

注) この RCT は日本東洋医学会 EBM 委員会がその質を保証したものではありません

2. 癌 (癌の術後、抗癌剤の不特定な副作用)

文献

Oki E, Emi Y, Kojima H, et al. Preventive effect of Goshajinkigan on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy (GENIUS trial) : a placebo-controlled, double-blind, randomized phase III study. *International Journal of Clinical Oncology* 2015; 20: 767-75. CENTRAL ID: CN-01091040, Pubmed ID: 25627820

1. 目的

FOLFOX 療法の末梢神経障害に対する牛車腎気丸の予防効果の評価

2. 研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験 (DB-RCT)

3. セッティング

多施設共同

4. 参加者

術後補助化学療法として mFOLFOX6 療法を受ける大腸癌患者 186 名

5. 介入

Arm 1: ツムラ牛車腎気丸エキス顆粒 7.5 g/日 (分 3・食前) を mFOLFOX 療法の開始日から 12 サイクルのレジメン終了時まで経口投与 93 名

Arm 2: プラセボ (ヤマトロジスティクス社作製) を上記と同期間経口投与 93 名

6. 主なアウトカム評価項目

主要評価項目: 末梢神経障害 (NCI CTCAE ver.3.0 の grade 2 以上) の発症までの時間 (time to neuropathy: TTN)、副次評価項目: オキサリプラチン (L-OHP) 相対用量強度、末梢神経障害による治療中止率。

7. 主な結果

末梢神経障害 (grade 2 以上) の発症率は牛車腎気丸群 (Arm 1) で 50.6% であり、プラセボ群 (Arm 2) の 31.2% に比し高かった。TTN 曲線からも牛車腎気丸群の方が有意に短かった ($P=0.007$, $HR=1.908$ [1.181-3.083])。牛車腎気丸は grade 1 の末梢神経障害についても発症予防効果を示さなかった。神経毒性以外の有害事象に両群間に差は認められなかった。副次評価項目である L-OHP 相対用量強度は牛車腎気丸群 83.41%、プラセボ群 78.99% と、牛車腎気丸群で有意に高かった。治療中止率についての記載なし。

8. 結論

牛車腎気丸は FOLFOX 療法の末梢神経障害に対する予防効果を示さない。

9. 漢方的考察

なし

10. 論文中の安全性評価

血液毒性・非血液毒性とも両群間に有意差は認められなかった。

11. Abstractor のコメント

大腸癌患者における FOLFOX 療法の末梢神経障害に対する牛車腎気丸の予防効果を初めてプラセボ対照二重盲検第 3 相試験で検証しようとした重要な研究である。しかし、目標症例数の 310 名のうち 142 名の段階での中間解析の結果、牛車腎気丸群でむしろ末梢神経障害が多いことから、独立データモニタリング委員会から中止勧告が出て、本試験は登録数 186 名の段階で中止された。相対用量強度では牛車腎気丸群の方が高かったことから、牛車腎気丸は急性の軽度の末梢神経障害に有効で、そのためにより多くの量の L-OHP が投与され、慢性・蓄積性の末梢神経障害が多くなった、と著者らは考察しているが、それくらいしか今回の結果の原因は考えられない。5 年後に全生存期間や無再発生存期間を調査する予定と記載されており、牛車腎気丸群で予後が改善されていれば、今回の RCT を実施した意義があろう。また牛車腎気丸は投与後約 60 分で神経保護作用を有する成分が最高血中濃度に達するので、牛車腎気丸の投与時間 (タイミング) が慢性末梢神経障害の予防と L-OHP の用量強度に関連するかも知れないという著者らの考察の意味するところがややわかりにくい。

12. Abstractor and date

元雄 良治 2018.10.1