

Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy:  
a pilot randomized trial.

Hirayama Y et al. Int J Clin Oncol. 2015 Oct; 20 (5):866-71. doi : 10.1007/s10147-015-0810-y. Epub 2015 Mar 12.

はじめに

多剤併用化学療法を受けている患者における chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) の総発現率は約 38%と見積もられている。化学療法のレジメン、化学療法施行期間、CIPN の評価方法の違いによってこの数値は変動する。白金製剤、タキサン系、ビンカアルカロイド、ボルテゾミブを含む化学療法は CIPN を誘発する頻度が高い。これまでのところ CIPN に特化した効果的な治療法は確立していないため、日本ではビタミン B12 (VB<sub>12</sub>)、ガバペンチン、プレガバリンを使用することが多い。しかし、これらの薬剤の CIPN に対する有効性は不明である。

デュロキセチンは選択的セロトニン (5-HT) 及びノルアドレナリン (NE) 再取り込み阻害剤である。デュロキセチンは糖尿病性末梢神経障害性、疼痛にも高い有効性を示すことが複数のランダム化・コントロール試験で実証され、米国では白金製剤とタキサンを含む化学療法が誘発した CIPN に対するデュロキセチンの有効性も確認されている。しかし日本では CIPN 患者を対象としたランダム化試験はまだ実施されていない。

この論文は、日本人患者のオキサリプラチン、パクリタキセル、ビンクリスチン、又はボルテゾミブ誘発 CIPN に対するデュロキセチンの有用性を評価した。

対象と方法

期間：2013 年 6 月から 2014 年 5 月

患者背景：25~75 歳の患者、神経障害性の痺れ又は痛みを有している患者、

パクリタキセル、オキサリプラチン、ビンクリスチン、ボルテゾミブが投与されている患者

除外基準：種類を問わず神経圧迫を有する患者、抑うつ状態の患者、自殺企図のある患者、

双極性障害の患者、アルコール依存症の患者、高度の腎機能又は肝機能障害を有する患者

方法：

A 群：デュロキセチン投与期間後に VB<sub>12</sub> 投与期間に移行する

B 群：VB<sub>12</sub> 投与期間後にデュロキセチン投与期間に移行する

A 群には最初の 1 週間はデュロキセチン 20mg/日が投与され、続く 8 週間は 40mg/日が投与された。

B 群には 4 週間 VB<sub>12</sub> 1.5mg/日が投与された。2~4 週間のウォッシュアウト期間を挟んで、

さらに 4 週間のクロスオーバー試験を実施した。

痺れと痛みの強さは視覚的アナログスケール (VAS) で評価した。

有害事象 (AE) は共通用語判定基準 (CTCAE) 第 4 版に準拠して評価した。

結果

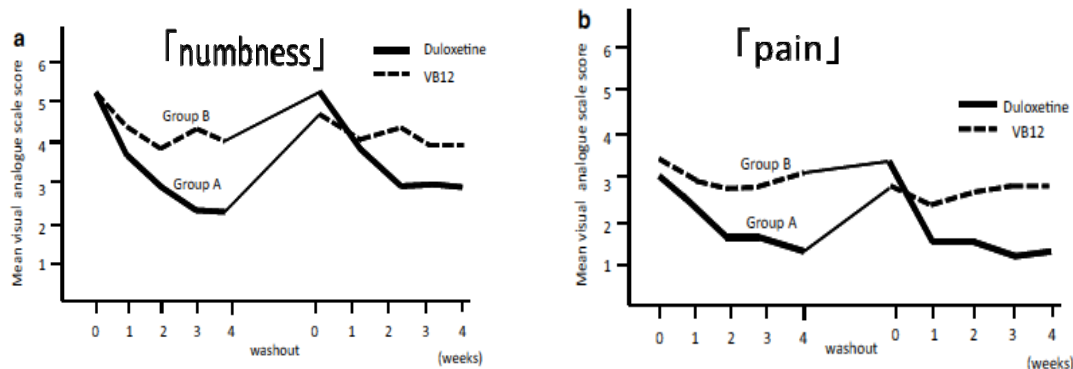
合計で 84 例が試験に登録され、各群にそれぞれ 17 例が割り付けられた。

両群間の男女比、年齢中央値、化学療法の種類に有意差はなく、CIPN 改善目的で併用薬が投与されていた患者割合にも差異はなかった。

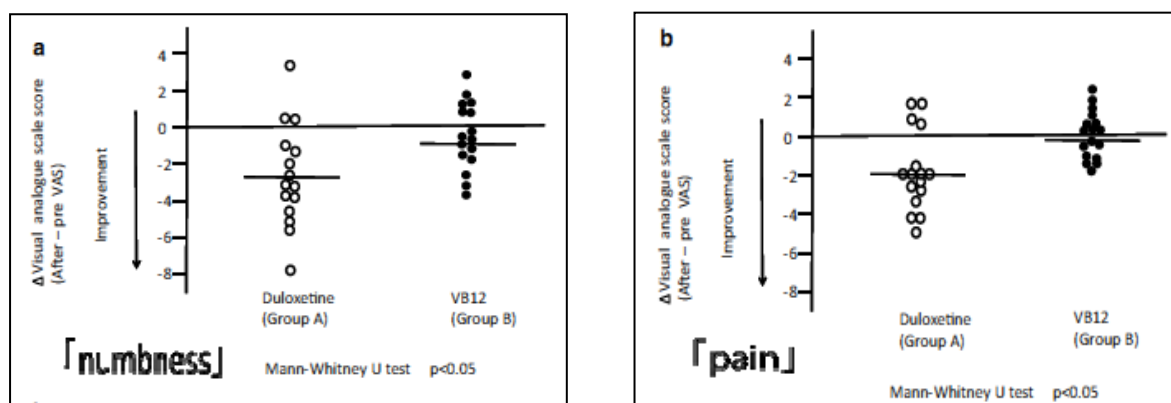
両群とも、約半数の患者が化学療法施行中に試験に登録され、他の半数の患者は化学療法終了後に登録された。

デュロキセチン投与期間中には明白な平均 VAS スコアの低下が認められた。

デュロキセチンを後続で投与した群 (B 群) でも同様の傾向が認められた。



投与前 (0 週) とデュロキセチン又は VB<sub>12</sub> 投与後 (4 週) の VAS スコア平均差 (ΔVAS)



VAS は、薬剤投与 4 週間後の VAS スコアから投与前の VAS スコアを引いて算出した。

痺れ (p=0.03) と痛み (p=0.04) に関して、両群間で有意差が認められた。

デュロキセチンの AE:

最も発現頻度が高かった AE は倦怠感で、34 例中 6 例 (17.6%) で認められた。

他の AE は嘔気、傾眠、不眠であった。

CTCAE による評価でグレード 2 以上の重篤な AE は発現しなかった。

A 群の 2 例、B 群の 3 例において、AE のためにデュロキセチンの投与が中止されたが、中止の主な理由は倦怠感であった。

考察

CIPN は長期的に患者の QOL を障害する代表的な治療関連 AE である。抗がん剤の減量や化学療法の中断を余儀なくされることもある。CIPN に対するガバペンチンの有用性を検討した臨床試験では、有用性を支持する結果は得られなかった。CIPN に対するオキシコドンの有効性を実証した試験成績が公表されているが、この試験は第 II 相試験に止まっている。CIPN に対するデュロキセチンの有用性は、2 件の第 II 相試験、1 件の第 III 相試験で確認されているが、日本で実施された試験はサンプルサイズが小さく、試験デザインもシングルアームである。さらに、ビンクリスチンとボルテソミブが誘発する CIPN に対する研究は日本では実施されていない。

ASCO のガイドラインの主なポイントは以下の 2 点である。

1. デュロキセチンは治療薬として中等度の推奨に値する。
2. 三環系抗うつ薬、ガバペンチン、プレガバリンを使用する際には、CIPN に対する科学的な有効性のエビデンスが限定的であること、有害事象のリスクがあること、経済的な負担を強いることを、患者に説明すべきである。

日本では CIPN の予防又は治療目的で VB<sub>12</sub> が使用される頻度が高いがガイドラインで言及されていない。CIPN に対する VB<sub>12</sub> の第 II 相又は第 III 相試験は確認できていない。

分子標的薬のボルテゾミブは多発性骨髄腫患者の生存期間延長に寄与するが、神経障害の AE が用量規制因子として指摘されている。さらにビンクリスチンは、多発性骨髄腫、急性リンパ性白血病、小児肉腫の治療におけるキードラッグであるが、同様に用量規制因子となるのが神経障害である。そこで、この研究ではボルテゾミブとビンクリスチンが誘発した CIPN も評価対象に加えた。米国ではデュロキセチン 60mg/日投与時の CIPN に対する有用性が確認されているが、日本での糖尿病性神経障害に対するデュロキセチンの標準的な投与量は 40mg/日なので、この用量での CIPN に対する有用性を確認することが必要であった。

今回の試験で、デュロキセチンはパクリタキセル、オキサリプラチン、ボルテゾミブ又はビンクリスチンが誘発する CIPN を改善することが確認された。