

CQ 6-1

ミトキサントロンは再発予防に有効か

推奨

ミトキサントロン(mitoxantrone；MITX)は複数のランダム化比較試験(randomized controlled trial；RCT)で再発寛解型多発性硬化症(relapsing-remitting multiple sclerosis；RRMS)において再発率の減少、Kurtzke 総合障害度スケール(Expanded Disability Status Scale of Kurtzke；EDSS)の進行抑制が認められており、二次性進行型多発性硬化症(secondary progressive multiple sclerosis；SPMS)でも効果が期待できる根拠がある。IFN β non-responder 患者が適応となるが、日本人での科学的根拠はない。心機能低下や白血病のリスクなど重篤な副作用があるので、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。心機能低下は総投与量の目安がわかっているが、白血病のリスクはよくわかっておらず、今後の報告に留意するべきである。わが国では急性白血病(慢性骨髄性白血病の急性転化を含む)、悪性リンパ腫、乳癌、肝細胞癌での使用が医療保険で認められているが、多発性硬化症(multiple sclerosis；MS)では認められていないので、各医療機関の倫理委員会を通す必要がある(グレードB)。

背景・目的

MITXは1978年に抗癌薬として合成された分子量517Daの薬剤で、乳癌や前立腺癌進行例、リンパ腫、白血病などに効果がある。強力な免疫抑制作用もある。細胞傷害性T細胞機能はほぼ失活させる。ヘルパーT細胞機能は抑制する一方、抑制性T細胞機能は亢進させる。B細胞機能を低下させて抗体産生を減少させる。マクロファージによるミエリン貪食も抑制する。B細胞や単球のアポトーシスや壊死も誘導する。これらは用量依存性といわれる。実験的自己免疫性脳脊髄炎(experimental autoimmune encephalomyelitis；EAE)抑制作用も認められ、2000年に米国食品医薬品局(United States Food and Drug Administration；FDA)は増悪する再発寛解型MS、SPMS、一次性進行型多発性硬化症(primary progressive multiple sclerosis；PPMS)に対して有効であることを認めた。血中半減期は25～215時間の間とされ、腎と肝から排泄される。肝機能障害患者では減量する必要があるが、腎機能障害では減量は不要とされる。MITXは傷害されていない血液脳関門を通過できない。

解説・エビデンス

Millefiorini ら¹⁾, Edan ら²⁾, Hartung ら³⁾の RCT から 60~80% 程度で再発や進行の抑制が期待でき、難治性の再発寛解型 MS や SPMS への投与が考慮される(エビデンスレベル Ib)。

多数例を対象とした MITX の治療効果は、まず進行例を対象に検討された⁴⁾。8 mg/m² で投与を開始し、3 週間ごとに静注した。白血球数や好中球数、血小板数により 2 mg/m² 増減し、1 回量 10 mg/m² を超えなかった。EDSS は 12 か月 (5.97±0.32) までは投与時 (5.89±0.32) と変化はなかったが、18 か月後には進行した (6.36±0.36)。増悪した患者の割合を既報のプラセボ群と比較すると、差異はなく、MITX 投与群で増悪した患者の割合は低下しているとはいえなかった。出現した副作用は重篤なものはない。

1997 年に最初の RCT が報告された¹⁾。再発寛解型 MS を対象に、毎月 1 年間 MITX 8 mg/m² が投与された 27 例を対象とし、2 年間の治療効果を 24 例のプラセボ群と検討した。EDSS が 1 点以上進行した患者の割合は 1 年目では有意差はなかったが (p=0.08)、2 年目では MITX 群が有意に少なかった (p=0.01)。しかし、1 年目、2 年目とも両群間に平均 EDSS 変化は有意差がなかった。年間再発率は MITX 群で 1 年目 (p=0.001)、2 年目 (p=0.005) とも有意に減少した。

次いで、活動性の高い患者を対象に、毎月 MITX 20 mg とメチルプレドニゾロン (methylprednisolone; MP) 1 g 併用群 (21 例) とステロイド単独群 (21 例) とに分け、ランダムに割り付けし、6 か月間治療が行われた²⁾。造影病変のない患者の割合は、エントリー時、MP+MITX 群で 10% (MP 群で 4.8%) であったが、2 か月目から増加して、6 か月目には 90.5% (MP 群では 31.3%, p<0.001) に達した。観察期間中の新しい造影病変は月当たり 4.6~9.1 であった。治療期間中、MP 群では 2.9~13.2 で、MP+MITX 群では 0.1~2.6 と低く、この違いは治療 6 か月間の全期間で認められた。2 か月の観察期間中の再発回数は、MP 群で 12 回、MP+MITX 群で 9 回で、治療中の 6 か月間にはそれぞれ 31 回、7 回と有意に低下した (p<0.01)。再発が認められなかった患者数は前者で 7 例、後者で 14 例と有意であった (p<0.05)。重篤な副作用はなく、このためにこの治験から途中で脱落した患者はいなかった。

1993 年 6 月~1997 年 7 月までにベルギー、ドイツ、ハンガリー、ポーランドの 17 施設で参加して、SPMS を対象に二重盲検 RCT が行われた³⁾。点滴の中に methylene blue を入れたプラセボ群、MITX 5 mg/m² 群、12 mg/m² 群の 3 群とし、3 か月ごとに 24 か月間投与した。194 例のうち、188 例が 24 か月間の試験期間を終了した。解析対象例は、プラセボ 47 例、MITX 高用量群 48 例、低用量群 54 例であった。

高用量群は認容性があり、疾患の進行や再発抑制に有意な効果が認められた。低用量群では有意差に乏しく、プラセボと高用量群の中間的な結果であった。24 か月後に EDSS が少なくとも 1.0 以上増悪した患者は、プラセボ群では 16 例だったが、高用量群では 5 例しかいなかった (p=0.013)。この差は 3 か月後から認められた (p=0.036)。年間再発率 (p<0.0001)、再発のない患者の割合 (p=0.021)、治験以外の理由で入院した患者の割合 (p=0.002) で、プラセボ群に比して MITX 高用量群で有意に成績が良かった。脳 MRI は 110

例で施行され、プラセボ群に比して MITX 高用量群では、24 か月後の造影病変数 ($p=0.02$)、T2 高信号病変数の増加 ($p=0.03$) で有意な抑制効果が認められた。

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) : 153-159.
- 2) Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis : a randomized multicenter study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 ; 62(2) : 112-118.
- 3) Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis : a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicenter trial. *Lancet*. 2002 ; 360(9350) : 2018-2025.
- 4) Noseworthy JH, Hopkins MB, Vandervoort MK, et al. An open-trial evaluation of mitoxantrone in the treatment of progressive MS. *Neurology*. 1993 ; 43(7) : 1401-1406.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND “Mitoxantrone” [Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline [ptyp] OR Randomized Controlled Trial [ptyp] OR Review [ptyp] OR Clinical Trial, Phase I [ptyp] OR Clinical Trial, Phase II [ptyp] OR Clinical Trial, Phase III [ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV [ptyp] OR Comparative Study [ptyp] OR Controlled Clinical Trial [ptyp] OR Evaluation Studies [ptyp] OR Guideline [ptyp] OR Multicenter Study [ptyp] OR Validation Studies [ptyp] OR systematic [sb]) AND 1983/01 : 2008/09 [mhda] Limits : Humans, English, Japanese = 119 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND (ミトキサントロン or Mitoxantrone) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) = 33 件

CQ 6-2

ミトキサントロンはどのような場合に使用するか

推奨

心不全や急性白血病といった重篤な副作用の出現と効果の切れのバランスを考えると、ミトキサントロン(mitoxantrone ; MITX)の適応は制限される。一般に、再発を有する活動性の高い、ほかの治療法では難治性の再発寛解型多発性硬化症(relapsing-remitting multiple sclerosis ; RRMS)や二次性進行型多発性硬化症(secondary progressive multiple sclerosis ; SPMS)が対象となりえる(グレードB)。

背景・目的

再発寛解型 MS や SPMS ではランダム化比較試験(randomized controlled trial ; RCT)の報告が参考となる¹⁻³⁾。失明や長期臥床の危険が迫っている視神経脊髄炎(neuromyelitis optica ; NMO)患者では、治療の選択肢が乏しく、考慮されるかもしれないが、国内外ともエビデンスはない⁴⁾。心不全は総投与量の抑制で予防できても、急性白血病の頻度や誘発因子が十分明らかになっていないので、これらの点を投与する側も十分に理解する必要があるし、患者にも十分に説明しなければならない。多発性硬化症では適応が認められていないので、各医療機関の倫理委員会を通す必要がある。

解説・エビデンス

「CQ 6-1：ミトキサントロンは再発予防に有効か」の項目を参照されたい(78 頁)。

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) : 153-159.
- 2) Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis : a randomized multicenter study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 ; 62(2) : 112-118.
- 3) Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis : a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicenter trial. *Lancet*. 2002 ; 360(9350) : 2018-2025.
- 4) 小森美華, 田中正美, 村元恵美子, 他. 日本人多発性硬化症患者に対するミトキサントロン治療の検討. *臨神経*. 2007 ; 47(7) : 401-406.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND “Mitoxantrone” [Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) OR

Practice Guideline [ptyp] OR Randomized Controlled Trial [ptyp] OR Review [ptyp] OR Clinical Trial, Phase I [ptyp] OR Clinical Trial, Phase II [ptyp] OR Clinical Trial, Phase III [ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV [ptyp] OR Comparative Study [ptyp] OR Controlled Clinical Trial [ptyp] OR Evaluation Studies [ptyp] OR Guideline [ptyp] OR Multicenter Study [ptyp] OR Validation Studies [ptyp] OR systematic [sb]) AND 1983/01 : 2008/09 [mhda] Limits : Humans, English, Japanese = 119 件

医中誌検索 : 1983/01/01~2008/9/30

多発性硬化症 AND (ミトキサントロン or Mitoxantrone) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) = 33 件

CQ 6-3

ミトキサントロンはどのように使用するか

推奨

ミトキサントロン(mitoxantrone; MITX)には一定の投与法はない。白血球の減少の程度と回復速度をみながら次回の投与量を設定するのが妥当である。副作用防止のために、制吐薬をあらかじめ投与し、副作用発現防止のために30分以上かけてゆっくりと滴下する(グレードB)。

背景・目的

日本人を対象とした大規模臨床試験はない。欧米での投与量はたとえ体表面積当たりでも日本人には負担が大きい可能性があるため、毎回慎重に投与量を決めるべきである。

解説・エビデンス

1. 投与法

投与直前に制吐薬としてアザセトロン塩酸塩 10 mg を静注する。血管外に漏れないように、留置針を用いたほうがよい。30分以上かけて点滴する¹⁾。さまざまな投与量があり、一定ではない。それぞれの投与法別効果の比較はない。次のような投与法が知られている。

- ① 最初の3か月間は毎月 10 mg/m² ずつ投与し、その後は3か月ごとに5あるいは10 mg/m² を投与する。
- ② 3か月ごとに10 mg/m² ずつ投与する。
- ③ 最初の3か月間は毎月 12 mg/m² ずつ投与し、その後は3か月ごとに12 mg/m² を投与する。ただし、白血球数に応じて、減量する。

2. 総投与量

欧米では140 mg/m² を目途としているが、日本人では白血球数の回復が次第に鈍くなるためにそこまで投与することはできない。参考までに、宇多野病院では2007年現在、70 mg/m² を目途としている²⁾。

3. 投与終了の目安

半年以降、症状が安定したら投与間隔を延ばすことを考慮し、1年以降、症状が安定しなかったり、効果が認められなかったりしたら中止を考える。

文献

- 1) 小森美華, 田中正美, 村元恵美子, 他. 日本人多発性硬化症患者に対するミトキサントロン治療の検討. 臨神経. 2007; 47(7): 401-406.
- 2) 田中正美, 小森美華, 今村久司. 多発性硬化症におけるミトキサントロン治療の留意点. 神経内科. 2007; 67(3): 309-310.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND “Mitoxantrone” [Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline [ptyp] OR Randomized Controlled Trial [ptyp] OR Review [ptyp] OR Clinical Trial, Phase I [ptyp] OR Clinical Trial, Phase II [ptyp] OR Clinical Trial, Phase III [ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV [ptyp] OR Comparative Study [ptyp] OR Controlled Clinical Trial [ptyp] OR Evaluation Studies [ptyp] OR Guideline [ptyp] OR Multicenter Study [ptyp] OR Validation Studies [ptyp] OR systematic [sb]) AND 1983/01 : 2008/09 [mhda] Limits : Humans, English, Japanese = 119 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND (ミトキサントロン or Mitoxantrone) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) = 33 件

CQ 6-4

ミトキサントロンにはどのような副作用があるか

回答

ミトキサントロン(mitoxantrone；MITX)の一般的な副作用としては、食欲不振、脱毛、末梢白血球数減少、感染性、無月経、心毒性による心不全、白血病が挙げられる(表1)¹⁻³⁾。生命予後にかかわる副作用は心不全と急性白血病で、特にこの2点については留意する。

解説・エビデンス

本剤は濃青色を呈しており、患者には投与24時間以内は尿が青緑色に変色することをあらかじめ説明しておくべきである。末梢血白血球数、特に好中球数の減少は必発で、投与10～14日後に認められる。白血球減少は回復しうるが、減少の程度とその回復速度は次の投与量に影響する。生涯投与量を設定する必要がある。

多数例を対象とした臨床試験での副作用の頻度を表1に示す。

1. 骨髄抑制

投与量にもよるが、投与後10～14日後に白血球数が減少することはほぼ必発である。4～7日で回復するが、granulocyte-colony stimulating factor(G-CSF)を必要とすることもある。MITX投与後、ほぼ3週間以内には回復する。ときに、血小板数が減少することもある。投与前に血算が必要で、好中球が1,500/ μ L以上、血小板数が100,000/ μ L以上必要である。

2. 心不全

頻脈、不整脈、左心室駆出率の低下、うっ血性心不全が出現する。心毒性はピークの血中濃度に関連するといわれ、速く点滴すると心毒性を呈しやすいので、30分以上かけて投

表1 ミトキサントロンの副作用と頻度(単位：%)

	Millefiorini E ら(1997) ¹⁾	Edan G ら(1997) ²⁾	Hartung HP ら(2002) ³⁾
悪心、嘔吐	18	29	76
上気道感染症	4	24	53
尿路感染症	6	19	32
頭痛	6	0	6
下痢	2		16
無月経		38	25
脱毛		33	61
白血球減少(<3,000/ μ L)		10	19
貧血		19	6

与すべきである。心機能は、投与前のほか、3か月以降あるいは総投与量が 30 mg/m^2 以上になったら、投与前にチェックすべきであるし、投与終了後も定期的に検査すべきである。

米国食品医薬品局(United States Food and Drug Administration ; FDA)は 140 mg/m^2 以上投与すべきではないと勧告している(<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/>)。

心不全の治療は通常の方法に従う。

3. 白血病

MITX 投与開始から白血病発病までの期間は8か月～7年で、通常、4年以内に出現する。

神経内科領域での報告はないが、G-CSFにより急性骨髄性白血病の発症のリスクが2倍に高くなることが乳癌患者への化学療法で報告されている。従来のMITXによる影響と考えられていた一部は、G-CSFによる可能性もある⁴⁾。

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) : 153-159.
- 2) Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis : a randomized multicenter study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 ; 62(2) : 112-118.
- 3) Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis : a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicenter trial. *Lancet*. 2002 ; 360(9350) : 2018-2025.
- 4) 田中正美, 小森美華, 今村久司. 多発性硬化症におけるミトキサントロン治療の留意点. *神経内科*. 2007 ; 67(3) : 309-310.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND "Mitoxantrone" [Mesh]AND("adverse effects" or "side effects")AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 86 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND(ミトキサントロン or Mitoxantrone)AND(IDAT=1983/1/1 : 2008/9/30)AND(LA = 日本語, 英語 CK=ヒト) = 33 件