



# フマル酸ジメチル (テクフィデラ<sup>®</sup>) の総説 Part 1 : 作用機序と多発性硬化症患者に対する有効性

鬼塚康弘<sup>1)</sup> / 平松且稔<sup>1)</sup> / 長谷昌知<sup>1)</sup> / Jason P. Mendoza<sup>2)</sup> /  
須藤有貴子<sup>1)</sup> / Yan Ling<sup>1)</sup> / 鳥居慎一<sup>1)</sup>

## ● 要旨

フマル酸ジメチルは、多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制を適応症として本邦で2017年2月に発売された経口の疾患修飾薬である。本総説では本剤のユニークな神経保護作用を含めた作用機序の概説とともに、先行発売された欧米での豊富な臨床成績の報告に基づいて多発性硬化症に対する本剤の有効性成績を概説する。加えて、欧米におけるエビデンスのメタ解析による疾患修飾薬の体系的レビューも紹介する。

キーワード：作用機序，疾患修飾薬，多発性硬化症，フマル酸ジメチル，臨床効果

## はじめに

多発性硬化症 (MS, multiple sclerosis) は中枢神経系における慢性炎症性の脱髄性疾患であり，再発と寛解を繰り返しながら身体機能障害が徐々に進行する。

MS治療の主な目標は，再発及び身体機能障害進行の抑制に加え，MS患者のQOL (quality of life) を長期に改善・維持することである<sup>1)</sup>。近年，本邦でもMSの再発・身体機能障害の進行抑制を目的とした疾患修飾薬 (DMD, disease-modifying drug) が次々と上市され，これまでに注射剤ではインターフェロン (IFN, interferon)  $\beta$ -1a, 1b, グラチラマー酢酸塩 (GA, glatiramer acetate) が，点滴静注薬としてナタリズマブが，経口薬ではフィンゴリモドが販売されていたが，2017年2月に新規の作用機序を有する経口薬フマル酸ジメチル (DMF, dimethyl fumarate ; BG-12, delayed-release

DMF, gastro-resistant DMF 等とも表記される) が発売された。DMFは米国では2013年，EUでは2014年に発売され，2017年4月30日時点で26万人以上のMS患者に使用されている。

米国及びEUを含む世界各国において，再発寛解型MS (RRMS, relapsing-remitting MS) 患者に対する2つの第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 (DEFINE<sup>2)</sup> 及び CONFIRM<sup>3)</sup>) が実施され，DMFは各試験の主要評価項目である「再発患者数の割合」及び「年間再発率」を，プラセボと比べて有意に減少させた<sup>2)3)</sup>。

本総説では，基礎研究や海外市販後の結果を中心にDMFの作用機序及びMSに対する有効性を概説する。なお，本邦で実施された治験の結果は投稿準備中である。

## 1. DMFの作用機序

DMFは分子量144.13の低分子化合物である。ヒ

1) バイオジェン・ジャパン株式会社 (東京都中央区日本橋一丁目4番1号日本橋一丁目三井ビルディング14階)

2) Biogen Inc. (225 Binney Street, Cambridge, MA 02142)

連絡著者：鬼塚康弘 <yasuhiro.onizuka@biogen.com>

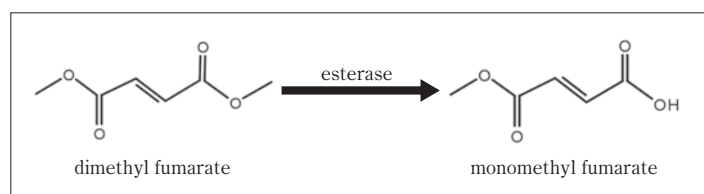


Figure 1 Metabolism of dimethyl fumarate (DMF).

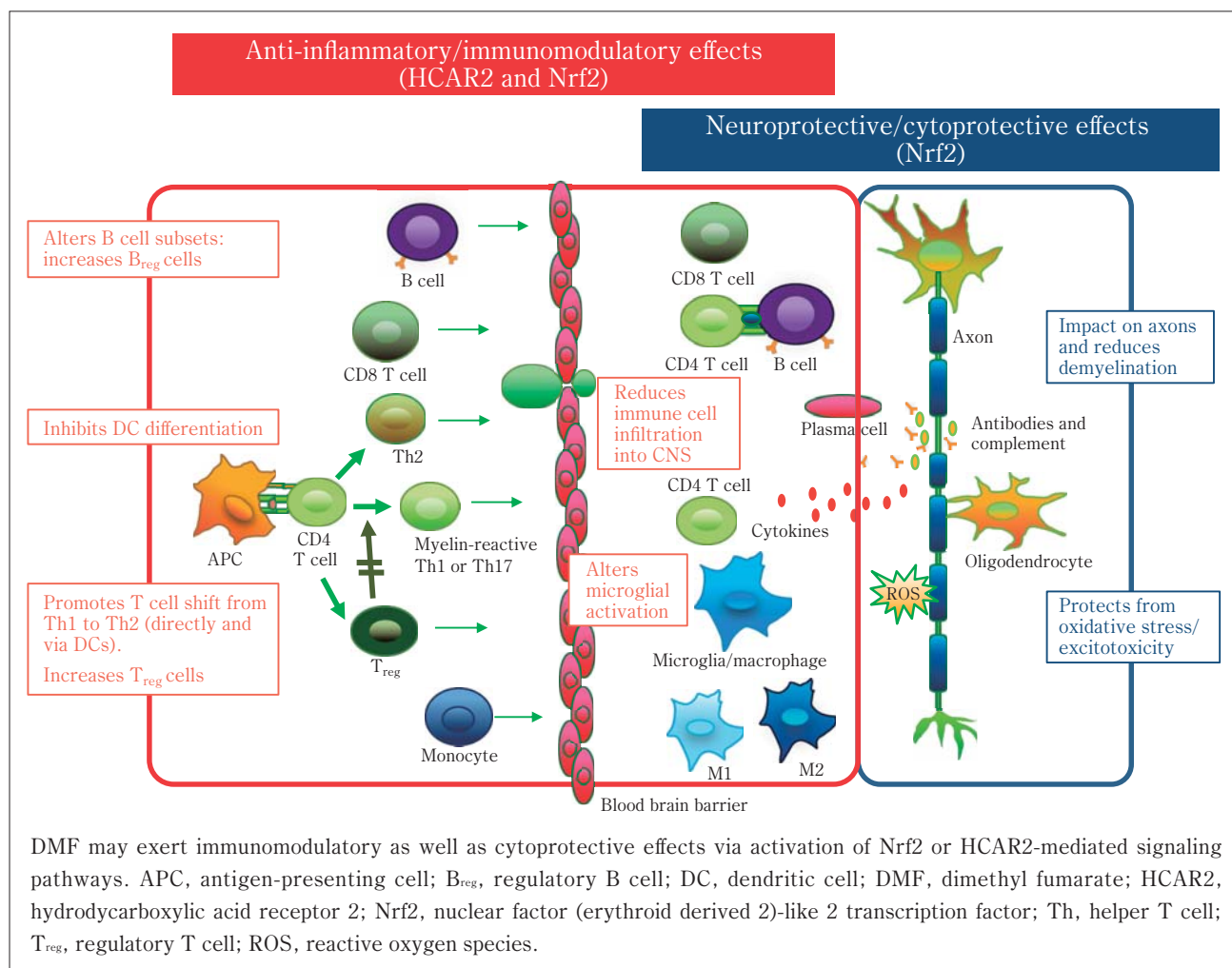


Figure 2 Presumed mechanisms of action of DMF in MS.

トでは  $T_{max}$  が 5 時間、 $T_{1/2}$  が 1.30 時間で<sup>4)</sup>、生体内のエステラーゼによりフマル酸モノメチル (MMF) に急速に加水分解されるが (Figure 1)、この MMF が生理活性の中心であり、中枢及び末梢で種々の薬理活性を発揮すると考えられている。DMF の MS に対する効果は、主に抗炎症 / 免疫修飾作用と神経保護 / 細胞保護作用の 2 つの作用に起因すると推測されている (Figure 2)<sup>5)</sup>。

抗炎症作用は、① DMF の直接的な T 細胞への作

用及び樹状細胞を介した間接的な作用によるヘルパー T 細胞 (Th) 1 から Th2 へのシフト<sup>6)7)</sup>、② 制御性 T 細胞の増加<sup>6)</sup>、③ 制御性 B 細胞の増加<sup>8)</sup>、④ ミクログリアの活性化抑制<sup>9)</sup>、⑤ 抗原提示細胞の活性化抑制<sup>7)10)</sup> 等、複数の機序の関与が考えられる。また、MMF は HCAR2 (Hydroxycarboxylic acid receptor 2) の強力なアゴニストである。DMF はミクログリアやマクロファージに発現する HCAR2 を介して抗炎症作用を示すとも考えられている。

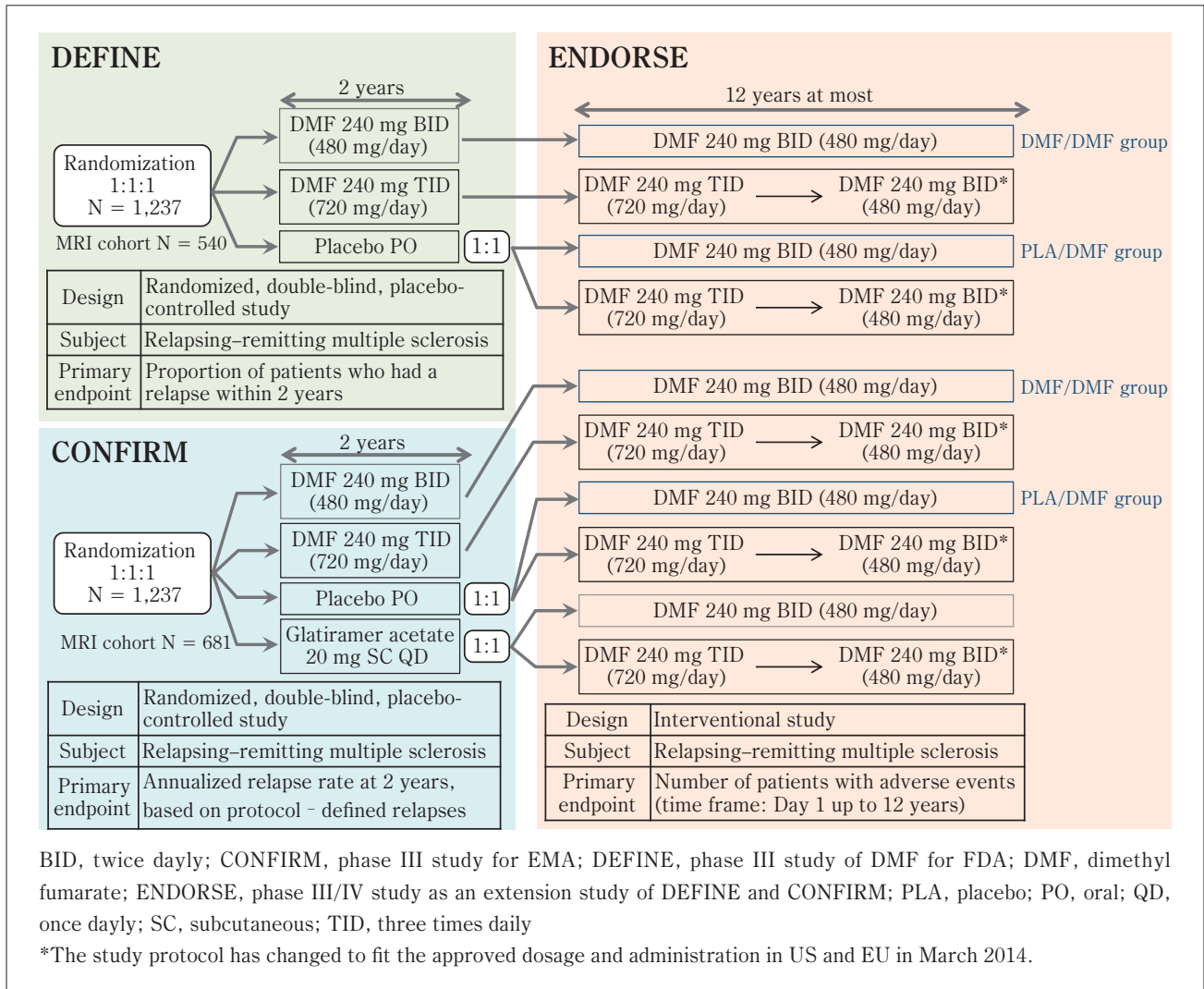


Figure 3 Study design and objectives of the main clinical trials of DMF, DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE.

一方、DMFの神経保護作用は、酸化、炎症及び生体異物等のストレス応答に関与するNrf2(nuclear factor [erythroid derived 2]-like 2 transcription factor)経路の活性化を介した、①脱髄の抑制と軸索の保護<sup>11)</sup>、②酸化ストレスや興奮毒性からの神経細胞の保護<sup>12)</sup>によることが動物モデルで示されている。DMFを投与されたMS患者ではNrf2に制御される遺伝子群の発現が上昇しており、動物モデルの結果が再現された<sup>13)</sup>。

## 2. DMFのRRMSに対する有効性

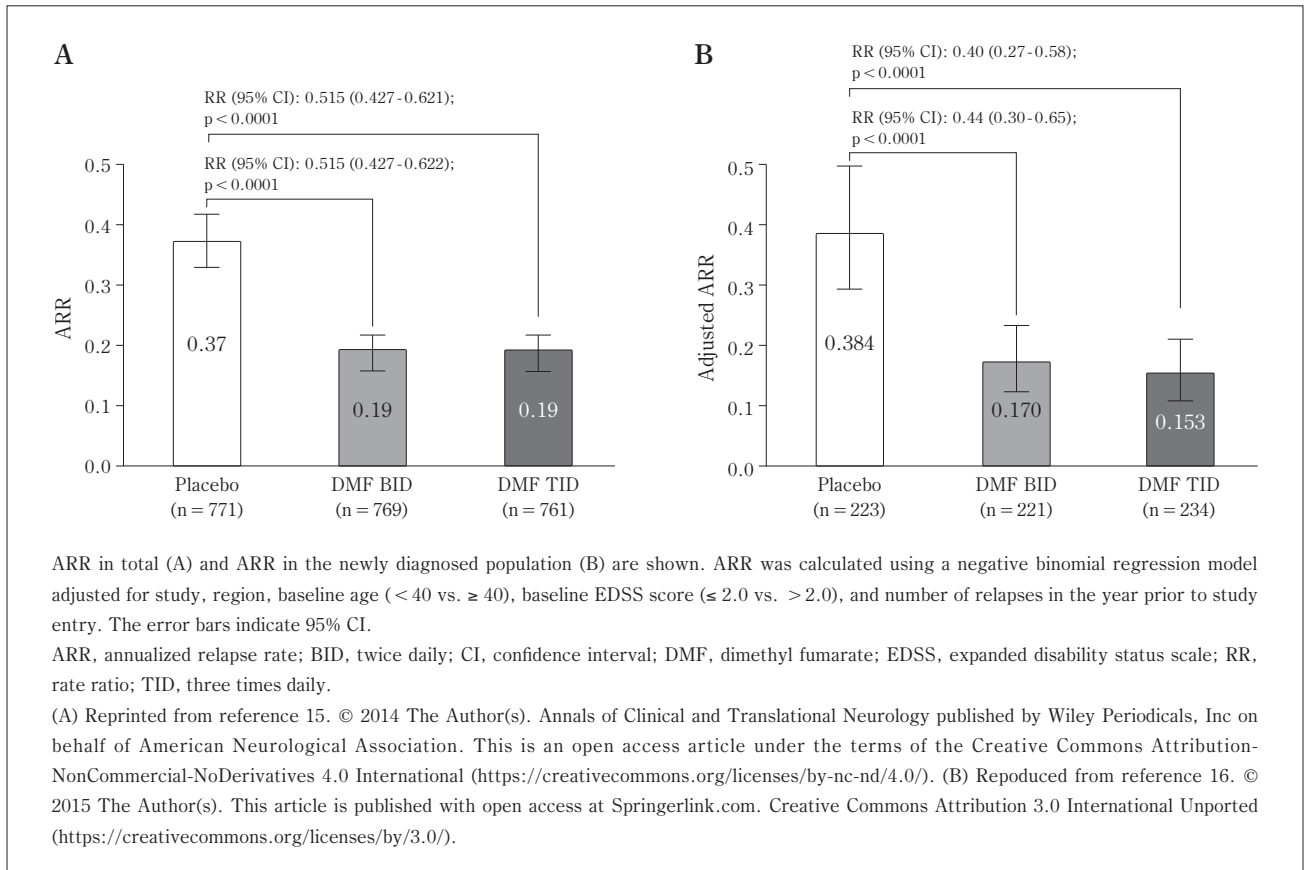
海外ではDMFのRRMSに対する有効性及び安全性を検討するため、DEFINE<sup>2)</sup>、CONFIRM<sup>3)</sup>ならびにその継続試験のENDORSE<sup>14)</sup>が実施された。これらの試験デザイン、主要目的をFigure 3に示

した。本総説では、DEFINEとCONFIRMの統合解析<sup>15)16)</sup>やENDORSEの中間解析結果のうち、本邦も含めた承認用量であるDMF 240 mgを1日2回投与(BID)群の結果を中心に紹介する。

### 1) 統合解析の主結果の概要

事前の計画に基づいて行われたDEFINEとCONFIRMの統合解析<sup>15)</sup>では、プラセボ群771例、BID群769例が評価された。なお、両試験の患者背景は類似しており、有効性評価に影響はないと考えられた。

投与後2年間のARRの相対減少率は49%(プラセボ群:0.37回、BID群:0.19回、 $p < 0.0001$ , Figure 4A)、再発した患者の割合の相対減少率は32%(プラセボ群:44%、BID群:28%、 $p < 0.0001$ )、12週間持続する身体機能障害が進行した



**Figure 4** ARR at 2 years of all and the newly diagnosed population in the integrated analysis of CONFIRM and DEFINE.

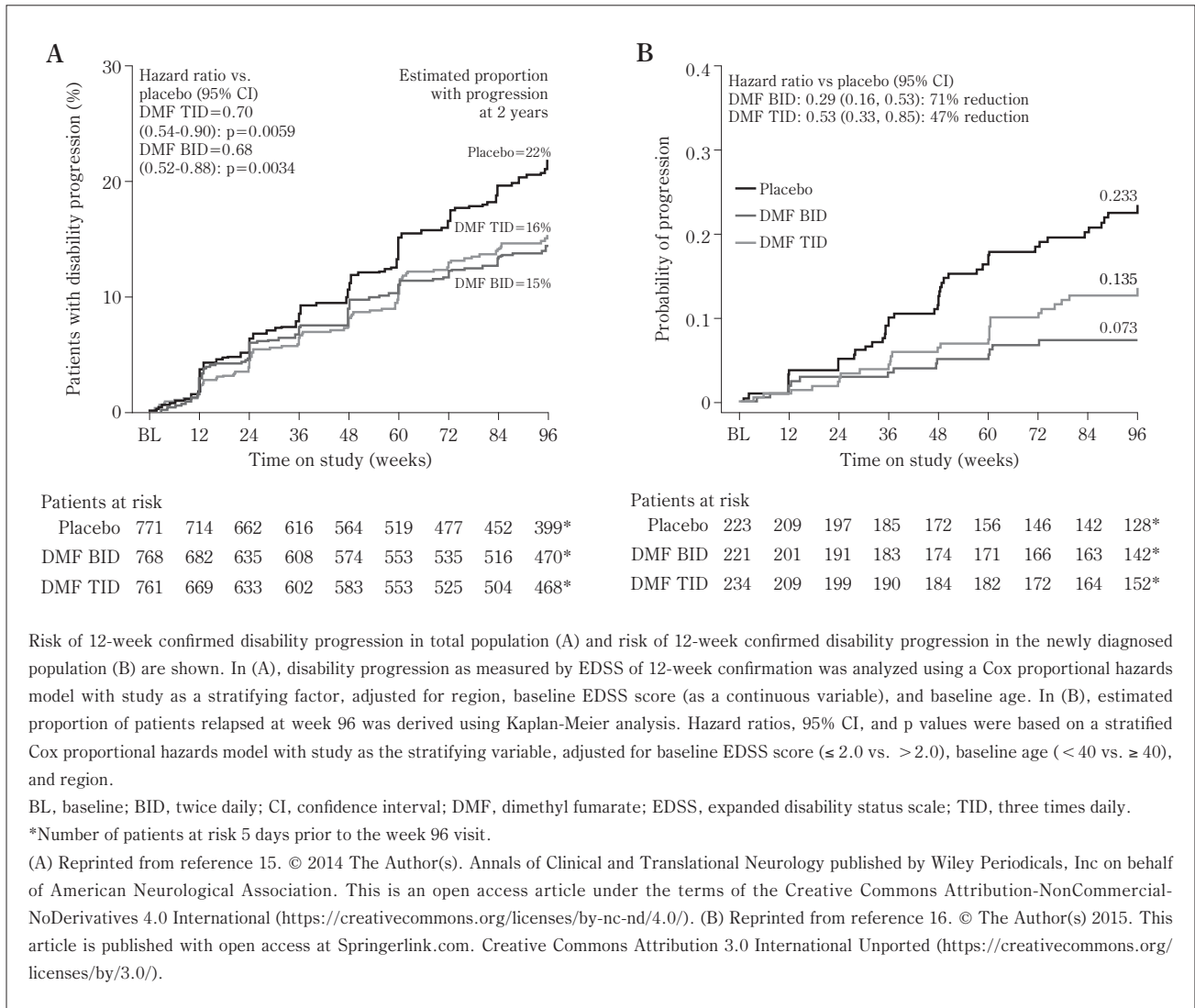
患者の割合（以下、身体機能障害進行割合）の相対減少率は32%（プラセボ群：22%，BID群：15%， $p = 0.0034$ ，**Figure 5A**），MRIによる新規又は拡大したT2強調病巣数，Gd造影病巣数，新規T1病巣数の相対減少率は各78%，83%，65%であった（各 $p < 0.0001$ ，**Table 1**）。

患者背景因子〔性別，年齢，地域，開始1年前の再発回数，McDonald診断基準，MSの前治療歴，開始時の身体機能障害（EDSS，expanded disability status scale），開始時T2強調病巣容積，開始時Gd造影病巣数〕別のサブグループ解析の結果，背景因子にかかわらず，BID群はプラセボ群と比べてARRが有意に低かった（33～66%）。一方，BID群で有意に身体機能障害進行割合を低下させた背景因子は，女性，40歳未満，米国以外の地域，開始1年前の再発回数が1回以下，McDonald診断基準が1，MS治療歴なし，開始時EDSSが2.0以下であった。以上より，統合解析によるDMFの有効性評価の結果，幅広い患者背景を持つMS患者に対して，DMFによる疾患活動性の抑制効果と2年にわ

たる持続した治療効果が示された<sup>15)</sup>。

## 2) MS治療歴のない新規診断MSに対する有効性

DEFINE及びCONFIRMのpost-hoc統合解析<sup>16)</sup>により，MS治療歴のないRRMS診断後1年以内の患者を対象に有効性が評価された（プラセボ群223例，BID群221例）。その結果，DMF投与によるARRの相対減少率は56%であった（プラセボ群：0.384回，BID群：0.170回， $p < 0.0001$ ，**Figure 4B**）。また身体機能障害進行割合の相対減少率は71%であったことから（プラセボ群：23.3%，BID群：7.3%， $p < 0.0001$ ，**Figure 5B**），新規診断MS患者では全体の症例よりも身体機能障害の進行リスクがさらに抑制された。MRIによる新規又は拡大したT2強調病巣数，Gd造影病巣数，新規T1病巣数では，BID群のプラセボ群に対する相対減少率は各80%，92%，68%であった（各 $p < 0.0001$ ，**Table 1**）。総じて，MS治療歴のない新規診断MS患者に対するDMFのより高い治療効果が認められた<sup>16)</sup>。



**Figure 5** Proportion of patients relapsed and time to 12-week confirmed disability progression at 2 years of all and the newly diagnosed population in integrated analysis of CONFIRM and DEFINE.

### 3) 長期投与での有効性

長期投与での DMF の有効性について、DEFINE 及び CONFIRM の試験期間を含めた ENDORSE の中間解析結果を、ENDORSE 開始時が BID であった群の結果に絞って紹介する (Figure 3)。

試験開始後合計 5 年までの成績では、DEFINE 又は CONFIRM からの DMF 継続群 (DMF/DMF 群) 501 例、プラセボからの切り替え群 (PLA/DMF 群) 249 例、GA からの切り替え群 (GA/DMF 群) 118 例を評価した。5 年間累積 ARR は DMF/DMF 群 0.163, PLA/DMF 群 0.240, GA/DMF 群 0.199, 1 年毎の ARR は Figure 6 に示した<sup>14)</sup>。24 週継続する推定身体機能障害進行は、5 年時点で DMF/DMF 群 18.6%, PLA/DMF 群 21.1%, GA/DMF 群 25.7

%であった。4～5 年目の 1 年間での新規又は拡大した T2 強調病巣数, 5 年時点での Gd 造影病巣数, 5 年目の 1 年間での新規 T1 病巣数は、DMF/DMF 群で各 1.2 個, 0.2 個, 0.5 個, PLA/DMF 群で各 0.8 個, 0.2 個, 0.2 個, GA/DMF 群で各 1.6 個, 0.6 個, 0.7 個であった。以上より、DMF は少なくとも 5 年間は効果が持続することが示された<sup>14)</sup>。

試験開始後合計 6 年までの新規患者の成績<sup>17)</sup>では、DMF/DMF 群 144 例, PLA/DMF 群 85 例が評価された。6 年時点の ARR は、DMF/DMF 群 0.137, PLA/DMF 群 0.168 であり、相対減少率は 19%であった。6 年時点での 24 週継続する身体機能障害進行は、DMF/DMF 群 15.7%, PLA/DMF 群 24.3%であった。以上より最大 6 年にわたる

**Table 1** MRI endpoints at 2 years in the integrated analysis of CONFIRM and DEFINE.

	New or enlarging T2-hyperintense lesions			Gd+ lesions			New T1-hypointense lesions		
	Adjusted mean lesion count*	P value †	LMR † (95% CI)	Mean lesion count ‡	P value †	Odds ratio † (95% CI)	Adjusted mean lesion count §	P value †	LMR † (95% CI)
Integrated analysis of CONFIRM and DEFINE <sup>15)</sup>									
Placebo	16.8	—	—	1.9	—	—	6.3	—	—
DMF BID	3.7	<0.0001	0.22 (0.17-0.28)	0.3	<0.0001	0.17 (0.11-0.27)	2.2	<0.0001	0.35 (0.27-0.45)
DMF TID	4.5	<0.0001	0.27 (0.21-0.34)	0.4	<0.0001	0.30 (0.21-0.45)	2.3	<0.0001	0.36 (0.29-0.46)
Newly diagnosed patients † with RRMS in CONFIRM and DEFINE <sup>16)</sup>									
Placebo	20.0	—	—	1.9	—	—	6.6	—	—
DMF BID	4.0	<0.0001	0.20 (0.13-0.31)	0.3	<0.0001	0.08 (0.03-0.19)	2.1	<0.0001	0.32 (0.21-0.50)
DMF TID	3.9	<0.0001	0.19 (0.13-0.30)	0.2	<0.0001	0.08 (0.04-0.20)	2.0	<0.0001	0.30 (0.19-0.46)

\*: adjusted for study, region, and baseline volume of T2-hyperintense lesions.

†: vs. placebo

‡: adjusted for study, region, and baseline number of Gd+ lesions.

§: adjusted for study, region, and baseline volume of T1-hypointense lesions.

†: diagnosed with RRMS within 1 year prior to study entry and naive to MS disease-modifying therapy.

BID, twice daily; CI, confidence interval; DMF, dimethyl fumarate; Gd+, gadolinium-enhancing; LMR, lesion mean ratio; MS, multiple sclerosis; RRMS, relapsing-remitting MS; TID, three times daily.

DMF 治療は強く持続した効果を示し、より早期からの DMF 治療開始がより大きな臨床上の利益をもたらすことが示唆された<sup>17)</sup>。

#### 4) その他の有効性評価

その他の有効性指標として、NEDA (no evidence of disease activity)、脳萎縮、健康関連 QOL の成績を DEFINE と CONFIRM の統合解析より、MTR (brain magnetization transfer ratio) の成績は DEFINE と CONFIRM それぞれから投与 2 年間の成績を紹介する。

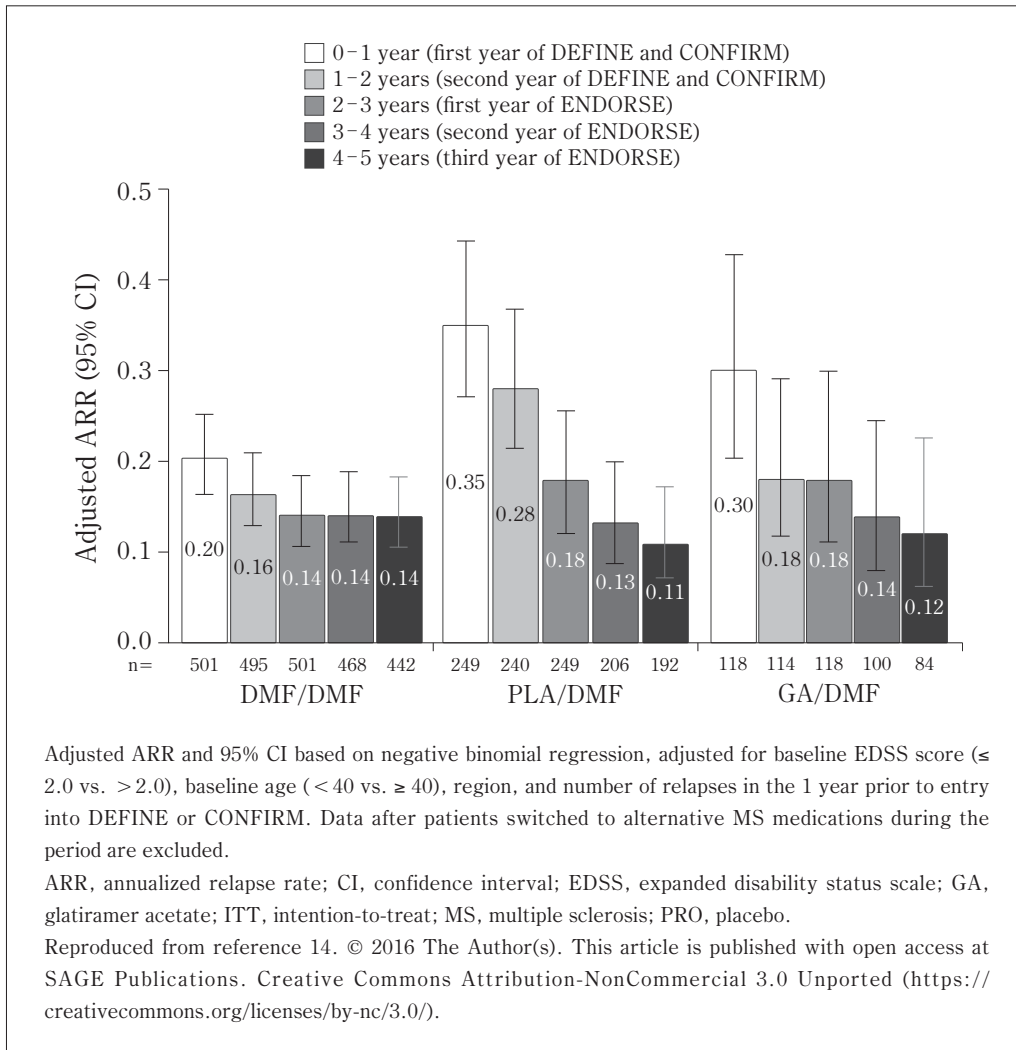
NEDA は① 臨床的再発がないこと、② EDSS の悪化がないこと、③ Gd 造影病巣や T2 強調病巣等、MRI で疾患活動性が認められないこと、の 3 項目を満たす総合指標で、DMD の有効性評価に広く使用されている。NEDA 達成率は、DMF 群 23%、プラセボ群 11%であり、DMF は有意に MS の活動性を抑制することが示された ( $p < 0.0001$ )<sup>18)</sup>。

投与 2 年時の脳容積変化率は BID 群 - 0.83%、

プラセボ群 - 0.94%であり、DMF は脳萎縮進行を有意に抑制した ( $p = 0.0070$ )<sup>14)</sup>。

MTR は脳組織中のミエリン濃度の潜在的な指標であり、ミエリン濃度の増加は再ミエリン化を、減少は脱髄を意味するが、その変化量は小さく、またミエリン濃度以外の要因の影響も受ける。DEFINE では MTR の平均増加率は BID 群 0.129%、プラセボ群 - 0.386%と有意差を認め ( $p = 0.0027$ )、髄鞘状態の改善が示唆された<sup>19)</sup>。一方 CONFIRM では、MTR の平均増加率は BID 群 - 0.167%、プラセボ群 - 0.419%と BID 群で数値が優れるものの、有意差はなかった ( $p = 0.2827$ )<sup>20)</sup>。

健康関連 QOL への効果は SF36 を用いて評価された。身体的側面サマリ点数の変化量は BID 群 + 0.47、プラセボ群 - 1.05 と BID 群では有意に改善し ( $p < 0.0001$ )、精神的側面サマリ点数は BID 群 + 0.31、プラセボ群 - 0.60 と BID 群で有意に改善した ( $p = 0.0246$ )<sup>21)</sup>。また、SF36 の 8 つの下位



**Figure 6** ARR by yearly interval in the DEFINE, CONFIRM and ENDORSE integrated analysis (ENDORSE ITT population).

尺度のうち仕事や普段の活動を評価する「日常役割機能 - 身体 (RP, role physical)」の項目で、BID群はプラセボ群より点数を7点以上、有意に改善した ( $p \leq 0.0001$ )<sup>21)</sup>。

### 3. メタ解析によるDMDの体系的レビュー

患者選択、投与のタイミング、DMDの選択基準、薬剤変更基準等について明確なエビデンスはなく、臨床上重要な課題となっている。

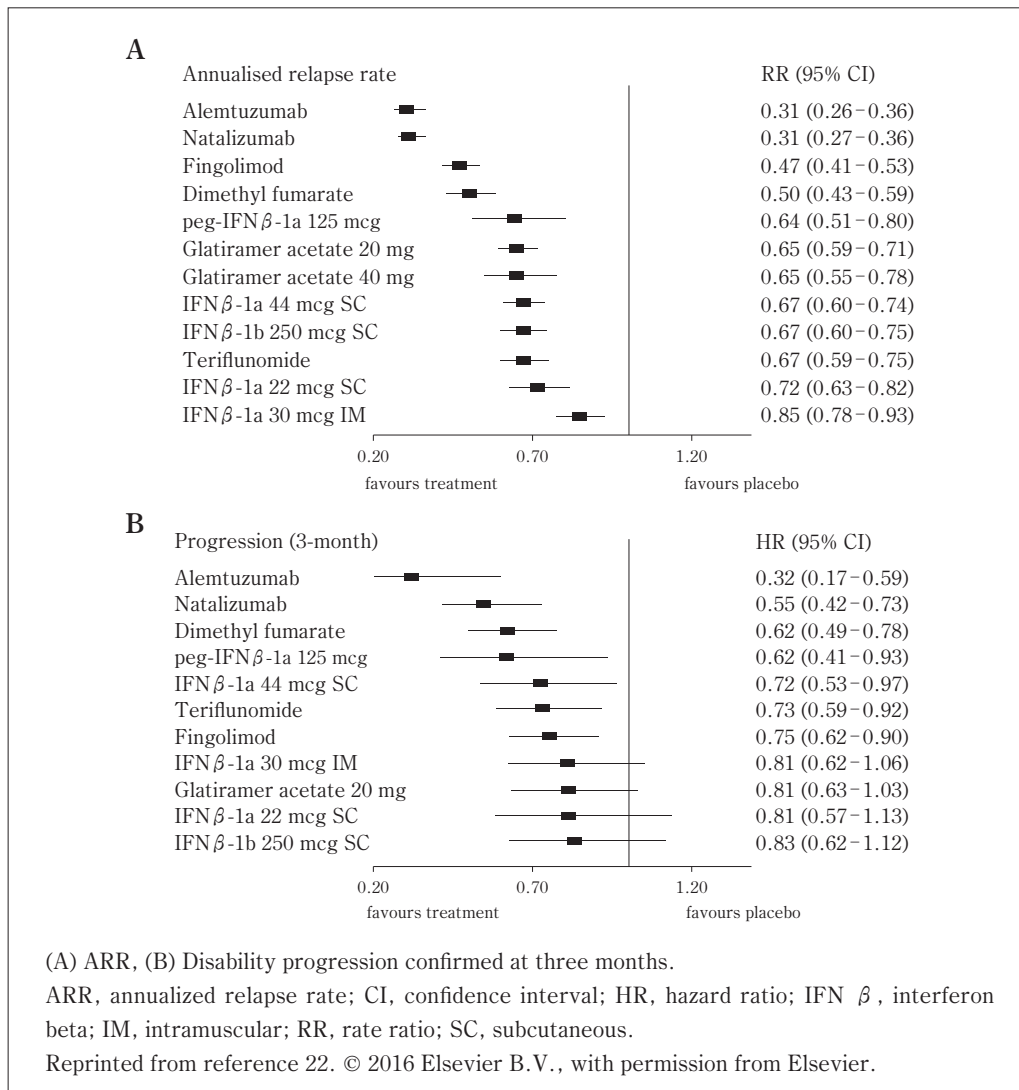
その解決の一助として、各種DMDのRRMS患者を対象とした無作為化プラセボ対照臨床試験結果のメタ解析が行われ、ARRと身体機能障害を指標にDMDの有効性を比較した体系的レビューが報告されている<sup>22)</sup>。DMF群のプラセボ群に対するARR減少率は50.0%、3カ月持続する身体機能障害のハ

ザード比は0.62であり、DMFはIFN $\beta$ -1a、IFN $\beta$ -1bやGAよりも有効性の高い薬剤として位置づけられている (Figure 7)<sup>22)</sup>。

今後DMFの実臨床での使用経験や臨床研究により、本邦のMS治療におけるDMFの位置づけが明確化されることが期待される。

### ま と め

近年、新しいDMDの登場によりMSの治療選択肢が拡大してきた。DMFはHCAR2を介した抗炎症作用に加え、Nrf2を介した神経保護作用を有するユニークなDMDで、経口薬という利便性も有する。米国では2013年、EUでは2014年に発売され、2017年4月30日時点で26万人以上のMS患者に使用されており、世界で41万2千患者・年の



**Figure 7** Forest plots of treatment versus placebo.

DMF 投与経験を有する。本邦では 2017 年 2 月に発売された。DMF はその作用機序、臨床成績及び利便性から長期にわたる MS 治療への貢献が期待される。特に治療歴のない新規に診断された患者の治療により適していることが示唆されている。

#### 利益相反

鬼塚康弘、平松且稔、長谷昌知、須藤有貴子、Yan Ling、鳥居慎一は、バイオジェン・ジャパン株式会社の社員であり、給与取得と株式を所得している。Jason P. Mendoza は Biogen Inc. の社員であり、給与取得と株式を所得している。

#### 謝辞

本総説は、バイオジェン・ジャパン株式会社の資金提供により、著者の指示に基づいて Springer Healthcare, inScience Communications の林こころ (PhD) が初稿作成

及び編集を行った。

#### 参考文献

- 1) 「多発性硬化症治療ガイドライン」作成委員会編. 多発性硬化症治療ガイドライン 2010. 医学書院, 2010.
- 2) Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* **367**: 1098-107, 2012.
- 3) Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* **367**: 1087-1097, 2012.
- 4) バイオジェン・ジャパン株式会社. 多発性硬化症治療剤テクフィデラカプセル 120 mg, カプセル 240 mg 添付文書 (第 1 版), 2017. Available from: <https://tec.ms-supportnavi.com/content/dam/commercial-jp/>



- neurology/mssupportnavi/tecfigidera/pdf/product/tecfigidera\_tempu.pdf (accessed Aug 09, 2017)
- 5) Linker RA, Haghikia A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* **7**: 198–207, 2016.
  - 6) Gross CC, Schulte-Mecklenbeck A, Klinsing S, Posevitz-Fejfar A, Wiendl H, et al. Dimethyl fumarate treatment alters circulating T helper cell subsets in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* **3**: e183, 2016.
  - 7) Ghoreschi K, Brück J, Kellerer C, Deng C, Peng H, et al. Fumarates improve psoriasis and multiple sclerosis by inducing type II dendritic cells. *J Exp Med* **208**: 2291–2303, 2011.
  - 8) Lundy SK, Wu Q, Wang Q, Dowling CA, Taitano SH, et al. Dimethyl fumarate treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis influences B-cell subsets. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* **3**: e211, 2016.
  - 9) Parodi B, Rossi S, Morando S, Cordano C, Bragoni A, et al. Fumarates modulate microglia activation through a novel HCAR2 signaling pathway and rescue synaptic dysregulation in inflamed CNS. *Acta Neuropathol* **130**: 279–295, 2015.
  - 10) Peng H, Guerau-de-Arellano M, Mehta VB, Yang Y, Huss DJ, et al. Dimethyl fumarate inhibits dendritic cell maturation via nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) and extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 (ERK1/2) and mitogen stress-activated kinase 1 (MSK1) signaling. *J Biol Chem* **287**: 28017–28026, 2012.
  - 11) Linker RA, Lee D-H, Ryan S, van Dam AM, Conrad R, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain* **134**: 678–692, 2011.
  - 12) Scannevin RH, Chollate S, Jung M, Shackett M, Patel H, et al. Fumarates promote cytoprotection of central nervous system cells against oxidative stress via the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 pathway. *J Pharmacol Exp Ther* **341**: 274–284, 2012.
  - 13) Gopal S, Mikulskis A, Gold R, Fox RJ, Dawson KT, Amaravadi L. Evidence of activation of the Nrf2 pathway in multiple sclerosis patients treated with delayed-release dimethyl fumarate in the Phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Mult Scler, in press*.
  - 14) Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Hutchinson M, Kappos L, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler*, **23**: 253–265, 2017.
  - 15) Vigiotta V, Miller D, Bar-Or A, Phillips JT, Arnold DL, et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. *Ann Clin Transl Neurol* **2**: 103–118, 2015.
  - 16) Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox RJ, Zhang A, et al. Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Mult Scler* **21**: 57–66, 2015.
  - 17) Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox RJ, Zhang A, et al. Sustained effect of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 6-year interim results from an extension of the DEFINE and CONFIRM studies. *Neurol Ther* **5**: 45–57, 2016.
  - 18) Nixon R, Bergvall N, Tomic D, Sfikas N, Cutter G, et al. No evidence of disease activity: indirect comparisons of oral therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Adv Ther* **31**: 1134–1154, 2014.
  - 19) Arnold DL, Gold R, Kappos L, Bar-Or A, Giovannoni G, et al. Magnetization transfer ratio in the delayed-release dimethyl fumarate DEFINE study. *J Neurol* **261**: 2429–2437, 2014.
  - 20) Miller DH, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study. *Neurology* **84**: 1145–1152, 2015.
  - 21) Kita M, Fox RJ, Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate (DMF) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Clin Ther* **36**: 1958–1971, 2014.
  - 22) Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* **9**: 23–30, 2016.
-

---

## Review of Dimethyl Fumarate (Tecfidera<sup>®</sup>) Part 1 : The Mechanism of Action and Efficacy in Patients with Multiple Sclerosis

Yasuhiro ONIZUKA<sup>1)</sup> / Katsutoshi HIRAMATSU<sup>1)</sup> / Masakazu HASE<sup>1)</sup> / Jason P. MENDOZA<sup>2)</sup> /  
Yukiko SUDO<sup>1)</sup> / Yan LING<sup>1)</sup> / Shinichi TORII<sup>1)</sup>

1) Biogen Japan Ltd. (Nihonbashi 1-chome Mitsui Building 14F, 4-1, Nihonbashi 1-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-0027, Japan)

2) Biogen Inc. (225 Binney Street, Cambridge, MA 02142)

Corresponding author: Yasuhiro Onizuka <yasuhiro.onizuka@biogen.com >

### Summary

Dimethyl fumarate (DMF) is an oral disease-modifying drug (DMD) approved in Japan in February 2017 with the indication of prevention of multiple sclerosis (MS) relapse and delaying the progression of physical disability. In this article, we outline the mechanisms of action of DMF including its unique neuroprotective action as well as its efficacy in MS patients, referring to the abundant clinical data from Europe and the United States where DMF was first launched. We also introduce the metaanalysis results of data in Western countries by conducting systematic review of DMD studies.

**Key words:** clinical efficacy, dimethyl fumarate, disease-modifying drugs, mechanisms of action, multiple sclerosis

---