

日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. **22**

2021年10月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

Contents

短 報

ドセタキセル投与患者の手に発現した皮膚障害と外的環境との関連

内田 敬, 土屋 雅美, 林 克剛, 猪岡 京子, 西條 嘉代子 1

地方独立行政法人宮城県立病院機構宮城県立がんセンター薬剤部

総 説

シリーズ企画「薬剤師も知っておきたい CT 画像の基礎知識(2)」

前田 章光¹, 女屋 博昭² 8

1 著者：愛知県がんセンター 薬剤部 専門員 2 監修：愛知県がんセンター 放射線診断・IVR 部

シリーズ

抗がん薬治療の副作用 No. 6

末梢神経障害

名和 亜利沙 13

公益財団法人がん研究会 がん研有明病院 薬剤部

新規抗がん薬紹介 No.5

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤ブリグチニブ錠 (アルンブリグ[®] 錠 30mg・90mg)

長谷川 真紀, 西出 健一, 引地 由紀子 23

武田薬品工業株式会社 日本オンコロジー事業部 教育部

ドセタキセル投与患者の手に発現した皮膚障害と外的環境との関連

内田 敬, 土屋雅美[†], 林 克剛, 猪岡京子, 西條嘉代子

Takashi Uchida, Masami Tsuchiya[†], Katsuhisa Hayashi, Kyoko Inooka, Kayoko Saijo

Association Between Meteorological Elements and Skin-toxicities in Patients Receiving Docetaxel

Abstract

Skin-toxicities in patients receiving docetaxel decrease the quality of life of patients. Thus, this retrospective analysis studied the relationship between meteorological elements and skin-toxicities in patients receiving docetaxel on patients' hands. This study included female breast cancer patients who received adjuvant or neoadjuvant chemotherapy with 4 cycles of docetaxel (75 mg/m², 3 weeks)-based regimen from January 2013 to April 2015 at Miyagi Cancer Center. We compared the mean temperature and mean water vapor pressure retrospectively for patients with or without skin-toxicities during chemotherapy periods. Sixty-three patients were included in this study. Nine patients (14.3%) developed skin-toxicities on their hands. On multivariate analysis, mean temperature $\leq 13.4^{\circ}\text{C}$ during the observation period (odds ratio: 10.6, 95% CI: 1.2–92.5) was significantly associated with skin-toxicities in patients receiving docetaxel on patients' hands. This result suggested that mean temperature around patients during chemotherapy periods are associated with skin-toxicities in patients receiving docetaxel on patients' hands.

Key words

meteorological elements, temperature, water vapor pressure, docetaxel, skin-toxicities

要旨和訳

ドセタキセル (以下 DTX) による皮膚障害は、患者の QOL の低下をもたらす。今回、DTX 投与患者の手に発現した皮膚障害について、外的環境との関連を後方視的に調査した。当院にて、2013/1–2015/4 の期間に DTX を含む周期化学療法 (DTX 75 mg/m², 3 週毎、4 コース) を開始した女性の乳癌患者を調査対象とし、手における皮膚障害発現群と非発現群で、化学療法施行期間中の平均気温および平均水蒸気圧を比較した。対象患者 63 名中、手に皮膚障害が発現したのは 9 名 (14.3%) であった。多変量解析の結果、化学療法施行期間中の平均気温 $\leq 13.4^{\circ}\text{C}$ であることが、手における皮膚障害の発現と独立して有意に関連していた (オッズ比: 10.6, 95% 信頼区間: 1.2–92.5)。DTX を投与中の乳癌患者において、化学療法施行期間中の平均気温と手における皮膚障害の発現との関連が示唆された。

キーワード 外的環境, 気温, 水蒸気圧, ドセタキセル, 皮膚障害

緒言

ドセタキセル (Docetaxel: DTX) は、ヨーロッパイチイ (*Taxus baccata*) の針葉抽出物から半合成さ

れたタキサン系抗悪性腫瘍薬であり、乳癌治療のキードラッグの一つである¹⁾。DTX の副作用として、好中球減少や体腔液貯留に加え、手足症候群 (hand foot syndrome: HFS) と総称される手足に生じ

[受付: 2021 年 6 月 14 日 受理: 2021 年 8 月 26 日]

地方独立行政法人宮城県立病院機構宮城県立がんセンター薬剤部

Department of Pharmacy, Miyagi Cancer Center

[†] Corresponding author

る腫脹、発赤、落屑、爪の変化などの症状が知られている²⁻⁴⁾。手足は体の露出部位にあたり、手足の爪・皮膚症状は審美面や機能面において日常生活に支障をきたし、患者の生活の質の低下をもたらす⁵⁾。DTXによる皮膚症状のメカニズムやリスク因子は明らかになっていないが⁴⁾、DTXとフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬の併用がHFSの発現率を増加させること^{6,7)}、DTXの前投薬にH₂受容体拮抗薬を使用することがHFSの発現率を増加させること⁸⁾、DTXの投与回数増加に伴いHFSが増悪する傾向があること⁸⁾、DTXと高用量デキサメタゾン(Dexamethasone: DEX)との併用が皮膚毒性の発現率を低下させること⁹⁾がこれまでに報告されている。

皮膚は水分の蒸散や異物の侵入、紫外線などの外的環境から体を防御する機能(バリア機能)を有し、特に角質層が重要な役割を果たしている¹⁰⁾。角質層は体外環境と直に接するためその影響を受けやすく¹¹⁾、気温や湿度の低下に伴い角質層の水分量は低下する傾向がある¹²⁾。冬季などの気温が低く大気が乾燥する季節には、手は乾燥し荒れやすく^{11,13)}、バリア機能は低下することが考えられる。皮膚の生理機能と季節の関連について、Katsukoらは、健康な成人女性を対象とした試験において、12月-4月の期間は8月-10月の期間に比べ角質層のバリア機能が低下することを報告している¹⁴⁾。一方、大野らは、健康な成人男性を対象とした試験において、2月-3月と9月-10月で皮膚の状態を比較し、皮脂量とpHに差はみられなかったことを報告している¹⁵⁾。近年、味八木らは乳癌術後化学療法を施行した患者において、DTXを含む化学療法を冬季(11月-2月)に開始した群は、それ以外の季節(3月-10月)に開始した群に比べてHFSが増悪する傾向にあったことを報告しており、寒冷・乾燥による環境が影響している可能性が示唆された¹⁶⁾。一方で、同年同期であっても国や地域により気温や水蒸気圧などの外的環境は異なる。しかし、化学療法により誘発される皮膚症状と気温や水蒸気圧などの外的環境との関連はこれまでに報告されていない。

本研究の目的は、DTXによる治療を受けている乳癌の患者を対象に、気温や水蒸気圧などの外的環境と、手における皮膚障害の発現状況について後方視的に検討し、その関連について明らかにすることである。

方法

1. 対象

2013年1月1日-2015年4月30日の間に、宮城県名取市に所在する宮城県立がんセンター(以下、当

院)の腫瘍内科および乳腺外科において、乳癌に対してDTXを含む術前あるいは術後化学療法を開始した女性の患者63名を対象とした。調査対象期間前にDTXによる治療歴がある患者およびDTXの投与回数が4コース未満の患者は、対象から除外した。

2. 方法

(1) 調査対象期間

調査対象期間は、DTX初回投与日から、4コース目のDTX投与後21日目(4コース目最終日)までとした。

(2) 患者背景の調査

患者背景の調査項目は、年齢、性別、体表面積、居住地、使用レジメン、DTX以外の化学療法歴、術前あるいは術後化学療法の別、DTXを含む化学療法による治療期間、1コース内のDTX投与量、1コース内のDEX総投与量、前投薬としてのH₂受容体拮抗薬の使用の有無、保湿剤の予防的な投与の有無、1コース目のDTX投与開始時のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(aspartate aminotransferase: AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(alanine aminotransferase: ALT)、総ビリルビン(total bilirubin: T-BIL)、推定糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR)であり、診療録より後方視的に情報を収集した。

(3) 手における皮膚障害の発現状況の調査

手における皮膚障害発現の有無、症状、出現部位、出現したコース数、および手における皮膚障害に対して行われた支持療法を診療録より後方視的に情報を収集した。皮膚障害の評価は有害事象共通用語規準 version 5.0 日本語訳 JCOG 版; 手掌・足底発赤知覚不全症候群に基づき、紅斑、浮腫、角質増殖症、皮膚炎、角層剥離、水疱および出血のいずれかの症状が手の皮膚に発現した場合を、手における皮膚障害ありとした。

(4) 気象データの収集

気象庁の気象統計(URL: <https://www.jma.go.jp/jma/menu/menureport.html>, 2021年7月7日アクセス)を利用し、調査対象期間中の平均気温および平均水蒸気圧を求めた。気温および水蒸気圧は、患者の居住地に最も近い、気温および水蒸気圧を測定している気象観測所で測定された値を用いた。

3. 倫理的配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って実施された。また、本研究は当院倫理審査委員会の承認を得て行った。(承認番号: 27-36)

表1 患者背景

項目 (人数, %)		手における皮膚障害の発現		p
		あり (n = 9)	なし (n = 54)	
年齢(歳)	≤ 60	4 (10.5)	34 (89.5)	0.463
	> 60	5 (20.0)	20 (80.0)	
体表面積(m ²)	≤ 1.5	4 (17.4)	19 (82.6)	0.713
	> 1.5	5 (12.5)	35 (87.5)	
術前/術後化学療法	術前	2 (6.9)	27 (93.1)	0.160
	術後	7 (20.6)	27 (79.4)	
DTX以外の化学療法歴	あり	5 (20.0)	20 (80.0)	0.463
	なし	4 (10.5)	34 (89.5)	
使用レジメン	DTX単剤	4 (11.4)	31 (88.6)	0.505
	Tmab+DTX	3 (14.3)	18 (85.7)	
	TC	2 (28.6)	5 (71.4)	
1コース内のDTX投与量(mg/m ²)	≤ 70	7 (14.0)	43 (86.0)	1.000
	> 70	2 (15.4)	11 (84.6)	
1コース内のDEX総投与量(mg)	≤ 18.6	8 (16.7)	40 (83.3)	0.673
	> 18.6	1 (6.7)	14 (93.3)	
前投薬としてH ₂ 受容体拮抗薬	あり	3 (18.8)	13 (81.3)	0.681
	なし	6 (12.8)	41 (87.2)	
DTXを含む化学療法施行期間中の平均気温(°C)	≤ 13.4	8 (24.2)	25 (75.8)	0.028
	> 13.4	1 (3.3)	29 (96.7)	
DTXを含む化学療法施行期間中の平均水蒸気圧(hPa)	≤ 9.1	8 (28.6)	20 (71.4)	0.008
	> 9.1	1 (2.9)	34 (97.1)	
AST(U/L)	≤ 30	8 (13.6)	51 (86.4)	0.469
	> 30	1 (25.0)	3 (75.0)	
ALT(U/L)	≤ 23	6 (12.0)	44 (88.0)	0.376
	> 23	3 (23.1)	10 (76.9)	
T-BIL(mg/dL)	≤ 1.5	9 (14.5)	53 (85.5)	1.000
	> 1.5	0 (0)	1 (100)	
eGFR(mL/min/1.73 m ²)	≤ 60	1 (12.5)	7 (87.5)	1.000
	> 60	8 (14.5)	47 (85.5)	

DTX : docetaxel, DEX : dexamethasone, Tmab : trastuzumab, TC : docetaxel + cyclophosphamide, AST : aspartate aminotransferase
 ALT : alanine aminotransferase, T-BIL : total bilirubin, eGFR : estimated glomerular filtration rate.

Fisherの正確確率検定

4. 統計解析

手に皮膚障害が発現した患者群(発現群)と発現しなかった患者群(非発現群)で、化学療法施行期間中の気象データを比較した。調査対象期間中の平均気温のカットオフ値は13.4°Cとし、平均水蒸気圧のカットオフ値を9.1 hPaとした。味八木らは、千葉県千葉市に立地する千葉県がんセンターにて行われた調査において、DTXを含む化学療法を冬季(11月-2月)に開始した群でHFSが増悪する傾向にあることを報告している¹⁶⁾、カットオフ値以下の環境はこの千葉県千葉市の冬季(11月-

2月)の条件に類似する。AST, ALT, T-BILのカットオフ値は、日本臨床検査標準協議会の共用基準範囲をもとに、AST: 30 U/L, ALT: 23 U/L, T-BIL: 1.5 mg/dLとした¹⁷⁾。

手における皮膚障害の発現群および非発現群について、患者背景、調査対象期間中の平均気温および平均水蒸気圧の比較はFisherの正確確率検定を使用した。気温と水蒸気圧は相関することが知られている¹⁸⁾。調査対象期間中の平均気温と平均水蒸気圧の相関の検定にはSpearmanの順位相関係数を使用した。手における皮膚障害の発現に関連するリス

表2 手における皮膚障害の発現状況および行われた支持療法

患者No	症状発現部位	症状	支持療法
1	手背部	腫脹, 発赤	症状発現以降の化学療法において, DTX投与翌日から3日間DEXを1日8 mg内服
2	手指先	発赤, 疼痛	症状発現以降の化学療法において, DTX投与前日にDEXを1日3 mg内服
3	手背部	表皮剥離	ヘパリン類似物質クリーム0.3%およびジフルプレドナート軟膏0.05%
4	手指先	表皮剥離, 疼痛	なし
5	手指先	表皮剥離, 疼痛	症状発現以降の化学療法において, DTX投与時にフローズングローブを使用
6	手指先	表皮剥離	ジフルプレドナート軟膏0.05%
7	手指先	亀裂	ヘパリン類似物質油性クリーム0.3%
8	手背部	発赤	なし
9	手掌	皮膚炎	ジフルプレドナート軟膏0.05%

DTX : docetaxel, DEX : dexamethasone

ク因子の探索には多変量ロジスティック回帰分析を使用した。いずれも $p < 0.05$ を有意であるとした。多変量ロジスティック回帰分析の説明変数としては、既知の治療関連項目（1コース内のDEX総投与量 > 18.6 mg, 前投薬としてH₂受容体拮抗薬を使用）、および単変量解析において有意差がみられた項目とした。全ての統計解析にはEZR version 1.40を使用した¹⁹⁾。

結果

対象者63名の背景を表1に示す。手に皮膚障害が発現した患者は9名（14.3%）であった。当院から保湿剤を予防的に投与された患者、および手における皮膚障害の発現を理由に化学療法を中止した患者はみられなかった。手における皮膚障害の発現状況および行われた支持療法を表2に示す。本研究において、観察期間中に手に皮膚障害が発現した患者は9名であり、その詳細な発現部位は、手指が5名（55.6%）、手背部が3名（33.3%）、手掌が1名（11.1%）であった。手に皮膚障害が発現した患者9名のうち、保湿剤が処方されたのは2名（22.2%）であった。手における皮膚障害の発現時期を図1に示す。症状が発現した時期は、化学療法1コース目が4名（44.4%）、2コース目が2名（22.2%）、3コース目が3名（33.3%）であった。

気温および水蒸気圧は、大船渡特別地域気象観測所、仙台管区気象台、または福島地方気象台で測定された値を用いた。DTXを含む化学療法施行期間中の平均気温 $\leq 13.4^{\circ}\text{C}$ の群で、平均気温 $> 13.4^{\circ}\text{C}$ の群に比べて、手における皮膚障害の発現頻度が有意に高かった ($p = 0.028$)。また、DTXを含む化学療法施行期間中の平均水蒸気圧 ≤ 9.1 hPa の群で、平均水

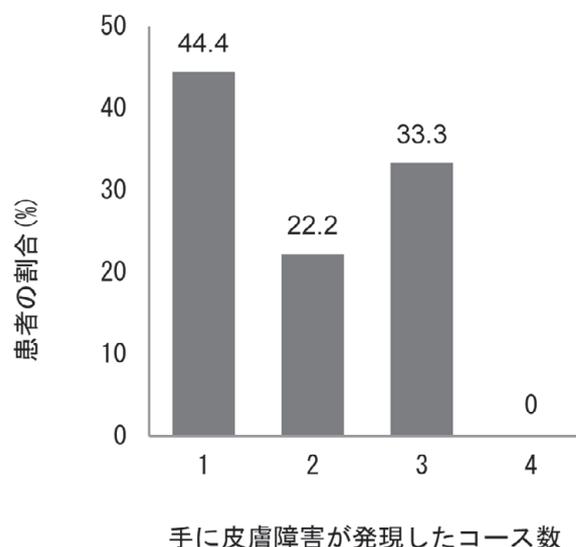


図1 手に皮膚障害が発現したコース数

蒸気圧 > 9.1 hPa の群に比べて、手における皮膚障害の発現頻度が有意に高かった ($p = 0.008$)。他の調査項目に関しては、両群間に有意な差はみられなかった。なお、対象者に施行したレジメンはいずれも1コース3週間 (DTX : 75 mg/m^2) のものであり、使用したDTX製剤は全てワンタキソテル® 点滴静注 20 mg/1 mL , 80 mg/4 mL (サノフィ株式会社、東京) であった。前治療歴ありのうち、DTX投与以前に行った化学療法は全てFEC (5-fluorouracil+epirubicin+cyclophosphamide) 療法であった。前投薬としてH₂受容体拮抗薬を使用した16例は全てガスター® 注射液 20 mg (アステラス製薬株式会社、東京) を使用しており、使用回数は化学療法1コース目の1回のみであった。

DTXを含む化学療法施行期間中の平均気温と平均水蒸気圧の相関係数は 0.98 ($p < 0.05$) であった。平均気温と平均水蒸気圧に強い正の相関が認められたことから、多重共線性を回避するため、調査対象

表3 手における皮膚障害の発現に関する多変量ロジスティック回帰分析

項目	オッズ比	95%信頼区間	p
1コース内のDEX総投与量 (≤ 18.6 mg)	3.61	0.39 - 33.50	0.259
前投薬としてH ₂ 受容体拮抗薬あり	1.77	0.34 - 9.23	0.496
平均気温 ≤ 13.4°C	10.6	1.20 - 92.50	0.033

DEX : dexamethasone.

期間中の平均気温≤13.4°Cであることを多変量ロジスティック回帰分析の説明変数とした。手における皮膚障害の発現に関連するリスク因子について、多変量ロジスティック回帰分析を用いて検討した結果を表3に示す。調査対象期間中の平均気温≤13.4°Cであることが、手における皮膚障害の発現と独立して有意に関連していた(オッズ比: 10.6, 95% 信頼区間: 1.2-92.5)。

考察

本研究では、気温や水蒸気圧などの外的環境とDTX投与患者の手に発現した皮膚障害との関連を明らかにするため、DTXを含む化学療法施行期間中の平均気温、平均水蒸気圧と、手における皮膚障害の発現頻度について調査した。

本研究において、手における皮膚障害の発現頻度は、調査対象期間中の平均気温≤13.4°Cの群で有意に高かった。年齢、使用レジメン、1コース内の体表面積あたりのDTX投与量、1コース内のDEX総投与量、前投薬としてのH₂受容体拮抗薬の使用などは、手における皮膚障害の発現との関連はみられなかった。本研究においてカットオフ値として設定した平均気温≤13.4°Cは、宮城県における11月-4月の平均気温に類似する。この結果は、冬季(11月-2月)にDTXを開始した群でHFSが増悪する傾向にあったとする味八木らの報告¹⁶⁾と矛盾しない。

開原らは、健常成人を対象とした試験において、室内の気温、相対湿度および水蒸気圧と、皮膚含水率(角質水分量)に正の相関がみられることを報告している²⁰⁾。皮膚表面から起こる水の蒸散は、表皮の最外層である角質層を通じて、表皮の温度における飽和水蒸気圧と、環境空気の水蒸気圧との差によって生じることから、皮膚表面からの水の蒸散の程度は、表皮の温度や環境空気の水蒸気圧と関連があるとされている²¹⁾。表皮が乾燥すると、角質層のターンオーバーの亢進や角質層内のtransglutaminaseの活性低下などにより、未成熟な角質層が形成されバリア機能が低下する²²⁻²⁴⁾。これらのことから、低温、低湿度の条件では、手の表皮の乾燥に伴い角質層のバリア機能が低下し、手における皮膚障害の発現の誘因になった可能性が考

えられる。一方、手に皮膚障害が発現した患者9名のうち、保湿剤が処方されたのは2名(22.2%)であった。手に皮膚障害が発現した患者の約8割は保湿剤の処方には至らなかったが、角質水分量が低下していても自覚症状を伴わない症例や皮膚に鱗屑を伴わない症例も存在するため²⁵⁾、角質水分量が低下していた可能性は否定できない。H₂受容体拮抗薬の使用とHFSの発現との関連の報告もあるが⁸⁾、本研究では前投薬としてのH₂受容体拮抗薬の使用と、手における皮膚障害の発現との関連はみられなかった。これは、H₂受容体拮抗薬が化学療法1コース目にもみ使用されたことが要因と考えられる。DEXの投与量と皮膚障害発現の関連については、本研究では1コース内のDEX総投与量と手における皮膚障害の発現との関連はみられなかった。これは、先行研究では全身の皮膚毒性を調査対象としていた⁹⁾ことに対し、本研究では手に発現した皮膚障害のみを調査対象としたことが要因と考えられる。

DTX投与中に-10°C~-20°Cまたはそれ以下の温度に冷却したフローズングローブを手に着用する冷却療法は、手の皮膚の血管を収縮させることで手への薬物の到達量が減少し、HFSの発現割合を抑制することが報告されている^{26, 27)}。一方本研究においては、調査対象期間中の平均気温が13.4°C以下と比較的低い群において手における皮膚障害の発現頻度が有意に高く、先行研究と一致しない。これは、冷却療法の効果は冷却部位の皮膚の温度に依存する可能性があること²⁸⁾から、調査対象期間中の平均気温≤13.4°Cの群においては、-10°C~-20°Cまたはそれ以下の温度に冷却したフローズングローブ着用時に比べて手の皮膚の血管収縮の程度が低く、冷却療法としての効果を示すに至らなかったことが要因と考えられる。また、皮膚の温度以外の要因として、調査対象期間中の平均水蒸気圧が9.1 hPa以下と比較的低い環境が手の表皮の乾燥をもたらした²¹⁾、角質層のバリア機能が低下²²⁻²⁴⁾した可能性が考えられる。

手における皮膚障害の発現部位は、手指、手背および手掌であった。手掌や手の指先など反復した物理的刺激が起こる場所は、HFSの好発部位であることが知られている²⁹⁾。手背に皮膚症状が発現することは、タキサン系抗悪性腫瘍薬による特徴的な症状として知られている³⁰⁾。一方で、同様に手指、手

掌に皮疹などの症状をきたすものの一つに進行性指掌角皮症が挙げられる^{29,31)}。この進行性指掌角皮症は冬に悪化する傾向があり、その症状はHFSと類似することから²⁹⁾、本研究でみられた手における皮膚障害は進行性指掌角皮症の可能性も完全には否定できない。しかし、進行性指掌角皮症の主な発現部位は指先や指腹である^{29,31)}のに対して、手における皮膚障害が発現した9例中3例(患者No 1, 3, 8)は、タキサン系抗悪性腫瘍薬に特徴的な手背部の皮膚障害³⁰⁾であること、進行性指掌角皮症はHFSと合併しその増悪因子となる場合がある²⁹⁾こと、また、手における皮膚障害はDTX開始後に症状が発現、増悪していることから、本研究でみられた手における皮膚障害はDTX由来である可能性が高いことが示唆された。

本研究は、気温や水蒸気圧などの外的環境と手における皮膚障害の発現との関連を調査したはじめての研究である。手における皮膚障害のリスク因子となりうる外的環境を把握してDTX投与と患者の薬剤指導を行うことは、手における皮膚障害の早期発見、早期治療につながり、患者の生活の質向上に貢献することが期待される。しかし、本研究は後方視的研究であり、診療録記載における皮膚障害発現の有無のみを評価していることから、副作用の過小評価の可能性がある。また、詳細なグレード分類や日常生活動作への影響については評価していないこと、対象患者は女性のみであること、手の角質の水分含有量を測定していないこと、皮膚障害発現部位に対して病理学的診断を行っていないこと、および市販薬または当院以外の医療機関から処方された保湿剤の使用の有無は不明であることなどの限界点を有しており、今後前向き研究での検証が求められる。

本研究により、DTXを投与した女性の乳癌患者において、DTX治療期間中の平均気温 $\leq 13.4^{\circ}\text{C}$ は手における皮膚障害のリスク因子となることが示唆された。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Michele LD, et al.: Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer : a meta-analysis of randomized trials, *J Clin Oncol* 2008; 26(1): 44–53.
- 2) 日本臨床腫瘍学会編：新臨床腫瘍学(改訂第4版)—がん薬物療法専門医のために—；南江堂，2017: 256.
- 3) Vincent S, et al.: Dermatological adverse events with taxane chemotherapy, *Eur J Dermatol* 2016; 26(5): 427–443.
- 4) Ming PJ, et al.: Docetaxel-induced skin toxicities in breast cancer patients subsequent to paclitaxel shortage: a case series and literature review, *Support Care Cancer* 2013; 21(10): 2679–2686.
- 5) 小濱圭祐，他：乳癌患者におけるDocetaxelによる爪・皮膚障害と日常生活に及ぼす影響に関する検討，*癌と化学療法* 2009; 36(4): 615–618.
- 6) Han JY, et al.: A phase II study of weekly docetaxel plus capecitabine for patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma, *Cancer* 2003; 98(9): 1918–1924.
- 7) 金地伸拓，他：Uracil/tegafurとDocetaxelにより手足症候群を来した肺癌の1例，*日本呼吸器学会誌* 2007; 45(6): 474–478.
- 8) Kosuke K, et al.: Correlation between docetaxel-induced skin toxicity and the use of steroids and H₂ blockers: a multi-institution survey, *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130(2): 627–634.
- 9) 北澤文章，他：デキサメタゾンの投与量が乳がん患者に対するドセタキセルおよびシクロホスファミド療法の皮膚毒性に及ぼす影響，*医療薬学* 2017; 43(6): 313–319.
- 10) 清水 宏：あたらしい皮膚科学(第2版)：中山書店，2017: 1–9.
- 11) 加藤則人：手湿疹の治療について，*J Environ Dermatol Cutan Allergol* 2013; 7(1): 1–5.
- 12) Naoshi K: Current knowledge on the effects of humidity on physiological and psychological responses, *J Hum Environ Syst* 2018; 20(1): 1–10.
- 13) 天野博雄，他：皮膚の構造と機能，*日本褥瘡学会誌* 2016; 18(2): 87–95.
- 14) Katsuko K, et al.: The winter season affects more severely the facial skin than the forearm skin: comparative biophysical studies conducted in the same Japanese females in later summer and winter, *Exog Dermatol* 2002; 1(1): 32–38.
- 15) 大野盛秀，他：皮膚生理機能におよぼす気温、湿度、季節、および洗顔の影響，*日本皮膚科学会雑誌* 1987; 97(8): 953–964.
- 16) 味八木寿子，他：乳癌術後補助化学療法FEC-DOC療法において投与順序変更による有害事象の比較，*癌と化学療法* 2015; 42(9): 1081–1085.
- 17) 日本臨床検査標準協議会 基準範囲共用化委員会 編：日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲—解説と利用の手引き—：2019/01/25 修正版。(https://www.jccls.org/wp-content/uploads/2020/11/public_20190222.pdf. 2021年3月12日アクセス)

- 18) 志賀弘行：アメダス観測地点における最低気温を用いた水蒸気圧の推定，北海道立農業試験場集報 2003; 84, 99-100.
- 19) Yoshinobu K: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(3): 452-458.
- 20) 開原典子，他：室内滞在時の皮膚含水率と湿度の関係についての実態調査，日本建築学会環境系論文集 2017; 82(734): 337-345.
- 21) 吉村寿人，編：新医科生理学 中巻，南江堂，1968: 324-339.
- 22) Mitsuhiro D, et al.: Low humidity stimulates epidermal DNA synthesis and amplifies the hyperproliferative response to barrier disruption: implication for seasonal exacerbations of inflammatory dermatoses, *J Invest Dermatol* 1998; 111(5): 873-878.
- 23) Katsuko K, et al.: Improvement of mild inflammatory changes of the facial skin induced by winter environment with daily applications of a moisturizing cream. a half-side test of biophysical skin parameters, cytokine expression pattern and the formation of cornified envelop, *Dermatology* 2003; 207(3): 269-275.
- 24) 平尾哲二：皮膚の保湿メカニズム，日本化粧品学会誌 2013; 37(2): 95-100.
- 25) 山本道代，他：地域在住高齢者の皮膚乾燥の自覚に関連する要因，日本健康学会誌 2019; 85(6): 207-215.
- 26) Scotté F, et al.: Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand, *J Clin Oncol* 2005; 23(19): 4424-4429.
- 27) Hiroshi I, et al.: Degree of freezing does not affect efficacy of frozen gloves for prevention of docetaxel-induced nail toxicity in breast cancer patients, *Support Care Cancer* 2012; 20(9): 2017-2024.
- 28) Gregory RP, et al.: Prevention of doxorubicin-induced alopecia by scalp hypothermia: relation to degree of cooling, *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6330): 1674.
- 29) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル「手足症候群」：令和元年9月改訂。(https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/manuals-for-hc-pro/0001.html, 2021年7月7日アクセス)
- 30) Jolly P, et al.: Case series of docetaxel-induced dorsal hand-foot syndrome, *Ther Adv Drug Saf* 2018; 9(8): 495-498.
- 31) 日本皮膚科学会，日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会，手湿疹診療ガイドライン委員会編：手湿疹診療ガイドライン，日本皮膚科学会雑誌 2018; 128(3): 367-386.

シリーズ企画 「薬剤師も知っておきたい CT 画像の基礎知識(2)」

前田章光¹, 女屋博昭²

はじめに

今回は、症例検討カンファに参加するにあたって知っておくべき知識として、CTの基本的知識や正常画像について述べさせていただきました。今月号では、その応用としてがん診療に関わる薬剤師が知っておくと、業務に役に立つ症例画像について紹介します。

薬剤性肝障害？疾患による肝障害？

がん診療に関わる薬剤師にとって、ASTやALTなど肝機能マーカーが上昇している症例を経験することは少なくありません。特に、薬剤師は抗がん剤投与前の監査において、治療実施が適正であるかの「開始基準」、用量が適正であるかの「減量基準」を事前にチェックするということが一般的に行われていますが、そのAST、ALTの基準値には「原疾患に起因または肝転移を有する場合は5倍まで許容」¹⁾と記載されていることがあり、監査していて、結局この症例はこの用量で投与していいのかと悩んだことがある方も多いと思います。

そこで今回は、治療の延期や減量を考慮すべき薬物による肝細胞障害型肝障害と、がん薬物療法を実施することで肝障害の改善が期待できる腫瘍病変による胆道の通過障害(胆汁うっ滞)型肝障害の違いについて、CT画像を見ていきましょう。

正常画像の確認

これらの説明の前にまず、正常な胆道系の解剖

についてイラストで確認してみましょう。まず胆管についての確認ですが、胆管は肝臓内の右肝管・左肝管が合流し、総肝管となり肝外へ出ます。胆嚢から続く胆嚢管と合流したのちに、総胆管となります。そして、総胆管は臍頭部内(背側部)を下降し、十二指腸につながっていくという構造を理解することが重要です(図1)。

同様の構造をCT画像で確認すると、総胆管内は水と同程度の低吸収(造影効果がない)に描写され、上下方向に走行していることが確認できます(図2矢印)。横断像で確認すると、総胆管は肝内側区の背側方に円形構造として確認できます(図3a黄丸)。また、その3cm下方の画像スライスでは、総胆管は臍頭部内を下降していることが確認できます(図3b黄丸)。

薬剤性肝障害の画像所見

薬剤性の肝障害(肝細胞障害型肝障害)については、被疑薬投与から発症までの期間や経過を参考に判断されますが²⁾、CT所見の特徴として①肝腫大、②肝吸収値の不均一性の増強、③グリソン鞘の開大、④胆道系の異常がない、という点が挙げられます。

まずは、正常肝臓について、この4点を確認してみましょう。①腫大の有無について、正常肝臓の表面は平滑で、辺縁の角度は鋭いものです(図2破線)。②肝の吸収値については、正常肝臓は血管ほどではないものの、白く均一に造影されています。③グリソン鞘とは、薬剤師にとっては、聞きなれない単語かもしれませんが、これは、肝臓へ流入する血液を運ぶ「肝動脈」と「門脈」、胆汁を肝外に排泄する「胆管」の3つを束ねる結合組織のことです。言

1 著者：愛知県がんセンター 薬剤部 専門員

2 監修：愛知県がんセンター 放射線診断・IVR部

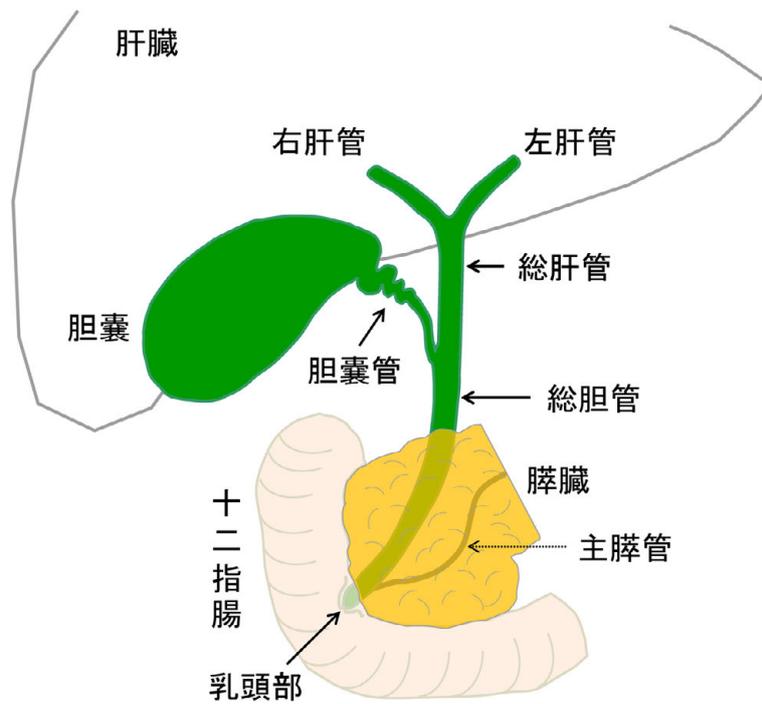


図1 胆道系のイラスト



図2 造影 CT 冠状断像 (総胆管)

い換えると、この3つは隣接して走行しており、このグリソン鞘の構造のうち、最も太い門脈の走行を確認することで、その周囲の低吸収域であるグリソン鞘は見つけやすくなります。うっ血や炎症、腫瘍浸潤などによってこのグリソン鞘が開大した場合、その低吸収域が境界不明瞭に広がります。④については図2と3で正常な胆管を確認してください。

図4のCT画像は、直腸癌の術後補助療法治療中に肝機能障害が生じた症例の画像です。この画像の肝臓は図2の破線部分と比べて、辺縁の角度が大きくなっていることが分かります。これは肝腫大が示唆される所見です。肝臓の造影効果は図2や3と比べて不均一となっています。また、門脈枝の両側で

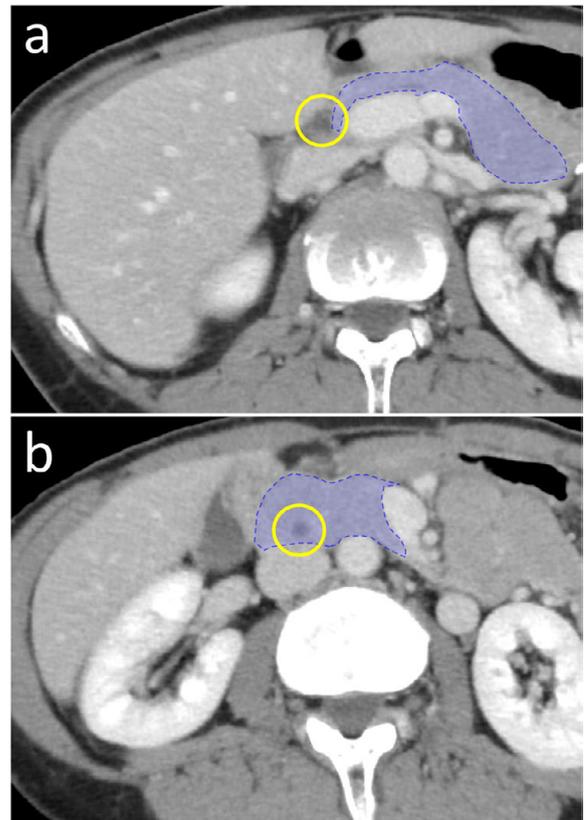


図3 造影 CT 横断像 (総胆管)
青破線の領域は膵臓の範囲を囲んでいます。

低吸収域の広がり (図4 矢頭)、すなわちグリソン鞘の開大が分かります。そのため、この症例ではがん薬物療法による肝障害の可能性が高く、治療の継続については慎重な議論が必要です。

胆道の通過障害 (胆汁うっ滞) 型肝障害の画像所見

先ほどの抗がん剤の監査の話に戻りますが、私も肝障害症例に対して、用量などを医師へ確認すると、「この症例は胆管が拡張しているから、腫瘍病変の影響による閉塞性の肝障害で、しっかりと治療する必要があるんだよ」と、回答をもらったことがあります。よくよく自分の知識を振り返ると、肝障害は肝細胞障害型と胆汁うっ滞型があり、胆汁うっ滞型の臨床検査値ではASTやALTよりもビリルビン値のほうが優位に上昇することが多い、という程度の知識で、解剖学的な違いをあまり意識していなかったなど反省させられたことを今でも記憶しています。

がん診療においては、膵頭部痛などにより胆管に高度な狭窄や閉塞が生じると、胆汁うっ滞型の肝障害が起こることがあります。総胆管が何かの原因により閉塞すると、肝細胞から産生される胆汁が胆管内にうっ滞して、閉塞部分から上流の胆道系の経路全体におよぶ胆管拡張が認められるようになります。

どうやら胆汁うっ滞型肝障害の画像所見のキーポイントは「胆管拡張」にあるらしいと思い、少しずつ肝障害患者のCTを見てみることにしました。図5

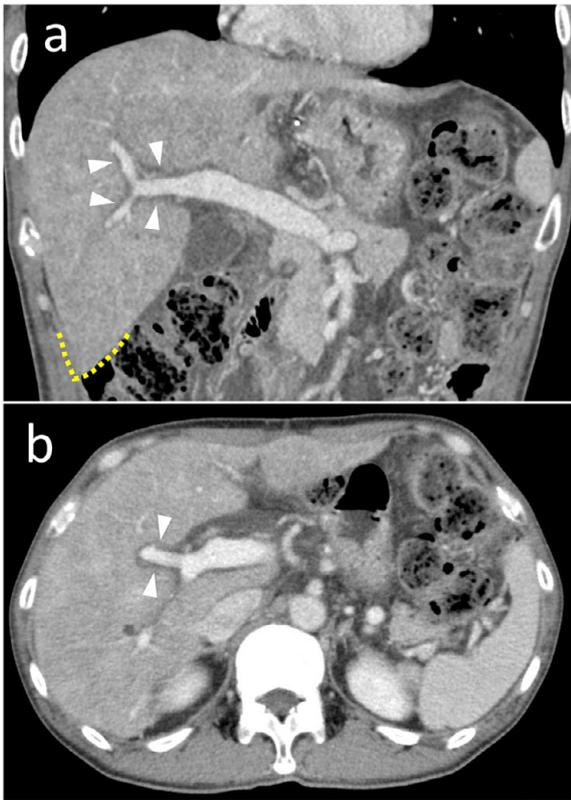


図4 薬剤性肝障害のCT

直腸癌 pT3N1cM0 Stage IIIB 術後補助療法 (CapeOX) 4コース後

a: 冠状断像、b: 横断像

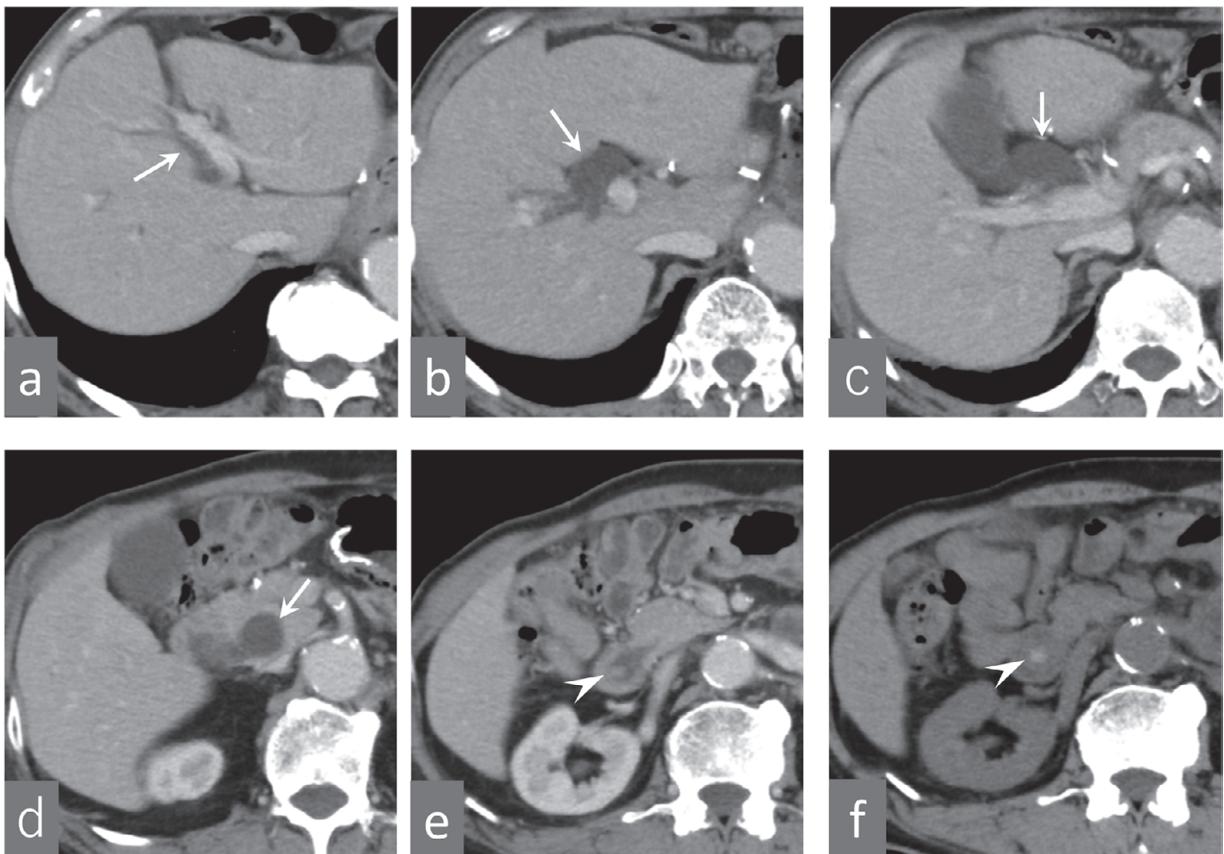


図5 総胆管結石による胆道系の拡張症例

a-e: 造影CT、f: 単純CT

は総胆管結石による胆道系の狭窄の症例ですが、先ほどの図4の薬剤性肝障害のCTと比較しても、肝臓の吸収値は均一であり肝細胞障害型とは異なることが分かると思います。図1のイラストを思い出してほしいのですが、総胆管は体の上下方向（長軸方向）に走行する組織であるため、横断像では図3のように円形構造として確認できます。図5d（矢印）のようにその円形構造が太くなっていることで、胆管拡張に気づけると思いますが、図5a-c（矢印）の画像でも胆管拡張がわかりますか？ なかなか薬剤師では難しいですね。

そもそも胆管はどこなのか。ということですが、先ほどグリソン鞘の構成要素は「肝動脈」「門脈」「胆管」であることを説明したとおり、胆管は門脈の付近を走行しているというイメージが重要と考えております。肝細胞障害型肝障害におけるグリソン鞘の開大では門脈周囲に低吸収（やや黒く見える）域が境界不明瞭に広がるのに対して、胆汁うっ血による拡張では、胆汁は水に近い低い吸収値であることと、胆管は薄い壁を持つため辺縁が明瞭に見えることが特徴となります。ちなみに、図5の症例は、十二指腸乳頭部に開口する部分で、胆管の内腔に浮かぶような小さな円形物を認めます（図5e、矢頭）。造影CTだけではこれがポリープを代表とする隆起性の病変や悪性腫瘍なのか、結石であるのかは判定が難しいのですが、結石は単純CTで高吸収を示します。単純CTにおいて、先ほどの円形物は明らか

な高吸収を示しており、石灰化沈着を伴う総胆管結石（図5f、矢頭）、による胆道系の狭窄と診断されます。

実践（これらの知識を薬剤師はどう生かすか）

さて、肝細胞障害型肝障害と胆汁うっ滞型肝障害の画像所見の基本について学んだところで、いよいよ実践です。実際のがん患者の画像を見てみましょう。

症例はカペシタピン治療中の進行再発乳がん患者で、急激な肝機能異常（AST 153 U/L、ALT 200 U/L、T.bil 5.7 mg/dL）を認めたため、精査目的でCTを実施しました。

検査値はビリルビン値が優位に上昇しています。画像所見は図6のとおり、肝内の胆管拡張が肝全体に確認できます（図6a 矢頭）。肝の吸収値は若干不均一です。（これは急性胆管炎を合併しているためと思われます。）ここまでの所見からすると本症例は、胆汁うっ滞型肝障害の疑いとわかります。ただ、先ほどの胆管結石の症例と異なり、開大したグリソン鞘の辺縁は不明瞭です。

左右肝管の合流部付近では、高吸収に造影される（白い）壁肥厚が認められます（図6b 黄丸）。さ

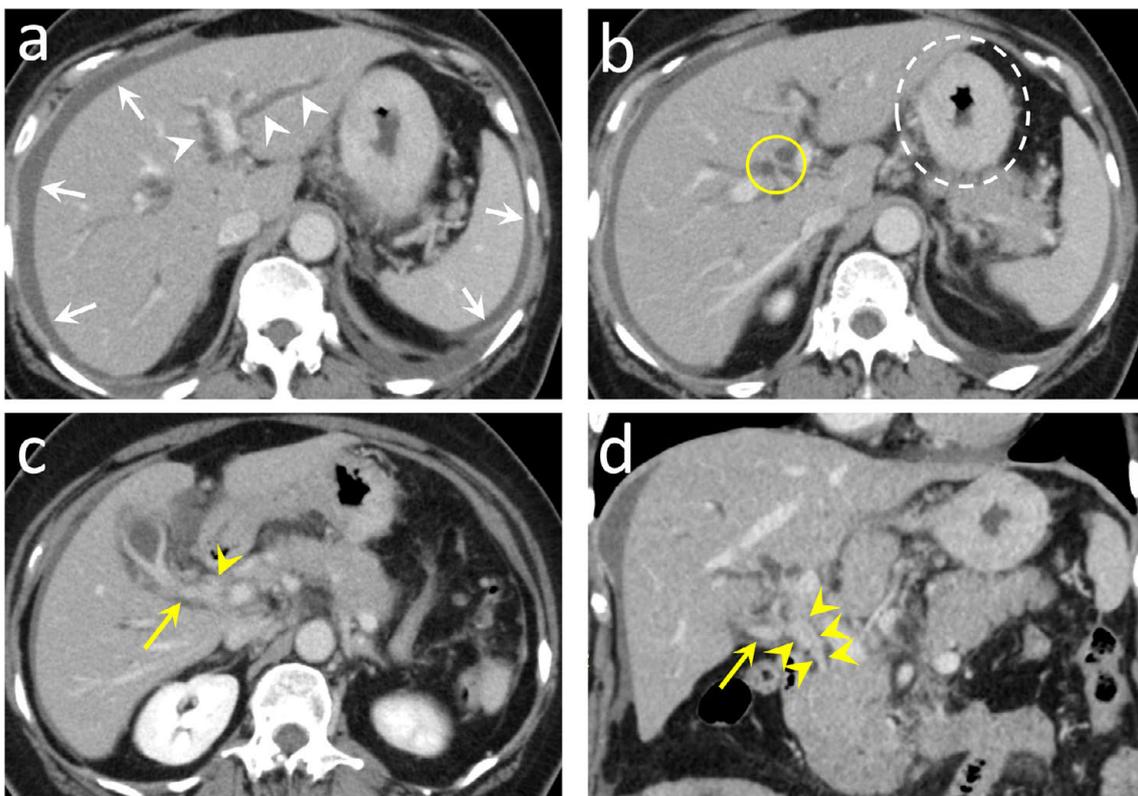


図6 肝十二指腸間膜への播種性転移

a-c: 横断像、d: 冠状断像

らに総胆管(図6c, d 矢頭)と胆嚢管(図6c, d 矢印)においては、造影増強を示す高度な壁肥厚があり、狭窄像を示しています。

上記の所見を総合すると、肝十二指腸間膜を中心とする播種性転移と考えられます。そのため総胆管など下部胆管の壁肥厚が強く生じ、肝内へ向かう方向(胆道系の上流方向)にいくに従って壁肥厚は減弱しており、癌による胆管浸潤の進展度を反映している所見と思われます。

本症例では、胃上部が造影増強して全周性に肥厚していることから、乳癌からの胃転移が疑われます(図6b 白丸)。乳癌の胃転移では、スキルス胃癌と類似した浸潤巣を認めることがあり、上記の癌浸潤による胆管狭窄はその画像所見に一致するものと考えられます。腹水も認められます(図6a 矢印)。以上の画像所見より、治療効果はPD (progressive disease) 判定となりました。

本症例では、胆管ステント留置後に、次治療としてパクリタキセルが予定されました。臨床検査値(ステント留置5日目)はAST 190 U/L、ALT 175 U/L、T.bil 2.6 mg/mLです。薬剤師としてこの症例は医師にパクリタキセルの減量提案をすべきでしょうか?非常に迷うと思います。このような迷う照会を行う際にも、患者の病態を理解したうえでの照会と、検査値からのみの照会では、医師との議論の内容は大きく異なります。本症例も監査を担当した薬剤師は医師へ用量の確認を行っておりますが、医師からの回答は「減量はなしでも大丈夫だと思います。でも念のため、抗がん剤投与当日も採血してみて、肝機能の改善が乏しかったら、減量して投与することにします。」でした。

結果、投与当日(ステント留置8日目)の臨床検査値はAST 116 U/L、ALT 114 U/L、T.bil 2.1 mg/dLまで改善しましたが、肝機能障害を理由にパクリタキセルは80%用量で投与を行いました。投与後は血液毒性など目立った副作用はなく、肝機能は経時的に回復してきました。忍容性があれば、100%用量に増量の検討をしてもよい経過でした。

肝障害のまとめ

今回は知っておくと役に立つ症例画像として、肝障害について取り上げました。誤解しないでいただきたいことは、薬剤師の専門性を発揮するためには、肝障害症例に対して、今回の画像診断を介した患者病態からのアプローチと、患者の服薬歴を確認

し、被疑薬となるものが無いかという薬からのアプローチ、その双方からの視点が重要だということです。その他にも患者から発熱・発疹・皮膚掻痒・黄疸など問診による患者病態の把握も薬剤師にとっては重要なスキルです。

薬からのアプローチとして、薬剤性の肝障害は、アセトアミノフェンやシクロホスファミドといった多くの薬物では、肝細胞障害型である一方で、胆汁うっ滞型が起こりやすい薬物として、経口避妊薬、シクロスポリン、ワルファリンカリウムなどが知られています。しかし、これらの薬物による胆汁うっ滞型肝障害では、閉塞性黄疸で見られるような小葉間胆管の増生・拡張、胆管周囲の浮腫、線維化、胆管炎などは認められないと言われており、これら薬の情報を整理することも重要な薬剤師の役割と言えます³⁾。しかし、一言で肝障害といっても、病態や起因薬物によって対応も様々です。AST、ALT、ビリルビン値のみの病態情報や服用薬のみでは、十分に肝細胞障害型か胆汁うっ滞型かを評価することはできず、薬剤師も画像診断の知識を習得することは有益です。

愛知県がんセンターでは、平成29年から県内のがん診療に携わる薬剤師を対象にした、CT読影の講習会を開催してきました。令和2年度は新型コロナウイルス感染症の流行によって中止となりましたが、空いた時間を利用して講師予定だった医師に、薬剤師向けの書籍を執筆していただきました(医学書院から来春出版予定)。今回記述した内容もCT読影のごく一部の知識にしか過ぎませんが、薬剤師も画像診断に興味を持ち、これらの知識を予備的に持ちつつ、薬剤師の立場から症例に対して、医師らと積極的に意見交換することで、薬剤師のスキルアップはもちろん、患者さんにとってより良いがん診療の提供につながることを期待しております。

引用文献

- 1) がん化学療法レジメン管理マニュアル(第3版) 医学書院.
- 2) 滝川 一, 恩地森一, 高森頼雪ら, DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. 肝臓46(2), 85-90 (2005).
- 3) 重篤副作用疾患別対応マニュアル薬物性肝障害(肝細胞障害型薬物性肝障害, 胆汁うっ滞型薬物性肝障害, 混合型薬物性肝障害, 急性肝不全, 薬物起因の他の肝疾患). 平成20年4月(令和元年9月改定)厚生労働省. <https://www.pmda.go.jp/files/000240117.pdf>

末梢神経障害

名和亜利沙

はじめに

がん薬物療法の副作用である化学療法誘発性末梢神経障害 (chemotherapy induced peripheral neuropathy: CIPN) は手足のしびれ感や疼痛、異常な感覚により日常動作に違和感を感じる。CIPNが重症となると、歩行や衣服の着脱ができなくなるため生活の質 (Quality of life: QOL) に大きく影響を及ぼす。発現率は、抗がん薬の種類、レジメン、患者の年齢、併用薬、糖尿病や評価する時期により異なり、30-60%と推測されている¹⁻⁴⁾。悪心や骨髄抑制と異なり、休薬により速やかに回復せず、回復に月・年単位を要し、生涯治らないことも稀ではない。がん治療成績向上により、がんによる死亡率は低下しており、抗がん薬投与後の生存年数が長くなっている。抗がん薬投与後の副作用が続くことは、その後の生活に大きく影響し、長期にわたって患者のQOLを

低下させる要因となる。

末梢神経障害の発現機序

末梢神経障害の発現機序は抗がん薬の種類により異なり、軸索障害 (axonopathy)、神経細胞体障害 (neuronopathy)、髄鞘障害 (myelinopathy) に分類される (図1)⁵⁾。

1) 軸索障害

CIPNで最も多くみられ、末梢神経の軸索が障害を受けることで症状が生じる。太く、かつ長い軸索がより障害を受けやすいため、軸索が長い四肢の末梢神経から始まる手袋靴下型の感覚障害が出やすい。神経細胞体は保たれているため、早期の抗がん薬中止により症状回復が見込まれる。代表的な薬剤は微小管阻害作用を有するビンカルカロイドやタキサン系

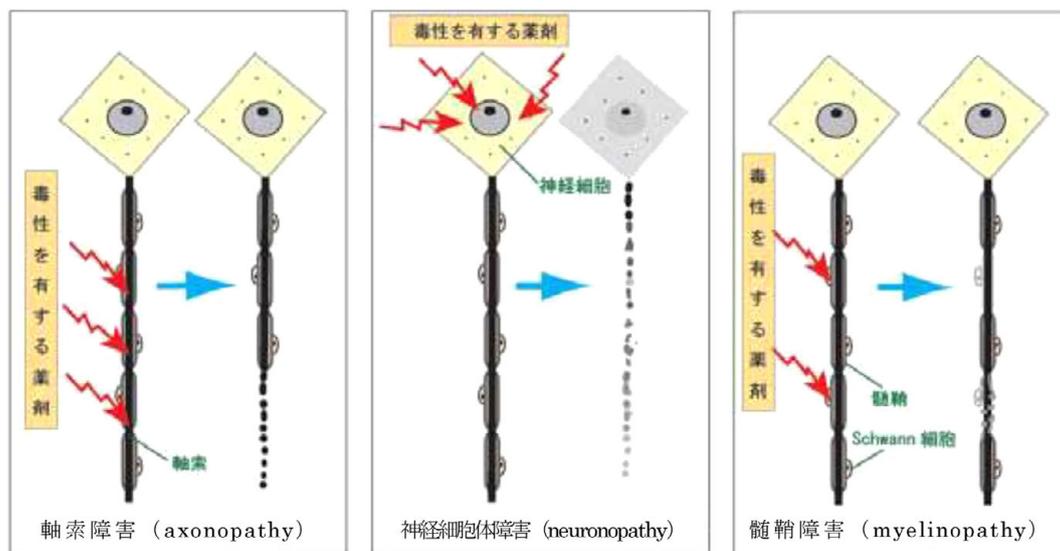


図1 末梢神経障害の発現機序 (文献5より引用)

抗がん薬である。末梢神経の軸索において微小管の重合を阻害することで、軸索内での微小管の濃度が低下し、軸索輸送が阻害され、機能障害を起こす⁶⁻⁸⁾。

2) 神経細胞体障害

脊髄後根神経節細胞の細胞死によって発生し、軸索や髄鞘が二次的に障害されることで症状が生じる。軸索の短い神経細胞体も障害されるため、感覚障害は四肢末端とともに体幹や顔面にも発生する。神経細胞体そのものが障害されるため、軸索や髄鞘の再生は困難である⁹⁾。そのため、抗がん薬中止後も症状回復が見込めないことが多い。代表的薬剤としてはオキサリプラチンやシスプラチンなどの白金製剤がある。

3) 髄鞘障害

インターフェロンなどのT細胞系の活性化により髄鞘が障害される。軸索と神経細胞体は比較的保たれており、早期に薬剤を中止すれば回復は良好なことが多い。

末梢神経障害の症状

CIPNの症状は、障害される末梢神経の種類に応じて感覚神経障害、運動神経障害、自律神経障害に分類される。

1) 感覚神経障害

感覚神経が侵されると四肢のしびれ感や疼痛、錯感覚(外界から与えられた刺激とは異なって感じる他覚的感覚)、手袋靴下型の感覚障害(触覚、温痛覚・振動覚などの感覚鈍麻や異常感覚)がみられ、遠位部優位に症状が発現する⁵⁾。

2) 運動神経障害

四肢の感覚異常に加えて、進行例では遠位部優位の筋萎縮と筋力低下、弛緩性麻痺、腱反射の低下や消失がみられる。

3) 自律神経障害

血圧や腸管運動、不随意筋に障害が発生し、排尿障害や発汗障害、起立性低血圧、便秘、麻痺性イレウスなどがみられることがある。

末梢神経障害の評価

CIPN重症度の客観的指標は、有害事象共通用語規準(Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE) v5.0日本語訳JCOG版(日本臨床腫瘍研究グループ: Japan Clinical Oncology Group)(表1)¹⁰⁾や神経症状-感覚性毒性基準(DEB-NTC)(表2)、モノフィラメント圧痛計、知覚・痛覚定量

表1 CTCAE v5.0-JCOGによる末梢神経障害の評価

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
末梢性運動 ニューロパチー	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ	中等度の症状; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する
末梢性感覚 ニューロパチー	症状がない	中等度の症状; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する

表2 神経症状-感覚性毒性基準 (DEB-NTC)

Grade 0	異常なし
Grade 1	末梢神経症状の発現。ただし、7日未満で消失
Grade 2	7日以上持続する末梢神経症状。ただし、機能障害はない
Grade 3	機能障害の発現

表3 NCI-PRO-CTCAE™ ITEMS-JAPANESEによる末梢神経障害の評価

手足の痺れやピリピリ感				
a. この7日の間で、手や足の痺れやピリピリ感が一番ひどい時でどの程度でしたか?				
<input type="radio"/> そういふことはなかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度
b. この7日の間に、手や足の痺れやピリピリ感ほどの程度ふだんの生活の妨げになりましたか?				
<input type="radio"/> 全然ならなかった	<input type="radio"/> 少し	<input type="radio"/> ある程度	<input type="radio"/> かなり	<input type="radio"/> ものすごく

分析装置 (PainVision) などがある。医療者による評価は、症状の過小評価が指摘されており、患者自身による主観的評価方法も使用されている。患者が主観的に評価する指標は、PRO (Patient-Reported Outcome)-CTCAE™ (version 1.0) の日本語版である NCI-PRO-CTCAE™ ITEMS-JAPANESE Item Library Version 1.0 (表3)¹¹⁾ や視覚的評価スケール (visual analogue scale: VAS)、数値評価スケール (Numerical Rating Scale: NRS)、簡易疼痛質問表 (brief pain inventory: BPI)、神経障害質問表 (Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity: FACT/GOG-Ntx) などがあるが、患者の主観は感情によって左右されやすく、評価時点ごとに変動が大きい。また、主観的評価と客観的評価は必ずしも強い相関を示すわけではないため、治療効果の判定が難しい。

CTCAEv5.0 の CIPN は、表1 に示すように、「身の回り以外の日常生活動作の制限」や「身の回りの日常生活動作の制限」といった、患者が CIPN によって制限を受けている範囲について聴取し、その程度をグレード分類するものである。患者の主観的な表現で判断するため、医療者によって評価が異なり注意が必要である。大切なのは、「日常生活動作の制限」を具体的な行動に言い換えて確認することである。例えば、「洋服のボタンを留められるか」「お箸を使えるか」「歩くときに躓いて転ぶことはないか」など、患者の普段の生活で困難となっていることがないかを確認することが重要である。

末梢神経障害の原因薬剤

CIPN が発現する抗がん薬として、パクリタキセルなどのタキサン系、ビンクリスチンなどのビンカルカロイド系、オキサリプラチンやシスプラチンなどの白金製剤、分子標的薬のボルテゾミブがある (表4)。

1) タキサン系

パクリタキセルは神経の軸索を障害することで CIPN を引き起こし、感覚障害が優位であるが、運動障害もきたす。CIPN は用量依存性に起こり、パクリタキセルの血中濃度が 0.05 $\mu\text{mol/L}$ 以上の持続

時間と CIPN の発現リスクが相関することが示唆されている。3 週毎投与の場合は 1 回の投与量が 175 mg/m^2 以上、毎週投与の場合は 100 mg/m^2 以上で発現のリスクが高まるとされている¹²⁾。weekly レジメンのほうが tri-weekly レジメンよりも末梢神経障害が重症化すると報告され、投与回数や投与頻度が関与する可能性も指摘されている¹³⁻¹⁵⁾。症状は投与 3~5 日後より発現し、反復投与により程度が強くなる。手足の指のしびれ感や痛みが発現し進行すると、四肢遠位部優位の焼けるような異常感覚、全感覚に及ぶ感覚障害、腱反射消失、感覚性運動失調、無症候性徐脈性不整脈などの自律神経症状を起こす¹⁶⁾。

ドセタキセルは蓄積性の感覚障害・運動障害が発現するがパクリタキセルより頻度は少ない。累積投与量が 400 mg/m^2 を超えると重症化することが多いとの報告がある¹³⁾。

2) ビンカルカロイド系

ビンクリスチンは神経の軸索を障害し、ビンカルカロイド系抗がん薬の中で最も強く CIPN を発現する。1 回投与量と累積投与量が CIPN の発現頻度と相関しており、1 回投与量が 2 mg 以上投与された症例は高率に CIPN が生じたことから、1 回投与量の上限は 2 mg に制限されている¹⁷⁾。症状は混合性の感覚・運動・自律神経障害をきたし、両側性に発現する。初発症状は、感覚神経の障害による手指先端の異常感覚 (しびれ感、ピリピリ感)、腱反射の減弱が発現する。下肢よりも上肢に先に症状が発現し、程度も強い。運動神経が障害されると筋萎縮、筋力低下などが、自律神経の障害により便秘、麻痺性イレウス、排尿困難、起立性低血圧などが発現する。また、動眼神経障害などの脳神経障害を発現することもあるため注意が必要である。

3) 白金製剤

オキサリプラチンによる CIPN には、投与直後から発現する急性神経障害と累積投与量の増加に伴う蓄積性の慢性神経障害がある。

急性神経障害は、投与直後から数日以内に 90% 以上の患者で発現し、寒冷刺激による手足や口の周辺にしびれ感や疼痛、咽喉頭の絞扼感が発現するのが特徴である。急性神経障害は、オキサリプラチン

表4 末梢神経障害の原因となる代表的な抗がん薬

タキサン系	パクリタキセル、ドセタキセル
ビンカルカロイド系	ビンクリスチン、ビンプラスチン、ビンデシン
白金製剤	シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン
分子標的薬	ボルテゾミブ

特有のものであり、通常14日以内に回復する。発現回数が慢性神経障害の発現率と相関する報告もある¹⁸⁾。患者へは、オキサリプラチン投与後1週間～10日程度は、冷たいものを避けるよう指導する^{19,20)}。

慢性神経障害は蓄積性であり、累積投与量が540 mg/m²以上になると約70%の患者で発現すると報告されている²¹⁾。四肢末梢のしびれ感、感覚低下が生じ、症状が進むと、感覚性運動失調を呈することもある。蓄積性の末梢神経障害が発現した場合、治療開始半年後で約40%、1年後で約30%、さらに4年後でも約15%の患者でCIPNが残存し、がん治療後の日常生活にも影響を及ぼす²²⁾。オキサリプラチンは神経の細胞体を障害することでCIPNを誘発するが、休薬によって神経細胞は回復しやすいと考えられている。そのため、症状が重症化する前にオキサリプラチンを休薬し、症状回復後にオキサリプラチンを再開する Stop and go 方式が有用であるとされている²³⁾。

シスプラチンは神経細胞体を強く障害するため、休薬しても軸索の再生は起こりにくく、投与中止後も長期間症状が持続することが多い。用量依存性で累積投与量が250～500 mg/m²でCIPNが発現し、900 mg/m²で50%、1300 mg/m²で100%に発現するとされる²⁴⁾。症状は四肢末梢の手袋靴下型の軽度のしびれ感で発現し、アキレス腱反射の低下を伴う下肢優位の振動覚の低下が生じるが、運動障害は少ない。累積投与量が増加するにつれ、しびれ感、疼痛、感覚異常、反射消失が広がり、不可逆性となる。

カルボプラチンはシスプラチンに比較してCIPNは弱く、通常の使用では神経障害が発現することは少なく、臨床ではあまり問題とならない。

4) 分子標的薬

ボルテゾミブのCIPNは、ユビキチン化した蛋白が神経細胞体に蓄積し、軸索輸送が障害されることにより発現すると考えられている。症状は四肢末梢の手袋靴下型のしびれ感、疼痛で発現し、腱反射が消失し、深部感覚も障害される。運動機能も下肢優位に障害されるが、軽度であることが多い。用量依存性で、累積投与量30 mg/m² (約5サイクル)程度での発現が報告されている²⁵⁾。また、投与方法によってCIPNの発現頻度は異なり、全グレードでは皮下投与群38%、静脈内投与群53%、グレード3以上では皮下投与群6%、静脈内投与群16%と皮下投与ではCIPNの頻度が低下することが報告されており²⁶⁾、皮下投与が積極的に行われている。症状は可逆的であり、休薬や減量にて回復するが、重症になると不可逆的となることから、早期対応が必要である。CTCAEv5.0のグレード評価にて疼痛を伴うGrade 1又はGrade 2以上の症状がある場合は減量が推奨されている²⁷⁾。

末梢神経障害の治療薬

CIPNに関するガイドラインは、日本では2016年に日本ペインクリニック学会による「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン 改訂第2版」²⁸⁾が、2017年に日本がんサポーターブケア学会 (JASCC) による「末梢神経障害の手引き2017年版」²⁹⁾が公表された。また、米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: ASCO) のガイドライン³⁰⁾および欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology: ESMO) のガイドライン³¹⁾が2020年に改訂され、公表された。質の高い一貫したエビデンスが存在しないことから、CIPNの予防に推奨される支持療法は現時点ではない。発現したCIPNの治療に関してはデュロキセチンのみ中等度の推奨となっている。

1) デュロキセチン

デュロキセチンは、いずれのガイドラインや手引きにおいても投与が推奨されている薬剤である。JASCCの手引き²⁹⁾では、推奨は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) である。Smithらは白金系やタキサン系の抗がん薬投与終了後にCIPNが認められた患者を対象として、デュロキセチンの効果を検証するプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験を実施している³²⁾。この試験では、CTCAE v3.0に基づきGrade 1以上の末梢神経障害を有すると判定され、さらに神経障害性疼痛の重症度 (スコアは0～10) で4以上になる患者をデュロキセチン群 (30 mgを1週間投与後60 mgを4週間) 115名とプラセボ群116名に割り付けし、両群の疼痛をNRSで比較した。5週間におけるNRSの低下はデュロキセチン群で1.06 (95% CI, 0.72-1.40) みられたのに対し、プラセボ群では0.34 (95% CI 0.01-0.66) であり、デュロキセチン群で有意に症状が改善した (p=0.003) (図2)。有害事象は、眠気8%、不眠7%、倦怠感5%がデュロキセチン群でみられた。この試験の結果により、JASCCの手引きでは中等度のエビデンスとなっているが、有害事象による不利益も予想されるため、弱い推奨となっている。この試験の探索的分析において、タキサン系抗がん薬を使用していた患者とオキサリプラチンを使用していた患者を分けて分析したところ、オキサリプラチンを使用していた患者で疼痛軽減の効果がより大きいと示唆されている。ただし、この試験では、デュロキセチンはNRSを用いた末梢神経障害の疼痛に対する評価であり、CIPNの主要な症状であるしびれや感覚鈍麻に対する効果は検討されておらず注意が必要である。

また、2020年に改訂されたASCOのガイドライ

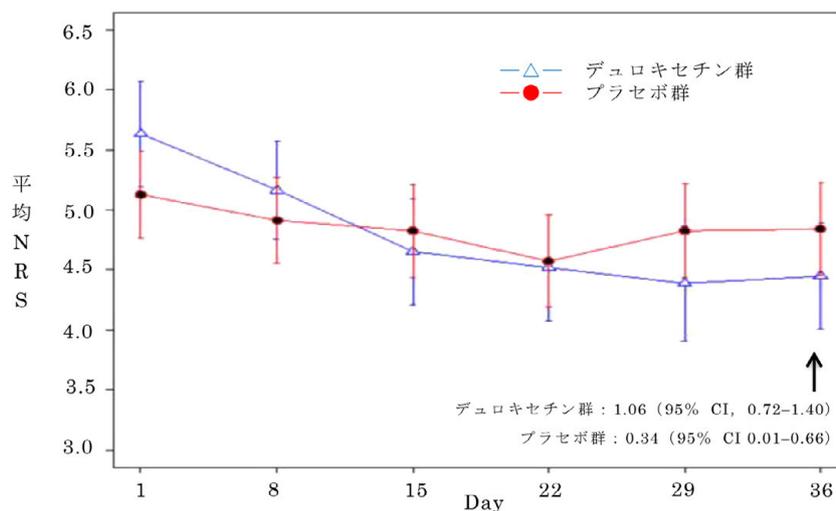


図2 デュロキセチンとプラセボにおける平均NRSの変化 (文献32より引用、改変)

表5 プレガバリンとデュロキセチンの介入前後におけるVASスコア、CTCAEグレード、PNQスコアの変化 (文献36より引用、改変)

	経過時間			群内での効果	両群間での効果	
	介入前	3週間後	6週間後		介入前と3週間後	介入前と6週間後
VASスコア						
プレガバリン	65.65±8.78	45.15±7.03	31.65±8.30	<0.001	0.01	<0.001
デュロキセチン	62.43±9.18	50.12±6.48	43.36±5.75	<0.001		
CTCAEグレード						
プレガバリン	2.08±0.47	1.20±0.40	1±0.00	<0.001	<0.001	<0.001
デュロキセチン	1.90±0.53	1.76±0.48	1.60±0.50	<0.001		
PNQスコア						
プレガバリン	3.30±0.46	2.48±0.51	2.18±0.38	<0.001	<0.001	<0.001
デュロキセチン	3.33±0.48	3.24±0.58	3.02±0.64	<0.001		

表6 プレガバリンとデュロキセチンの介入開始6週間後における奏効率 (文献36より作成)

	プレガバリン (n=40)	デュロキセチン (n=42)	
VASスコア (VAS値が33%以上低下)	37 (92.5%)	16 (38.1%)	<0.001
CTCAEグレード (神経障害が少なくとも1グレード低下)	37 (92.5%)	13 (31%)	<0.001
PNQスコア (神経障害が少なくとも1グレード低下)	36 (90%)	13 (31%)	<0.001

ン³⁰⁾でも、デュロキセチンが唯一、効果 moderate、副作用 low で推奨されている。

デュロキセチンはセロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込みを阻害し、下行性疼痛抑制系神経を賦活することで疼痛を抑制する。副作用は傾眠や悪心が20%程度で認められる。悪心対策として、モサプリドやドンペリドンなどの消化器薬の2~4週間併用も有用である。添付文書上では朝食後の用法となっているが、眠気の副作用が生じる際は夕食

後や寝る前へ変更することで服用を継続できる場合がある。現時点(2021年8月)ではCIPNに対する使用は保険適用外であることに注意が必要である。

2) プレガバリン

プレガバリンがCIPNに対して使用される根拠となる報告は、単施設での研究³³⁾やケースレポート^{34,35)}のみであり、多施設での大規模なランダム化比較試験がないことから、どのガイドラインでもエ

ビデンスレベルや推奨が低い。JASCCの手引きでは推奨は3D（投与することの有効性は明らかでない、非常に低いエビデンス）となっている。ASCOガイドラインでは、CIPNの予防としての投与に対する推奨はModerate against、エビデンスの強さIntermediate、効果low、副作用lowであり、治療に対する推奨はNo recommendation、エビデンスの強さlow、効果low、副作用lowとなっている。

2020年1月にSalehifarらがドキシソルビシンとシクロホスファミド投与後にパクリタキセルもしくはドセタキセルの投与を行う乳がん患者を対象として、デュロキセチンとプレガバリンの有効性を評価する二重盲検無作為化比較第II相試験を報告した³⁶⁾。CTCAEv4.0に基づいてGrade 1以上の神経障害およびスコア4以上の神経障害性疼痛の重症度（VASスコア0～10）を有する患者に対してデュロキセチン（30 mgを1日1回1週間投与後、30 mgを1日2回5週間）、プレガバリン（75 mgを1日1回1週間投与後、75 mgを1日2回5週間）を投与し、VASスコアとCTCAEグレードおよび患者用末梢神経障害質問票（Patient Neurotoxicity Questionnaire: PNQ）スコアの変化を評価した。本試験での投与開始6週間後における奏効率は、VASスコアによる神経障害性疼痛の改善（VAS値が33%以上低下）はプレガバリン群で37/40例（92.5%）、デュロキセチン群で16/42例（38.1%）（ $p < 0.001$ ）、CTCAE v4.0に基づく感覚神経障害の改善（神経障害が少なくとも1グレード低下）はプレガバリン群で37/40例（92.5%）、デュロキセチン群で13/42例（31%）（ $p < 0.001$ ）、PNQスコアによる感覚神経障害の改善（神経障害が少なくとも1グレード低下）はプレガバリン群で36/40例（90%）、デュロキセチン群で13/42例（31%）（ $p < 0.001$ ）であり、それぞれの評価項目において両群とも統計的に有意であった（表5、表6）。

この試験では、プレガバリンとデュロキセチンは忍容性が高く、CIPNの症状緩和に効果的であったが、プレガバリンの方がデュロキセチンよりも効果が高い傾向であった。ただし、両群の患者の大半は化学療法を受けている間に治療を開始しており、症状改善の一部は化学療法の中止に関連している可能性があるため注意が必要である。

プレガバリンは神経障害性疼痛に対して保険適用があり副作用はめまい（20%以上）、傾眠（20%以上）、体重増加（約15%）などが起こりやすい。腎排泄型の薬剤であるため、腎機能に応じた用量調節が必要である。

3) ミロガバリン

2019年に日本で発売された薬剤であり、ガイドラインには記載されていない。作用機序はプレガバリンと同様で、神経細胞のカルシウムチャンネル

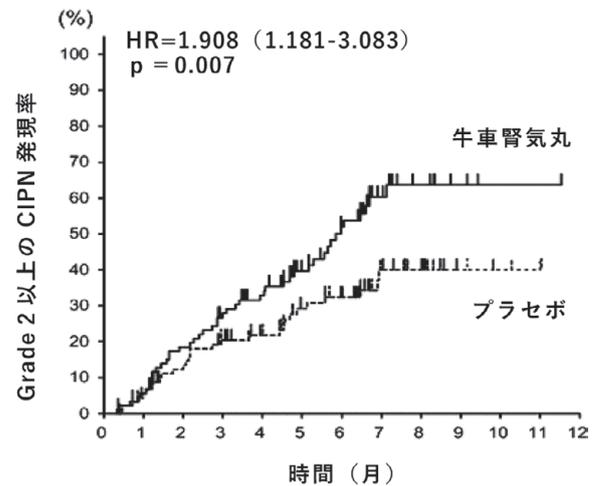


図3 牛車腎気丸とプラセボにおけるCIPNの発現率（文献37より引用、改変）

の $\alpha 2\delta$ サブユニットに結合してカルシウムイオンの流入を減少させ、興奮性神経伝達物質の放出を抑制することで痛みの緩和をもたらす。投与は初期用量として1回5 mgを1日2回投与し、その後1週間以上の間隔をあけて1回5 mgずつ増量し、1回10～15 mg 1日2回まで漸増する。副作用はめまい（約10%）、傾眠（約15%）、体重増加（約5%）であるが、プレガバリンよりも副作用が少ないため、今後広く使われるようになるかもしれない。

4) 牛車腎気丸

Okiらは大腸癌術後にFOLFOXを施行する患者を対象に牛車腎気丸群（ $n=89$ ）およびプラセボ群（ $n=93$ ）に割り付けし、CIPNの予防効果をCTCAEv3.0で比較する二重盲検第III相ランダム化比較試験を実施したが、Grade 2以上のCIPNが牛車腎気丸群50.6%、プラセボ群31.2%（HR, 1.908; $p=0.007$ ）であり、中間解析で効果が不十分と判断されて試験そのものが中断された（図3）³⁷⁾。最近のシステマティックレビューおよびメタ解析により、牛車腎気丸の有効性は否定されている^{38, 39)}。そのため、JASCCの手引きでの推奨は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）である。ASCOでも、CIPNの予防への推奨はModerate against、エビデンスの強さIntermediate、効果low、副作用lowとなっている。しかし、これらの試験は牛車腎気丸の薬物動態を考慮した投与方法をしておらず、投与する抗がん薬が最高血中濃度となるタイミングに合わせて神経保護作用が発揮されるように牛車腎気丸を内服するべきとの指摘もある。

非薬物療法

非薬物療法においても、CIPN予防や治療のため

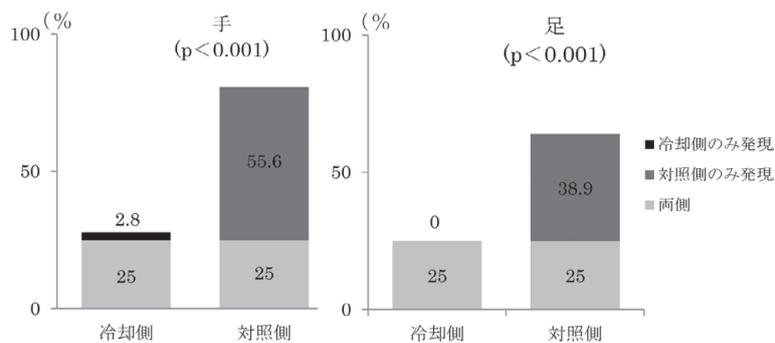


図4 冷却側と対照側における触覚閾値悪化の発現率 (文献40より引用、改変)

の有用な方法は確立しておらず、ガイドラインでは推奨されていない。しかし、CIPN 予防のために抗がん薬投与中に両手足を冷却グローブおよびソックスで冷却する方法や手袋で圧迫する方法が報告されている。これは、冷却や圧迫によって手足の末梢毛細血管を収縮させて血流量を減少させることで、投与直後の局所における血中濃度上昇のピークを抑え、末梢神経への抗がん薬曝露を抑制することによる効果と考えられている。

1) 冷却

Hanai らはパクリタキセル毎週投与を行う乳癌患者36人に対して利き手側の手足に冷却手袋を着用(冷却側)し、反対側(対照側)とCIPNの発現率を比較した⁴⁰⁾。パクリタキセルの治療では触覚低下が問題となることが多いことから、この試験では、目隠しした上で刺激を感知できるかによって触覚閾値悪化の程度を評価した。その結果、手は冷却側27.8%・対照側80.6%、足は冷却側25.0%・対照側63.9%であった(図4)。患者の主観的評価による日常生活に支障が出る程度の障害(CTCAE Grade 2-3相当)は、手は冷却側8%・対照側58%、足は冷却側19%・対照側67%と、冷却側でCIPN症状の低下が優位にみられた。

その後、2020年に180人を対象とした大規模な多施設ランダム化比較試験が実施されたが、有意差が認められなかった⁴¹⁾。しかし、この試験ではオキサリプラチン投与例が全体の約6割を占めていた。オキサリプラチンでは冷感刺激の副作用が発現することから冷却に適しているとはいえ、対象患者が適切ではなかったと考えられる。

JASCCの手引き作成時には試験の報告が少なかつたことから一言しか触れられていない。また、有効性の報告があるが、大規模なランダム化比較試験がないことや凍傷の危険もあることから、ASCOガイドラインでの推奨はNo recommendation、エビデンスの強さLow、効果Low、副作用Moderatとなっている。試験デザイン上プラセボ効果の影響も否定できない。しかし、介入肢と非介入肢の神経障害の程度之差は大きく、今後のエビデンスの集積が期待さ

れる。

2) 圧迫

フィットサイズより1サイズ小さい手術用手袋2枚を着用することで手の末梢血流量を減少させ、CIPNを予防する方法である。Tsuyukiらはアルブミン懸濁型パクリタキセルを投与する乳がん患者を対象に、投与中に手術用手袋を着用し、CIPNの症状をCTCAEv4.0とPNQスコアで評価した⁴²⁾。その結果、CTCAEでGrade2以上の感覚ニューロパチーは手袋側21%、非着用側76%と有意に減少した。圧迫法は冷却法よりも簡便で安価な方法であるとして、冷却法と圧迫法の比較試験も小規模ながら行われており、効果に差は無かったとの報告がある⁴³⁾。

まとめと今後の展望

CIPNが発現する抗がん薬は、がん化学療法においてkey drugとなる薬剤である。そのため、実臨床で使用される頻度が高く、CIPNを発現する患者は今後も増加が予想される。

CIPNは、嘔吐や下痢など回数で重症度を評価できる副作用と異なり、他覚的な評価が難しく、患者の主観による症状評価を行うため、重症度の数値化が難しい副作用である。そのため、予防や治療の効果を検証する試験デザインが難しく、支持療法が確立していない。現在、CIPN対策として確立されている方法は抗がん薬の減量・休薬である。治療強度の低下につながるため安易な減量・休薬は避けるべきだが、患者の仕事や趣味が、楽器の演奏や手芸など指先の感覚が重要になるものである場合は、QOLを考慮して抗がん薬自体を調整することも一つの方法である。

近年、ガイドラインの改訂やCIPNに対する新薬の創出がなされ、現在もCIPNへの対処方法を検討するために様々な臨床試験が行われている。また、迅速に臨床応用可能な既承認医薬品からCIPNに効果のある薬剤を探索するドラッグ・リポジショニングも検討されており、今後の開発が期待される。

引用文献

- 1) Guido C, Paola M: Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity, *Curr Opin Neurol* 2015; 28(5): 500–507.
- 2) Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review, *Ann Neurol* 2017; 81(6): 772–781.
- 3) Ramanathan RK, Rothenberg ML, de Gramont A, Tournigand C, Goldberg RM, Gupta S, Andre T: Incidence and evolution of oxaliplatin-induced peripheral sensory neuropathy in diabetic patients with colorectal cancer: a pooled analysis of three phase III studies, *Ann Oncol* 2010; 21(4): 754–758.
- 4) Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, Colvin LA, Fallon M: Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis, *Pain* 2014; 155(12): 2461–2470.
- 5) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 末梢神経障害 厚生労働省；平成21年5月。
- 6) Flatters SJ, Bennett GJ: Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: evidence for mitochondrial dysfunction, *Pain* 2006; 122(3): 245–257.
- 7) Brewer JR, Morrison G, Dolan ME, Fleming GF: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress, *Gynecol Oncol* 2016; 140(1): 176–183.
- 8) Smith JA, Slusher BS, Wozniak KM, Farah MH, Smiyun G, Wilson L, Feinstein S, Jordan MA: Structural Basis for Induction of Peripheral Neuropathy by Microtubule-Targeting Cancer Drugs, *Cancer Res* 2016; 76(17): 5115–5123.
- 9) 河野 豊, 他: 薬物による神経障害 末梢神経障害の機序, 日本内科学会雑誌. 2007; 96: 1585–1590.
- 10) 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版 (CTCAE v5.0-JCOG) http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20190905_v22_1.pdf
- 11) NCI-PRO-CTCAE™ ITEMS-JAPANESE Item Library Version 1.0 https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/pro-ctcae_japanese.pdf
- 12) Mielke S, Sparreboom A, Steinberg SM, Gelderblom H, Unger C, Behringer D, Mross K: Association of Paclitaxel pharmacokinetics with the development of peripheral neuropathy in patients with advanced cancer, *Clin Cancer Res* 2005; 11(13): 4843–4850.
- 13) Lee JJ, Swain SM: Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents, *J Clin Oncol* 2006; 24(10): 1633–1642.
- 14) Mielke S, Sparreboom A, Mross K: Peripheral neuropathy: a persisting challenge in paclitaxel-based regimes, *Eur J Cancer* 2006; 42(1): 24–30.
- 15) Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, Gipson G, Burstein H, Lake D, Shapiro CL, Ungaro P, Norton L, Winer E, Hudis C: Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840, *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1642–1649.
- 16) Postma TJ, Vermorken JB, Liefing AJ, Pinedo HM, Heimans JJ: Paclitaxel-induced neuropathy, *Ann Oncol* 1995; 6(5): 489–494.
- 17) Haim N, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Yarnitsky D, Simri W, Robinson E: Full dose vincristine (without 2-mg dose limit) in the treatment of lymphomas, *Cancer* 1994; 73(10): 2515–2519.
- 18) Argyriou AA, Cavaletti G, Briani C, Velasco R, Bruna J, Campagnolo M, Alberti P, Bergamo F, Cortinovis D, Cazzaniga M, Santos C, Papadimitriou K, Kalofonos HP: Clinical pattern and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity: a prospective study in 170 patients with colorectal cancer, *Cancer* 2013; 119(2): 438–444.
- 19) Grothey A: Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity, *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5(Suppl 1): S38–S46.
- 20) Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Chroni E, Kalofonos HP: A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage, *Cancer Treat Rev* 2008; 34(4): 368–377.
- 21) Argyriou AA: Updates on Oxaliplatin-Induced Peripheral Neurotoxicity (OXAI PN), *Toxics* 2015; 3(2): 187–197.
- 22) Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A: Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial, *J Clin Oncol* 2009; 27(19): 3109–3116.
- 23) Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, Mineur L, Carola E, Etienne PL, Rivera F, Chirivella I, Perez-Staub N, Louvet C, André T, Tabah-Fisch I, Gramont A: OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study, *J Clin Oncol*

- 2006; 24(3): 394–400.
- 24) Ongerboer de Visser BW, Tiessens G: Polyneuropathy induced by cisplatin, *Prog Exp Tumor Res* 1985; 29: 190–196.
- 25) Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh JD, Boral AL, Esseltine DL, Wen PY, Amato AA, Anderson KC, Miguel JS: Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline, *Br J Haematol* 2009; 144(6): 895–903.
- 26) Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, Rekhman G, Masliak Z, Robak T, Shubina A, Arnulf B, Kropff M, Cavet J, Esseltine DL, Feng H, Girgis S, van de Velde H, Deraedt W, Harousseau JL: Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study, *Lancet Oncol* 2011; 12(5): 431–440.
- 27) ヤンセンファーマ：ベルケイド®添付文書（2019年8月改訂）
- 28) 日本ペインクリニック学会：神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン 改訂第2版：真興交易株式会社医書出版部；2016
- 29) 日本がんサポーターブケア学会：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：金原出版；2017. <http://jascc.jp/wp/wp-content/uploads/2018/12/book02.pdf>
- 30) Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, Kelley MR, Lavino A, Lustberg MB, Paice JA, Schneider BP, Smith EML, Smith ML, Smith TJ, Wagner-Johnston N, Hershman DL: Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update, *J Clin Oncol* 2020; 38(28): 3325–3348.
- 31) Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes HS, Jahn P, Rhun EL, Preusser M, Scotté F, Taphoorn MJB, Jordan K: Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up, *Ann Oncol* 2020; 31(10): 1306–1319.
- 32) Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindqwister N, Gilman PB, Shapiro CL: Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial, *JAMA* 2013; 309: 1359–1367.
- 33) Nihei S, Sato J, Kashiwaba M, Itabashi T, Kudo K, Takahashi K: Efficacy and safety of pregabalin for oxaliplatin- and paclitaxel-induced peripheral neuropathy, *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40(9): 1189–1193.
- 34) Nakashima T, Kiba T, Ogawa Y, Hosokawa A, Shintani H, Okada Y, Taniguchi T, Shigeta M, Kozawa K: A case of paclitaxel-induced peripheral neuropathy successfully treated with pregabalin, *Gan To Kagaku Ryoho* 2012; 39(9): 1443–1445.
- 35) Nakashima T, Kiba T, Ogawa Y, Kimura A, Kido M, Okikawa Y, Ito T, Saito A, Hosokawa A, Shintani H, Okada Y, Taniguchi T, Taniyama K, Kozawa K, Niimi H: A case of neurotoxicity reduced with pregabalin in R-CHOP chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma, *Gan To Kagaku Ryoho* 2012; 39(5): 809–812.
- 36) Salehifar E, Janbabaei G, Hendouei N, Alipour A, Tabrizi N, Avan R: Comparison of the Efficacy and Safety of Pregabalin and Duloxetine in Taxane-Induced Sensory Neuropathy: A Randomized Controlled Trial, *Clin Drug Investig* 2020; 40(3): 249–257.
- 37) Oki E, Emi Y, Kojima H, Higashijima J, Kato T, Miyake Y, Kon M, Ogata Y, Takahashi K, Ishida H, Saeki H, Sakaguchi Y, Yamanaka T, Kono T, Tomita N, Baba H, Shirabe K, Kakeji Y, Maehara Y: 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(4): 767–775.
- 38) Hoshino N, Ganeko R, Hida K, Sakai Y: Goshajinkigan for reducing chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis, *Int J Clin Oncol* 2018; 23(3): 434–442.
- 39) Kuriyama A, Endo K: Goshajinkigan for prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis, *Support Care Cancer* 2018; 26(4): 1051–1059.
- 40) Hanai A, Ishiguro H, Sozu T, Tsuda M, Yano I, Nakagawa T, Imai S, Hamabe Y, Toi M, Arai H, Tsuboyama T: Effects of Cryotherapy on Objective and Subjective Symptoms of Paclitaxel-Induced Neuropathy: Prospective Self-Controlled Trial, *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(2): 141–148.
- 41) Beijers AJM, Bonhof CS, Mols F, Ophorst J, de Vos-Geelen J, Jacobs EMG, van de Poll-Franse LV, Vreugdenhil G: Multicenter randomized controlled

- trial to evaluate the efficacy and tolerability of frozen gloves for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy, *Ann Oncol* 2020; 31(1): 131–136.
- 42) Tsuyuki S, Senda N, Kanng Y, Yamaguchi A, Yoshibayashi H, Kikawa Y, Katakami N, Kato H, Hashimoto T, Okuno T, Yamauchi A, Inamoto T: Evaluation of the effect of compression therapy using surgical gloves on nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II multicenter study by the Kamigata Breast Cancer Study Group, *Breast Cancer Res Treat* 2016; 160(1): 61–67.
- 43) Kanbayashi Y, Sakaguchi K, Ishikawa T, Ouchi Y, Nakatsukasa K, Tabuchi Y, Kanehisa F, Hiramatsu M, Takagi R, Yokota I, Katoh N, Taguchi T: Comparison of the efficacy of cryotherapy and compression therapy for preventing nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A prospective self-controlled trial, *Breast* 2020; 49: 219–224.

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ 阻害剤ブリグチニブ錠 (アルンブリグ[®]錠 30mg・90mg)

長谷川真紀[†]，西出健一，引地由紀子

【開発の経緯】

ブリグチニブ錠(アルンブリグ[®]錠 30 mg、90 mg) (以下、本剤)は、米国 ARIAD Pharmaceuticals, Inc. が未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 阻害剤として創製した、新規経口チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) である。ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌 (NSCLC) の治療は、ALK-TKI により著しく向上したが、一次治療、二次治療後に進行し、脳転移をきたす例も未だ少なくない。こうした背景から、広範な ALK 二次変異体に対する強力な阻害活性を有し、かつ優れた頭蓋内治療効果をもたらす ALK-TKI が必要とされている。

本剤は、海外では2017年4月に米国で「クリゾチニブ治療後に進行又は不耐容となった ALK 融合遺伝子陽性の転移性非小細胞肺癌」の効能又は効果で製造販売承認を取得し、2018年11月には欧州で同様の効能又は効果で承認を取得した。さらに、ALK-TKI 未治療の ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する一次治療の適応追加承認を、2020年4月に欧州で、2020年5月に米国で取得した。

日本国内では2021年1月に、「ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

【製剤の特徴】

1. 本剤は、ALK を阻害するチロシンキナーゼ阻害剤であり、「ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能又は効果で2021

年1月に製造販売承認を取得した。

2. 本剤は、通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90 mg を7日間経口投与し、その後、1日1回180 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
3. 本剤に係る医薬品リスク管理計画書 (risk management plan: RMP) を策定し、間質性肺疾患 (重要な特定されたりスク) および徐脈、肝機能障害、膵炎、視覚障害、胚・胎児毒性、QT 間隔延長、腎肝機能障害患者における安全性 (重要な潜在的リスク) に対しリスク最小化活動を実施しており、医薬品安全性監視活動としては一般使用成績調査として間質性肺疾患を検討予定である。

【薬理作用の特徴】

本剤は ALK 融合蛋白のチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている¹⁾。非臨床において、複数の二次耐性変異型 ALK への阻害活性を示し (*in vitro*)¹⁾、マウスを使った動物実験で腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁾。

X 線結晶構造解析では、本剤がヒト ALK の ATP 結合部位に結合して複数の分子間相互作用を生じることが示されている (図1)²⁾。

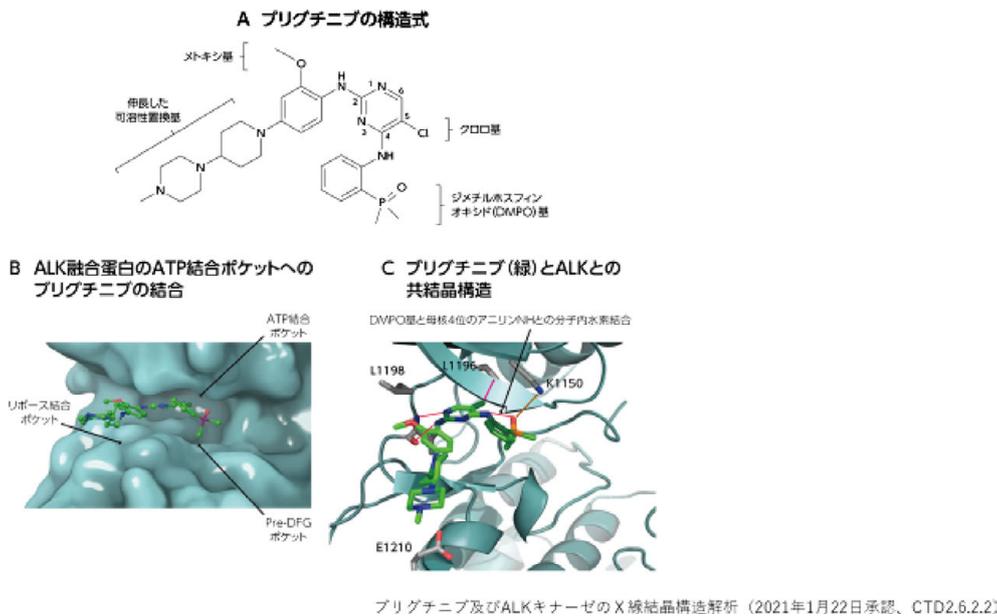
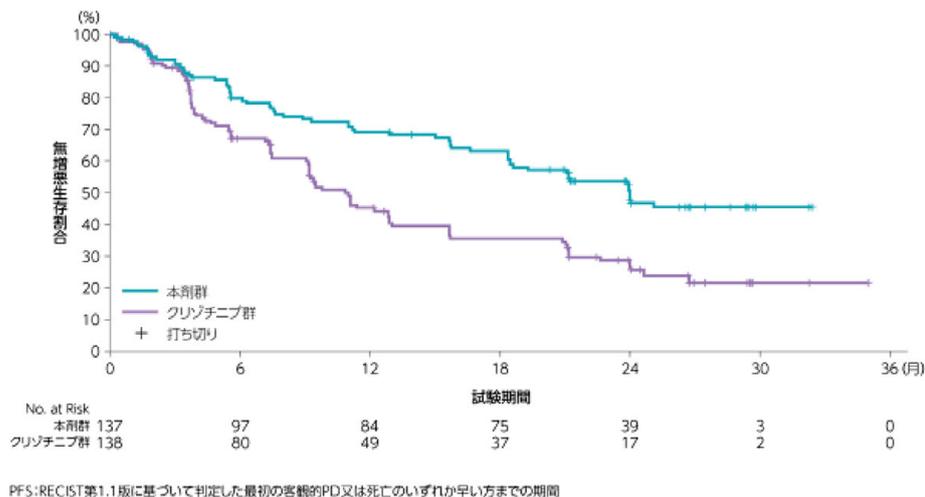


図1 ALK キナーゼドメインと結合するブリグチニブの結晶構造



ブリグチニブの海外第III相試験 (検証試験) (2021年1月22日承認、CTD2.7.3.3、2.7.4.2、承認審査時評価資料)
 Camidge DR, et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK positive non-small cell lung cancer: second interim analysis of the phase III ALTA 1L trial. J Clin Oncol. 2020; 38: 3592-603.

図2 ALTA-1L 試験：主要評価項目；BIRC 判定による PFS (ITT)
 (2回目の中間解析：2019年6月28日データカットオフ)

【臨床上的特徴 (副作用も含む)】

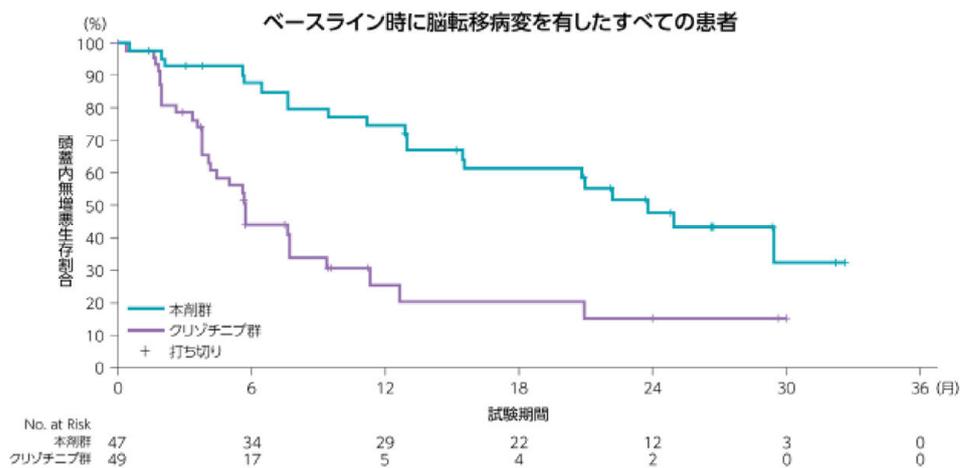
●臨床効果

1. 海外第III相試験 (ALTA-1L 試験) (検証試験)³⁻⁵⁾

ALK-TKIによる治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者275例を対象に、本剤 (1日1回90 mg を7日間経口投与後、1日1回180 mg を経口投与、137例) とクリゾチニブ (1回250 mg を1日2回経口投与、138例) の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化比較試験を実施した。主要評価項目である盲検下独立画像評価委員会 (BIRC) 判定による無増悪生存期間 (PFS) は、1回目の中間解析においてクリゾチニブ群に

対する本剤のハザード比は0.49 (95%CI: 0.33, 0.74、 $p < 0.001$: log-rank 検定) であり、本剤のクリゾチニブに対する優越性が検証された。2回目の中間解析においても、本剤群でクリゾチニブ群と比較して PFS の有意な延長が認められた [ハザード比: 0.49 (95%CI: 0.35, 0.68)、 $p < 0.0001$: log-rank 検定]。PFS 中央値は本剤群24.0ヵ月、クリゾチニブ群11.0ヵ月であった (図2)。

頭蓋内における有効性として、ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有していた患者の BIRC 判定による頭蓋内無増悪生存期間 (iPFS) の、本剤群のクリゾチニブ群に対するハザード比は0.31 (95%CI: 0.17, 0.56、 $p < 0.0001$: log-rank 検定) であり、本剤治療により頭蓋内 PD の69% のリスク低下が認められた (図3)。



iPFS: 改変RECIST第1.1版に基づいて判定した最初の腫瘍内客観的進行又は死亡のいずれか早い方までの期間
 アリグチニブの海外第Ⅲ相試験(検証試験)(2021年1月22日承認、CTD2.7.3.3、2.7.4.2、承認審査時評価資料)
 Camidge DR, et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial. J Clin Oncol. 2020; 38: 3592-603.

図3 ALTA-1L試験: 重要な副次評価項目; BIRC判定によるiPFS (ITT) (サブグループ解析)
 (2回目の中間解析: 2019年6月28日データカットオフ)

表1 副作用発現頻度(国内第Ⅱ相試験、J-ALTA試験、N=72)

副作用の種類別発現頻度(全体の10%以上で発現)(安全性解析対象集団)(追加解析: 2020年1月22日データカットオフ)

副作用	本剤群	
	すべての副作用例数(%)	Grade 3以上の副作用例数(%)
安全性解析対象例数	72	
すべての副作用発現例数(%)	71 (98.6)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	54 (75.0)	14 (19.4)
下痢	29 (40.3)	0 (0.0)
高血圧	27 (37.5)	7 (9.7)
悪心	24 (33.3)	0 (0.0)
リパーゼ増加	23 (31.9)	10 (13.9)
アミラーゼ増加	22 (30.6)	3 (4.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	21 (29.2)	1 (1.4)
口内炎	20 (27.8)	1 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (18.1)	0 (0.0)
発疹	12 (16.7)	1 (1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (13.9)	1 (1.4)
嘔吐	9 (12.5)	1 (1.4)

MedDRA version 22.0

Brigatinib-2001試験: 承認審査時評価資料、CTD 2.7.4.2.

2. 国内第Ⅱ相試験(J-ALTA試験)^{6,7)}

進行期の日本人ALK融合遺伝子陽性NSCLC患者(再燃例患者)72例に、本剤1日1回90mgを7日間経口投与後、1日1回180mgを経口投与した。再燃例対象拡大コホートとして、前治療がアレクチニブ、又はアレクチニブ及びクリゾチニブであった47例(FAS-P)及び前治療のALK-TKIを問わない全患者72例(FAS)を評価対象とした。

主要解析において、主要評価項目である独立画像評価委員会(IRC)判定による確定客観的奏効率(ORR)は、FAS-Pで29.8(95%CI: 16.530, 44.165)%であった。FASでは30.6(95%CI: 20.238, 42.532)%であった。

追加解析において、IRC判定によるPFSの中央値は、FASで7.5(95%CI: 5.5, 18.3)ヵ月であった。IRC

判定による奏効期間(DOR)の中央値は、FASで16.4(95%CI: 5.6, 未達)ヵ月であった。

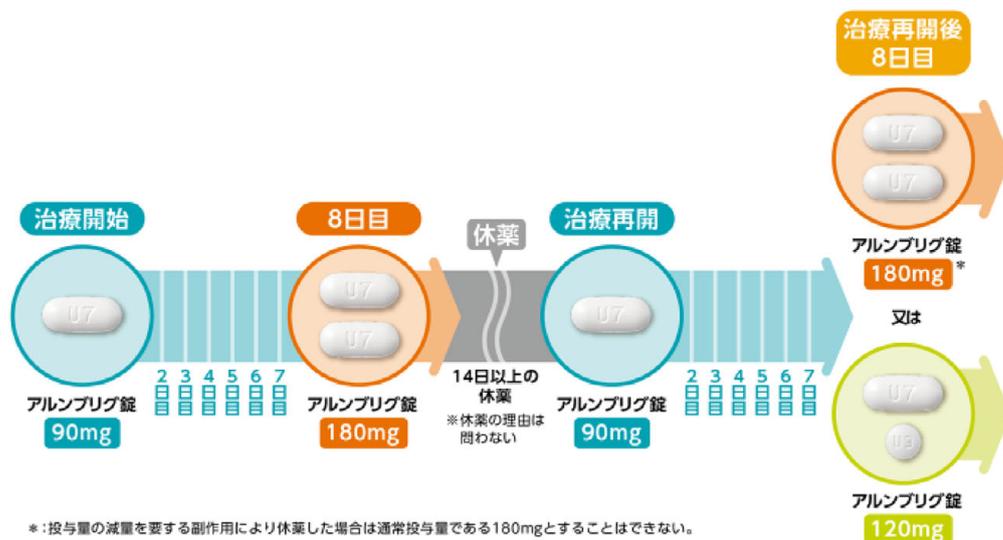
FAS-P: Full Analysis Set-P

FAS: Full Analysis Set

●安全性

1. 臨床試験における副作用

国内第Ⅱ相試験(J-ALTA試験)^{6,7)}における副作用発現頻度(表1)は98.6%(71/72例)であった。主な副作用は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加75.0%(54例)、下痢40.3%(29例)、高血圧37.5%(27例)、悪心33.3%(24例)、リパーゼ増加31.9%(23例)、アミラーゼ増加30.6%(22例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加29.2%(21例)及び口内炎27.8%(20例)であった。これらの



アルンブリグ錠 30mg・90mg 適正使用の手引き (2021年4月作成) p.4

用量レベル

用量レベル	本剤の1日用量(1日1回投与)
レベル2	180mg
レベル1	120mg
レベル0	90mg
レベル-1	60mg
中止	60mgで忍容性が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。

図4 休薬前の用量が1日1回180mgの場合の投与再開の事例

うち Grade 3 以上の発現頻度は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加19.4% (14例)、リパーゼ増加13.9% (10例)、高血圧9.7% (7例) などであった (2020年1月22日データカットオフ)。

なお、日本人でみられた安全性プロファイルは、本剤の過去の海外試験で得られたものと一致しており、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。国内第II相試験では有害事象により休薬又は減量に至った症例はそれぞれ62.5% (45例)、30.6% (22例) みられたが、投与中止に至った症例は6.9% (5例) であり、93.1%の有害事象が休薬・減量及び対症療法により管理可能であった。

2. 特に注意が必要な副作用—間質性肺疾患/肺臓炎

国内第II相試験^{6,7)}において本剤と因果関係ありと判断された有害事象(副作用)として、Grade 1~3の肺臓炎が6.9% (5例) [Grade 3以上は1.4% (1例)]に、Grade 2の間質性肺疾患が1.4% (1例)に認められた。これらの6例中5例が休薬やステロイドにより回復に向かった。初回発現の時期は、1例は投与開始後2週間以内であったが、2週以降も発現が認められている。

本剤の投与開始早期は特に患者の状態に注意し、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行う必要がある。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行う。

【その他】

1. 用法及び用量に関連する注意点

副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

ただし、本剤1日1回90mgを超える投与量の投与時において、14日間以上休薬し再開する場合、本剤の投与量は、休薬の理由を問わず7日間は1日1回90mgとすること。7日間の投与後の投与量は、副作用や患者の状態に応じて1日1回120mg又は180mgとすることができる(図4)。

2. 用法及び用量の設定根拠

ALK融合遺伝子陽性NSCLC患者等を対象に実施した海外第I/II相試験⁸⁾の第I相用量漸増パートでは、1日1回180mg投与(180mg QD)が選択された。しかし、第II相パートで投与初期に急性の肺臓炎が認められたことから、投与開始7日間は1日1回90mg投与(90mg QD)で導入し、その後180mg QDを維持用量(90mg QD→180mg QD)としたところ、投与初期に発現した肺臓炎の発現割合が低下した。海外第II相試験^{9,10)}、海外第III相試験³⁻⁵⁾及び国内第II相試験^{6,7)}において、90mg QD→180mg QDの有効性と安全性を評価した結果、臨床的に意義のある抗腫瘍効果及び安全性が認められた。

以上より、本剤の用法及び用量を「通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」とした。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

QD: quaque die (1日1回)

引用文献

- 1) ブリグチニブのALK阻害活性評価試験(2021年1月22日承認, CTD2.6.2.2)
- 2) ブリグチニブ及びALKキナーゼのX線結晶構造解析(2021年1月22日承認, CTD2.6.2.2)
- 3) ブリグチニブの海外第III相試験(検証試験)(2021年1月22日承認, CTD2.7.3.3, 2.7.4.2, 承認審査時評価資料)
- 4) Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS, Hochmair MJ, Li JY, Chang GC, Lee KH, Gridelli C, Delmonte A, Garcia Campelo R, Kim DW, Bearz A, Griesinger F, Morabito A, Felip E, Califano R, Ghosh S, Spira A, Gettinger SN, Tiseo M, Gupta N, Haney J, Kerstein D, Popat S: Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med* 2018; 379(21): 2027–2039.
- 5) Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, Lee KH, Delmonte A, Garcia Campelo MR, Kim DW, Griesinger F, Felip E, Califano R,

Spira A, Gettinger SN, Tiseo M, Lin HM, Gupta N, Hanley MJ, Ni Q, Zhang P, Popat S: Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naive ALK-positive non-small cell lung cancer: second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial, *J Clin Oncol* 2020; 38(31): 3592–3603.

- 6) ブリグチニブの国内第II相試験(2021年1月22日承認, CTD2.7.3.3, 2.7.4.2, 承認審査時評価資料)
- 7) Nishio M, Yoshida T, Kumagai T, Hida T, Toyozawa R, Shimokawaji T, Goto K, Nakagawa K, Ohe Y, Seto T, Kudou K, Asato T, Zhang P, Yamamoto N: Brigatinib in Japanese patients with ALK-positive NSCLC previously treated with alectinib and other tyrosine kinase inhibitors: outcomes of the phase2 J-ALTA trial, *J Thorac Oncol* 2021; 16(3): 452–463.
- 8) ブリグチニブの海外第I/II相試験(2021年1月22日承認, CTD2.7.2.2, 承認審査時評価資料)
- 9) ブリグチニブの海外第II相試験(2021年1月22日承認, CTD2.7.3.3, 2.7.4.2, 承認審査時評価資料)
- 10) Huber RM, Hansen KH, Paz-Ares Rodríguez L, West HL, Reckamp KL, Leighl NB, Tiseo M, Smit EF, Kim DW, Gettinger SN, Hochmair MJ, Kim SW, Langer CJ, Ahn MJ, Kim ES, Kerstein D, Groen HJM, Camidge DR.: Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC: 2-year follow-up on systemic and intracranial outcomes in the phase 2 ALTA trial, *J Thorac Oncol* 2020; 15(3): 404–415.



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会