抗がん薬に伴う末梢神経障害に対するミロガバリンの有効性評価

石川雄大^{*1}, 高木昭佳¹, 梶浦新也², 真鍋優希子³, 高橋則正¹, 小野敦央¹, 加藤 敦¹
富山大学附属病院薬剤部¹, 臨床腫瘍部², 麻酔科学講座³

Efficacy Evaluation of Mirogabalin for Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy

Yudai Ishikawa^{*1}, Akiyoshi Takaki¹, Shinya Kajiura²,
Yukiko Manabe³, Norimasa Takahashi¹, Atsuo Ono¹ and Atsushi Kato¹
*Department of Pharmacy¹, Department of Clinical Oncology²,
Department of Anesthesiology³, Toyama University Hospital*

〔 Received July 29, 2020
Accepted October 16, 2020 〕

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) reduces patient quality of life, but there is little evidence of pre-existing supportive care drugs. Mirogabalin is a novel drug with indications for peripheral neuropathic pain, and its mechanism of action involves strong and selective binding to the voltage-gated calcium channel $\alpha 2\delta$ subunit. We examined the effects of mirogabalin on CIPN. We followed up 21 patients with CIPN caused by taxanes or platinum-based anticancer drugs who started mirogabalin. A numerical rating scale (NRS) was used for the evaluation, and pharmacists evaluated the mirogabalin dose at its initiation by creatinine clearance in all patients, and no overdoses occurred. Mirogabalin significantly reduced NRS scores from a median of 6 to 2 ($P < 0.001$), and the median number of days of mirogabalin administration until determination of the best effect was 29.5 days. Furthermore, the median NRS significantly decreased by administration of mirogabalin in both the taxanes-based anticancer drug group and the platinum-based anticancer drug group. In the safety investigation, a somnolence grade of 1 or 2 was observed in 4 patients, an edema grade of 1 or 2 in 4 patients, and an edema grade of 3 was observed in 1 patient. There were no serious side effects that required hospitalization. Our study suggests mirogabalin has a palliative effect on CIPN and may be an important supportive care drug for chemotherapy. Simultaneously, it's considered that pharmacists evaluate renal function and contribute to proper use, so that patients can expect the maximum drug efficacy after the introduction of mirogabalin.

Key words — chemotherapy, peripheral neuropathy, mirogabalin, numerical rating scale, supportive care

緒 言

近年、新規抗がん薬の登場や、既存抗がん薬の併用治療の発展に伴い、多種多様な副作用マネジメントの重要性が高まっている。支持療法では、腫瘍崩壊症候群に対するラスブリカーゼ¹⁾や制吐剤としてのオランザピン²⁾、発熱性好中球減少症の発症抑制におけるペグフィルグラスチム³⁾など進歩が見られる。一方、抗がん薬に伴う末梢神経障害 (chemotherapy-induced peripheral neuropathy:

CIPN) では、既存薬剤の効果が乏しく、課題の多い領域である。CIPN の出現は予後と関連しないとはされるが⁴⁾、症状の増悪が治療の中断や社会生活への支障を引き起こしたり、身体面と精神面から患者の生活の質を低下させたりする要因となる⁵⁾。また、CIPN の評価の多くは、患者の主観性に沿ったものであるため、その評価が難しい⁶⁾。CIPN は様々な抗がん薬によって生じるが、その発生機序は病理組織学的に、軸索障害、神経細胞体障害、髄鞘障害に分類される⁷⁾。パクリタキセ

*〒930-0194 富山市杉谷2630

ルなどのタキサン系抗がん薬は、微小管阻害作用によって、四肢遠位部位優位の手袋-靴下型の感覚異常を引き起こす。⁸⁾ 転移性乳がんの治療において、パクリタキセルの毎週投与と3週投与を比較した臨床試験では、毎週投与の方が3週投与より治療成績が良かった一方で、重篤な神経障害の発生率は約2倍であった。⁹⁾ これらの報告から治療効果を最大限、かつ副作用を最小限にするためにCIPNの副作用マネジメントは重要と考えられる。オキサリプラチンなどのプラチナ系抗がん薬は、病変主座が後根神経節の神経細胞体障害のため、慢性的な感覚障害を引き起こし、⁸⁾ 回復が遅く、症状が数カ月から数年続く場合もある。¹⁰⁾

しかし、CIPNの治療法は未だ確立されていない。支持薬として一般的に知られるデュロキセチンでは、米国臨床腫瘍学会専門委員会によるシステマティックレビュー¹¹⁾で、その有効性は中等度の推奨となっている。日本がんサポーターブケア学会より発刊されている「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」¹²⁾では、国内外の検証^{13,14)}から、デュロキセチンは弱い推奨となっている。問題点としては、添付文書（サインバルタ®添付文書、日本イーライリリー株式会社、2020年2月改定第2版）上、使用できる疼痛が線維筋痛症、慢性腰痛症、変形性関節症に伴う場合のみのため、CIPNに関しては保険適応を有していない。また、安全性では、消化器症状が最も多い副作用である。

ミロガバリンの類薬であるプレガバリンでは、CIPNへの有効性を見たランダム化比較試験は存在せず、症例報告があるのみである。¹⁵⁾ 適応としては、添付文書（リリカ®添付文書、ファイザー株式会社、2019年11月改定第1版）上、神経障害性疼痛に使用できるが、安全性ではインタビューフォーム（リリカ®インタビューフォーム、ファイザー株式会社、2020年1月改定第13版）記載の糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛におけるプレガバリンの国内長期投与試験では、副作用として傾眠やめまいが多く報告されている。

漢方薬の牛車腎気丸は、オキサリプラチンCIPNの症状緩和予防に期待されたが、大規模なランダム化比較試験で有効性を示すことができなかった。

た。¹⁶⁾ また、芍薬甘草湯を服用することで、modified FOLFOX6療法におけるCIPNの発現頻度が低下したとの報告¹⁷⁾や、パクリタキセルを含む治療から生じた末梢神経障害が改善したとの報告¹⁸⁾があるが、安全性の面では、内服1日量で甘草（グリチルリチンが主成分）が6.0g入っており、長期服用による偽アルドステロン症の発現が危惧される。¹⁹⁾ これらの支持薬を使用しない場合、一般的には抗がん薬の減量または中止・休薬がCIPNの対処法となる。

ミロガバリンは、末梢性神経障害性疼痛に保険適応を有する新規薬剤である。作用機序は、電位依存性カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに対する強力かつ相対選択的な結合を示す。²⁰⁾ ミロガバリンは糖尿病性末梢神経障害性疼痛²¹⁾と帯状疱疹後神経痛²²⁾を有する患者に対して実施された試験結果に基づき承認を受けたが、CIPNを有する患者にも有効である可能性がある。CIPN領域における効果的支持薬の確立は、患者の生活の質向上に必須であると考えられる。しかし、CIPNに対するミロガバリンの効果や安全性を調べた論文報告はない。今回我々はCIPNに対するミロガバリンの有効性を検討したので報告する。

方 法

1. 対象

ミロガバリンが院内採用となった2019年4月15日～2019年10月31日の間で、富山大学附属病院において、治療レジメンを限定せず、医師がCIPNに対して処方が必要と判断し、ミロガバリンが新規導入され、その当日から薬剤師がnumerical rating scale（NRS）による評価を行えた患者21名を対象とした。

2. 調査方法

CIPNに対し、ミロガバリンが導入された患者を追跡調査した。疼痛の評価はNRSを用いて患者に回答してもらい、ミロガバリンの導入前後で比較した。ミロガバリンの導入後、NRSが低下した場合、最も低下した際のNRSを把握するのに要した日数を、最良効果判定期間とした。なお、本文中におけるクレアチニンクリアランス（creatinine

clearance: CCr) の算出には、Cockcroft-Gault 式を用いた。また、卵巣がんに対してパクリタキセル + カルボプラチン療法を施行されていた患者に関しては、両薬剤が被疑薬であるので、タキサン系抗がん薬群とプラチナ系抗がん薬群のそれぞれに加えて、データ解析を行った。ミロガバリンの副作用については、Common terminology criteria for adverse events version 5.0 (CTCAE ver.5) を用いて評価した。

3. 統計

ミロガバリン導入前後における NRS を関連のある 2 群とし、順序データの有意性をウィルコクソンの符号付順位和検定を用いて検討した。P < 0.05 の場合、統計学的有意差ありとした。なお、

統計解析には、Statcel 4 ((有)オーエムエス出版、東京) を用いた。

4. 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、当院の倫理審査委員会の承認 (臨 28-138) を得て実施した。

結 果

1. 患者背景

本研究の患者背景を表 1 に示す。年齢の中央値は 68 歳で、男性の患者割合が多かった。対象疾患としては、膵臓がんが最も多く、対象レジメン

表 1 ミロガバリン導入時患者背景

調査項目	(n = 21)
年齢中央値 (歳)	68 (47 - 87)
性別 (男性 / 女性)	13 / 8
クレアチニンクリアランス (mL/min)	75.8 (36.3 - 136.3)
対象疾患	
膵臓がん	17
大腸がん	2
卵巣がん	1
胃がん	1
治療レジメン	
Gemcitabine + nab-Paclitaxel	12
modified FOLFIRINOX	5
Dose-dense Paclitaxel + Carboplatin	1
modified FOLFOX6	1
CapeOX	1
FOLFOXIRI	1
神経障害起因薬剤総投与量 (mg/m ²)	
カルボプラチン (n = 1)	531.1
オキサリプラチン (n = 8)	882.3 (509 - 1,324.1)
パクリタキセル (n = 1)	1,580.9
ナブパクリタキセル (n = 12)	1,245.5 (499.1 - 3,450.9)
最良効果判定までのミロガバリン投与日数 (日)	29.5 (7 - 77)
併用薬剤 (重複あり)	
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬	
デュロキセチンカプセル	3
オピオイド鎮痛薬	
フェンタニルクエン酸塩 1 日用テープ	1
モルヒネ塩酸塩錠	1
トラマドール塩酸塩口腔内崩壊錠	1
非ステロイド性消炎鎮痛薬	
セレコキシブ錠	2
漢方薬	
牛車腎気丸エキス顆粒	2
ステロイド	
デキサメタゾン錠	1

数値は中央値 (最小値 - 最大値) で表記した。ステロイドは緩和治療に用いた定期内服投与であり、化学療法における前投薬や制吐薬である場合を除く。最良効果判定までのミロガバリン投与日数は、ミロガバリンが有効であった 18 名から算出した。

としても膀胱臓がんで使用されるゲムシタビン + ナブパクリタキセル療法（GNP 療法）が最多であった。ミロガバリンが導入された時点での神経障害起因の薬剤総投与量中央値は、カルボプラチンが 531.1 mg/m²、オキサリプラチンが 882.3 mg/m²、パクリタキセルが 1,580.9 mg/m²、ナブパクリタキセルが 1,245.5 mg/m² であった。また、ミロガバリンの最良効果判定までの投与日数中央値は、29.5 日であった。ミロガバリン内服期間に患者が併用していた薬剤の種類には、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、オピオイド鎮痛薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬、漢方薬、ステロイドがあった。表 2 に本研究追跡期間中の併用薬の投与量や、その用量変更について詳細を示す。併用薬はすべてミロガバリン処方開始時から使用

されており、追跡期間中の増量はなかった。

ミロガバリン導入時の CCr 中央値は、75.8 mL/min であった。ミロガバリン導入時の患者集団における腎機能と、ミロガバリン投与量を図 1 に示す。CCr が 60 mL/min 以上の患者におけるミロガバリン開始用量は 10 mg/day、CCr が 60 mL/min 未満、30 mL/min 以上の患者におけるミロガバリン開始用量は 5 mg/day と、過量投与なく適正な投与量となっていた。

2. CIPN に対するミロガバリンの有効性

患者 21 名のミロガバリン導入前と導入後（最良効果判定日）における NRS の変化を図 2A に示す。ミロガバリン導入前の CIPN による NRS は、中央値 6 であったが、ミロガバリン導入後の NRS

表 2 症例別ミロガバリンの投与量と NRS の変化

症例 番号	性別	年齢 (歳)	CCr (mL/min)	治療 レジメン	ミロガバリン 投与量 (mg/day)	最良効果 判定期間 (日)	改善 有無	NRS		追跡期間中		
								投与前	投与後	併用薬	併用薬 投与量 (mg/day)	併用薬投与量 変更
1	男	57	89.7	mFOLFOX6	10	14	あり	3	0	フェンタニル クエン酸塩 1 日用テープ	3	継続
2	女	60	80.7	GNP	10	31	あり	4	0	—	—	—
3	男	47	121.4	CapeOX	10	49	あり	6	0	—	—	—
4	男	71	63.9	FOLFOXIRI	10	63	あり	7	0	—	—	—
5	男	68	114.3	GNP	10	15	あり	8	7	セレコキシブ錠	400	継続
6	女	83	64.1	GNP	10	70	あり	8	3	—	—	—
7	男	73	64.3	mFFX	10	—	なし (追跡不能)	10	10	—	—	—
8	女	64	58.8	ddTC	5 → 10	14	あり	2	0	—	—	—
9	男	79	36.3	GNP	5 → 10	28	あり	10	5	デュロキセチン カプセル	20	継続
10	男	87	46.5	GNP	5 → 10	7	あり	5	3	—	—	—
11	女	70	75.8	GNP	5 → 10	14	あり	6	3	—	—	—
12	男	67	77.2	GNP	10 → 20	28	あり	3	1	—	—	—
13	男	58	83.2	GNP	10 → 20	28	あり	5	0	セレコキシブ錠	200	継続
14	男	63	125.7	GNP	10 → 20	43	あり	7	5	—	—	—
15	男	61	105.7	GNP	10 → 20	13	あり	10	8	牛車腎気丸エキス 顆粒、デュロキ セチンカプセル	7.5, 40	継続
16	男	52	117.3	mFFX	10 → 20	—	なし (追跡不能)	3	3	牛車腎気丸エキス 顆粒	7.5	継続
17	女	52	136.3	mFFX	10 → 20	—	なし	7	7	デキサメタゾン錠、 モルヒネ塩酸塩錠	60, 8 → 4	デキサメタゾン錠 のみ追跡開始 32 日目に減量
18	女	72	58.3	mFFX	5 → 10 → 15	42	あり	7	2	デュロキセチン カプセル	20	継続
19	女	76	61.3	GNP	5 → 10 → 15	77	あり	5	1	—	—	—
20	女	71	63.8	GNP	10 → 20 → 30	56	あり	3	0	トラマドール 塩酸塩 口腔内崩壊錠	150 → 100	追跡開始 29 日目に減量
21	男	70	75.0	mFFX	10 → 20 → 30	42	あり	5	0	—	—	—

numerical rating scale: NRS, creatinine clearance: CCr, modified FOLFOX6: mFOLFOX6, Dose-dense Paclitaxel + Carboplatin: ddTC, gemcitabine + nab-Paclitaxel: GNP, modified FOLFIRINOX: mFFX.

図1 腎機能集団別ミロガバリン投与量

各箱ひげ図のラインは下から、最小値、第一四分位数、中央値、第三四分位数、最大値を順に示す。ミロガバリンの初期用量は、 $CCr \geq 60$ で 10 mg/day, $30 \leq CCr < 60$ では 5 mg/day, $CCr < 30$ は 2.5 mg/day である。また、点線はその CCr の減量基準値である。CCr: Creatinine clearance.

図2 ミロガバリン導入前後の NRS 変化

A は全症例, B はタキサン系抗がん薬, C はプラチナ系抗がん薬群の変化をそれぞれ示す。●は症例各々の NRS を示す。■は NRS 中央値を示す。検定はウィルコクソン符号付順位検定。NRS: numerical rating scale.

は、中央値 2 であった。($P < 0.001$)。最良効果が得られた時のミロガバリンの投与量を表 2 に示す。NRS が改善した患者 18 名のうち、6 名の患者が初期用量で最良効果が得られた。その他の内訳としては、有効最低用量（1 段階増量）が 8 名、有効推奨用量（2 段階増量）が 4 名でそれぞれ最良効果が得られた。ミロガバリン投与により追跡

期間内に NRS の改善が得られなかった患者は 3 名いたが、全員がプラチナ系抗がん薬含有レジメンで治療を受けていた。

症例 7 はミロガバリン導入 14 日目に初期投与量で改善が得られず、原疾患による全身状態の悪化で転院となり、追跡不能だった。症例 16 は、ミロガバリン導入 14 日後に有効最低用量に増量

表3 ミロガバリン投与全症例における副作用発現頻度

	≤ Grade 1-2	≥ Grade 3
傾眠	4 (19%)	0 (0%)
四肢浮腫	4 (19%)	1 (5%)

値は人数（%割合）を示す。Grade 評価は、Common terminology criteria for adverse events version 5.0（CTCAE ver.5）に基づく。

したものの、改善が得られず、原疾患による状態悪化のため、追跡ができなかった。症例 17 は、ミロガバリン導入 14 日後に有効最低用量まで増量したものの、改善が得られなかった。この症例に関しては、緩和医療の一環としてモルヒネやデキサメタゾン、ロラゼパムなども同時に併用しており、浮腫や傾眠があったため、ミロガバリンの増量はなかった。

3. 薬剤別 CIPN に対するミロガバリンの有効性

図 2B および C は、ミロガバリン投与による NRS の変化をその導入前後で、患者をタキサン系抗がん薬群とプラチナ系抗がん薬群で分けて解析した結果である。タキサン系抗がん薬群では導入前と導入後の NRS 中央値はそれぞれ 5 および 3 だった ($P < 0.01$)。一方、プラチナ系抗がん薬群では、導入前と導入後の NRS 中央値はそれぞれ 6 および 0 だった ($P < 0.05$)。

4. CIPN に対するミロガバリン投与の安全性

ミロガバリン投与患者 21 名における副作用発現者数および発現率を表 3 に示す。傾眠 Grade 2 以下の発現は 4 名（19%）だった。四肢浮腫 Grade 2 以下の発現は 4 名（19%）、Grade 3 が 1 名（5%）で発現した。四肢浮腫 Grade 3 の患者に関しては、この副作用のため、ミロガバリンが中止となった。

考 察

CIPN はその感覚異常から、時に日常生活に支障をきたし、回復に要する期間も月単位や年単位の時間を要する。患者の生活の質が低下することも稀ではない¹⁰⁾ことから、CIPN に対する有望な支持薬が望まれている。今回、本研究の結果から、ミロガバリンがタキサン系やプラチナ系抗がん薬

による CIPN に対して有効である可能性が示唆された。その臨床的意義としては、支持薬のエビデンスが乏しい CIPN 領域において、極めて重要な知見が得られたことだと考える。表 2 から、対象患者のなかには CIPN に対してミロガバリン以外の支持薬を併用していた患者がいた。しかし、併用薬はミロガバリン処方開始時点から使用されており、追跡期間中に増量されていないため、CIPN に対するミロガバリンの評価への影響は少ないと考える。

図 2 より、ミロガバリンはタキサン系やプラチナ系抗がん薬による CIPN に対する NRS を統計学的有意に改善させた。一方、表 1 の患者背景に記載した通り、本研究では対象レジメンに GNP 療法や modified FOLFIRINOX 療法（mFFX 療法）が多かった。これらのレジメンは、膵臓がんにおける国内ガイドライン²³⁾で、局所進行あるいは転移性病変の 1 次治療として、推奨されているため、CIPN の出現が多く予想される膵臓がん領域においてミロガバリンの効果が期待される。

国内外の CIPN に関するガイドラインで唯一推奨されている薬剤にデュロキセチンがある。Smith らは、オキサリプラチンおよびタキサン系抗がん薬投与終了後に CIPN を認めている患者を対象にして、プラセボ対照の無作為化二重盲検比較試験を行い、デュロキセチンの CIPN に対する効果を検討している。¹³⁾試験開始 5 週後、デュロキセチン群において NRS の改善が 1.06 見られ、プラセボ群の 0.34 に対してその改善度合いは統計学的に有意であった。しかし、層別化解析を実施するとその効果はオキサリプラチンに限定的で、タキサン系抗がん薬では有意差が見られなかった。一方、我々が図 2B および C で薬剤別に調査した結果、プラチナ系およびタキサン系抗がん薬の両群でミロガバリンの CIPN の改善が統計学的有意差をもって見られた。また、図 2B から、タキサン系抗がん薬群では全症例で NRS の改善が見られ、ミロガバリンは特にタキサン系抗がん薬群による CIPN に有効な可能性が示唆される。一方、図 2C でプラチナ系抗がん薬群では無効だった症例が 3 名いた。この理由としては、プラチナ系抗がん薬の CIPN 発生機序が神経細胞体障

害であるので、タキサン系抗がん薬による CIPN と比較して、回復に時間がかかる⁷⁾ためだと考える。Hirayama らは、日本人の CIPN に対するデュロキセチンの効果を、ビタミン B₁₂ 投与群を対照とし、無作為化のオープンラベル試験として検証している。¹⁴⁾ 同試験の CIPN 起因薬剤として、パクリタキセル、オキサリプラチン、ビンクリスチン、ボルテゾミブを visual analogue scale (VAS) を用いて検証している。結果は試験開始 4 週後、VAS でビタミン B₁₂ 群の 0.2 の改善に対し、デュロキセチン群では 2.7 の改善を示し、デュロキセチンの CIPN に対する効果が統計学的に示された。しかし、デュロキセチンは神経障害性疼痛に対しては保険適応に問題がある。一方、本研究で保険適応のあるミロガバリンが CIPN に対して有効性が示唆されたことは重要である。

ミロガバリン添付文書(タリージェ®添付文書, 第一三共株式会社, 2020 年 3 月改定第 4 版)の重要な基本的注意の項や 5%以上の発現頻度で出現する副作用の項に傾眠と浮腫の記載があるため、今回は代表的な副作用である傾眠と浮腫の 2 つに関して調査を行った。本研究では、ミロガバリン投与患者 21 名における副作用の発現率としては、傾眠 Grade 2 以下が 19%, 四肢浮腫 Grade 2 以下が 19%, Grade 3 が 5%だった。ミロガバリンの類薬のプレガバリンも神経障害性疼痛に対して保険適応であるが、その副作用として添付文書(リリカ®添付文書, ファイザー株式会社, 2019 年 11 月改定第 11 版)記載の糖尿病性抹消神経障害に伴う疼痛におけるプレガバリンの国内長期投与試験では、傾眠、めまいや体重増加が 20%以上の発現率であった。さらに同試験では、副作用による内服中止が約 10%生じている。実臨床でもプレガバリンの安全性と副作用のリスク因子を検討した松木らの報告²⁴⁾によれば、プレガバリンの平均投与量は、副作用群で 125 ± 76 mg, 非副作用群でも 149 ± 112 mg であった。プレガバリンの維持量が 300 mg, 最高投与量が 600 mg であることを考えれば、十分に増量できていないことがわかる。これらの報告は直接比較されたものでないため推察ではあるが、ミロガバリンはプレガバリンに比べて臨床安全性が高い可能性がある。

Domon らの報告²⁰⁾では、薬理学的に、電位依存性カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットには、 $\alpha_2\delta$ -1 と $\alpha_2\delta$ -2 の 2 つのサブタイプが存在する。 $\alpha_2\delta$ -1 は鎮痛作用に関与する一方、 $\alpha_2\delta$ -2 は中枢神経抑制作用に関与する。ミロガバリンとプレガバリンは、いずれも $\alpha_2\delta$ サブユニットに対するリガンドであるが、ヒト *in vitro* の研究において、サブタイプによって異なる親和性を示す。ミロガバリンはその解離半減期が、 $\alpha_2\delta$ -1 で 11.1 時間なのに対して、 $\alpha_2\delta$ -2 では 2.4 時間である。一方、プレガバリンは $\alpha_2\delta$ -1, $\alpha_2\delta$ -2 のいずれに対しても 1.4 時間である。さらに、先に記載の添付文書を参考に生物学的半減期(単回投与)を比べると、ミロガバリンが約 3 時間であるのに対し、プレガバリンは約 6 時間であるため、ミロガバリンは、プレガバリンよりも $\alpha_2\delta$ -1 に選択的かつ持続的に結合し、血中から速やかに消失するために、鎮痛効果が持続的に得られ、中枢抑制から生じる傾眠やめまいなどの副作用から回避しやすいと想定できる。

ミロガバリンの効果が得られた理由として、薬剤師による導入時の腎機能評価も有効であったと考える。ミロガバリン導入時に CCr 評価がなされず、過量で開始になった場合、副作用が少ない薬剤であっても、傾眠やふらつきなどの副作用で服用中止になる可能性がある。本研究では、ミロガバリン導入時に全例で薬剤師が CCr を算出し、適正な投与量の確認を行った結果、図 1 にて各腎機能集団で適正量のミロガバリンが投与された。

本研究の限界として、評価対象を薬剤師がミロガバリンの新規導入当日から追跡開始できた患者のみとしている点が挙げられる。また、調査対象のレジメン症例数にも偏りがあるため、今後はより多数の患者および多種類のレジメンでミロガバリンの有効性を各々評価していく必要があると考える。また、NRS の問診時期に関して定期ポイントを定めていないため、最良効果判定日はミロガバリンが効果を発現するに至る日数の目安であると考えられる。

以上より、本研究からミロガバリンは CIPN の緩和効果があると示唆され、CIPN を生じる抗がん薬治療における重要な支持薬の 1 つとなり得ると考える。また、同時に薬剤師がミロガバリンの

使用時における腎機能評価を行うことで、患者が化学療法やミロガバリンの薬効を最大限に享受でき得ると考察する。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Ishikawa K, Ogura M, Hamaguchi M, Hotta T, Ohnishi K, Sakai T, Sakamaki H, Yokoyama H, Harigae H, Morishima Y, Safety and Efficacy of Rasburicase (SR29142) in a Japanese phase II study, *Cancer Sci*, 2009, **100**, 357-362.
- 2) Mizukami N, Yamauchi M, Koike K, Watanabe A, Ichihara K, Masumori N, Yamakage M, Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *J Pain Symptom Manage*, 2014, **47**, 542-550.
- 3) Kosaka Y, Rai Y, Masuda N, Takano T, Saeki T, Nakamura S, Shimazaki R, Ito Y, Tokuda Y, Tamura K, Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy, *Support Care Cancer*, 2015, **23**, 1137-1143.
- 4) Schneider BP, Zhao F, Wang M, Stearns V, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW Jr, Wood WC, Davidson NE, Sparano JA, Neuropathy is not associated with clinical outcomes in patients receiving adjuvant taxane-containing therapy for operable breast cancer, *J Clin Oncol*, 2012, **30**, 3051-3057.
- 5) 山本奈歩, 堀 祐貴, 高廣理佳子, 菅 幸生, 嶋田努, 崔 吉道, アルブミン懸濁型パクリタキセル+ゲムシタビン療法における末梢神経障害リスク因子に関する検討, *医療薬学*, 2019, **45**, 127-134.
- 6) Deloach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL, The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale, *Anesth Analg*, 1998, **86**, 102-106.
- 7) 河野 豊, 永田博司, 末梢神経障害の機序, *日本内科学会雑誌*, 2017, **96**, 1585-1590.
- 8) 荒川和彦, 鳥越一宏, 葛巻直子, 鈴木 勉, 成田年, 抗がん剤による末梢神経障害の特徴とその作用機序, *日本緩和医療薬学雑誌*, 2011, **4**, 1-13.
- 9) Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, Harris L, Muss H, Marcom MP, Gipsen 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**, 1642-1649.
- 10) Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Chroni E, Kalofonos, A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage, *Cancer Treat Rev*, 2008, **34**, 368-377.
- 11) Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Gavin P, Lavino A, Lustberg MB, Paice J, Schneider B, Smith ML, Smith T, Terstriep S, Wagner-Johnston N, Bak K, Loprinzi CL, Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: american society of clinical oncology practice guideline, *J Clin Oncol*, 2014, **32**, 1941-1967.
- 12) 日本がんサポートイブケア学会編, “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, 東京, 2017, pp40-42.
- 13) Lavoie 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.
- 14) Hirayama Y, Ishitani K, Sato Y, Iyama S, Takada K, Murase K, Kuroda H, Nagamachi Y, Konuma Y, Fujimi A, Sagawa T, Ono K, Horiguchi H, Terui T, Koike K, Kusakabe T, Sato T, Takimoto R, Kobune M, Kato J, Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial, *Int J Clin Oncol*, 2015, **20**, 866-871.
- 15) Atreya S, Pregabalin in chemotherapy induced neuropathic pain, *Indian J Palliat Care*, 2016, **22**, 101-103.
- 16) 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**, 765-775.
- 17) 有生明雄, 高木昭佳, 須佐 充, 富山 徹, 高田清和, 穴田栄一郎, 三村泰彦, 足立伊佐雄, mFOLFOX6療法における末梢神経障害に対する芍薬甘草湯の有効性の検討, 日本病院薬剤師会雑誌, 2011, **47**, 539-542.
 - 18) Yamamoto K, Hoshiai H, Noda K, Effects of shakuyakukanzo-to on muscle pain from combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin, *Gynecol Oncol*, 2001, **81**, 333-334.
 - 19) 日高隆雄, がん薬物治療の副作用軽減を目的とした漢方治療7タキサン系薬剤, 薬局, 2011, **62**, 3514-3518.
 - 20) Domon Y, Arakawa N, Inoue T, Matsuda F, Takahashi M, Yamamura N, Kai K, Kitano Y, Binding characteristics and analgesic effects of mirogabalin, a novel ligand for the $\alpha 2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channels, *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, **365**, 573-582.
 - 21) Baba M, Matsui N, Kuroha M, Wasaki Y, Ohwada S, Mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study in Asian patients, *J Diabetes Investig*, 2019, **10**, 1299-1306.
 - 22) Kato J, Matsui N, Kakehi Y, Murayama E, Ohwada S, Sugihara M, Mirogabalin for the management of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study in Asian patients, *Pain*, 2019, **160**, 1175-1185.
 - 23) 日本疼痛学会疼痛診療ガイドライン改訂委員会編, “疼痛診療ガイドライン”, 2019年版, 金原出版, 東京, 2019, pp203-226.
 - 24) 松木悠佳, 石本雅幸, 塩浜恭子, 溝上真樹, 重見研司, プレガバリン内服に伴う副作用発生と危険因子の検討, 日本ペインクリニック学会誌, 2015, **22**, 123-126.