレキサートの関節リウマチへの適応が承認された後、メトトレキサートと NSAIDs の相互作用に関する臨床試験が多く実施されている。NSAIDs との併用によって、メトトレキサートの体内動態が変化したことを提示する報告もあれば、相互作用が観察されなかったことを示す報告も多い。そこで本研究ではメタ・アナリシスを行うことによって、これら臨床試験の結果を統合し、メトトレキサートの体内動態に及ぼす NSAIDs の影響を精査した。

愛知学院大学薬学部臨床薬物動態学講座

\*e-mail: yuuwai@dpc.agu.ac.jp

## 方 法

**1. 文献検索と採用基準** メトトレキサートの体内動態に及ぼす NSAIDs の影響について検討した臨床試験に関する論文を収集するため、PubMed (1966 年から 2010 年 5 月) をデータベースとし、“methotrexate” 及び “non-steroidal, nonsteroidal, NSAID, NSAIDs, aspirin, bromfenac, carprofen, diclofenac, diflunisal, etodolac, fenoprofen, flufenamate, flufenamic acid, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, loxoprofen, meclofenamate, mefenamic acid, meloxicam, nabumetone, naproxen, nimesulide, oxaprozin, piroxicam, pranoprofen, salicylate, salicylic acid, sulindac, tiaprofenic acid, tolfenamic acid, tolmetin 又は trisalicylate” のキーワードを用いた検索を行った。

抽出された論文のタイトル、要約及び本文全体を精査し、NSAIDs 投与群と非投与群における被験者数、メトトレキサートの最高血中濃度 ( $C_{max}$ )、血中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ )、全身クリアランス ( $CL_{tot}$ ) 又は腎クリアランス ( $CL_r$ ) の平均値及び標準偏差又は標準誤差が記載されている論文を本研究に採用した。

なお、本検討ではシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬の影響に関する論文は、除外した。

**2. 統計解析** 解析に用いた論文の中には、メトトレキサートの体内動態パラメータがその投与量、被験者の体表面積及び体重で補正されているものもあるため、各研究における NSAIDs の効果は、NSAIDs 投与群と非投与群におけるメトトレキサートの種々体内動態パラメータの平均値、標準偏差及び被験者数を用いて標準化平均値差 (standardized mean difference: SMD) 及びその 95% 信頼区間 (95% confidence interval: 95% CI) を算出した後、評価した。各研究結果の統合は、メタ・アナリシスの方法を用いて行った。研究間の均質性は、Q 検定を用いて検討した。統合標準化平均値差及びその 95% 信頼区間の算出には、変量効果モデルの Der-Simonian-Laird method を用いた。<sup>5)</sup> また、未公表論文の存在は、有意水準を 10% とした Egger らの回帰法を用いて検討した。<sup>6)</sup>

**3. 複数群の平均値及び不偏分散の統合** 複数の NSAIDs を用いて臨床試験を行い、NSAID 毎に

メトトレキサートの体内動態パラメータを求めているものに関しては、次の式に従い、統合平均値 ( $M_t$ ) と統合不偏分散 ( $U_t$ ) を算出した。

$$M_t = \sum(n_i \times M_i) / n_t$$

$$U_t = \{\sum(n_i - 1) \times U_i + \sum n_i \times (M_i - M_t)^2\} / (n_t - 1)$$

$n_i$ ,  $i$  群における被験者数;  $n_t$ , 全群の被験者数;  $M_i$ ,  $i$  群におけるメトトレキサートの体内動態パラメータの平均値;  $U_i$ ,  $i$  群におけるメトトレキサートの体内動態パラメータの不偏分散。

## 結 果

**1. 解析対象論文** メトトレキサートと NSAIDs の相互作用に関する論文を抽出するため、PubMed を検索した結果、2587 報の論文が得られた。そのうち、本研究の目的と合致しているものは 15 報あった。<sup>7-21)</sup> それぞれの臨床試験におけるメトトレキサートと NSAIDs の投与量及び投与方法、日本とアメリカ合衆国における NSAIDs の常用量から求めた NSAIDs の投与量範囲 (Dosage of NSAIDs) を Table 1 に示した。また、各臨床試験によって算出されたメトトレキサートの体内動態パラメータの平均値 (mean) と標準偏差 (S.D.)、被験者数 ( $n$ ) を Table 2 に示した。なお、Stewart らの報告には、メトトレキサートを経口投与又は静脈内投与した際の結果がそれぞれ記載されていた。<sup>9)</sup> また、Kremer らの報告には、メトトレキサートの投与量を 7.5 mg 及び 10-25 mg とした臨床試験の結果がそれぞれ記載されていた。<sup>18)</sup> Iqbal らの論文には標準誤差が記載されていたが、症例数を用いて、標準偏差を算出した。<sup>21)</sup> Skeith ら、Tracy ら及び Iqbal らの報告では、複数の NSAIDs が用いられ、NSAID 毎にメトトレキサートの体内動態パラメータが求められていたが、各群の平均値及び不偏分散を統合し、以降の解析に用いた。<sup>10,14,16,21)</sup> 一方、Furst らの報告では、アスピリンとスリンダクの影響がそれぞれ記載されていたが、全被験者におけるメトトレキサートの体内動態パラメータが記載されていたため、その値を用い、NSAIDs 投与群におけるメトトレキサートの体内動態パラメータの平均値と標準偏差を算出した。<sup>11)</sup>

**2. メトトレキサート経口投与後の  $C_{max}$  に及ぼす NSAIDs の影響** 経口投与後のメトトレキサートの  $C_{max}$  に及ぼす NSAIDs の影響について検

Table 1. Dosage of Methotrexate and NSAIDs in Studies to Investigate Their Interaction

| Study (year, ref)       | Methotrexate              | NSAIDs in the clinical trials   | Dosage of NSAIDs |
|-------------------------|---------------------------|---|------------------|
| Liegler (1969, 7)       | 5–15 mg (iv)              | Salicylate (2 g for priming dose and 33 mg/min for sustaining dose, iv)   |                  |
| Ahern (1988, 8)         | 15 mg (oral)              | Each patient (sulindac, naproxen, indomethacin, diclofenac and diflunisal, dosage was not described)  |                  |
| Stewart (1990, 9)       | 15 mg (oral)              | Naproxen (500 mg, <i>bid</i> )  | 300–1000 mg/d    |
|                         | 15 mg (iv)                | Naproxen (500 mg, <i>bid</i> )  |                  |
| Skeith (1990, 10)       | 10–25 mg (oral)           | Ibuprofen (800 mg, <i>tid</i> )   | 600–3200 mg/d    |
|                         |                           | Flurbiprofen (100 mg, <i>tid</i> )  | 120–300 mg/d     |
| Furst (1990, 11)        | 10 mg/m <sup>2</sup> (iv) | Aspirin (45–50 mg/kg/d)   | 1320–3960 mg/d   |
|                         |                           | Sulindac (200 mg, <i>bid</i> )  | 300–400 mg/d     |
| Dupuis (1990, 12)       | 3.75–12.5 mg (oral)       | Each patient (acetylsalicylate, 925–2600 mg/d; indomethacin, 50–75 mg/d; naproxen, 500 mg/d; tolmetin, 500–1000 mg/d)                       |                  |
| Stewart (1991, 13)      | 10 mg (iv)                | Aspirin (975 mg, <i>qid</i> )   |                  |
| Tracy (1992, 14)        | 7.5–15 mg (oral)          | Naproxen (10 mg/kg/d)   |                  |
|                         |                           | Trisalicylate (2250–4500 mg/d)  | 2000–3000 mg/d   |
|                         |                           | Ibuprofen (40 mg/kg/d)  |                  |
| Anaya (1994, 15)        | 10 mg (im)                | Etodolac (600 mg, <i>tid</i> )  | 400–1000 mg/d    |
| Tracy (1994, 16)        | 7.5–17.5 mg (oral)        | Piroxicam (20 mg/d)   | 20–27 mg/d       |
|                         |                           | Ketoprofen (3 mg/kg/d)  | 200–300 mg/d     |
|                         |                           | Flurbiprofen (3 mg/kg/d)  |                  |
| Combe (1995, 17)        | 10 mg (im)                | Piroxicam (20 mg, <i>qid</i> )  |                  |
| Kremer (1995, 18)       | 7.5 mg (oral)             | Each patient (salicylates, flurbiprofen, piroxicam, ibuprofen, naproxen, diclofenac, ketoprofen and indomethacin, dosage was not described) |                  |
|                         | 10–25 mg (oral)           | Each patient (ibuprofen, salicylates, naproxen, diclofenac and piroxicam, dosage was not described)   |                  |
| Gumbhir-Shah (1996, 19) | 5–15 mg (oral)            | Bromfenac (50 mg, <i>tid</i> )  |                  |
| Hübner (1997, 20)       | 15 mg (iv)                | Meloxicam (15 mg/d)   | 7.5–15 mg/d      |
| Iqbal (1998, 21)        | 7.5–10 mg (oral)          | Aspirin (1200 mg/d)   |                  |
|                         |                           | Diclofenac (100 mg/d)   | 75–200 mg/d      |
|                         |                           | Ibuprofen (1200 mg/d)   |                  |
|                         |                           | Naproxen (750 mg/d)   |                  |
|                         |                           | Indomethacin (75 mg/d)  | 50–200 mg/d      |

iv, intravenous administration; oral, oral administration; im, intramuscular administration. “Each patient” means that administered NSAIDs were different each patient.

討した臨床試験は、6件(5報)存在した。<sup>8,10,18,19,21)</sup> Skeithら、Kremerら(10–25 mg)及びGumbhir-Shahらの報告に関しては、メトトレキサートのC<sub>max</sub>がその投与量で補正されていた。<sup>10,18,19)</sup>それぞれの臨床試験から得られたC<sub>max</sub>の標準化平均値差及びその95%信頼区間をFig. 1に示した。すべての臨床試験においてNSAIDsの影響が検出されなかったことが示されていた。Q検定を行った結果、研究間の均質性が認められた( $\chi^2=2.36$ ;  $df=5$ ;  $p=0.7975$ )。DerSimonian-Laird methodによって算出されたこれら臨床試験の統合標準化平均値差は–0.00、95%信頼区間は–0.30–0.30であり、メト

レキサートのC<sub>max</sub>に及ぼすNSAIDsの影響は検出されなかった( $p=0.9967$ ; Fig. 1)。

3. メトトレキサートのAUC<sub>0–∞</sub>に及ぼすNSAIDsの影響 NSAIDs投与時におけるメトトレキサートのAUC<sub>0–∞</sub>について評価している臨床試験は、11件(10報)あった。<sup>8,11–13,15,17–21)</sup>そのうち、Kremerら(10–25 mg)及びGumbhir-Shahらによって算出されたメトトレキサートのAUC<sub>0–∞</sub>は、その投与量で補正されていた。<sup>18,19)</sup>NSAIDsによってAUC<sub>0–∞</sub>が有意に上昇していたことを示す臨床試験は、4件あった(Fig. 2)。また、研究間の均質性を精査したところ、不均質であることが示された

Table 2. Pharmacokinetic Parameters of Methotrexate in Each Study

| Study (ref)               | $C_{max}$ ( $\mu\text{mol/l}$ ) |                                | $\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ ) |                                 | $\text{CL}_{rot}$ (ml/min)     |                                | $\text{CL}_r$ (ml/min)       |                              |
|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                           | NSAIDs (+)                      | NSAIDs (-)                     | NSAIDs (+)   | NSAIDs (-)                      | NSAIDs (+)                     | NSAIDs (-)                     | NSAIDs (+)                   | NSAIDs (-)                   |
|                           | Mean (S.D., n)                  | Mean (S.D., n)                 | Mean (S.D., n)   | Mean (S.D., n)                  | Mean (S.D., n)                 | Mean (S.D., n)                 | Mean (S.D., n)               | Mean (S.D., n)               |
| Liegler (7)               |                                 |                                |  |                                 |                                |                                | 99.5 (33.5, 4) <sup>j</sup>  | 177.0 (29.3, 4) <sup>j</sup> |
| Ahern (8)                 | 0.80 (0.24, 13)                 | 0.84 (0.30, 13)                | 5.6 (1.4, 13)  | 5.0 (1.4, 13)                   |                                |                                | 89 (30, 13)                  | 88 (27, 13)                  |
| Stewart, oral MTX (9)     |                                 |                                |  |                                 |                                |                                | 104.1 (47.8, 11)             | 121.6 (76.3, 11)             |
| Stewart, iv MTX (9)       |                                 |                                |  |                                 | 103.3 (35.0, 12)               | 113.4 (48.3, 12)               | 97.6 (48.3, 11)              | 81.9 (38.5, 11)              |
| Skeith, ibuprofen (10)    | 0.063 (0.018, 6) <sup>a</sup>   | 0.063 (0.031, 6) <sup>a</sup>  |  |                                 |                                |                                |                              |                              |
| Skeith, flurbiprofen (10) | 0.053 (0.017, 6) <sup>a</sup>   |                                |  |                                 |                                |                                |                              |                              |
| Furst, aspirin (11)       |                                 |                                | 5.217 (1.829, 12)  | 5.235 (3.138, 12)               | 77.91 (24.81, 12) <sup>g</sup> | 84.63 (29.71, 12) <sup>g</sup> |                              |                              |
| Furst, sulindac (11)      |                                 |                                | 5.528 (2.113, 12)  |                                 | 72.31 (20.87, 12) <sup>g</sup> |                                |                              |                              |
| Dupuis (12)               |                                 |                                | 2.1 (1.0, 7)   | 1.5 (0.6, 7)                    |                                |                                |                              |                              |
| Stewart (13)              |                                 |                                | 3.6 (0.9, 15)  | 2.8 (0.5, 15)                   | 59.2 (11.3, 15) <sup>h</sup>   | 70.6 (18.5, 15) <sup>h</sup>   | 43.8 (23.4, 14) <sup>h</sup> | 51.4 (21.1, 14) <sup>h</sup> |
| Tracy, naproxen (14)      |                                 |                                |  |                                 |                                |                                | 96 (38, 9)                   | 117 (35, 9)                  |
| Tracy, trisalicylate (14) |                                 |                                |  |                                 |                                |                                | 84 (27, 9)                   |                              |
| Tracy, ibuprofen (14)     |                                 |                                |  |                                 |                                |                                | 70 (27, 9)                   |                              |
| Anaya (15)                |                                 |                                | 2.90 (0.70, 19)  | 2.80 (0.70, 19)                 | 7.70 (1.80, 19) <sup>i</sup>   | 8.25 (2.20, 19) <sup>i</sup>   | 6.10 (1.30, 17) <sup>i</sup> | 6.10 (1.40, 17) <sup>i</sup> |
| Tracy, piroxicam (16)     |                                 |                                |  |                                 |                                |                                | 7.1 (1.9, 10) <sup>i</sup>   | 7.9 (2.8, 10) <sup>i</sup>   |
| Tracy, ketoprofen (16)    |                                 |                                |  |                                 |                                |                                | 7.7 (2.9, 10) <sup>i</sup>   |                              |
| Tracy, flurbiprofen (16)  |                                 |                                |  |                                 |                                |                                | 7.2 (2.3, 10) <sup>i</sup>   |                              |
| Combe (17)                |                                 |                                | 2.92 (0.788, 20)   | 2.90 (0.590, 20)                | 8.05 (2.11, 20) <sup>i</sup>   | 7.87 (1.49, 20) <sup>i</sup>   |                              |                              |
| Kremer, 7.5 mg MTX (18)   | 0.508 (0.186, 30)               | 0.501 (0.186, 30)              | 2.758 (1.201, 30)  | 2.650 (1.300, 30)               |                                |                                | 95.8 (37.9, 28)              | 90.3 (47.5, 28)              |
| Kremer, 10-25 mg MTX (18) | 0.052 (0.013, 16) <sup>a</sup>  | 0.051 (0.015, 16) <sup>a</sup> | 0.287 (0.073, 16) <sup>d</sup>                             | 0.276 (0.067, 16) <sup>d</sup>  |                                |                                | 91.7 (26.4, 15)              | 115.3 (34.4, 15)             |
| Gumbhir-Shah (19)         | 590.8 (340.5, 9) <sup>b</sup>   | 592.3 (314.4, 9) <sup>b</sup>  | 2192.4 (1031.2, 9) <sup>e</sup>                            | 2082.6 (1061.5, 9) <sup>e</sup> |                                |                                | 79.8 (53.0, 9) <sup>k</sup>  | 97.4 (34.5, 9) <sup>k</sup>  |
| Hübner (20)               |                                 |                                | 2327 (484, 12) <sup>f</sup>                                | 2151 (438, 12) <sup>f</sup>     | 113 (29.7, 12)                 | 122 (29.5, 12)                 |                              |                              |
| Iqbal, aspirin (21)       | 255 (118, 6) <sup>c</sup>       | 337 (85, 5) <sup>c</sup>       | 1292 (331, 6) <sup>f</sup>                                 | 1003 (185, 5) <sup>f</sup>      |                                |                                |                              |                              |
| Iqbal, diclofenac (21)    | 350 (124, 8) <sup>c</sup>       |                                | 1269 (552, 8) <sup>f</sup>                                 |                                 |                                |                                |                              |                              |
| Iqbal, ibuprofen (21)     | 326 (130, 7) <sup>c</sup>       |                                | 1086 (468, 7) <sup>f</sup>                                 |                                 |                                |                                |                              |                              |
| Iqbal, naproxen (21)      | 395 (203, 6) <sup>c</sup>       |                                | 1248 (710, 6) <sup>f</sup>                                 |                                 |                                |                                |                              |                              |
| Iqbal, indomethacin (21)  | 398 (161, 5) <sup>c</sup>       |                                | 1162 (622, 5) <sup>f</sup>                                 |                                 |                                |                                |                              |                              |

<sup>a</sup>  $\mu\text{mol/l}$ /mg MTX; <sup>b</sup>  $\mu\text{g/l}$ /5 mg MTX; <sup>c</sup> ng/ml; <sup>d</sup>  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ /mg MTX; <sup>e</sup>  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ /5 mg MTX; <sup>f</sup> ng·h/ml; <sup>g</sup> l/h; <sup>h</sup> ml/min/m<sup>2</sup>; <sup>i</sup> l/h; <sup>j</sup> ml/min/m<sup>2</sup>; <sup>k</sup> ml/h/kg.

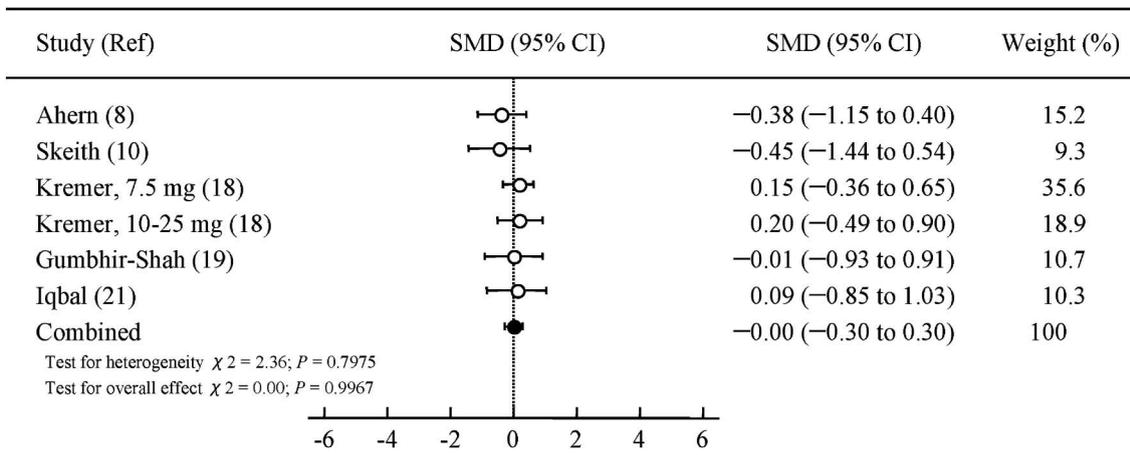


Fig. 1. Meta-analysis of Clinical Trials Examining the Effect of NSAIDs on Maximum Concentration of Methotrexate after Oral Administration

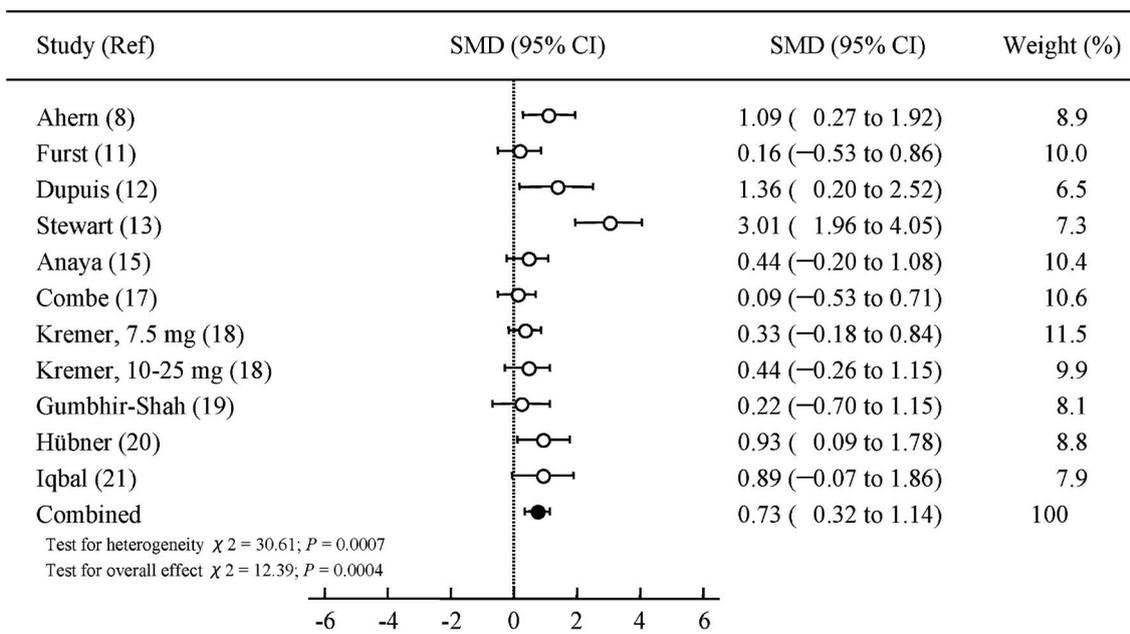


Fig. 2. Meta-analysis of Clinical Trials Examining the Effect of NSAIDs on  $AUC_{0-\infty}$  of Methotrexate

( $\chi^2=30.61; df=10; p=0.0007$ ). 11 件の臨床試験の統合標準化平均値差は 0.73 (95% CI, 0.32 to 1.14) と算出され、NSAIDs との併用によってメトトレキサートの  $AUC_{0-\infty}$  が有意に上昇することが示された ( $p=0.0004$ ; Fig. 2).

**4. メトトレキサートの  $CL_{tot}$  に及ぼす NSAIDs の影響** NSAIDs 併用時におけるメトトレキサートの  $CL_{tot}$  について調べている臨床試験は、6 件 (6 報) あった。<sup>9,11,13,15,17,20</sup> そのうち、Furst らと Stewart ら (1991) が算出したメトトレキサートの  $CL_{tot}$  は、被験者の体表面積で補正されていた。<sup>11,13</sup> NSAIDs

によってメトトレキサートの  $CL_{tot}$  が低下したことを示した報告は、3 報存在した (Fig. 3)。また、Q 検定の結果、研究間の不均質性が示された ( $\chi^2=20.18; df=5; p=0.0012$ )。6 報の統合標準化平均値差は  $-0.80$  (95% CI,  $-1.41$  to  $-0.18$ ) と算出され、NSAIDs によってメトトレキサートの  $CL_{tot}$  が低下することが統計学的に示された ( $p=0.0109$ ; Fig. 3)。

**5. メトトレキサートの  $CL_r$  に及ぼす NSAIDs の影響** メトトレキサートの  $CL_r$  に及ぼす NSAIDs の影響について検討している臨床試験は

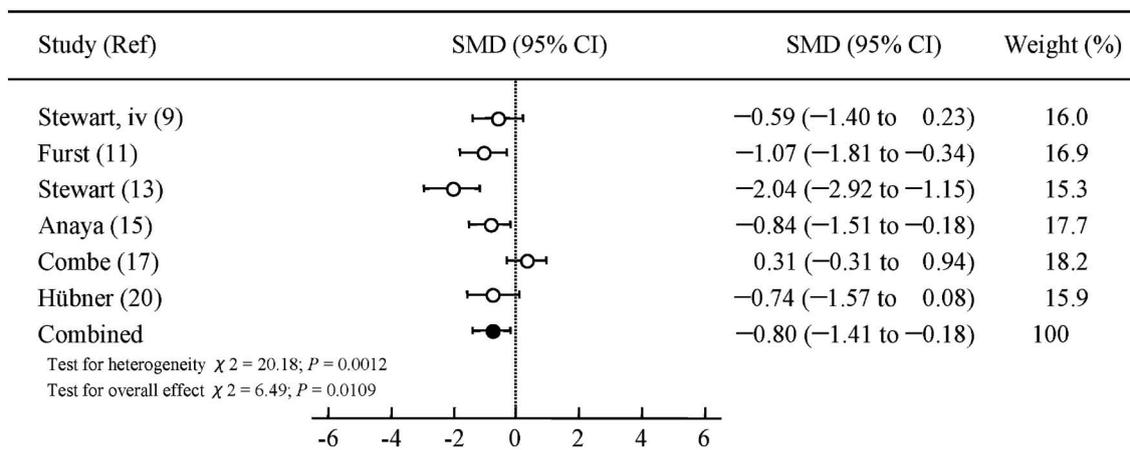


Fig. 3. Meta-analysis of Clinical Trials Examining the Effect of NSAIDs on Total Clearance of Methotrexate

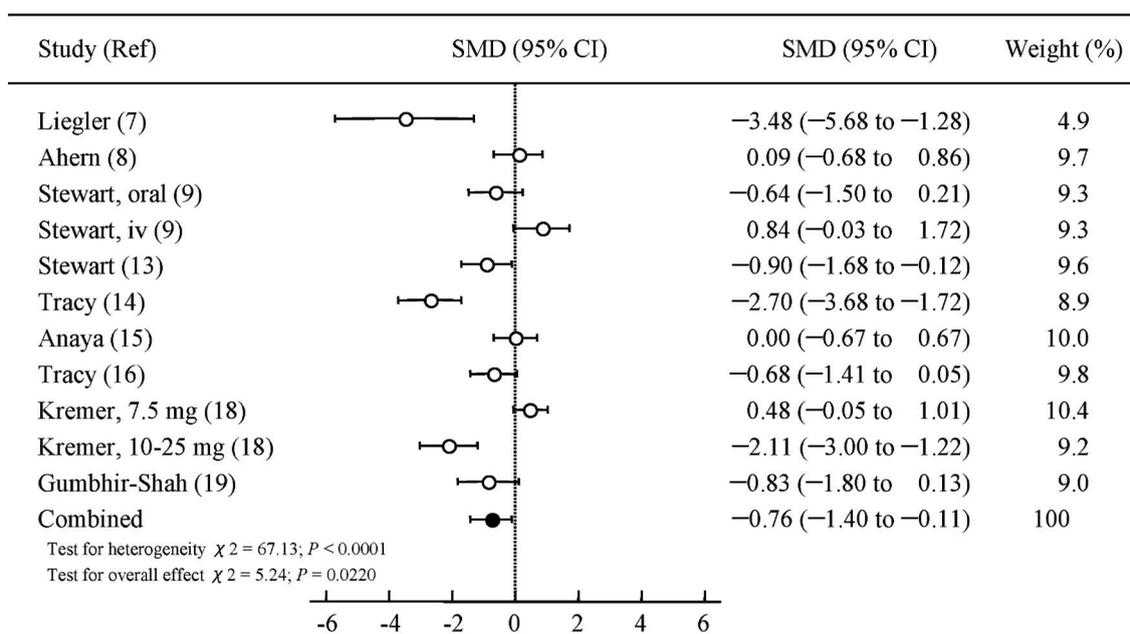


Fig. 4. Meta-analysis of Clinical Trials Examining the Effect of NSAIDs on Renal Clearance of Methotrexate

11 件 (9 報) あり,<sup>7-9,13-16,18,19)</sup> そのうち 4 件において NSAIDs によるメトトレキサートの  $CL_r$  の低下が確認された (Fig. 4). また, Liegler ら及び Stewart ら (1991) によって算出されたメトトレキサートの  $CL_r$  は被験者の体表面積で, Gumbhir-Shah らの  $CL_r$  は被験者の体重で補正されていた.<sup>7,13,19)</sup> 研究間の均質性について検討した結果, 不均質であることが認められた ( $\chi^2 = 67.13$ ;  $df = 10$ ;  $p < 0.0001$ ).  $CL_r$  の統合標準化平均値差は  $-0.76$  (95% CI,  $-1.40$  to  $-0.11$ ) と算出され, NSAIDs によってメトトレキサートの  $CL_r$  が低下することが提示された ( $p = 0.0220$ ; Fig. 4).

**6. 公表バイアスに関する検討** Figures 1-4 に関する未公表論文の存在を Egger らの回帰法によって推察した. その結果,  $C_{max}$  に関する回帰直線の  $y$  切片と  $t$  値はそれぞれ  $-1.4585$  及び  $-1.3944$  ( $p = 0.2357$ ),  $AUC_{0-\infty}$  についてはそれぞれ  $4.8368$  と  $2.7811$  ( $p = 0.0214$ ) と算出された. また,  $CL_{tot}$  に関する回帰直線の  $y$  切片と  $t$  値はそれぞれ  $-10.6868$  及び  $-2.1292$  ( $p = 0.1003$ ),  $CL_r$  についてはそれぞれ  $-6.1662$  と  $-2.6590$  ( $p = 0.0261$ ) であった. したがって,  $AUC_{0-\infty}$  及び  $CL_r$  に関しては未公表論文の存在が示唆された.

## 考 察

Thyss らや Maiche によって、ケトプロフェン及びインドメタシンとメトトレキサートの相互作用が報告された後、<sup>1,2)</sup> メトトレキサートの体内動態に及ぼす NSAIDs の影響を精査するため、多くの臨床試験が実施された。また、そのメカニズムを分子レベルで解明するため、基礎研究も進んでいる。臨床試験の中には相互作用が認められなかったことを示す論文も多く存在するため、本研究ではメタ・アナリシスを実施することにより、メトトレキサートの体内動態パラメータ毎に臨床試験の結果を統合し、NSAIDs の影響を受ける因子の抽出を試みた。その結果、NSAIDs はメトトレキサートの  $AUC_{0-\infty}$  を増加させること、 $CL_{tot}$  及び  $CL_r$  を低下させることが統計学的に示された (Figs. 2-4)。メトトレキサートは体内に投与されたほとんどが、未変化体として尿中に排泄される。現在、NSAIDs によるメトトレキサートの  $CL_r$  低下のメカニズムとして、NSAIDs によるメトトレキサートの尿細管分泌の阻害及びプロスタグランジンの合成阻害に伴う腎血流速度の低下が唱えられている。<sup>22)</sup> 今回、これらの現象がメトトレキサートの血中濃度上昇まで関連することが、メタ・アナリシスによっても示された。

近年、メトトレキサートの尿細管分泌に有機アニオントランスポータ OAT1 や OAT3 が関与すること及び NSAIDs が OAT1 や OAT3 に対する阻害効果を有することが明らかになるなど、*in vitro* 実験から薬物相互作用の予測が可能となりつつある。<sup>3,4)</sup> Nozaki らは、ヒト腎皮質切片によるメトトレキサートの取り込みにおける種々 NSAIDs の阻害定数を算出し、臨床上的遊離型血中濃度と比較した。その結果、ジクロフェナク、ケトプロフェン及びナプロキセンに比べ、インドメタシンやサリチル酸はメトトレキサートとの相互作用を惹起し易いことを示唆している。<sup>23)</sup> 本検討では 11 件の臨床試験の結果を統合することによって、NSAIDs はメトトレキサートの  $CL_r$  を有意に低下させるとの結果が得られたが、そのうち 7 件については NSAIDs の効果が認められていない (Fig. 4)。NSAIDs によってメトトレキサートの  $CL_r$  低下が認められた 4 件の臨床試験のうち、Liegler らと Stewart (1991) らの検討では被験者全員に、Tracy らと Kremer ら (10-25

mg) の検討では一部の被験者にサリチル酸類が投与されている。<sup>7,13,14,18)</sup> 一方、メトトレキサートの  $CL_r$  が有意に変化しなかった 7 件の臨床試験のうち、サリチル酸類が投与された臨床試験は一部の患者が服用した Kremer ら (7.5 mg) の検討のみである。<sup>18)</sup> さらにメトトレキサートの  $CL_r$  を算出した 11 件の臨床試験のうち、サリチル酸類の投与がない 6 件の結果を統合したところ、NSAIDs による  $CL_r$  の有意な変化は認められなかったが、少なくとも被験者の一部にサリチル酸類が投与された臨床試験の結果の統合は、 $CL_r$  の有意な低下を示した (data not shown)。また、インドメタシンに関しては、2 件の臨床試験において一部の患者が服用し、いずれもメトトレキサートの  $CL_r$  への影響は検出されていなかった。<sup>8,18)</sup> したがって、Nozaki らの報告を考慮すると、本解析で算出された  $CL_r$  の低下はサリチル酸によって誘導された可能性がある。

Maetzel らの報告によると、メトトレキサートが投与されるリウマチ患者の約 35% が、副作用が原因で 5 年以内にその投与を中止すると算出されている。<sup>24)</sup> リウマチ患者においてメトトレキサートによる血液毒性の頻度は 3% 程度と見積もられているが、<sup>25)</sup> Lim らは 1999 年からの 5 年間でメトトレキサートが原因と考えられる汎血球減少を 25 症例経験したことから、その有害事象で苦しむリウマチ患者数は予想以上に多いと考察している。<sup>26)</sup> さらに Sathi らは、その原因がメトトレキサートとペニシリン系抗生物質の相互作用である可能性を示唆している。<sup>27)</sup> ペニシリン系抗生物質も NSAIDs 同様、メトトレキサートの腎排泄を低下させることが知られている。<sup>3,28)</sup> 今後、リウマチ患者におけるメトトレキサートの有害事象発症と NSAIDs 併用との関連性を精査することによって、メトトレキサートの適正使用につながる情報が得られる可能性がある。

今回、PubMed をデータベースとして用い、英語で記載された報告のみを解析に用いた。出版された論文及び英語で記載された論文だけをを用いたメタ・アナリシスは、過大評価につながると考えられている。本検討で精査した 4 つの体内動態パラメータのうち、 $AUC_{0-\infty}$  及び  $CL_r$  において未公表論文の存在が示唆された。また、メトトレキサートの投与量や NSAIDs の種類及び投与量が臨床試験毎に異なっており、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $CL_{tot}$  及び  $CL_r$  において認め

られた不均質性との関連が疑われる (Figs. 2-4).  $C_{\max}$  の検討では 6 件の臨床試験のうち、単独の NSAID の影響を評価しているものは 1 件のみであるが、残り 3 つの体内動態パラメータにおけるその割合はいずれも 45% 以上である。つまり  $C_{\max}$  の場合、6 件中 5 件と高い割合で、各研究の標準化平均値差が複数の NSAIDs の影響を受けており、均質性につながった可能性がある。本解析によって算出された NSAIDs の影響は、これらの結果とともに解釈される必要がある。

以上、本研究ではメトトレキサートと NSAIDs の相互作用に関する臨床試験の報告をメタ・アナリシスにより統合した。その結果、未公表論文の存在や研究間の不均質性が示唆されたものの、NSAIDs はメトトレキサートの  $AUC_{0-\infty}$  を増加させること、メトトレキサートの  $CL_{tot}$  と  $CL_r$  が低下することが提示された。われわれの知る限り、メトトレキサートと NSAIDs の相互作用に関するメタ・アナリシスについての報告は、これが初めてである。

#### REFERENCES

- 1) Thyss A., Milano G., Kubar J., Namer M., Schneider M., *Lancet*, **327**, 256-258 (1986).
- 2) Maiche A. G., *Lancet*, **327**, 1390 (1986).
- 3) Takeda M., Khamdang S., Narikawa S., Kimura H., Hosoyamada M., Cha S. H., Sekine T., Endou H., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **302**, 666-671 (2002).
- 4) Uwai Y., Taniguchi R., Motohashi H., Saito H., Okuda M., Inui K., *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **19**, 369-374 (2004).
- 5) DerSimonian R., Laird N., *Controlled Clin. Trials*, **7**, 177-188 (1986).
- 6) Egger M., Smith G. D., Schneider M., Minder C., *BMJ*, **315**, 629-634 (1997).
- 7) Liegler D. G., Henderson E. S., Hahn M. A., Oliverio V. T., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **10**, 849-857 (1969).
- 8) Ahern M., Booth J., Loxton A., McCarthy P., Meffin P., Kevat S., *J. Rheumatol.*, **15**, 1356-1360 (1988).
- 9) Stewart C. F., Fleming R. A., Arkin C. R., Evans W. E., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **47**, 540-546 (1990).
- 10) Skeith K. J., Russell A. S., Jamali F., Coates J., Friedman H., *J. Rheumatol.*, **17**, 1008-1010 (1990).
- 11) Furst D. E., Herman R. A., Koehnke R., Ericksen N., Hash L., Riggs C. E., Porras A., Veng-Pedersen P., *J. Pharm. Sci.*, **79**, 782-786 (1990).
- 12) Dupuis L. L., Koren G., Shore A., Silverman E. D., Laxer R. M., *J. Rheumatol.*, **17**, 1469-1473 (1990).
- 13) Stewart C. F., Fleming R. A., Germain B. F., Seleznick M. J., Evans W. E., *Arthritis Rheum.*, **34**, 1514-1520, (1991).
- 14) Tracy T. S., Krohn K., Jones D. R., Bradley J. D., Hall S. D., Brater D. C., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **42**, 121-125 (1992).
- 15) Anaya J.-M., Fabre D., Bressolle F., Bologna C., Alric R., Cocciglio M., Dropsy R., Sany J., *J. Rheumatol.*, **21**, 203-208 (1994).
- 16) Tracy T. S., Worster T., Bradley J. D., Greene P. K., Brater D. C., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **37**, 453-456 (1994).
- 17) Combe B., Edno L., Lafforgue P., Bologna C., Bernard J.-C., Acquaviva P., Sany J., Bressolle F., *Br. J. Rheumatol.*, **34**, 421-428 (1995).
- 18) Kremer J. M., Hamilton R. A., *J. Rheumatol.*, **22**, 2072-2077 (1995).
- 19) Gumbhir-Shah K., Cevallos W. H., DeCleene S. A., Korth-Bradley J. M., *J. Rheumatol.*, **23**, 984-989 (1996).
- 20) Hübner G., Sander O., Degner F. L., Türck D., Rau R., *J. Rheumatol.*, **24**, 845-851 (1997).
- 21) Iqbal M. P., Baig J. A., Ali A. A., Niazi S. K., Mehboobali N., Hussain M. A., *Biopharm. Drug Dispos.*, **19**, 163-167 (1998).
- 22) Bannwarth B., Péhourcq F., Schaeferbeke T., Dehais J., *Clin. Pharmacokinet.*, **30**, 194-210 (1996).
- 23) Nozaki Y., Kusuhara H., Kondo T., Iwaki M., Shiroyanagi Y., Nakayama H., Horita S., Nakazawa H., Okano T., Sugiyama Y., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **322**, 1162-1170 (2007).
- 24) Maetzel A., Wong A., Strand V., Tugwell P., Wells G., Bombardier C., *Rheumatology*, **39**, 975-981 (2000).
- 25) Weinblatt M. E., *J. Rheumatol.*, **12** (Suppl.), 35-39 (1985).
- 26) Lim A. Y., Gaffney K., Scott D. G., *Rheu-*

- 
- matology*, **44**, 1051–1055 (2005).
- 27) Sathi N., Ackah J., Dawson J., *Rheumatology*, **45**, 361–362 (2006).
- 28) Nierenberg D. W., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **240**, 712–716 (1987).