

JASCC

がん支持医療ガイドシリーズ

がん薬物療法に伴う
末梢神経障害
マネジメントの
手引き

2017年版

編 日本がんサポーターティブケア学会

本手引きについて

1. 本手引き作成の目的

がん薬物療法に伴う末梢神経障害あるいは化学療法誘発性末梢神経障害(CIPN)は、極めて頻度の高い有害事象であるが、国内および国外におけるガイドラインや指針は長らく存在しなかった。これはCIPNの予防や治療に関する信頼性の高いエビデンスが乏しかったためであるが、近年になりいくつかの臨床試験の結果が公表され、2014年には米国臨床腫瘍学会(ASCO)がCIPNのマネジメントに関するガイドラインを公表した¹⁾。しかし、これを国内で応用しようとしてもCIPNに汎用される薬物が日米で異なっており、例えばビタミンB12製剤の使用に関してASCOのガイドラインではまったく言及していない。

そこでまず国内のがん薬物療法専門医がCIPNにどのような薬物を投与しているかサーベイランスを行った。その結果、国内でCIPNに投与されている薬物とその頻度が明らかとなった(※第4章「A. 重要文献紹介」を参照)²⁾。これらの中にはASCOのガイドラインではほとんど触れられていないものもあったため、我々は国内において高頻度で投与されている薬剤を中心にクリニカルクエスチョン(CQ)を作成し、推奨度を決定した。

本書の目的は、医師、看護師、薬剤師などを含む医療チームに向けて、CIPNを呈するすべてのがん患者を対象とした薬物療法の指針を示すことであり、「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」を参考に作成を進めた³⁾。

将来の完成度の高いガイドラインのたたき台となるような手引きを迅速に作成することを念頭においたため、「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」の各過程においては柔軟性をもって進めた部分もある。

当初より、この分野におけるエビデンスが少ないことが明らかとなっている点からも、今回はガイドラインではなく、治療の利益と不利益のバランスを重視した「手引き」とし、その記載にあたっては国内の現状とあまり乖離しないよう配慮した。さらにASCOのガイドラインとの相違点についても記載した。今後は、本手引きの普及とその利用促進に努めるとともに、本書を利用することによってどのくらい診療に有益性がもたらされたか、という評価をすることも重要な課題である。また、本書の改訂は医療の進歩に遅れることなく、一定期間でなされなければならない。目下のところ、2~3年後の改訂を予定している。

2. 文献検索

CQにおける文献のソースは、①PubMedを用いた系統的文献検索とその関連文献、②ASCOのガイドラインに引用されている文献、および作成委員のサーベイランスにより抽出した文献とした。これらから、担当者が適格基準(下記)を満たすものをすべて選

択した。文献検索の対象期間は、2016年5月までとした。予備調査の結果、各CQに関する日本語の論文ではメタ解析、無作為化比較試験、分析疫学的研究(コホート研究、症例対照研究、横断研究)は存在しないことが分かったため、原著は英語に限定した。

3. 文献の適格基準

文献の適格基準は下記の通りとした。

- ・成人を対象としている。
- ・日本語(総説)または英語(総説および原著)で記載されている。
- ・対象患者はがん患者である。
- ・国内で施行可能な方法・薬物である(保険適用の有無は問わない)。
- ・メタ解析、無作為化比較試験、または分析疫学的研究(コホート研究、症例対照研究、横断研究)、記述研究(症例報告、ケースシリーズ)のいずれかである。
- ・記述研究(症例報告、ケースシリーズ)、日本語総説および英語総説の内容は、解説で紹介してもいいが、推奨する根拠にはしない。

4. エビデンスレベル

エビデンスレベルは表1の通りとした。

表1 エビデンスレベル

A(高い)	今後さらなる研究が実施されても、効果推定への確信性は変わりそうにない。
B(中程度)	今後さらなる研究が実施された場合、効果推定への確信性に重要な影響を与える可能性があり、その推定が変わるかもしれない。
C(低い)	今後さらなる研究が実施された場合、効果推定への確信性に重要な影響を与える可能性が非常に高く、その推定が変わる可能性がある。
D(非常に低い)	効果推定が不確実である。

5. エビデンスレベルを決定する際に参考とした研究デザイン

エビデンスを決定する際に参考とした研究デザインは表2の通りである。一つのCQでA, B, C, Dに該当する複数の報告が存在する場合は、その中で最も高いエビデンスを採用した。

表2 文献の研究デザイン

A	質の高い複数の無作為化比較試験から得られた一貫性のある結果あるいはそのメタ解析
B	質の高い無作為化比較試験、質の高い非無作為化比較試験* ¹ 、一致した結果の複数のバイアスの少ない分析疫学的研究(コホート研究、症例対照研究、横断研究)
C	上記に該当しない分析疫学的研究、質の低い無作為化比較試験* ²
D	記述研究(症例報告、ケースシリーズ)、専門家の意見など

*¹クロスオーバー比較試験を含む。

*²症例数が少ない、あるいは非盲検などバイアスリスクが大きい。

6. 推奨度

「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」では、推奨度は「1. 強い推奨」「2. 弱い推奨(提案)」の2段階で、それぞれに「行うこと」「行わないこと」との組み合わせがあり、また明確な推奨ができない場合は「なし」としても良い、と記載されている。この提示法を参考に本手引きでは推奨度を表3の通りに決定し、第2章の各CQの推奨では、推奨度とエビデンスレベル(前頁表1参照)を併記した(例:2B, 投与することの弱い提案, 効果があるという中等度のエビデンス, など)。なお、この分野におけるエビデンスは少なく、推奨決定にあたっては国内で多種の薬剤が汎用されている現状から乖離しないよう配慮した。

表3 推奨度

1	投与することの強い推奨	推奨した治療によって得られる利益が大きく、かつ、治療によって生じ得る害や負担を明らかに上回る。「投与することを推奨する」
2	投与することの弱い推奨(弱い提案)	推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である、または、治療によって生じ得る害や負担と拮抗する可能性がある。「投与を推奨できるだけの十分なエビデンスはないが、特定の患者に試してみても良い」
3	投与することの有効性は明らかでない	科学的根拠はないが、治療によって生じ得る利益と害・負担のバランスから考えて行うことを否定しない。「投与を推奨できるだけのエビデンスはない」
4	投与しないことの弱い推奨(弱い提案)	効果は否定的である。あるいは治療による利益よりは不利益が大きいと考えられる。「投与は推奨しない」
5	投与しないことの強い推奨	治療によって得られる利益が、治療によって生じ得る害や負担を明らかに下回る。「投与しないことを推奨する」

7. 作成手順

① クリニカルクエスション(CQ)の設定

国内でCIPNに汎用されている薬剤を中心に、それらの有用性に関してCQを設定した。薬剤は国内アンケートで高頻度に投与されていることが明らかとなったビタミンB12、牛車腎気丸、ガバペンチン、プレガバリン、デュロキセチン、非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)、オピオイドに加え、カルシウム/マグネシウムも追加した。

② サーベイランスと原案の作成

各項目の担当者が検索式で論文を抽出するなどのサーベイランスを行い、主要論文要約を作成、さらにCQに対するエビデンスレベル、推奨レベルの原案を作成した。

③ エビデンスレベル、推奨レベルの決定

デルファイ法に準じて委員でエビデンスレベル、推奨レベルを決定した。

2016年8月、各CQのエビデンスレベルと推奨度の原案に関して、「適切(○)」「適切ではない可能性がある(●)(コメント付記)」で判定した。7項目のCQのうち6項目については全員が○、1項目については1名が●と判定した。

第2章

クリニカルクエスチョンと推奨

CQ

1

オキサリプラチンによる CIPN 症状(しびれ, 疼痛)の 予防にカルシウム/マグネシウム投与は効果があるか?

推奨

オキサリプラチンによる CIPN 症状(しびれ, 疼痛)の予防としてカルシウム/マグネシウムの投与は推奨しない。

4B 投与しないことの弱い提案, 効果は否定的であるという中等度のエビデンス

解説

細胞外カルシウム濃度の上昇は N^+ チャネルの閉鎖を促し, オキサリプラチンに曝露されたニューロンの興奮性亢進を抑制させることが期待されることから¹⁾, オキサリプラチンによる神経障害の予防として, カルシウム/マグネシウム (CaMg) の経静脈投与の有効性を検証する臨床試験が複数実施された。そのなかで大規模な無作為化比較試験 (RCT) は 1 件存在し, この RCT では CaMg による神経毒性予防効果は認められなかった²⁾。一方, 上記の RCT の結果が報告される前の小規模な研究のメタ解析では, オキサリプラチンによる CIPN に対する CaMg の予防効果が示されているが, 本手引きでは上記 RCT の結果を重視し, CaMg に関しては「投与は推奨しない」とした。

主要文献の要約

- ▶ Loprinzi らは, 結腸がん術後補助化学療法(オキサリプラチンを含む FOLFOX 療法)患者 353 人を, ① 治療前後に CaMg(118 例), ② 治療前後にプラセボ(119 例), ③ 治療前に CaMg+ 治療後にプラセボ(116 例)の 3 群に無作為割り付けし(二重盲検), CTCAE, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy 20 module (EORTC QLQ-CIPN20)などで評価した²⁾。CTCAE Grade 2 以上でイベントとする Kaplan-Meier 法による比較では, 3 群間の比較で $p=0.971$ で差を認めず, また QLQ-CIPN20 の AUC では ② に対し ① は $p=0.73$, ③ は $p=0.29$ でいずれも有意差を認めなかった。以上より, CaMg にはオキサリプラチン誘導性の神経毒性予防効果を認めなかった。〔二重盲検 RCT〕
- ▶ Ishibashi らは, 遠隔転移を有する結腸がん化学療法(FOLFOX)患者 33 人を, ① 治療前後に CaMg(17 例), ② 治療前後にプラセボ(16 例)の 2 群に割り付け(二重盲検)し, CTCAE v3.0 および Neurotoxicity Criteria of Debiopharm (DEB-NTC)にて評価した³⁾。その結果, 有意差はなかったが, 結論づけるにはデータが不十分であり, CaMg に神経保護効果がないとはいえないと報告した。〔二重盲検 RCT〕
- ▶ Hochster らは, 遠隔転移を有する結腸がん化学療法(mFOLFOX7 療法)患者 140 人を, ① オキサリプラチン間欠投与と ② 持続投与の 2 群に割り付け, さらにそれぞれ

を i) CaMg 投与群と ii) プラセボ投与群に無作為割り付けした(二重盲検)⁴⁾。
その結果, Grade 3 以上の感覚性 CIPN は ① i) 9.1%, ii) 11.1%, ② i) 18.2%, ii) 24.2% で間欠投与は持続投与に比べて慢性・急性の CIPN を改善したが, CaMg とプラセボの統計学的検討は行われていない。〔二重盲検 RCT〕

- ▶ Ao らは, オキサリプラチンによる神経障害に対する CaMg の予防効果に関して Cochrane Library, MEDLINE, CENTRAL, Embase, CBMdisc and CNKI databases で検索を行い, メタ解析を施行した⁵⁾。4 件の小規模の研究を集計した結果, CaMg のオッズ比は Grade 2 以上の慢性神経障害に関して 0.44 (0.23-0.85, $p=0.01$), 急性神経障害に関して 0.41 (0.11-1.49, $p=0.18$) であった。したがって, Grade 2 を超える慢性神経障害を予防する効果が認められた。化学療法の治療効果に違いは認められなかった。〔メタ解析〕

■ 検索方法

〔検索データベース〕 PubMed

〔検索期間〕 ~2016 年 5 月 31 日

〔検索式〕 (neuropathy OR neurotoxi*) "calcium and magnesium"

54 件

以下除外

- ・ Review 18 件, letter 4 件, 英語以外の言語 2 件
- ・ 内容が不一致(動物などの基礎研究ほか) 15 件
- ・ 記述研究(症例報告など) 11 件

RCT 3 件(うち大規模の盲検, 検証的 RCT 1 件)

メタ解析 1 件(小規模の RCT の解析)

■ 引用文献 ■

- 1) Armstrong CM, et al. Calcium block of Na⁺ channels and its effect on closing rate. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999; 96: 4154-7.
- 2) Loprinzi CL, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance). J Clin Oncol. 2014; 32: 997-1005.
- 3) Ishibashi K, et al. Effect of calcium and magnesium on neurotoxicity and blood platinum concentrations in patients receiving mFOLFOX6 therapy: a prospective randomized study. Int J Clin Oncol. 2010; 15: 82-7.
- 4) Hochster HS, et al. Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONcePT. Ann Oncol. 2014; 25: 1172-8.
- 5) Ao R, et al. Effects of calcium and magnesium on acute and chronic neurotoxicity caused by oxaliplatin: A meta-analysis. Exp Ther Med. 2012; 4: 933-937.

CQ

2

オキサリプラチンによる CIPN 症状(しびれ, 疼痛)の 予防に牛車腎気丸投与は効果があるか?

推奨

オキサリプラチンによる CIPN 症状(しびれ, 疼痛)の予防として牛車腎気丸の投与は推奨しない。

4B 投与しないことの弱い提案, 効果は否定的であるという中等度のエビデンス

解説

牛車腎気丸の有効性を評価した大規模な RCT が1件ある¹⁾。その研究においてオキサリプラチンによる CIPN の予防としての牛車腎気丸の有効性を CTCAE で示すことはできなかった。

他に少ない症例数の RCT が2件ある。Kono らの報告でも CTCAE で有意差を示すことができず²⁾, Nishioka らの報告では有意差は認められたものの非盲検(オープンラベル)であった³⁾。以上より, 本手引きでは「オキサリプラチンによる CIPN 症状の予防として牛車腎気丸の投与は推奨しない」とした。

主要文献の要約

- ▶ Oki らは, 大腸がん術後に FOLFOX(オキサリプラチン)療法を施行する患者を, 牛車腎気丸群あるいはプラセボ群に割り付け(二重盲検), CIPN の予防効果を CTCAE で判定した¹⁾。予定された中間解析の段階での, 牛車腎気丸群(n=89)およびプラセボ群(n=93)における Grade 2 以上の神経毒性がそれぞれ 50.6%, 31.2% (HR, 1.908; $p=0.007$)であり, 効果安全性評価委員会から試験の中止を勧告された¹⁾。〔二重盲検 RCT〕
- ▶ Kono らによる第II相 RCT(二重盲検)では, 大腸がん術後に FOLFOX(オキサリプラチンを含む)を施行した患者を牛車腎気丸群およびプラセボ群に割り付けし, その予防効果を CTCAE v3.0 で比較した²⁾。その結果, 牛車腎気丸群(44例)およびプラセボ群(45例)において, 8サイクルまでの Grade 2 以上の神経毒性は 39%, 51% (RR, 0.76; 95%CI 0.47-1.21), G3 の神経毒性発現率は 7%, 13% (RR, 0.51; 95%CI 0.14-1.92)であり有意差は得られなかったが, 牛車腎気丸の効果が期待できると報告した。〔二重盲検 RCT〕
- ▶ Nishioka らは, オキサリプラチンを含む化学療法を施行した転移あるいは再発大腸がん患者を, 牛車腎気丸の投与群(22例), 非投与群(23例)に無作為(非盲検)割り付けし, CIPN を Neurotoxicity criteria of Debiopharm (DEB-NTC) で評価した³⁾。その結果, 10コース施行後で牛車腎気丸 0%, 非投与群で 12%, 20コースで 33%および 75%であり, Grade 2/3 の神経毒性は牛車腎気丸投与群で有意に少ないことが示された。〔非盲検 RCT〕

- ▶Yoshida らは、オキサリプラチンを投与している大腸がん患者で牛車腎気丸を投与した群(29例)と非投与群(44例)においてCIPN(CTCAE v4.0)を後方視的に比較した⁴⁾。その結果、単変量解析ではあるが牛車腎気丸の末梢神経障害に対する効果が認められた。〔記述研究〕
- ▶Kono らは、オキサリプラチンを含む化学療法を施行した大腸がん患者のCIPNを後方視的に調査した⁵⁾。Group A(牛車腎気丸単剤, 11例), Group B(CaMg, 14例), Group C(牛車腎気丸+CaMg, 21例), Group D(介入なし, 44例)で、オキサリプラチン総投与量が500 mg/m²となった時点での神経障害発現率は50%, 100%, 78.9%, 91.7%であり、牛車腎気丸単剤が最良であった。〔記述研究〕

■ 検索方法

[検索データベース] PubMed

[検索期間] ~2016年5月31日

[検索式] goshajinkigan(neuropathy OR neurotoxi*)(prevent* OR management* OR effect*)

40件

以下除外

- ・他の疾患や基礎研究など内容が合致しないもの 19件
- ・オキサリプラチン以外のCIPN 5件
- ・総説など 2件
- ・英語以外 6件(症例報告)

記述研究(症例報告やケースシリーズなど) 5件

RCT 4件(うち盲検の検証的RCT 3件)

■ 引用文献 ■

- 1) Oki E, et al. Preventive effect of Goshajinkigan on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy (GENIUS trial): a placebo-controlled, double-blind, randomized phase III study. *Int J Clin Oncol*. 2015; 20: 767-75.
- 2) Kono T, et al. Goshajinkigan oxaliplatin neurotoxicity evaluation (GONE): a phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of goshajinkigan to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013; 72: 1283-90.
- 3) Nishioka M, et al. The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen. *Int J Clin Oncol*. 2011; 16: 322-7.
- 4) Yoshida N, et al. Efficacy of goshajinkigan for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer patients. *J Oncol*. 2013: 139740. doi: 10.1155/2013/139740
- 5) Kono T, et al. Efficacy of goshajinkigan for peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in patients with advanced or recurrent colorectal cancer. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011: 418481. doi: 10.1093/ecam/nep200

ISBN978-4-307-20377-7
C3047 ¥2000E

定価(本体2,000円+税)



9784307203777



1923047020000

がん薬物療法に伴う

末梢神経障害
マネジメントの
手引き

2017年版