

ミトキサントロンの多発性硬化症に対する開発について

ミトキサントロンに対する下記の要望（要望者：患者団体、個人）については、第6回検討会議で医療上の必要性高いと判断され、平成22年12月13日に開発要請を行ったところである。今般、本要望の開発について、要望者（個人）より見解が提出されたため、さらに、もう一方の要望者（患者団体）に見解を求めたところ、下記のとおり見解が提出された。

1. 要望の概要

要望番号	成分名	販売名	要望内容
297	ミトキサントロン塩酸塩	ノバントロン注	多発性硬化症

2. 要望者（個人）からの見解

（1）一昨年、要望を出させていただいた際の本品目の必要性についての考え方

ミトキサントロンは、本邦ではアントラキノン系抗癌剤として1987年に承認され、現在まで急性白血病、悪性リンパ腫、乳癌等に対して使用されてきました。

本剤は強力な免疫抑制作用があることから、欧米でMSを対象にした複数のランダム化試験¹⁻³⁾が実施され、活動性の高い再発寛解型及び二次性進行型の多発性硬化症患者において再発率の減少、障害度の進行抑制が認められたことから、米国（2000年）、独国（2002年）及び仏国（2003年）等で、多発性硬化症の治療薬として承認されております。しかし、本剤には心不全や急性白血病といった重篤な副作用のリスクがあるため、他の治療法では難治性の再発を繰り返す活動性の高い再発寛解型や二次性進行型多発性硬化症患者に限定した治療に用いられております。

一方、本邦では2009年夏の時点で、多発性硬化症に対して適応を有する薬剤はインターフェロンβ製剤（2種類）のみであったことから、インターフェロンβ製剤が無効又は投与ができない患者に対して、倫理委員会の承認のもとでミトキサントロンを適応外で使用してきました。こうした使用は医療費負担の問題、万一の副作用被害が生じた場合の補償の問題があるため、実際の使用は非常に限られたものでした。このよう

な状況から、2009年の「医療上の必要性の高い未承認薬の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集」に対して、本剤の公知申請による迅速な適応拡大の承認を要望いたしました。

(2) 2009年夏以降の状況の変化

A. ミトキサントロンのリスク情報の増加について：

ミトキサントロンは元来抗癌剤であり、骨髄抑制、肝障害、消化管障害などの副作用が高頻度で発現し、累積投与量と相関して、心機能障害（うっ血性心不全等）を起こすリスクが高まることも知られております。海外で多くのMS患者の治療症例が蓄積されるに従い、投与に関連した白血病の発現頻度が増加するとの報告が散見されるようになってきました。このため、アメリカ神経学会が本剤の治療関連性急性白血病及び心機能障害のリスクについて過去の臨床試験の被験者や文献又は学会で報告された症例について詳細に検討し、その調査結果を2010年5月に報告しました⁴⁾。この報告によると、ミトキサントロンの投与により心機能（LVEF）の低下が12%、うっ血性心不全が0.4%、治療関連性急性白血病が0.8%の患者で認められており、このリスクは従来知られていた頻度より高く、本剤の投与に際しては、患者ごとにリスクとベネフィットを考慮する必要があるとあらためて勧告しております。MSでは平均8～10年の寿命短縮が知られていますが、必ずしも直ちに生命予後に関わる疾患ではないため、ミトキサントロンの投与に際しては、これらの致死的な副作用のリスクについて十分に考慮し、対象となる患者の選定は慎重に行わなくてはなりません。しばらくはこのリスクについて海外の動向を注視する必要が生じてきたと考えます。

ただ、本剤を最も多数例で使用しているフランスグループの中心的人物 Edan 博士によると、こうした症例報告の集積という後方視的（retrospective）調査による解析は、報告者バイアスが強く影響を及ぼし、実際よりリスクが高く報告されていると批判しています。彼らの前方視的（prospective）長期追跡研究では白血病リスクは802人に2人であると報告しています（Edan, personal communication）。国外、国内を問わず、多くの医師は十分な批判的検討無しで、リスク頻度の高い報告に単純に反応し、敬遠する傾向があるのも事実です。

本邦のMS治療ガイドライン2010⁵⁾では、「使用する場合は、十分な検討と準備、患者への説明が必要であり安易に行うべきではない。」と記載されております。このような状況の中、上記のリスクと適応外使用での経済、補償問題を危惧して、ミトキサントロンを用いない医師が多

いと考えられます。

B. 選択可能なMS治療薬の増加によるミトキサントロン使用例の減少：

近年、本邦の多発性硬化症の治療環境も大きく変わりつつあります。

経口フィンゴリモドが欧米各国で承認され、本邦でも本年9月に使用承認がおり、12月から一般使用が始まろうとしています。インターフェロンをしのぐ有効性が有り、インターフェロンで再発が多かった症例でも再発が減少することが多いことが観察されていることから、ミトキサントロンの必要性が減少すると考えられます。

一方、ナタリズマブ（タイサブリ、BG00002）、コパキソン、ON0-4641の治験が進行中です。

また、海外では治療効果の高い新薬の治験が多数進行し、2012年以後に一般使用開始が見込まれるものが増えつつあります。非常に安全性が高くインターフェロンをしのぐ有効性が示された経口フマール酸（BG00012）、および長期使用可能な薬剤ではこれまでで最も高い有効性が示されている抗CD52モノクローナル抗体アレムツーズマブ（レムトラダ：マブキャンパス）のほか、有望な新薬として、ダクリズマブ、オクレリズマブ（完全人化抗CD20抗体、リツキシマブ後継）、経口ラクイニモド、テリフルノマイド、BAF312などがあります。これらの一部ではすでに国内試験の開始の検討が始まっています。本邦においても、次々と新薬が登場することにより、治療の選択肢が増し、患者に適する治療法を選ぶテーラーメイド医療へと進むことが期待されます。

ミトキサントロンを使用する可能性が高い施設の多くが、こうした治験に参加している、あるいは参加しようとしていることも、ミトキサントロン使用が増えない理由となっていると推定されます。

（3）現時点での医療上の必要性和治験を進めるべきかどうかについて

本邦のMS患者数は14,000人程度と少ない中、上述のごとく新薬の臨床試験が実施され、今後も計画されつつあります。臨床試験に参加できる医療機関、担当しうる医師と医師が治験にかけることができる時間は限られています。多くの試験を平行して実施することで、各試験の症例確保が困難となり、有用な新薬の開発に支障が生じることも想定されます。さらに、新薬が承認されても、多くの患者の長期治療成績（有効性や安全性評価）の収集が必要になると考えられます。

一方、ミトキサントロンの対象となる患者は、新薬を含めた他の薬剤

による治療が無効であった難治性患者の一部に限られ、臨床試験の実施は極めて困難であると考えます。試験を終了して承認にいたる数年後には、治療アルゴリズムの変化により、ミトキサントロンを必要とする集団が試験の対象とは異なり、臨床試験成績が臨床上有用なエビデンスとして活用できなくなる可能性も危惧されます。即ち、近い将来、ミトキサントロンの臨床的位置付けが変化する可能性が高いことから、ミトキサントロンの開発には、国内のMS治療の動向をもうしばらく注視する必要が生じてきたと考えます。

ある会議で、ミトキサントロンの使用経験と試験実施への参加の意思につき聞く機会がありましたが、積極的意見が全く出ませんでした。

(1)、(2)と(3)冒頭に記載しました状況が、その背景にあると考えられます。

以上

参考文献

- 1) Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol*. 1997;244(3):153-9.
- 2) Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(2):112-8.
- 3) Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002;360(9350):2018-25.
- 4) James J. Marriott, Janis M. Miyasaki, Gary Gronseth and Paul W. O'Connor. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74:1463-1470.
- 5) Le Page E, Leray E, Edan G; French Mitoxantrone Safety Group. Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of

802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler.* 2011;17:867-75.

- 6) 日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会. 多発性硬化症治療ガイドライン 2010. 2010

3. 要望者（患者団体）からの見解

1. 現在の日本での治験方式では、限られた治験関連人材や資源をより有望な新薬の導入のために集中して活用せざるを得ない現状となっており、今後さらに有効性や安全性の高い新薬の治験が検討されています。このような状況下で一日一日が命やQOLに関わる患者の立場としては、優先順位を決めて治験をせざるを得ないと考えます。したがって、現時点で必要性が「相対的に低下」したミトキサントロンの開発は、中止との選択肢もありうると考えます。
2. しかし、「相対的に低下」したとしてもミトキサントロンの開発で救われる患者が少数であったとしてもいることは確かであり、私たちの「欧米各国で既に使われている薬は、一日も早く日本でも使用できるようにして欲しい」との切実な願いからみた場合、現在の日本での治験方式では、あまりにも開発に時間と経費がかかり過ぎており、どうして現状を変える必要があります。
3. そこで、現在の治験方式を、下記の通りに改善を図ることを要望します。
 - (1) 欧米各国で既に使用されている薬は、有効性と副作用が既に確認されている薬として、現在の治験を半年間程度の特別の治験方法に改めること。
 - (2) 市場に出た後の副作用の把握やデータ蓄積などを行うため、一定の期間新薬の使用ができる医療機関を限定し、患者へのインホームドコンセント、副作用に関する適切な情報提供ができるよう対応をはかることを要望します。
 - (3) また、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での新薬開発に関する要望集約にあたっては、関係学界からだけでなく患者団体からも要望を提出できるような方策や書式の簡素化をお願い致します。

4. 対応（案）について

現在、あすか製薬株式会社において、治験の実施可能性等について検討中であり、治験には着手されていない。検討会議における医療上の必要性の評価以降に、新たにフィンゴモリドが承認された状況などを踏まえて、本要望については、医療上の必要性は高いとは言えないと判断してはどうか。