

MTX 増量認可後の実際の使い方と問題点

天神会古賀病院 21 リウマチセンター

福田 孝昭

(2016年 第17回博多リウマチセミナー)

はじめに

日本リウマチ学会は、わが国の3つのコホート研究 (IORRA、REAL、NinJa) とエタネルセプト市販後全例調査をもとにして解析を行い、「MTX は必要に応じて週 16mg まで増量することにより、RA 治療の有効性は向上し、安全性には有意の変化は認めない」という調査報告書を提出した¹⁾。これを受けて MTX の成人用量の公知申請が行われ、2011年2月に厚労省が承認した。以後、MTX を必要に応じて週 16mg まで使用すること、第一選択薬剤として使用することが可能となった。それから約5年、増量後何が変わったのか、新たな使い方や問題点はないかまとめてみた。

増量の効果や副作用

MTX 増量認可が下りて半年後の 2011年9月から10月にかけて、宮坂は日本整形外科学会認定リウマチ医 (整形外科医)と、日本リウマチ学会認定医 (内科医) それぞれ 100人ずつにアンケートを行った²⁾。わが国の RA 治療のグローバルゼーションの必要性が強調されてきた中、リウマチ診療に携わる専門医の MTX の使い方が、増量認可以降、変遷を遂げているかどうかをアンケート調査で確認するのが目的であった。一方、MTX の副作用も用量依存的であり、肝障害、骨髄抑制、間質性肺炎などの重篤な副作用が起こることも懸念されることから、以下のような質問がなされた。質問内容は

Q1. どのようなケースで MTX を増量されますか。

Q2. MTX を増量する際どのように増量されていますか。ひとつお選びください。

Q3. MTX を増量する際どの程度の間隔で増量されていますか。ひとつお選びください。

Q4. MTX を増量する際葉酸を投与されていますか。ひとつお選びください。

Q5. MTX 投与によっても効果不十分と思われるケースでは、どの時点で生物学的製剤を併用されることが比較的多いですか。ひとつお選びください。

Q6. MTX 増量に関して、どのような副作用を経験されていますか。(複数回答可)

有効回答数はいずれの科も 60%であった。アンケート結果をまとめると、

Q1. の回答としては「疾患活動性を指標に」が、内科医 95%、整形外科医 93.3%を占めていた。

Q2. の回答としては「一回 2 mg ずつ」が、内科医 83.3%、整形外科医 90.0%で、一回 4 mg ずつも、それぞれ 5%、3.3%であった。

Q3. の回答としては、2週ごと、4週ごと、8週ごとが、内科医 8.3%、43.3%、21.6%で、整形外科医は 10.0%、53.3%、18.3%であった。ただ疾患活動性次第で2週ごと増量のコメントもあった。

Q4. の回答としては、必ず投与、ほとんど投与、患者によるが、内科医 33.3%、41.6%、10%で整形外科医は 26.7%、31.7%、21.7%であった。

Q5. の回答としては、8 mg/週の時点、10 mg/週の時点、12 mg/週の時点、16 mg/週、必ずしも一定していないが、内科医 26.7%、13.3%、18.3%、5.0%、30.0%で、整形外科医は、30.0%、16.7%、15.0%、1.7%、33.3%であった。

Q6. の回答としては、骨髄抑制、感染症、肝機能異常、間質性肺炎、臨床検査値異常(白血球減少、血小板減少など)、内科医はそれぞれ、18.8%、16.8%、24.3%、13.3%、19.8%で、整形外科医は 15.5%、10.3%、27.6%、17.2%、21.8%であった。

上記回答を通じて内科医、整形外科医に、RA 診療形態に大きな差異が認められないことが分かった。ただ経験した副作用に関しては、内科医が、肝機能障害、臨床検査値異常、骨髄抑制をあげたのに対し、整形外科医は、肝機能障害、臨床検査値異常、間質性肺炎などの経験が多いなど若干の差が認められた。

これらの回答を得て、宮坂は「MTX 投与量の増量に関する新提案」として以下を提唱した。

- 疾患活動性が高い場合には、可能な限り MTX の増量を考慮する。ただし、患者の年齢（65 歳以上か否か）、腎機能、肝機能、造血機能などを慎重に評価すべきである。
 - 増量幅は通常は 2mg ずつである。ただし、疾患活動性が高く、骨びらんが急速に出現している若年例などでは、4mg の増量を検討してもよい。その場合には、葉酸を併用することと、定期的な血液検査が必須である。
 - MTX の増量があまりに緩徐である場合には、有効性が発揮されるまでに時間がかかり過ぎ、関節破壊が進行してしまう場合もある。したがって、十分な効果発現がみられるまで、できる限り早く MTX を増量することが必要である。
 - 葉酸の投与は MTX 週 8mg 以上の投与では全例に行う。
 - 高齢者、腎機能障害例などでは、週 6mg 投与時から葉酸の併用を行う。
 - MTX 増量時に重篤な副作用発現が疑われた場合には、まず MTX を中止する。MTX の効果は少なくとも 2 週間は継続する。
 - MTX を十分量投与しても有効性がみられず、関節破壊の進行が予想される場合には、生物学的製剤の併用を検討する。
- ただ、このアンケートは増量認可後半年のものであり、まだまだ増量経験が少なかった時期のものであるが、その内容については賛同できるものと思われる。

MTX の増量効果については、すでに MTX の 8 mg 超の使用の有効性が、公知申請に用いられた資料、わが国の 3 つのコホート研究 (IORRA, REAL, NinJa) により明らかにされている。しかし正確な意味での、先行き研究データが見られない中、多くの施設より MTX 増量後の有効性についての報告があり、基本的に MTX の増量は有効である報告がなされている。^{3,4,5,6)}

さて、臨床的にはどれくらいが増量されたのだろうか？（有意な改善内容を示す）

参考にした論文では、増量した患者の服用量平均はそれぞれ、10.8 mg (DAS28-ESR、SDAI の有意な改善)、11.0 mg (CRP、DAS28 の有意な改善)、11.02 mg (CRP、DAS28 の有意な改善とステロイドの有意な減量)、11.07 mg (CRP、MMP-3、DAS28-CRP の有意な改善) と決して多くはない。日本においては、週 12 mg で有効性を獲得することが多く、15 mg 以上では効果はプラトーに達するといわれているが、そのことを裏付けている可能性がある。なお、MTX 12 mg/週 の投与で寛解できない症例の場合、14 mg/週 に増量しても、寛解に達しない症例が約 60% いることから、MTX 単剤療法から併用療法に切り替えるタイミングとして、10~12 mg/週 を適切とも考えられている。

どれくらいの頻度で増量が必要なのだろうか？

厚労省承認以前のデータではあるが、IORRA 研究では 8 mg 超の使用は、3252 例中 27.5% であり、REAL 研究では 282 例中 15.1%、NinJa 研究では、5616 例中 7.26% であった。自身も、2010 年 12 月時点で 8 mg 超の使用が 456 人中 26.3% であったが、2015 年 12 月時点では 503 人中 27.0% であり、ほとんど増量した患者の比率は変わっていない。言い換えると 8 mg 超まで増量しなくても炎症コントロール可能な患者はおり、増量に必要な患者は全体の 25% くらいではないかと想像される。なお、増量するも効果が見られなかった症例が 30 例中 17 例あった報告では、増量前の SJC、TJC に有意差は見られないものの、CRP が有意に低値であったとしている。彼らは、MTX を 10 mg 以上に増量する際の指標の一つになると考えている。一方、MTX の効果がより高い症例の特徴として、非喫煙者、男性、短期罹病期間と高齢者を上げている⁷⁾。

では、日本人はどれくらいまで増量に耐えうるだろうか？

これについては明らかな論文はないが、参考となる報告がある。MTX 未治療患者を、MTX を週 8 mg から開始

し、4週ごとに4mg増量し16mgまで持つべくのを原則とし、MTX 併用セルトリズマブペゴルとMTXとの、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験〔国内第III相臨床試験、C-OPERA試験（MTX 併用）〕である⁸⁾。この試験期間中のMTX投与容量は、全員が16mgを服用していることになるのだが、実際の平均値は、シムジア+MTX群、11.62mg/週で、MTX群11.61mg/週で群間差は認められていない。この強制的にMTXを増量する試験でも約35%の患者は、MTX週8mg超を服用できなかったことになる。欧米に比し日本人のMTX耐用量には限界が見られるようである。

用法はどのようにしたらよいか？

薬物動態の検討ではMTX10mg以上の分1投与では、皮下あるいは筋注投与に比べて、生物学的利用能が20～30%減少するが、分2投与では分1投与に比べて約30%の生物学的利用能が期待できる。また、高用量の分1投与では、血中濃度の一時的上昇により嘔気が起きることをしばしば経験する。海外や小児例でも高用量分1投与による嘔気が問題になっている。海外でも、嘔気を中心とした消化器症状に対して、皮下投与へのスイッチや分割投与の可能性が考慮されている。MTXガイドライン⁹⁾でも分割投与を推奨している。

増量した場合の副作用については、先の文献では対象48例中、PCP肺炎1例、ALTが100を超した1例くらいで、いずれも回復した。30例報告分は特に副作用はなかった。38例報告では容量依存性として、口内炎、消化器症状としての嘔気各1例、AST・ALTが100を超さない肝機能異常が5例にみられ、用量非依存性の副作用として、間質性肺炎、マイコプラズマ肺炎が各1例みられている。この4報告では重篤な症例は見られていない。一方、高用量承認以降に確認されたMTX服用患者の死亡症例が105例みられており、その検討では¹⁰⁾、このうち、8mg/週以上の投与量が確認できた症例は14例であり（表1）に示す。MTX増量前後における死亡症例の副作用種類と発現頻度を参考に、（図1）に示すが、新生物や感染症が増加傾向で、肺障害や血液障害は減少傾向がみられている。

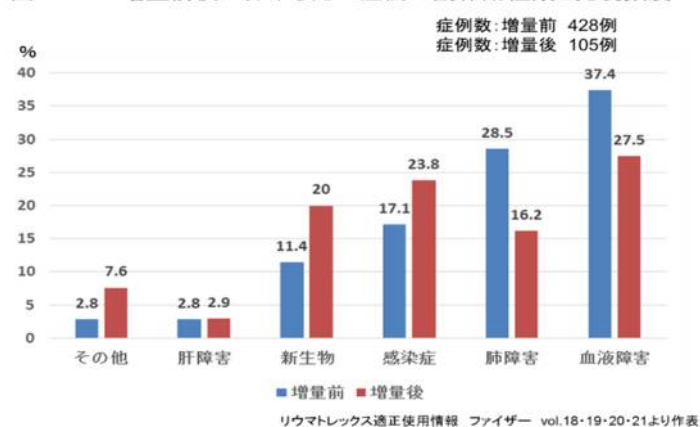
表1.

肺炎2例	(10mg/週、12mg/週)
ニューモシスティス肺炎1例	(12mg/週)
播種性結核1例	(10mg/週)
敗血症性ショック1例	(10mg/週)
間質性肺炎(間質性肺疾患)2例	(14mg/週が2例)
骨髄抑制(骨髄機能不全)1例	(12mg/週)
白血球数および血小板数減少併発1例	(10mg/週)
リンパ腫1例	(10mg/週)
B細胞性リンパ腫1例	(10mg/週)
小細胞肺がん1例	(10mg/週)
消化管壊死1例	(10mg/週)
腸出血1例	(10mg/週)

表1. MTX8mg/週超の投与により死亡した14症例の内訳

(増量後死亡症例105例のうちMTX8mg/週超の投与が確認できた症例数は14例)

図1. MTX増量前後における死亡症例の副作用種類と発現頻度



高用量使用時のリスクマネジメント

MTXの主な有害事象

1. **骨髄障害**：汎血球減少、白血球減少、血小板減少がみられ、重篤例も多く、死亡例の1/3を占める。

危険因子：腎機能障害、高齢、葉酸欠乏、多数薬剤の併用、低アルブミン血症。

予防対策：

- ①過量投与を未然に防げるように、薬剤師との連携を密にする。
- ②高度の腎機能障害（GFR<30mL/分）を有する患者に対しては投与しない。軽度腎障害がある患者（GFR<60mL/分）や、薬剤性骨髄障害の既往を有する患者に対する投与は慎重にする。
- ③葉酸製剤を併用し、高齢者ではMTXの大量投与を避ける。
- ④白血球分画、MCV、腎機能をモニタリングする。

発生時の対処法：

- ①骨髄障害発症時には直ちに MTX を中止し、専門医療機関に紹介する。
- ②頻回に末梢血液検査を行って、骨髄の回復を確認する。
- ③重症な場合（大球性貧血< 8mg/dl、白血球< 1,500/mL、血小板< 50,000/mL）では、活性型葉酸であるロイコボリンレスキューと十分な輸液、支持療法を行う。

2. 間質性肺炎(MTX 肺炎)：発生頻度は 0.5%～7.5%と報告されている。典型的な過敏性肺臓炎型で、投与量と発生率に関連はない。死亡原因の約 1/3 を占めていたが、減少傾向にあり、最近 3 年間では死亡原因の 18%を占める。

危険因子：

- ①既存のリウマチ性肺障害、高齢、糖尿病、低アルブミン血症、過去の DMARDs 使用歴。
- ②危険因子がない症例での発生も少なくない。

予防対策：

- ①患者に MTX 肺炎の初期症状を説明し、症状が急性あるいは亜急性に出現した場合の MTX の中止、医療機関への連絡、および可及的速やかな受診を指示しておく。
- ②呼吸器病変が疑われた場合には、聴診、SpO₂、胸部 XP、胸部 CT(HRCT)を行うことが望ましい。

3. 感染症：感染症は年々増加傾向にある。重篤な副作用あるいは死亡例における感染症で多いのは肺炎で、PCP 肺炎が多いのがわが国の特徴である。敗血症も一定頻度みられるが、結核、真菌症、CMV 感染症など種々の日和見感染症が報告されている。

危険因子：

高齢、既存肺疾患、副腎皮質ステロイド使用、関節外症状、糖尿病。慢性呼吸器感染症、腎機能障害、骨髄障害、日和見感染症（肺結核、PCP 肺炎、CMV 感染症など）の既往。

予防対策：

- ①合併感染症の治療を先行させ、治癒を確認する。
- ②肺炎球菌ワクチン（65 歳以上）を接種する。
- ③インフルエンザワクチンを毎年接種する。
- ④ 総合的に結核再燃のリスクが高いと判断される症例には、イソニアジドによる潜在性結核の先行治療を考慮する。
- ⑤ 総合的に PCP 肺炎の発症リスクが高いと判断される症例には、スルファメトキサゾール・トリメトプリム（1錠または 1g/日連日あるいは、2錠または 2g/日週 3 回）による化学予防を考慮する。

発生時の対処法：

- ①直ちに MTX を中止し、適切な医療機関に対応を依頼する。
- ② 病原体の同定を進め、適切な抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬などによる治療を行う。必要に応じて、感染症専門医などにコンサルトする（図 2）。

4. 消化器症状：

危険因子：明らかなものはない。

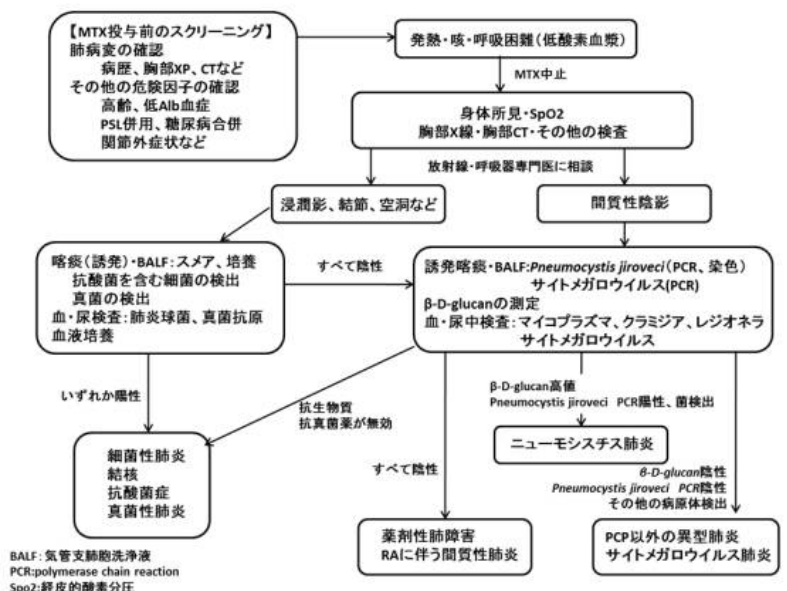


図2. MTX投与中の発熱・呼吸器症状発現時の対処

予防対策：葉酸製剤の併用など。

発生時の対処法：

- ①葉酸投与。
- ②アフタ性口内炎に日本人では、マレイン酸イルソグラジンが有効報告。
- ③MTX 服用日にドンペリドン、メトクロプラミドを試みる。

5. 肝障害(HB 再活性化を含む)：免疫抑制療法により発症する B 型肝炎が MTX 投与中あるいは投与中止後に報告されている。B 型活動性肝炎は禁忌であるが、HBV キャリアあるいは HBV 既感染者において、HBV 再活性化により劇症肝炎や de NOVO 肝炎が発症する場合がある。MTX や生物学的製剤など免疫抑制薬投与中、投与中止後に劇症肝炎を発症した例が報告されている。MTX 開始時には、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体をチェックし、陽性であれば厚生労働省 研究班ガイドラインに則って対処する¹⁾。治療中に HBV-DNA 陽性が判明したら免疫抑制薬はすぐ中止せず肝臓専門医と連携して抗ウイルス薬投与など適切な対応をとる必要がある。

危険因子：

慢性ウイルス性肝炎、肝炎ウイルスキャリア、その他の慢性肝疾患、AST/ALT が正常の 2 倍を超える肝機能障害。

予防対策：

A：慢性肝疾患に対する対応：禁忌に該当するので投与しない。

B：肝炎ウイルスキャリア・既感染患者に対する予防対策：

①B 型肝炎ウイルスキャリア・既感染患者の RA 患者では、MTX 投与中あるいは投与中止後の再活性化・劇症肝炎が報告されており、MTX 投与を極力回避する。やむを得ず投与する場合には、抗ウイルス薬の予防投与を併用し、慎重にモニタリングする。

②C 型肝炎ウイルスキャリアの RA 患者では、同様の報告はないが、MTX 投与開始前に消化器内科専門医などへのコンサルトを考慮し、リスク・ベネフィットバランスを慎重に検討する。

C：用量依存性肝機能障害に対する予防対策：用量依存性肝機能障害の予防には、葉酸製剤を併用（5mg/週）が推奨される。

発生時の対処法：

A：肝炎ウイルスキャリア・既感染患者における肝障害：肝炎ウイルスキャリア・既感染患者に、肝機能障害が発現した場合には、MTX 中止の可否も含めて、直ちに消化器内科専門医にコンサルトする。MTX 中止にともなう劇症化が報告されているので不用意に中止しない。

B：肝炎ウイルス非感染患者における肝障害：

① MTX 投与中の AST/ALT が正常上限の 3 倍以内に上昇した場合には、MTX 投与量を調整する。あるいは葉酸製剤を開始または増量する。

② AST/ALT が正常上限の 3 倍以上に増加した場合には、MTX を一時中止もしくは減量し、葉酸製剤を連日投与する。

③上記によって肝機能が改善しない場合には、肝機能障害の他の原因を検索するとともに、消化器内科専門医へのコンサルトを考慮する（図 3）。なお MTX の肝障害については、別途まとめたので参照してほしい¹²⁾。

6. リンパ増殖性疾患：MTX 使用中に発生したリンパ増殖性疾患の報告が増加している¹³⁻¹⁴⁾。他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患に分類され、わが国では非 Hodgkin びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の頻度が多い。

危険因子：明らかな危険因子の報告はない。

予防対策：リンパ増殖性疾患の既往や骨髄異形性症候群を有する患者には投与しない。

発生時の対処法：

MTX 治療中に、原因不明の発熱、寝汗、体重減少、リンパ節腫大、肝脾腫、白血球分画の異常、貧血・血小板減少、高 LDH 血症を認めた場合には血液内科にコンサルトし、リンパ増殖性疾患も鑑別する。MTX 関連リンパ増殖性疾患ではリンパ節外(皮膚・肺)が原発であることも多いので注意する。

リンパ増殖性疾患が確定診断された場合には MTX を中止する。中止のみで寛解に至らなければ早期に専門医にコンサルトして化学療法を考慮する。MTX 使用中にリンパ増殖性疾患が認められた場合には、再投与してはならない。

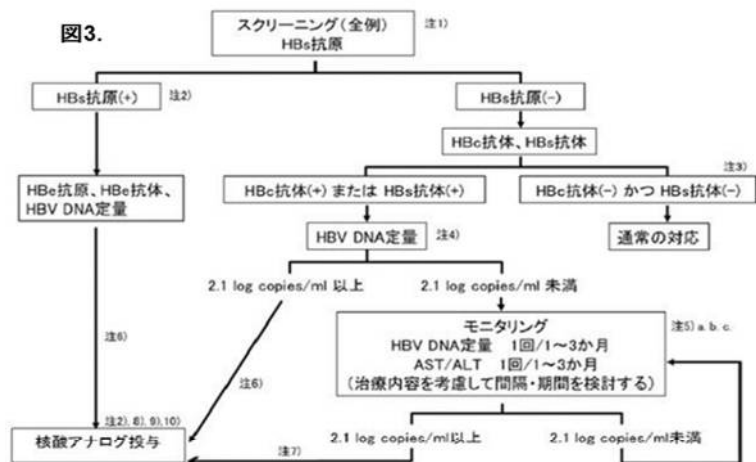


図3. 免疫抑制療法を受けるHBVキャリアおよび既往感染リウマチ性疾患患者に対する対応（日本肝臓学会B型肝炎治療ガイドラインの第1.2版より引用、一部改変）

- 注1 まずHBs抗原を測定して、HBVキャリアかどうかを確認する。HBs抗原陽性の場合には、HBe抗体およびHBs抗体を測定して、既往感染者かどうかを確認する。HBs抗原・HBe抗体・HBs抗体の測定は、高感度の測定法（化学発光酵素免疫法）を用いて検査することが望ましい。
- 注2 HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。
- 注3 初回免疫抑制療法時にHBe抗体、HBs抗体未測定の場合には、既往に免疫抑制療法が開始されている例では抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。
- 注4 リアルタイムPCR法（TaqMan PCR）により実施する。
- 注5 a. リツキシマブ・ステロイド、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植例は、既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
- b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的薬を併用する場合においても頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。
- c. 副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法においても、HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。6か月後以降は、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。
- 注6 免疫抑制療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。
- 注7 免疫抑制療法中はHBV DNAが $2.1 \text{ Log copies/mL}$ 以上になった時点で直ちに投与を開始する。免疫抑制作用を有する薬剤は直ちに投与を中止せず、対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい。
- 注8 核酸アナログ投与はエンテカビルの使用を推奨する。
- 注9 核酸アナログ投与の終了条件については、本文を参照のこと。核酸アナログ投与終了後12か月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は、本文を参照のこと。経過観察中にHBV DNAが $2.1 \text{ Log copies/mL}$ 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

以上、MTX 増量認可後の実際の使い方と問題点について言及したが、やはり重要なことは、MTX 投与する際、適応と禁忌をしっかりと把握しつつ、対象患者をきちんと選択することが重要である (表 3) 15)。全死亡症例 582 例について検討すると、213 例 (36.6%) が禁忌もしくは禁忌疑いの症例が含まれている。

適応	リウマトイド因子または抗CCP抗体陽性	血液検査
	抗疾患活動性	DAS28などの測定
	骨びらん	関節XP
	ADL低下	HAQ調査
	他の抗リウマチ薬で低疾患活動性未達成	治療歴確認
禁忌	妊婦・授乳婦	問診
	本剤成分に対する過敏症既往	問診
	重症感染症合併	問診(感染・結核既往)、血液検査(β-Dグルカン含む)、画像検査(胸部XP、適宜CT)、結核関連検査(ツベルクリン反応、IFN-γ産生試験)
	重大な血液・リンパ系障害の患者*	診察(リンパ節腫脹)、血液検査(血算、LDH値)
	慢性肝疾患**	血液検査(肝酵素HBs抗原/HBs抗体/HBe抗体、HCV抗体)
	腎障害***	血液検査
	今日腫・腹水合併	胸部XP、腹部エコーなど
	高度の呼吸器障害****	診察(胸部ラ音)、経皮的酸素飽和度、画像検査(胸部XP、CT)、呼吸機能検査
		* 目安として白血球数<3000/mm ³ 、血小板数<50,000/mm ³ 、骨髄疾患、リンパ増殖疾患既往
		** B型・C型肝炎、AST/ALTが正常2倍以上、肝硬変
	*** 腎糸球体濾過量<30ml/分	
	**** 低酸素血症、%VC<80%、高度の肺線維症	

表2. MTXの適応と禁忌および投与前スクリーニング

また、投与患者の教育は、診療スタッフを含めた連携により十分行う必要があると考える。MTX は RA 治療のアンカードラッグであり、上手に使う必要がある。

文献

- 1) メトトレキサート(MTX) の週 8mg を超えた使用の有効性と安全性に関する研究: 日本の 3 つのコホート(IORRA, REAL,NinJa) 研究とエタネルセプトの市販後全例調査のデータベース解析, 日本リウマチ学会, 情報解析研究所: <http://www.ryumachi-jp.com/pdf/MTXHighdose.pdf>
- 2) 宮坂信之: MTX 投与量成人用量改訂で RA 治療はどう変わりますか? *Arthritis*. 2012;10:57-64.
- 3) Satoshi Ito et al. Dose Escalation of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients. 2014; 63: 1302-1315.
- 4) 関 万成、他: 関節リウマチ症例に対する 10 mg/週以上のMTX増量効果の検討. 中部整災. 2014 ; 57 : 369-370.
- 5) 常泉吉一、他: 関節リウマチにおけるMTX増量使用例の検討. 日関病誌. 2014; 33: 65-71.
- 6) 佐伯将臣、他: 関節リウマチにおけるメトトレキサートの週 8 mgを超える投与の治療成績. 2013 ; 25 : 93-98.
- 7) Saevarsdottir ,S. et al. :Predictors of response to methotrexate in early DMARD naive rheumatoid arthritis : results from the initial open label phase of the SWEFOT trial. *Ann.Rheum.Dis* . 2011; 70:469-475.
- 8) 早期関節リウマチ患者対象国内第 III 相試験 C-OPERA 試験(MTX 併用)早期関節リウマチ患者に対するシムジアの有効性・安全性、2015.6
- 9) 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 2011 年版: 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン 策定小委員会/編: 発行所; 羊土社
- 10) リウマトレックス適正使用情報 vol.21. ファイザー. 2015. 6
- 11) 日本リウマチ学会からのお知らせ. 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン (改訂版)について. 【発出版】 疑義解釈資料の送付について (その 10): Available from:URL:<http://www.ryumachi-jp.com/info/news110926.pdf>
- 12) 福田孝昭: メトトレキサートによる肝障害. *リウマチ科*. 54(4), 384-390, 2015.
- 13) 田中俊裕、他: 薬の合併症としての悪性リンパ腫. *医学の歩み*. 2014; 251: 826-830.
- 14) 鈴木真美子、他: メトトレキサートの長期投与で発症したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 1 例. *日呼吸誌*. 2015; 4:158-161
- 15) 長坂憲治: 関節リウマチのアンカードラッグ. *薬事*. 2013; 55: 38-44.