

[原著論文]

がんおよびがん治療による神経障害性疼痛に対する
デュロキセチンの効果発現時期の検討西澤 庸介^{*1} 石村 光^{*1} 岡野 智史^{*1} 尾崎 正和^{*1}
幸田 恭治^{*1} 北原 隆志^{*1}^{*1} 山口大学医学部附属病院薬剤部

(2022年1月19日受理)

【要旨】 国内で化学療法誘発性末梢神経障害治療に汎用されている薬剤の中で、デュロキセチンが神経障害性疼痛に関するガイドライン改訂第2版において唯一推奨されている。抗うつ薬であるデュロキセチンは投与初期に、悪心等の副作用発現によって継続困難となることが知られている。また、デュロキセチンの神経障害性疼痛に対する効果発現時期は検討されていない。山口大学医学部附属病院において、がんおよびがん治療による神経障害性疼痛に対して2016年1月1日～2018年12月31日の間にデュロキセチンが新規で投与開始となった患者を対象に、効果発現時期に関わる後方視的な調査を行った。Receiver Operating Characteristic解析による効果発現日のカットオフ値は投与開始後21日であった。効果発現まで副作用を予防することで、より多くの患者の神経障害性疼痛を緩和できると考える。

キーワード：デュロキセチン、神経障害性疼痛、化学療法誘発性末梢神経障害、がん、receiver operating characteristic

緒 言

近年、日本では高齢化が進み、平均寿命が延びたことにより、結果としてがんの罹患者数は増加し続けている¹⁾。がん患者に見られる痛みは、がんによる直接的な痛み、がん治療による痛み、がんおよびがん治療とは直接関係のない痛みの3種類に大別され、神経障害性疼痛はさまざまな場面で自覚する症状の一つとされている。化学療法誘発性末梢神経障害（以下、CIPN）は、患者の日常生活動作や生活の質を低下させる原因となるばかりでなく、抗がん剤の治療の中止や減量により、患者の予後にも影響を与える可能性がある。CIPNの原因薬剤としては、白金製剤、タキサン系製剤、ビンカルカロイド系製剤等が知られている。国内でCIPNに汎用されている薬剤としては、デュロキセチンのみが、神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版で中等度のエビデンスが示されている²⁻⁵⁾。

一方、がんによる直接的な神経障害性疼痛のある患者に対しては、がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014版において、非オピオイド鎮痛薬およびオピオイド鎮痛薬の投与が強く推奨されている。オピオイドを中心としたWHO方式がん疼痛治療法の神経障害性疼痛への鎮痛効果を評価した観察研究では、侵害受容性疼痛、混合性疼痛、神経障害性疼痛のいずれにおいても、同程度の鎮痛効

果が得られたと報告されている⁶⁾。実際に、オピオイドを中心とした疼痛治療開始により、神経障害性疼痛の改善を経験することがあるが、オピオイドの効果が不十分な場合、抗痙攣薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、NDMA受容体拮抗薬、コルチコステロイド等を併用することでがんによる神経障害性疼痛を緩和する可能性がある⁷⁾。

このようにデュロキセチンは、CIPNの緩和や鎮痛補助薬として効果が期待されるが、一方で投与開始早期に副作用が発現し、投与中止となる症例が散見される。悪心や嘔吐、消化不良等の胃腸障害が代表的な副作用であり⁸⁾、うつ病およびうつ状態における治療が承認された国内第Ⅲ相試験におけるデュロキセチン群では、投与1～3週目（1週目20mg（N=175）、2週目40mg（N=173）、3週目40mg（N=88）または、60mg（N=82））に発現した悪心の回復までに要した日数の中央値は、1週目12日（29例）、2週目3日（9例）、3週目40mg 9日（2例）または、60mg 17日（4例）である⁹⁾。糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対しては、初回1日20mgを1～2週間投与の後、1日40～60mgの投与により1週間目から鎮痛効果が得られるとの報告がある¹⁰⁾。しかし、がんおよびがん治療に関連した神経障害性疼痛に対するデュロキセチンの効果発現時期については、これまでに検討された報告はない。そのため、これまではデュロキセチン投与開始後の観察期間に一定の基準が無く、神経障害性疼痛に対する有効性を評価する期間が不明であった。効果発現時期を明確にすることで、必要となる服用期間の目安を患者に示すこと

が可能となる。同時に、医師へも副作用対策を含めた提案をすることで、効果的な緩和薬物療法の支援になると考える。以上のことから、効果発現時期を明確にすることを目的とした後方視的なカルテ調査を行った。

方 法

1. 対象患者および調査対象期間

山口大学医学部附属病院において、がんおよびがん治療による神経障害性疼痛に対して新規でデュロキセチンが開始された患者を対象とした。調査対象期間は、2016年1月1日から2018年12月31日とし、追跡期間は2019年1月28日までとした。

2. 調査項目

性別、年齢、使用目的、鎮痛薬および鎮痛補助薬併用の有無、がん種、糖尿病の既往、開始のタイミング（入院または外来）、開始用量、有害事象、デュロキセチンの効果とした。効果に関しては、それぞれ使用目的別に調査を行った。なお、使用目的において、CIPN治療でデュロキセチンが開始となった症例に関しては、治療開始直前の抗がん剤の種類、化学療法の回数を調査した。鎮痛薬および鎮痛補助薬併用症例に関しては、併用薬の種類、直近で開始となった併用薬とデュロキセチン開始までの間隔を、外来で開始となった症例に関しては開始後初回受診までの日数について調査した。

3. 評価方法

電子カルテを用いて後方視的に調査を行った。デュロキセチンのCIPNに対する有効性を検討した先行研究³⁾を参考に、観察期間は4週間とした。デュロキセチンの効果判定は、医療従事者から効果があったとの評価がされたものを「改善あり」、不変、または、悪化と評価されたものを「改善なし」とし、詳細不明な報告によりデータの偏りが出ることを防ぐため、神経障害性疼痛に対する評価がなされず中止となった症例は除外した。効果発現時期は、デュロキセチンの投与開始後、医療従事者による評価がなされるまでの日数とした。4週間以降に「改善なし」と評価された場合は、効果を判断した時期を観察期間と同様に28日とした。なお、鎮痛薬および鎮痛補助薬が効果判定に影響を及ぼしている可能性や、糖尿病性末梢神経障害に対する効果判定を反映している可能性も否定できない。そこで、対象として鎮痛薬および鎮痛補助薬を併用している症例に関しては、間隔が4週間未満である、あるいは、糖尿病の既往のある症例を除外して解析を行った。

4. 統計解析

調査結果の解析には解析ソフト JMP[®] Pro 14 (SAS Institute Japan 社) を使用した。効果時発現時期を明らかにするため、「改善あり」、「改善なし」の2群において「改善あり」を陽性として Receiver Operating Character-

istic (以下、ROC) 解析¹¹⁾を行った。さらに、患者背景による群間差を確認するために、Mann-Whitney *U* 検定および Fisher の正確確率検定を用いて解析した。

統計学上の有意水準は、いずれの解析においても5%未満とした。

5. 倫理的配慮

本研究は、山口大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認を得て（承認番号 H2019-189）、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、実施した。

結 果

デュロキセチンが開始された157名のうち、有害事象が発現した患者は38名であり、このうち有害事象のために中止となった患者は36名であった。また、この36名の中で、効果判定が行われていない患者は19名であった。初回投与量が添付文書の開始用量である20mgよりも多い患者は157名中15名で、有害事象が発現した患者は4名であった。20mgで開始された症例における有害事象の割合は23.9%、20mgよりも高用量で開始された症例における有害事象の割合は26.7%であり、統計学的に差はなかった ($p = 0.76$)。

157名中、19名は医療従事者による効果判定の評価をされていなかったため、本研究では除外され、調査対象患者は138名となった。「改善あり」は88名、「改善なし」は50名であった。

調査対象患者138名における患者背景を表1に示す。年齢中央値66歳、男性86名、女性52名、使用目的はCIPNが87名、がん性疼痛が38名、がんに対する術後疼痛が13名であり、CIPNの原因となった抗がん剤としては、白金製剤、タキサン系製剤、ピンカアルカロイド系製剤、ボルテゾミブ、その他に分類した結果、白金製剤が最も多く、次いでタキサン系製剤となった(図1)。そのほかには、少数例としてイリノテカン、エリブリン、フッ化ピリミジン系製剤、抗体製剤を含むレジメンが挙げられた。鎮痛薬または鎮痛補助薬、もしくは両薬剤併用が91名、非併用が47名であった。疼痛、神経障害性疼痛に対して併用されていた薬剤はアセトアミノフェン、NSAIDs (セレコキシブ、ナプロキセン、メロキシカム、ロキソプロフェン)、オピオイド (オキシコドン、コデイン、トラマドール、ヒドロモルフォン、フェンタニル、メサドン、モルヒネ)、カルバマゼピン、クロナゼパム、牛車腎気丸、バルプロ酸、プレガバリン、メコバラミンであり、これらの薬剤開始後、デュロキセチンが開始となるまでに4週間以上間隔があいている患者が49名、3週間以上間隔があいている患者が4名、2週間以上間隔があいている患者が8名、1週間以上間隔があいている患者が5名、1週間以内であった患者が4名、同時に開始された患者が21名

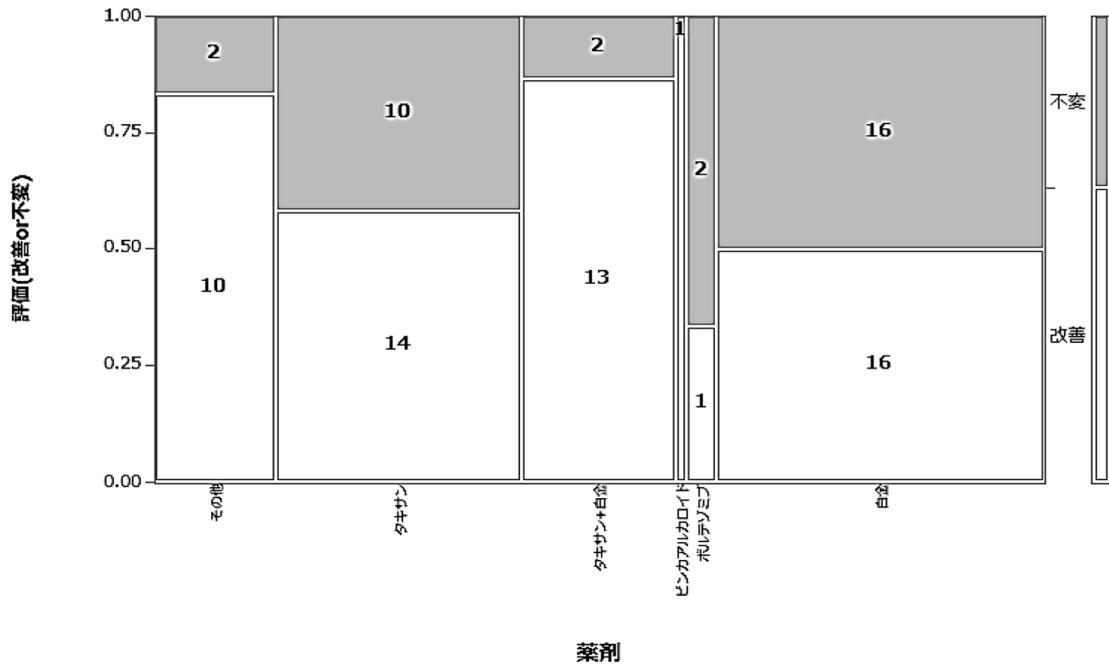


図1 CIPN に対してデュロキシセチンが投与開始となった患者における直近化学療法の内訳
Fisher の正確確率検定, $p=0.0495$, 図中の数値は人数

であった。

入院条件下にて開始が 53 名, 外来通院にて開始が 85 名であった。入院条件下にて開始となった 53 名の内訳は CIPN が 26 名, がん性疼痛が 24 名, がんに対する術後疼痛が 3 名, 外来通院にて開始となった 85 名の内訳は CIPN が 61 名, がん性疼痛が 14 名, がんに対する術後疼痛が 10 名であった。また, 外来通院にて開始となった患者において, 開始後の初回受診日は中央値 14 日後であった (図 2)。

138 名のうち 24 名に糖尿病の既往があり, 患者背景の群間差に関して有意差が示された (表 1)。

調査対象外となった患者を含めた最も発現頻度の高い有害事象は傾眠であり 19 名 (12.1%), 次いで悪心が 13 名 (8.3%), めまい・ふらつきが 4 名 (2.5%), その他が 9 名 (5.7%) であった。その他の内訳として悪寒, 気分不良, 倦怠感, 食欲不振, 頭痛, 尿閉, 発熱, PT 延長, ほてりが, それぞれ 1 名ずつであった。このうち, 2 種類の有害事象を併発した患者は 7 名であり, 3 種類以上の有害事象を併発した患者はいなかった。

改善あり群の中央値は 10.5 日 (四分位範囲: 7.0 日, 15.5 日) (図 3), 改善なし群では, 28 日を超えて投与された患者が半数以上であった (図 4)。ROC 解析による改善あり群と改善なし群のカットオフ値は 21.0 日であった (AUC: 0.84, Sensitivity: 94.3%, Specificity: 68.0%) (図 5)。さらに, 使用目的別に ROC 解析を行った結果, それぞれのカットオフ値は CIPN が 21.0 日 (AUC: 0.82,

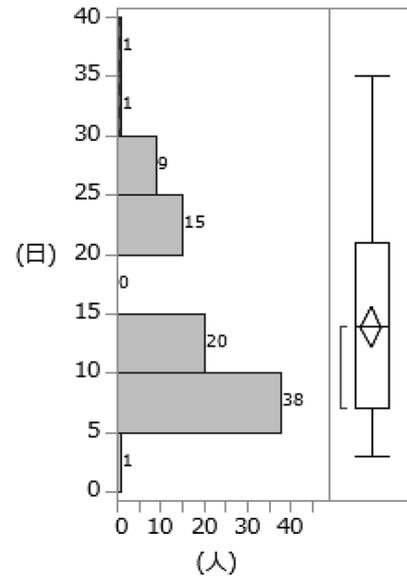


図2 外来患者のデュロキシセチン開始後初回受診までの日数

Sensitivity: 90.9%, Specificity: 71.9%), がん性疼痛が 7.0 日 (AUC: 0.88, Sensitivity: 75.0%, Specificity: 92.9%), がんに対する術後疼痛が 21.0 日 (AUC: 0.94, Sensitivity: 100%, Specificity: 75.0%) であった (図 6-8)。さらに, 鎮痛薬および鎮痛補助薬の併用間隔が 4 週間未満, あるいは, 糖尿病患者を除外した結果, 対象は 80 名となり, カットオフ値は 21.0 日 (AUC: 0.80, Sensitivity: 89.1%, Specificity: 70.6%) であった (図 9)。

表 1 患者背景

| 背景因子 | | 改善 | 不変 | p 値 | |
|---------|--|------------------|------------|--------------|----------------------|
| 性別 | 男 / 女 (人) | 86/52 | 53/35 | 33/17 | 0.58 ^{a)} |
| 年齢 | | 66 (57.75-72.25) | 66 (55-71) | 67.5 (60-75) | 0.09 ^{b)} |
| 開始区分 | 入院 / 外来 (人) | 53/85 | 39/49 | 14/36 | 0.07 ^{a)} |
| | がん化学療法 26/61 がん性疼痛 24/14 術後疼痛 3/10 | | | | |
| 併用鎮痛補助薬 | あり / なし (人) | 91/47 | 58/30 | 33/17 | 1 ^{a)} |
| | がん化学療法 47/10 がん性疼痛 34/4 術後疼痛 10/3 | | | | |
| 使用目的 | がん化学療法 / がん性疼痛 / 術後疼痛 (人) | 87/38/13 | 55/24/9 | 32/14/4 | 0.93 ^{a)} |
| 糖尿病 | あり / なし (人) | 24/114 | 20/68 | 4/46 | 0.035 ^{*a)} |
| がん種 | 大腸がん (37 人) | 14/17 | 5/11 | 9/6 | 0.16 ^{a)} |
| | がん化学療法 一次治療 / 二次治療以上 | | | | |
| | 膵臓がん (16 人) | 10/4 | 7/2 | 3/2 | 0.58 ^{a)} |
| | がん化学療法 一次治療 / 二次治療以上 | | | | |
| | 泌尿器がん (15 人) | 0/5 | 0/5 | 0/0 | — |
| | がん化学療法 一次治療 / 二次治療以上 | | | | |
| | 胃がん (13 人) | 4/8 | 2/3 | 2/5 | 1 ^{a)} |
| | がん化学療法 一次治療 / 二次治療以上 | | | | |
| | 婦人科がん (12 人) | 8/2 | 6/2 | 2/0 | 1 ^{a)} |
| | がん化学療法 一次治療 / 二次治療以上 | | | | |
| | 肺がん (11 人) | 0/1 | 0/1 | 0/0 | — |
| | がん化学療法 一次治療 / 二次治療以上 | | | | |
| | 乳がん (10 人) | 2/4 | 2/4 | 0/0 | — |
| | がん化学療法 一次治療 / 二次治療以上 | | | | |
| | 頭頸部がん (7 人) | 1/0 | 1/0 | 0/0 | — |
| | がん化学療法 一次治療 / 二次治療以上 | | | | |
| | 造血管腫瘍 (6 人) | 3/1 | 2/0 | 1/1 | 1 ^{a)} |
| | がん化学療法 一次治療 / 二次治療以上 | | | | |
| | 食道がん (6 人) | 0/1 | 0/1 | 0/0 | — |
| | がん化学療法 一次治療 / 二次治療以上 | | | | |
| | 骨軟部悪性腫瘍 (3 人) | 1/1 | 0/1 | 1/0 | 1 ^{a)} |
| | がん化学療法 一次治療 / 二次治療以上 | | | | |
| | 原因不明がん (1 人) | 0/0 | 0/0 | 0/0 | — |
| | がん化学療法 一次治療 / 二次治療以上 | | | | |
| | 皮膚がん (1 人) | 0/0 | 0/0 | 0/0 | — |
| | がん化学療法 一次治療 / 二次治療以上 | | | | |

a) Fisher の正確検定, b) Mann-Whitney U 検定, * $p < 0.05$.

考 察

本研究は、がんおよびがん治療に関連した神経障害性疼痛に対するデュロキセチンの効果発現時期を検討したものである。国内第Ⅲ相優越性試験の結果、糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対しては投与 1 週目より、また、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験の結果、線維筋痛症、慢性腰痛症、変形性関節症に伴う疼痛に対しては 2 週間目より効果を発揮することが示唆されている¹²⁾。

疼痛のメカニズムとしては、侵害刺激が加えられると一次ニューロンを介して脊髄後角に伝達し、さらに二次ニューロンが上行することで、中枢にて痛みが認識され

る。脊髄後角に入力された侵害刺激は下行性疼痛抑制系により制御されるが、この下行性疼痛抑制系はセロトニンおよびノルアドレナリンによって賦活されることがわかっている¹³⁾。患者背景、使用目的が異なることから単純に比較することは困難であるが、糖尿病性神経障害に伴う疼痛や、線維筋痛症、慢性腰痛症、変形性関節症に伴う疼痛に対しても、デュロキセチンのセロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込み阻害作用により、セロトニンおよびノルアドレナリンのシナプス間隙濃度を高め、下行性疼痛抑制系を賦活し、鎮痛効果を発揮することが考えられている^{14, 15)}。このことから、がんおよびがん治療による神経障害性疼痛に対しても投与 1～2 週間で効果を発揮するこ

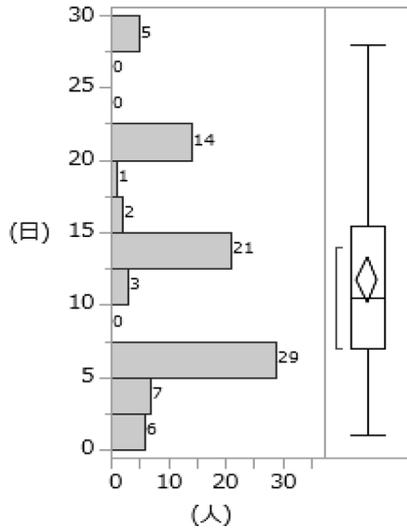


図3 改善あり群の分布範囲

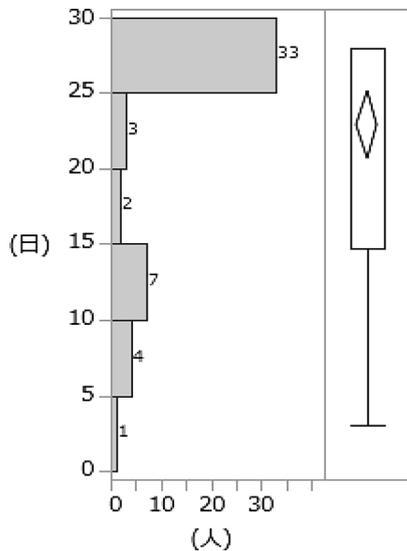
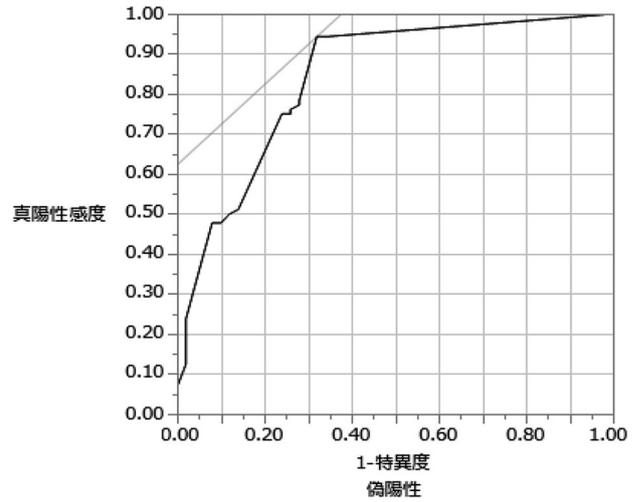


図4 改善なし群の分布範囲

とが期待される。なお、本研究は、電子カルテによる後方視的調査であり、医療従事者による客観的評価である。そのため、numerical rating scale や、visual analogue scale 等の主観的な評価方法を用いた場合と比較すると、どの程度効果があったかを議論することは困難である。「改善あり」と評価された患者であっても満足 of いく症状緩和が得られていない可能性や、十分な効果発現までにはさらに時間がかかる可能性もある。一方で、改善あり群では中央値が10.5日であったことから、非がん患者を対象とした研究¹²⁾と同様の期間で効果を発現することが示された。また、ROC解析によるカットオフ値が21日であったことから、効果判定をするまでには、少なくとも21日間、投与継続を検討する必要がある。

デュロキセチン投与における有害事象に関して、観察項



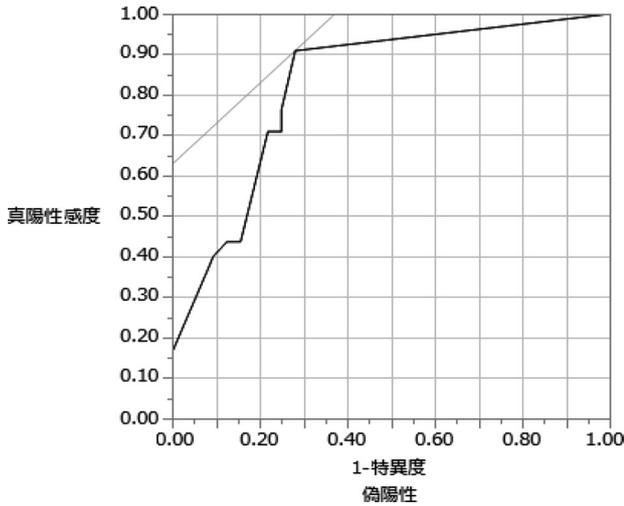
| X | 確率 | 1-特異度 | 感度 | 感度-(1-特異度) | 真陽性 | 真陰性 | 偽陽性 | 偽陰性 |
|----------|--------|--------|--------|------------|-----|-----|-----|-----|
| . | . | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0 | 50 | 0 | 88 |
| 1.00000 | 0.9644 | 0.0000 | 0.0341 | 0.0341 | 3 | 50 | 0 | 85 |
| 2.00000 | 0.9582 | 0.0000 | 0.0682 | 0.0682 | 6 | 50 | 0 | 82 |
| 3.00000 | 0.9510 | 0.0200 | 0.1250 | 0.1050 | 11 | 49 | 1 | 77 |
| 4.00000 | 0.9427 | 0.0200 | 0.1477 | 0.1277 | 13 | 49 | 1 | 75 |
| 5.00000 | 0.9330 | 0.0200 | 0.2159 | 0.1959 | 19 | 49 | 1 | 69 |
| 6.00000 | 0.9218 | 0.0200 | 0.2386 | 0.2186 | 21 | 49 | 1 | 67 |
| 7.00000 | 0.9090 | 0.0800 | 0.4773 | 0.3973 | 42 | 46 | 4 | 46 |
| 8.00000 | 0.8943 | 0.1000 | 0.4773 | 0.3773 | 42 | 45 | 5 | 46 |
| 10.00000 | 0.8585 | 0.1200 | 0.5000 | 0.3800 | 44 | 44 | 6 | 44 |
| 11.00000 | 0.8371 | 0.1400 | 0.5114 | 0.3714 | 45 | 43 | 7 | 43 |
| 14.00000 | 0.7575 | 0.2400 | 0.7500 | 0.5100 | 66 | 38 | 12 | 22 |
| 15.00000 | 0.7256 | 0.2600 | 0.7500 | 0.4900 | 66 | 37 | 13 | 22 |
| 16.00000 | 0.6914 | 0.2600 | 0.7614 | 0.5014 | 67 | 37 | 13 | 21 |
| 17.00000 | 0.6548 | 0.2800 | 0.7727 | 0.4927 | 68 | 36 | 14 | 20 |
| 19.00000 | 0.5764 | 0.2800 | 0.7841 | 0.5041 | 69 | 36 | 14 | 19 |
| 21.00000 | 0.4940 | 0.3200 | 0.9432 | 0.6232 * | 83 | 34 | 16 | 5 |
| 22.00000 | 0.4526 | 0.3400 | 0.9432 | 0.6032 | 83 | 33 | 17 | 5 |
| 28.00000 | 0.2338 | 1.0000 | 1.0000 | 0.0000 | 88 | 0 | 50 | 0 |
| 28.00000 | 0.2338 | 1.0000 | 1.0000 | 0.0000 | 88 | 0 | 50 | 0 |

図5 対象患者全体において改善ありを陽性としたROC曲線

目、患者背景、使用目的、用量は異なるが、非がん患者を対象とした研究^{12, 16)}、がん治療による神経障害性疼痛を対象とした研究¹⁷⁾、CIPNを対象とした研究³⁾において、有害事象の発現率はそれぞれ悪心や便秘等の消化器症状、傾眠の頻度が高いことが報告されている。本研究において、デュロキセチン投与が中止となった患者は138名中17名で、原因は重複を含めると傾眠6例、悪心8例、めまい・ふらつき3例、その他にほてり、気分不良、食欲不振がそれぞれ1例であった。中止となる原因の有害事象は悪心、傾眠の頻度が高く、悪心や傾眠は可能な限り予防することが重要であると考えられる。

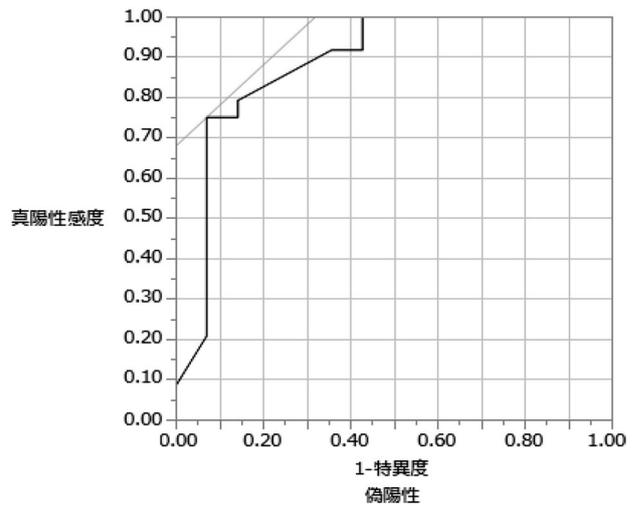
有意差はないが、入院条件下での開始群では外来通院にて開始となった群よりも改善している傾向が見られた。その原因として、起こりうる副作用についての指導、起こった際のマネジメントが可能であったこと、さらに、自宅とは異なり治療に専念できる環境であったことも考えられる。

効果発現時期について使用目的別にがん性疼痛とCIPNを比較すると、がん性疼痛ではカットオフ値が14日短い



| X | 確率 | 1-特異度 | 感度 | 感度-(1-特異度) | 真陽性 | 真陰性 | 偽陽性 | 偽陰性 |
|----------|--------|--------|--------|------------|-----|-----|-----|-----|
| . | . | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0 | 32 | 0 | 55 |
| 1.00000 | 0.9648 | 0.0000 | 0.0545 | 0.0545 | 3 | 32 | 0 | 52 |
| 2.00000 | 0.9590 | 0.0000 | 0.0727 | 0.0727 | 4 | 32 | 0 | 51 |
| 3.00000 | 0.9522 | 0.0000 | 0.1091 | 0.1091 | 6 | 32 | 0 | 49 |
| 5.00000 | 0.9355 | 0.0000 | 0.1636 | 0.1636 | 9 | 32 | 0 | 46 |
| 7.00000 | 0.9134 | 0.0938 | 0.4000 | 0.3063 | 22 | 29 | 3 | 33 |
| 10.00000 | 0.8675 | 0.1250 | 0.4364 | 0.3114 | 24 | 28 | 4 | 31 |
| 11.00000 | 0.8482 | 0.1563 | 0.4364 | 0.2801 | 24 | 27 | 5 | 31 |
| 14.00000 | 0.7761 | 0.2188 | 0.7091 | 0.4903 | 39 | 25 | 7 | 16 |
| 15.00000 | 0.7473 | 0.2500 | 0.7091 | 0.4591 | 39 | 24 | 8 | 16 |
| 16.00000 | 0.7161 | 0.2500 | 0.7273 | 0.4773 | 40 | 24 | 8 | 15 |
| 17.00000 | 0.6827 | 0.2500 | 0.7455 | 0.4955 | 41 | 24 | 8 | 14 |
| 19.00000 | 0.6102 | 0.2500 | 0.7636 | 0.5136 | 42 | 24 | 8 | 13 |
| 21.00000 | 0.5325 | 0.2813 | 0.9091 | 0.6278 * | 50 | 23 | 9 | 5 |
| 28.00000 | 0.2724 | 1.0000 | 1.0000 | 0.0000 | 55 | 0 | 32 | 0 |
| 28.00000 | 0.2724 | 1.0000 | 1.0000 | 0.0000 | 55 | 0 | 32 | 0 |

図6 CIPNにおいて改善ありを陽性としたROC曲線

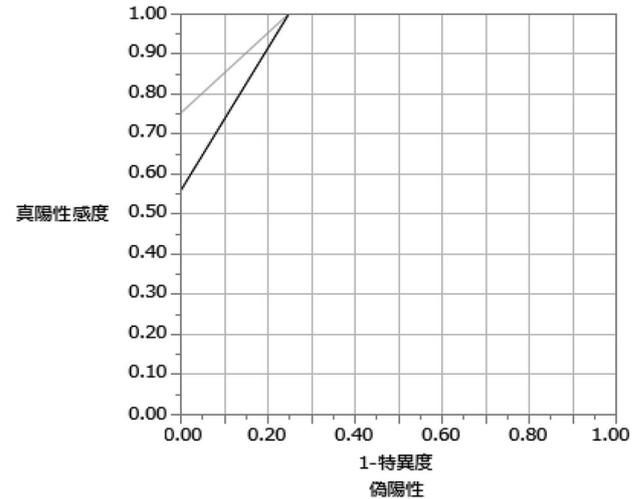


| X | 確率 | 1-特異度 | 感度 | 感度-(1-特異度) | 真陽性 | 真陰性 | 偽陽性 | 偽陰性 |
|----------|--------|--------|--------|------------|-----|-----|-----|-----|
| . | . | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0 | 14 | 0 | 24 |
| 2.00000 | 0.9491 | 0.0000 | 0.0833 | 0.0833 | 2 | 14 | 0 | 22 |
| 3.00000 | 0.9379 | 0.0714 | 0.2083 | 0.1369 | 5 | 13 | 1 | 19 |
| 4.00000 | 0.9245 | 0.0714 | 0.2500 | 0.1786 | 6 | 13 | 1 | 18 |
| 5.00000 | 0.9084 | 0.0714 | 0.3750 | 0.3036 | 9 | 13 | 1 | 15 |
| 6.00000 | 0.8894 | 0.0714 | 0.4583 | 0.3869 | 11 | 13 | 1 | 13 |
| 7.00000 | 0.8669 | 0.0714 | 0.7500 | 0.6786 * | 18 | 13 | 1 | 6 |
| 8.00000 | 0.8407 | 0.1429 | 0.7500 | 0.6071 | 18 | 12 | 2 | 6 |
| 11.00000 | 0.7374 | 0.1429 | 0.7917 | 0.6488 | 19 | 12 | 2 | 5 |
| 14.00000 | 0.5991 | 0.3571 | 0.9167 | 0.5595 | 22 | 9 | 5 | 2 |
| 17.00000 | 0.4429 | 0.4286 | 0.9167 | 0.4881 | 22 | 8 | 6 | 2 |
| 21.00000 | 0.2552 | 0.4286 | 1.0000 | 0.5714 | 24 | 8 | 6 | 0 |
| 22.00000 | 0.2173 | 0.5000 | 1.0000 | 0.5000 | 24 | 7 | 7 | 0 |
| 28.00000 | 0.0729 | 1.0000 | 1.0000 | 0.0000 | 24 | 0 | 14 | 0 |
| 28.00000 | 0.0729 | 1.0000 | 1.0000 | 0.0000 | 24 | 0 | 14 | 0 |

図7 がん性疼痛において改善ありを陽性としたROC曲線

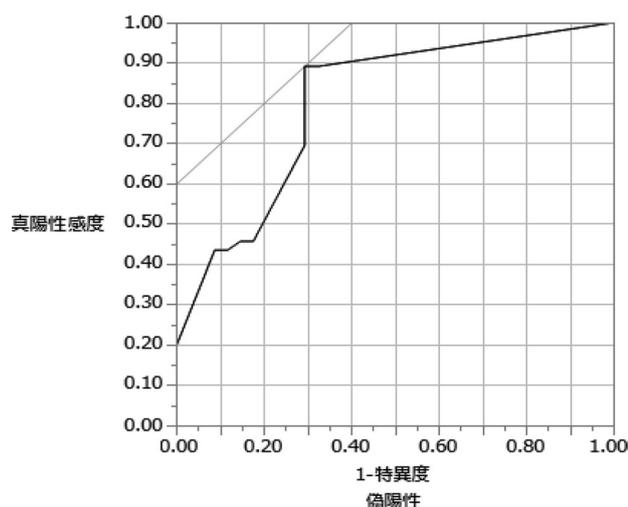
結果となった。ほとんどのがん性疼痛患者で鎮痛薬または他の鎮痛補助薬が併用されており、その補助的効果として、見かけ上早く効果が得られた可能性が考えられる。また、外来通院の場合、適時適切に評価されていたわけではなく、投与開始後の初回評価が次回受診日となる。効果発現時期について症例数も疼痛のメカニズムも異なるため、断言はできないが、CIPNでは外来通院の割合が多かったことも、効果発現時期が遅くなった1つの要因ではないかと考える。外来通院患者において、デュロキセチン開始後の初回受診は中央値14日後であることから、本来の効果発現が遅れて評価された可能性もあると考えられる。本研究は全体を通じて外来通院にて開始となった割合が多いことから、効果発現時期は実際にはさらに短い可能性がある。本研究は後方視的研究であるためこれ以上の言及はできないが、入院患者と外来患者の効果発現時期の差異について明らかにするためには、毎日評価するなど、前方視的研究を行うことが必要であろう。

本研究ではCIPNの原因抗がん剤および、糖尿病の既往により、効果発現において有意な差が示された。CIPNの原因抗がん剤において、その他の抗がん剤が有意差に寄与していることが考えられる。その他の抗がん剤には神経



| X | 確率 | 1-特異度 | 感度 | 感度-(1-特異度) | 真陽性 | 真陰性 | 偽陽性 | 偽陰性 |
|----------|--------|--------|--------|------------|-----|-----|-----|-----|
| . | . | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0 | 4 | 0 | 9 |
| 14.00000 | 1.0000 | 0.0000 | 0.5556 | 0.5556 | 5 | 4 | 0 | 4 |
| 21.00000 | 0.8000 | 0.2500 | 1.0000 | 0.7500 * | 9 | 3 | 1 | 0 |
| 28.00000 | 0.0000 | 1.0000 | 1.0000 | 0.0000 | 9 | 0 | 4 | 0 |
| 28.00000 | 0.0000 | 1.0000 | 1.0000 | 0.0000 | 9 | 0 | 4 | 0 |

図8 がんに対する術後疼痛において改善ありを陽性としたROC曲線



| X | 確率 | 1-特異度 | 感度 | 感度-(1-特異度) | 真陽性 | 真陰性 | 偽陽性 | 偽陰性 |
|----------|--------|--------|--------|------------|-----|-----|-----|-----|
| . | . | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0 | 34 | 0 | 46 |
| 1.00000 | 0.9264 | 0.0000 | 0.0435 | 0.0435 | 2 | 34 | 0 | 44 |
| 2.00000 | 0.9170 | 0.0000 | 0.0652 | 0.0652 | 3 | 34 | 0 | 43 |
| 3.00000 | 0.9066 | 0.0000 | 0.0870 | 0.0870 | 4 | 34 | 0 | 42 |
| 5.00000 | 0.8820 | 0.0000 | 0.1522 | 0.1522 | 7 | 34 | 0 | 39 |
| 6.00000 | 0.8677 | 0.0000 | 0.1957 | 0.1957 | 9 | 34 | 0 | 37 |
| 7.00000 | 0.8520 | 0.0882 | 0.4348 | 0.3465 | 20 | 31 | 3 | 26 |
| 8.00000 | 0.8347 | 0.1176 | 0.4348 | 0.3171 | 20 | 30 | 4 | 26 |
| 10.00000 | 0.7955 | 0.1471 | 0.4565 | 0.3095 | 21 | 29 | 5 | 25 |
| 11.00000 | 0.7734 | 0.1765 | 0.4565 | 0.2801 | 21 | 28 | 6 | 25 |
| 14.00000 | 0.6977 | 0.2941 | 0.6957 | 0.4015 | 32 | 24 | 10 | 14 |
| 21.00000 | 0.4806 | 0.2941 | 0.8913 | 0.5972 * | 41 | 24 | 10 | 5 |
| 22.00000 | 0.4481 | 0.3235 | 0.8913 | 0.5678 | 41 | 23 | 11 | 5 |
| 28.00000 | 0.2706 | 1.0000 | 1.0000 | 0.0000 | 46 | 0 | 34 | 0 |
| 28.00000 | 0.2706 | 1.0000 | 1.0000 | 0.0000 | 46 | 0 | 34 | 0 |

図9 鎮痛薬および鎮痛補助薬の併用間隔が4週間未満、あるいは、糖尿病患者を除外した症例において改善ありを陽性としたROC曲線

障害に対する用量規制因子となる薬剤が含まれていなかったこと、つまり神経障害が起りやすいとされている薬剤は含まれていなかったため、症状緩和が十分に得られた可能性がある。また、二次治療以上の場合、先行治療に原因抗がん剤があり、時間経過とともに改善が得られている可能性もある。糖尿病はCIPNのリスク因子とされているが、糖尿病の既往と効果発現における因果関係の報告は少なく、さらなる検証が必要である。

鎮痛薬および鎮痛補助薬開始後のデュロキセチン併用までの間隔は、半数以上が4週間以上であったが、同時に開始になった症例も存在した。医療従事者からの評価において、これらの薬剤の影響下で効果の判断がなされた可能性や、相加相乗的に効果が発揮された可能性も否定はできない。今回は、患者選択として、併用の鎮痛薬および鎮痛補助薬の開始時期については考慮しておらず、これ以上の明言はできない。しかしながら、鎮痛薬および鎮痛補助薬の併用間隔が4週間未満、あるいは、糖尿病患者を除外した症例におけるROC解析のカットオフ値は21日であり、調査対象とした138名における解析結果と同様であった。このことから、開始後少なくとも21日間は投与と

継続することが必要であると考えられる。

副作用の発現により早期に投与中止とならないために、デュロキセチン投与開始と同時に副作用予防をすることが重要である。デュロキセチンの効果発現時期を明確にすることで、医師へ副作用対策を含めた提案ができると考えられる。これに伴って副作用による投与中止を低減し、効果発現時期まで内服継続が可能となれば、より多くのがんおよびがん治療による神経障害性疼痛を緩和できる可能性がある。

利益相反：報告すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 国立がん研究センター がん登録・統計 (https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html) accessed 2020 June.
- 2) Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. 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.
- 3) Hirayama Y, Ishitani K, Sato Y, et al. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A pilot randomized trial. Int. J. Clin. Oncol. 2015; 20: 866-871.
- 4) Smith EM, Pang H, Ye C, et al. Predictors of duloxetine response in patients with oxaliplatin-induced painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): A secondary analysis of randomised controlled trial — CALGB/alliance 170601. Eur. J. Cancer Care 2017; 26: 10.1111/ecc.12421.
- 5) Otake A, Yoshino K, Ueda Y, et al. Usefulness of duloxetine for paclitaxel-induced peripheral neuropathy treatment in gynecological cancer patients. Anticancer Res. 2015; 35: 359-363.
- 6) Grond S, Radbruch L, Meuser T, et al. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. Pain 1999; 79: 15-20.
- 7) 特定非営利活動法人日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン統括委員会, がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020年版 (<https://www.jspm.ne.jp/guidelines/pain/2020/pdf/pain2020.pdf>) accessed 2022 June.
- 8) Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, et al. The safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: A critical review of the literature. Psychother. Psychosom. 2016; 85: 270-288.
- 9) 樋口輝彦. Duloxetine の特徴—国内第3 相比較試験の再解析結果を中心に—. 臨床精神薬理 2011; 14: 529-542.
- 10) Yasuda H, Hotta N, Nakao K, et al. Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: Results of a randomized controlled trial in Japan. J. Diabetes Invest. 2011; 2: 132-139.
- 11) 市原清志, 佐藤正一. 統計学の基礎. 1版. 2014. 日本教育研究センター. 大阪.
- 12) 日本イーライリリー株式会社. サインバルタ®医薬品インタビューフォーム. 2020.
- 13) 徳岡宏文, 新庄勝浩, 小幡英章. 運動器慢性疼痛における末梢(性)感作と中枢(性)感作. 新薬と臨牀 2018; 67: 1030-1042.
- 14) 高橋正史, 並木千尋, 岡本美智子. 糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対するデュロキセチンの治療. Ther. Res. 2012; 33: 695-702.

- 15) Iyengar S, Webster AA, Hemrick-Luecke SK, et al. Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor in persistent pain models in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 311: 576-584.
- 16) Brunton S, Wang F, Edwards SB, et al. Profile of adverse events with duloxetine treatment: A pooled analysis of placebo-controlled studies. *Drug Saf.* 2010; 33: 393-407.
- 17) Matsuoka H, Iwase S, Miyaji T, et al. Additive duloxetine for cancer-related neuropathic pain nonresponsive or intolerant to opioid-pregabalin therapy: A randomized controlled trial (JORTC-PAL08). *J. Pain Symptom Manage.* 2019; 58: 645-653.

Examination of Onset Time Regarding Effect of Duloxetine for Neuropathic Pain Caused by Cancer and Cancer Treatment

Yosuke NISHIZAWA^{*1}, Hikari ISHIMURA^{*1}, Satoshi OKANO^{*1},
Masakazu OZAKI^{*1}, Kyoji KOUDA^{*1}, and Takashi KITAHARA^{*1}

^{*1} Department of Hospital Pharmacy, Yamaguchi University School of Medicine,
1-1-1, Minamikogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

Abstract: Of the agents generally used for the therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in Japan, duloxetine is only recommended by guidelines for pharmacologic management of neuropathic pain second edition. Duloxetine, an antidepressant, is known to make it difficult to continue treatment due to side effects such as nausea at the initial stage of administration. In addition, the timing of the onset of the effect of duloxetine on neuropathic pain has not been reported. We conducted a retrospective survey regarding the period of onset of pain relief on patients who initiated the administration of duloxetine between January 1, 2016 and December 31, 2018 for neuropathic pain caused by cancer and cancer treatment at the University of Yamaguchi Hospital. The cut-off value by Receiver Operating Characteristic analysis indicates the effect of the administration period was 21-day. In cases where the occurrence of side effects of duloxetine within 21 days, the administration may be discontinued. Preventing side effects until duloxetine is effective could alleviate neuropathic pain in more patients.

Key words: duloxetine, neuropathic pain, chemotherapy-induced peripheral neuropathy, cancer, receiver operating characteristic