



# フマル酸ジメチル（テクフィデラ<sup>®</sup>）の 多発性硬化症患者に対する安全性と有効性：

## 国内使用成績調査中間報告

深澤俊行<sup>1)</sup>／大橋高志<sup>2)</sup>／中島一郎<sup>3)</sup>／佐藤弥生<sup>4)</sup>／佐藤竜介<sup>4)</sup>／  
牧岡大器<sup>4)</sup>／金 明寿<sup>4)</sup>／齋田孝彦<sup>5)</sup>

### ● 要旨

**背景：**フマル酸ジメチル（DMF）は、本邦では2016年に承認された経口の多発性硬化症治療薬である。DMFの安全性と有効性は国内外の臨床試験と欧米を中心とした実臨床研究で多く報告されているが、日本人の実臨床データは十分でない。

**目的：**DMFの国内実臨床下での安全性と有効性を把握するために実施している使用成績調査からの中間解析結果を報告する。

**方法：**使用成績調査は本邦でDMFによる治療を受けた患者全例を対象とし、患者一人当たりの観察期間は2年間とした。本中間解析には2017年2月の調査開始から2020年3月までのデータを用いた。安全性評価項目は有害事象・副作用、重篤な有害事象・副作用、潮紅関連有害事象、消化器系有害事象の発現状況、リンパ球数の推移、感染症の発現状況等とし、有効性評価項目は年間再発率、EDSSスコアの推移、身体障害が3カ月以上改善・維持・進行した患者の割合等とした。

**結果：**安全性解析対象は1253名であり、多発性硬化症の病型は1155名（93.0%）が再発寛解型であった。女性が899名（71.8%）、年齢の中央値は41.0歳、小児は2名（0.2%）、高齢者は48名（3.8%）であった。本調査登録時での妊娠の報告はなかった。DMF投与期間の中央値は364.0日であった。有害事象は866名（69.1%）、副作用は816名（65.1%）で報告され、いずれも主なものは潮紅、多発性硬化症再発、リンパ球数減少、下痢・悪心等の消化器系有害事象等であった。重篤な有害事象は116名（9.3%）に認められた。感染症は54名（4.3%）で有害事象として報告され、带状疱疹の1名のみが重篤であった。進行性多巣性白質脳症は報告されなかった。有効性解析対象は1241名であった。年間再発率は、投与開始前1年間の0.64に対し、投与開始後1年間は0.25であり、60.9%減少した（ $p < 0.0001$ ）。EDSSスコアの平均値は投与開始後12カ月まで期間を通して横ばいに推移し、EDSSスコアにより評価した身体障害の進行度は、93.0%の患者で「維持」または「改善」であった。

**結論：**報告された有害事象、副作用は既報と同様であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。本報告は中間報告のため、本調査の最終的な安全性、有効性の評価にはさらなる調査が必要である。

**キーワード：**フマル酸ジメチル、多発性硬化症、使用成績調査、疾患修飾薬、テクフィデラ

1) さっぽろ神経内科病院 2) 東京女子医科大学附属八千代医療センター 脳神経内科

3) 東北医科薬科大学医学部 老年神経内科学 4) バイオジェン・ジャパン株式会社

5) 関西多発性硬化症センター、京都民医連中央病院

連絡著者：佐藤弥生 〒103-0027 東京都中央区日本橋1丁目4-1 Email: yayoi.sato@biogen.com

## はじめに

フマル酸ジメチル (DMF, dimethyl fumarate; テクフィデラ<sup>®</sup>) は2013年に米国で初めて承認され、2020年3月時点で71カ国で承認されている経口の多発性硬化症 (MS, multiple sclerosis) 治療薬である。本邦では、2016年12月に「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」を効能・効果として承認された。2021年12月31日の時点で、臨床試験参加の6335名 (1万4241人年) を含め、世界で50万1000名 (103万6000人年) 以上の患者がDMFの投与を受けている。

DMFの有効性は、再発寛解型多発性硬化症 (RRMS, relapsing remitting multiple sclerosis) 患者を対象に欧米を中心に行われた海外第Ⅲ相臨床試験 (DEFINE および CONFIRM) で検証され、再発した患者の割合、年間再発率、総合障害度評価尺度 (EDSS, expanded disability status scale) によって評価される身体機能障害の進行、新規または新たに拡大した T2 強調病巣、ガドリニウム造影病巣を含む MRI 所見等の評価項目において、プラセボに対する優位性が示された<sup>1)~3)</sup>。日本人についてはアジア・欧州で実施された国際共同第Ⅲ相臨床試験 APEX 試験とその延長試験において、MRI 所見、再発した患者の割合等の項目によって、DMFの有効性が示された<sup>4)5)</sup>。実臨床下では、海外の市販後臨床試験において、再発や身体機能障害に加え、Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) 等によって評価された認知機能障害、日常生活への疲労の影響、うつ症状、労働および社会生活活動性、健康関連 QOL、治療満足度 (副作用、利便性) 等の観点からも有用である可能性が示唆された<sup>6)</sup>。

安全性では、プラセボ群と比較してDMF投与群で発現頻度の高い有害事象として、潮紅関連有害事象、消化器系有害事象、臨床検査値では白血球数・リンパ球数の減少、肝機能検査値の上昇が、国内外のいずれの臨床試験でも報告されている<sup>1)2)4)7)</sup>。これらの有害事象のうち、海外の臨床試験では、潮紅に関連する有害事象と消化器系有害事象はDMFの主な中止理由となることが報告された<sup>1)</sup>。海外市販後にリンパ球減少に関連した進行性多巣性白質脳症 (PML, progressive multifocal

leukoencephalopathy) が海外第Ⅲ相長期継続投与試験 ENDORSE 試験で初めて1例 (DMF 720 mg/日投与、承認用量外) 報告された<sup>1)2)4)7)</sup>。PMLは長期的な評価が必要であると考えられ、本邦でも重要な特定されたリスクに追加されている<sup>8)9)</sup>。

日本人におけるDMFの臨床データは、APEX試験での日本人患者56名のみと限定的であることから、長期投与を含めた本邦での有効性と安全性の検討が必要である。また、小児や高齢者、妊婦等の臨床試験の除外対象となった特別な背景を有する患者へのDMFの有効性や安全性のデータも十分ではない。そのため、DMFは本邦での承認時、承認条件として「製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、DMF使用患者の背景情報を把握するとともに、DMFの安全性および有効性に関するデータを早期に収集し、DMFの適正使用に必要な措置を講じること」が付与された。本論文では、DMF使用実態下での安全性と有効性調査を目的に実施中の、使用成績調査の中間解析結果を報告する。

## 対象と方法

本調査は、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(平成16年12月20日厚生労働省令第171号)を遵守した、DMF投与患者全例を対象とした患者一人当たりの観察期間2年間の使用成績調査である。調査は全例中央登録方式により実施中である。調査期間は2017年2月からとし、本中間報告では調査開始から2020年3月26日時点までのデータのうち、データ公表に対する同意が得られた患者のデータを解析、評価した。

安全性の評価項目は、有害事象、副作用の発現状況、重篤な有害事象の発現状況等とした。また、医薬品リスク管理計画 (RMP) に基づいた重点調査項目として、PML、白血球およびリンパ球数減少、PML以外の感染症、急性腎不全、肝機能障害、アナフィラキシー、潮紅関連有害事象、消化器系有害事象、悪性腫瘍、抗悪性腫瘍剤または免疫抑制剤との併用を調査した。観察期間中に妊娠が確認された場合は、投与 (休薬、中止、継続)、妊娠の状態、妊娠の転帰、産児の転帰について評価した。副作用は、安全性情報の報告者評価および企業評価のすべ

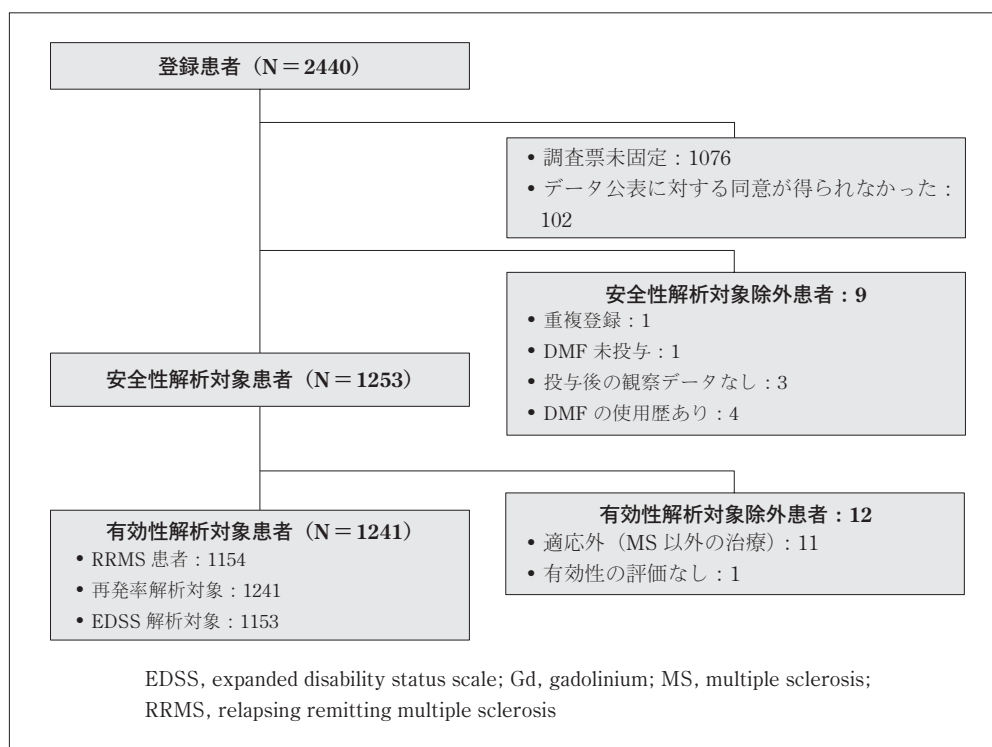


図1 患者構成

てが DMF との因果関係が「なし」以外の有害事象とした。重篤な有害事象は、調査票の重篤度、安全性情報の報告者評価および企業評価のすべてが「非重篤」以外の有害事象とした。

有効性の主な評価項目は、年間再発率、DMF 投与開始から初回再発までの期間と再発患者の割合、EDSS スコアの平均値の推移、投与開始時のベースラインから身体障害が3カ月以上改善・維持・進行した患者の割合、とした。再発は、24時間以上持続する神経症状の増悪、と定義した。また、再発の発現から30日以内に生じた新規または再発性の神経症状の増悪は同じ再発とした。身体障害はEDSSにより評価し、「改善」「維持」「進行」を以下のように定義した：改善（1.0ポイント以上の減少）、維持（投与開始時点でEDSS  $\geq$  1.0の患者は $\pm$ 0.5ポイント、投与開始時点でEDSS = 0の患者は+1.0ポイントの変化）、進行（投与開始時点でEDSS  $\geq$  1.0の患者は1.0ポイント以上、投与開始時点でEDSS = 0の患者は1.5ポイント以上の増加）。

年間再発率とその95%信頼区間、p値は負の二項回帰モデルを用いて推定値を算出し、DMF投与開始から初回再発までの期間の各時期における patients at risk、各時期における再発患者の割合と

その95%信頼区間はKaplan-Meier推定法により算出した。検定の有意水準は両側5%とした。統計解析はSAS version 9.4を用いて行い、有害事象および副作用の集計にはMedDRA/J version 22.1を用いた。

## 結 果

### 1. 患者構成

2020年3月26日時点で2440名が使用成績調査に登録され、調査票未固定1076名、データ公表に対する同意が得られなかった患者102名、DMF使用歴あり等9名を除く1253名を安全性解析対象、適応外使用および有効性の評価なしを除く1241名を有効性解析対象とした（図1）。

### 2. 患者背景

患者背景は表1に示した。対象患者は女性が多く（71.8%）、年齢の中央値は41.0歳、多発性硬化症の病型は93.0%が再発寛解型であった。リンパ球数は、正常下限値（1000/mm<sup>3</sup>）未満の患者が21.3%であった。小児（15歳未満）は2名（0.2%）、高齢者（65歳以上）は48名（3.8%）であった。DMF投与期間の中央値は364.0日、最小値、最大値はそれぞれ1日、728日であった。

表1 患者背景

	背景因子	患者数 (%)		
		安全性解析対象 (N = 1253)	有効性解析対象	
			全体 (N = 1241)	RRMS (N = 1154)
性別	男性 女性	354 (28.3) 899 (71.8)	349 (28.1) 892 (71.9)	312 (27.0) 842 (73.0)
年齢	15歳未満	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
	15歳以上25歳未満	83 (6.6)	83 (6.7)	83 (7.2)
	25歳以上35歳未満	245 (19.6)	240 (19.3)	237 (20.5)
	35歳以上45歳未満	437 (34.9)	432 (34.8)	409 (35.4)
	45歳以上55歳未満	332 (26.5)	331 (26.7)	291 (25.2)
	55歳以上65歳未満	106 (8.5)	105 (8.5)	90 (7.8)
	65歳以上	48 (3.8)	48 (3.9)	42 (3.6)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 [最小値, 最大値]	41.5 ± 11.5 41.0 [14, 83]	41.6 ± 11.6 42.0 [14, 83]	41.0 ± 11.5 41.0 [14, 83]
MS病型 (MS治療 ありの患者のみ)	再発寛解型	1155 (93.0)	1154 (93.0)	1154 (100.0)
	二次進行型	73 (5.9)	73 (5.9)	0 (0.0)
	一次進行型	14 (1.1)	14 (1.1)	0 (0.0)
MS発病から DMF投与開始 までの期間	1年未満	157 (12.5)	149 (12.0)	149 (12.9)
	1年以上2年未満	103 (8.2)	102 (8.2)	100 (8.7)
	2年以上5年未満	207 (16.5)	207 (16.7)	203 (17.6)
	5年以上10年未満	281 (22.4)	278 (22.4)	260 (22.5)
	10年以上	430 (34.3)	430 (34.7)	371 (32.2)
	不明	75 (6.0)	75 (6.0)	71 (6.2)
		例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 [最小値, 最大値]	1178 103.9 ± 91.7 84.0 [0, 696]	1166 104.7 ± 91.8 84.0 [0, 696]
MS治療薬歴 (再発 予防薬*治療薬数)	0剤	346 (27.6)	338 (27.2)	328 (28.4)
	1剤	542 (43.3)	539 (43.4)	508 (44.0)
	2剤以上	365 (29.1)	364 (29.3)	318 (27.6)
疾患修飾薬による 治療歴 <sup>†</sup>	インターフェロンβ-1a	425 (33.9)	421 (33.9)	392 (34.0)
	インターフェロンβ-1b	322 (25.7)	321 (25.9)	282 (24.4)
	グラチラマー酢酸塩	142 (11.3)	142 (11.4)	132 (11.4)
	フィンゴリモド	341 (27.2)	340 (27.4)	294 (25.5)
	ナタリズマブ	71 (5.7)	71 (5.7)	58 (5.0)
	DMF (DMF治験薬)	49 (3.9)	49 (4.0)	47 (4.1)
T2強調病巣数 (脳MRI)	なし	45 (3.6)	45 (3.6)	43 (3.7)
	あり	1114 (88.9)	1102 (88.8)	1026 (88.9)
	1個以上3個以下	155 (12.4)	153 (12.3)	152 (13.2)
	4個以上8個以下	285 (22.8)	279 (22.5)	268 (23.2)
	9個以上	669 (53.4)	665 (53.6)	601 (52.1)
	個数不明	5 (0.4)	5 (0.4)	5 (0.4)
	未撮影または不明	3 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.3)
	未記載	91 (7.3)	91 (7.3)	82 (7.1)
T2強調病巣数 (脊髄MRI)	なし	264 (21.1)	260 (21.0)	252 (21.8)
	あり	613 (48.9)	607 (48.9)	551 (47.8)
	1個以上3個以下	454 (36.2)	450 (36.3)	417 (36.1)
	4個以上8個以下	122 (9.7)	120 (9.7)	104 (9.0)
	9個以上	21 (1.7)	21 (1.7)	17 (1.5)
	個数不明	16 (1.3)	16 (1.3)	13 (1.1)
	未撮影または不明	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
	未記載	374 (29.9)	372 (30.0)	349 (30.2)
Gd造影病巣数 (脳MRI)	なし	512 (40.9)	510 (41.1)	478 (41.4)
	あり	134 (10.7)	130 (10.5)	124 (10.8)
	未撮影または不明	516 (41.2)	510 (41.1)	470 (40.7)
	未記載	91 (7.3)	91 (7.3)	82 (7.1)
		患者数 平均値 ± 標準偏差	132 2.1 ± 3.1	128 2.1 ± 3.1

表1 患者背景 (つづき)

	背景因子	患者数 (%)		
		安全性解析対象 (N = 1253)	有効性解析対象	
			全体 (N = 1241)	RRMS (N = 1154)
Gd 造影病巣数 (脊髄 MRI)	なし	379 (30.3)	377 (30.4)	355 (30.8)
	あり	67 ( 5.4)	64 ( 5.2)	64 ( 5.6)
	未撮影または不明	433 (34.6)	428 (34.5)	386 (33.5)
	未記載	374 (29.9)	372 (30.0)	349 (30.2)
	患者数	65	62	62
	平均値 ± 標準偏差	1.2 ± 0.7	1.1 ± 0.7	1.1 ± 0.7
投与開始時点の EDSS	0-2.5	745 (59.5)	735 (59.2)	732 (63.4)
	3.0-5.5	273 (21.8)	271 (21.8)	245 (21.2)
	6.0 以上	147 (11.7)	147 (11.9)	90 ( 7.8)
	未記載	88 ( 7.0)	88 ( 7.1)	87 ( 7.5)
	例数	1165	1153	1067
	平均値 ± 標準偏差	2.5 ± 2.1	2.5 ± 2.1	2.3 ± 1.9
	中央値 [最小値, 最大値]	2.0 [0.0, 9.0]	2.0 [0.0, 9.0]	2.0 [0.0, 9.0]
DMF 投与開始前 過去1年間の 年間再発回数	0回	594 (47.4)	582 (46.9)	519 (45.0)
	1回	376 (30.0)	376 (30.3)	367 (31.8)
	2回以上	217 (17.3)	217 (17.5)	212 (18.4)
	不明	66 ( 5.3)	66 ( 5.3)	56 ( 4.9)
	例数	1187	1175	1098
	平均値 ± 標準偏差	0.8 ± 1.1	0.8 ± 1.1	0.8 ± 1.1
	中央値 [最小値, 最大値]	0.0 [0, 11]	1.0 [0, 11]	1.0 [0, 11]
合併症 <sup>†</sup>	なし	613 (48.9)	606 (48.8)	579 (50.2)
	あり	629 (50.2)	624 (50.3)	564 (48.9)
	肝疾患	119 ( 9.5)	119 ( 9.6)	110 ( 9.5)
	腎疾患	13 ( 1.0)	13 ( 1.1)	12 ( 1.0)
	重篤な感染症・日和見感染症	6 ( 0.5)	6 ( 0.5)	6 ( 0.5)
	悪性腫瘍	17 ( 1.4)	16 ( 1.3)	15 ( 1.3)
	自己免疫性疾患・膠原病	64 ( 5.1)	63 ( 5.1)	59 ( 5.1)
	自己抗体のみ陽性	8 ( 0.6)	8 ( 0.6)	7 ( 0.6)
	その他	568 (45.3)	564 (45.5)	504 (43.7)
	不明	11 ( 0.9)	11 ( 0.9)	11 ( 1.0)
既往歴*	なし	904 (72.2)	895 (72.1)	837 (72.5)
	あり	339 (27.1)	336 (27.1)	308 (26.7)
	肝疾患	30 ( 2.4)	30 ( 2.4)	29 ( 2.5)
	腎疾患	13 ( 1.0)	13 ( 1.1)	11 ( 1.0)
	重篤な感染症・日和見感染症	40 ( 3.2)	40 ( 3.2)	39 ( 3.4)
	悪性腫瘍	40 ( 3.2)	40 ( 3.2)	32 ( 2.8)
	その他	280 (22.4)	277 (22.3)	256 (22.2)
	不明	10 ( 0.8)	10 ( 0.8)	9 ( 0.8)
投与開始前の リンパ球数減少 CTCAE グレード	正常下限値以上 (1000/mm <sup>3</sup> 以上)	856 (68.3)	845 (68.1)	798 (69.2)
	正常下限値未満 (1000/mm <sup>3</sup> 未満)	267 (21.3)	267 (21.5)	234 (20.3)
	グレード1 (800/mm <sup>3</sup> 以上 1000/mm <sup>3</sup> 未満)	96 ( 7.7)	96 ( 7.7)	81 ( 7.0)
	グレード2 (500/mm <sup>3</sup> 以上 800/mm <sup>3</sup> 未満)	79 ( 6.3)	79 ( 6.4)	68 ( 5.9)
	グレード3 (200/mm <sup>3</sup> 以上 500/mm <sup>3</sup> 未満)	83 ( 6.6)	83 ( 6.7)	77 ( 6.7)
	グレード4 (200/mm <sup>3</sup> 未満)	9 ( 0.7)	9 ( 0.7)	8 ( 0.7)
	未記載	130 (10.4)	129 (10.4)	122 (10.6)
DMF の使用理由 (重複あり)	初めてのMS治療薬 (ステロイドを除く)	336 (26.8)	328 (26.4)	318 (27.6)
	他のMS治療薬で十分な治療効果が得られないため	325 (25.9)	325 (26.2)	286 (24.8)
	他のMS治療薬で安全性や忍容性が得られない, または懸念があるため	515 (41.1)	512 (41.3)	477 (41.3)
	DMF 治験継続患者	45 ( 3.6)	45 ( 3.6)	44 ( 3.8)
	その他	117 ( 9.3)	115 ( 9.3)	104 ( 9.0)

\*インターフェロンβ-1a, インターフェロンβ-1b, ナタリズマブ, フィンゴリモド, グラチラマー酢酸塩, DMF (DMF 治験薬), その他 (免疫抑制剤等); <sup>†</sup>重複あり

EDSS, expanded disability status scale; Gd, gadolinium; MS, multiple sclerosis

表2 DMFの中止理由

	患者数 (%) <sup>*</sup> (n = 295)
<b>投与中止</b>	295 (23.5)
有害事象	98 (7.8)
効果不十分 / 多発性硬化症の悪化 <sup>†</sup>	95 (7.6)
転院または来院せず	49 (3.9)
リンパ球数低値	30 (2.4)
その他	21 (1.7)
患者希望	19 (1.5)
妊娠	13 (1.0)
服薬コンプライアンス不良	1 (0.1)

主治医が選択した中止理由項目の集計

<sup>\*</sup>安全性解析対象全体に対する割合<sup>†</sup>「効果不十分 / 多発性硬化症の悪化」による中止のうち、

有害事象「多発性硬化症再発」が報告されなかった45名を含む

表3 発現率2%以上の有害事象または副作用 (安全性解析対象)

	患者数 (%) (N = 1253)	
	有害事象	副作用
発現患者数	866 (69.1)	816 (65.1)
<b>神経系障害</b>		
多発性硬化症再発	246 (19.6)	131 (10.5)
<b>血管障害</b>		
潮紅	272 (21.7)	272 (21.7)
<b>胃腸障害</b>		
腹痛	58 (4.6)	58 (4.6)
上腹部痛	42 (3.4)	41 (3.3)
下痢	88 (7.0)	88 (7.0)
悪心	65 (5.2)	64 (5.1)
<b>肝胆道系障害</b>		
肝機能異常	78 (6.2)	75 (6.0)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>		
そう痒症	69 (5.5)	67 (5.4)
<b>臨床検査</b>		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	69 (5.5)	64 (5.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	48 (3.8)	45 (3.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	26 (2.1)	23 (1.8)
リンパ球数減少	193 (15.4)	191 (15.2)
白血球数減少	62 (5.0)	61 (4.9)

MedDRA/J version 22.1による集計

DMFを中止した患者は295名(23.5%)で、主な中止理由は有害事象、効果不十分/MSの悪化であった(表2)。

### 3. 安全性

有害事象は866名(69.1%)、副作用は816名

(65.1%)に認められ、いずれも主なものは潮紅、下痢・悪心等の消化器系有害事象、多発性硬化症再発、リンパ球数減少等であった(表3)。重篤な有害事象は116名(9.3%)、重篤な副作用は76名(6.1%)に認められた(表4)。有害事象により



表4 重篤な有害事象または副作用

	患者数 (%) (N = 1253)	
	重篤な有害事象	重篤な副作用
発現患者数	116 (9.3)	76 (6.1)
2名以上に発現した重篤な有害事象または副作用		
<b>精神障害</b>		
自殺既遂	2 (0.2)	1 (0.1)
<b>神経系障害</b>		
脳梗塞	2 (0.2)	1 (0.1)
多発性硬化症再発	71 (5.7)	36 (2.9)
<b>胃腸障害</b>		
腹痛	2 (0.2)	2 (0.2)
<b>肝胆道系障害</b>		
肝機能異常	2 (0.2)	2 (0.2)
肝障害	2 (0.2)	2 (0.2)
<b>臨床検査</b>		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	2 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	2 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	2 (0.2)
リンパ球数減少	18 (1.4)	18 (1.4)

MedDRA/J version 22.1 による集計

DMFの投与を中止した患者は167名(13.3%)であり、多発性硬化症再発の他に潮紅関連有害事象、消化器系有害事象が主な理由であった(表5)。

RMPに基づいた重点調査項目のうち、PML、急性腎不全、アナフィラキシーは認められなかった。

PML以外の感染症として、54名(4.3%)が有害事象として報告された。2名以上に認められたものは上咽頭炎(18名[1.4%])、帯状疱疹(7名[0.6%])、インフルエンザ(7名[0.6%])、膀胱炎(3名[0.2%])、胃腸炎(3名[0.2%])であり、帯状疱疹を発症した1名のみが重篤と判定された。

白血球数減少に関連する有害事象は64名(5.2%)報告され、内訳は、白血球数減少(62名[5.0%])、白血球減少症(2名[0.2%])であった。リンパ球数減少に関連する有害事象は203名(16.2%)報告され、内訳はリンパ球数減少(193名[15.4%])、リンパ球減少症(10名[0.8%])であった。そのうち、リンパ球数減少の18名、白血球数減少の1名が重篤と判定された。リンパ球数減少によりDMFの投与中止に至った患者は30名(2.4%)であった。リンパ球数の平均値は、投与開始前に正常下限値(1000/mm<sup>3</sup>)以上であった患者

ではDMF投与開始後、4週時で12.7%、12週時で18.4%、48週時で23.6%減少したが、96週時までいずれも正常下限値以上で推移した(図2A, B)。投与開始前にリンパ球数が正常下限値(1000/mm<sup>3</sup>)未満であった患者ではDMF投与開始後にリンパ球数の増加傾向が認められた。リンパ球数はいずれの時点でも65%以上の患者で正常下限値(1000/mm<sup>3</sup>)以上であり、各観察時点でのCTCAEグレード別患者割合の傾向は、期間を通して大きく変動しなかった(図3)。DMF投与後、一度でもグレード3以上(500/mm<sup>3</sup>未満)、グレード2以上(800/mm<sup>3</sup>未満)になった患者はそれぞれ74名(6.2%)、304名(25.7%)であった。グレード3以上(500/mm<sup>3</sup>未満)が180日以上継続した患者は4名(0.3%)であり、そのうち2名がDMFの投与を中止した。DMF投与前直近のMS治療薬の内訳はMS治療薬歴「なし」2名、フィンゴリモド2名であった。グレード2以上(800/mm<sup>3</sup>未満)が180日以上継続した患者は、上記の4名を含め43名(3.6%)であり、そのうち10名がDMFの投与を中止した。DMF投与前直近のMS治療薬の内訳は、「なし」8名、フィンゴリモド17名、インター

表5 投与中止に至った有害事象

	患者数 (%) (N = 1253)		患者数 (%) (N = 1253)
発現患者数	167 (13.3)	<b>肝胆道系障害</b>	11 (0.9)
<b>感染症および寄生虫症</b>	4 (0.3)	自己免疫性肝炎	1 (0.1)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.1)	肝機能異常	6 (0.5)
带状疱疹	1 (0.1)	肝障害	3 (0.2)
上咽頭炎	1 (0.1)	原発性胆汁性胆管炎	1 (0.1)
尿路感染	1 (0.1)	<b>皮膚および皮下組織障害</b>	15 (1.2)
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)</b>	1 (0.1)	皮膚炎	1 (0.1)
子宮頸部癌	1 (0.1)	アトピー性皮膚炎	1 (0.1)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	1 (0.1)	薬疹	2 (0.2)
好酸球増加症	1 (0.1)	紅斑	2 (0.2)
<b>代謝および栄養障害</b>	4 (0.3)	そう痒症	3 (0.2)
食欲減退	4 (0.3)	発疹	6 (0.5)
<b>精神障害</b>	4 (0.3)	蕁麻疹	2 (0.2)
自殺既遂	2 (0.2)	<b>腎および尿路障害</b>	1 (0.1)
うつ病	1 (0.1)	血尿	1 (0.1)
統合失調症	1 (0.1)	<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	11 (0.9)
<b>神経系障害</b>	55 (4.4)	無力症	1 (0.1)
脳梗塞	1 (0.1)	熱感	1 (0.1)
頭痛	2 (0.2)	倦怠感	6 (0.5)
傾眠	1 (0.1)	疼痛	1 (0.1)
多発性硬化症再発	50 (4.0)	発熱	3 (0.2)
味覚障害	1 (0.1)	<b>臨床検査</b>	39 (3.1)
<b>眼障害</b>	1 (0.1)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.4)
結膜充血	1 (0.1)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.4)
<b>血管障害</b>	14 (1.1)	血中コレステロール増加	1 (0.1)
潮紅	13 (1.0)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1)
ほてり	1 (0.1)	C-反応性蛋白増加	1 (0.1)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	5 (0.4)	好酸球数増加	2 (0.2)
喘息	1 (0.1)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
呼吸困難	3 (0.2)	リンパ球数減少	30 (2.4)
咽頭腫脹	1 (0.1)	白血球数減少	8 (0.6)
<b>胃腸障害</b>	30 (2.4)	血小板数増加	1 (0.1)
腹部不快感	1 (0.1)		
腹部膨満	1 (0.1)		
腹痛	8 (0.6)		
上腹部痛	4 (0.3)		
下痢	8 (0.6)		
びらん性胃炎	1 (0.1)		
悪心	11 (0.9)		
嘔吐	2 (0.2)		
軟便	1 (0.1)		

MedDRA/J version 22.1 による集計

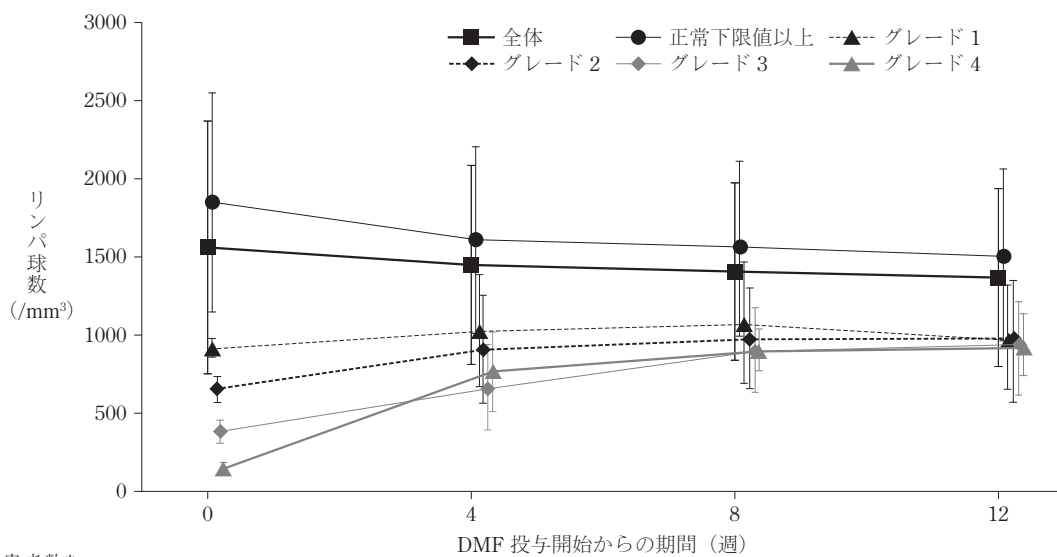
フェロンβ-1a 6名, インターフェロンβ-1b 4名, グラチラマー酢酸塩 3名, DMF 治験薬 3名, ナタリズマブ 2名であった。

潮紅関連有害事象は 317名 (25.3%), 消化器系有害事象は 262名 (20.9%) 報告された。潮紅関連有害事象の内訳は潮紅 (272名 [21.7%]), 紅斑

(24名 [1.9%]), ほてり (21名 [1.7%]), 熱感 (6名 [0.5%]), 灼熱感 (4名 [0.3%]) であった。重篤と判定されたのは潮紅の1名であったが, 17名 (1.4%) が潮紅関連有害事象によりDMFの投与を中止した。潮紅関連有害事象の多くはDMFの投与開始後1カ月以内に発現し, その後は発現率2



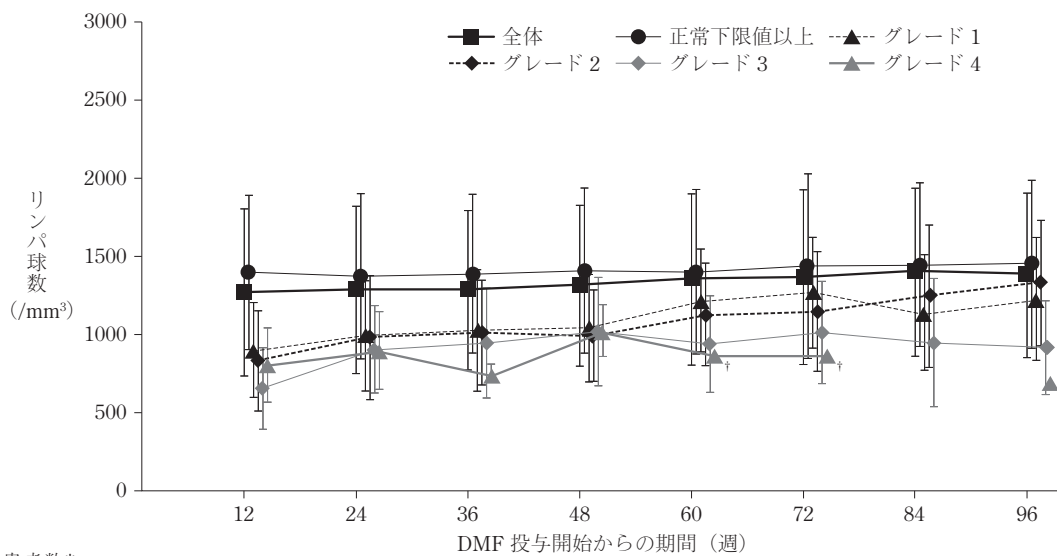
A) 4週毎の推移 (0~12週)



患者数\*

	0	4	8	12
全体	1123	914	617	642
正常下限値以上	856	654	425	455
グレード1	96	71	48	59
グレード2	79	62	46	38
グレード3	83	62	57	55
グレード4	9	6	5	6

B) 12週毎の推移 (12~96週)



患者数\*

	12	24	36	48	60	72	84	96
全体	1134	842	566	517	210	204	206	205
正常下限値以上	805	594	392	363	147	145	154	145
グレード1	89	66	50	48	15	15	15	16
グレード2	73	56	32	30	12	10	8	11
グレード3	78	59	52	33	17	15	13	17
グレード4	9	5	2	3	1	1	0	1

データ採用範囲は規定日-42日<, <規定日+42日; エラーバーはSDを示す

\*各期間で測定された患者数; †SDはnot available; SD, standard deviation

図2 リンパ球数の推移

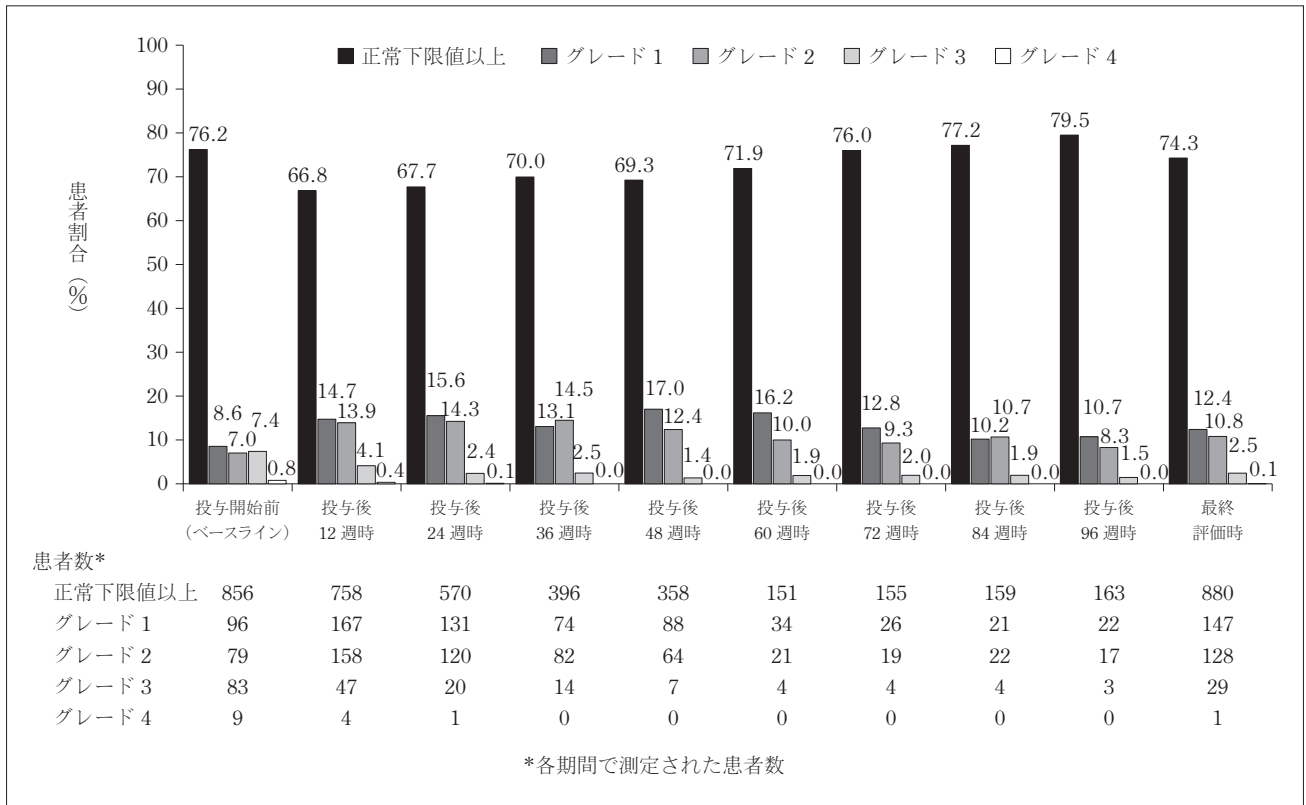


図3 リンパ球数減少のCTCAEグレードの推移

%未満で推移した(図4)。潮紅関連有害事象の全発現件数の84.8%(290/342件)は回復し、転帰が未回復または不明のものは15.2%(52/342件)であった。回復期間は1カ月以内が最も多かった。潮紅関連有害事象への主な対症薬は、アスピリン、ジフェンヒドラミン、レボセチリジン、フェキソフェナジン、ヘパリン類似物質等であった。

消化器系有害事象のうち2名以上で報告されたものは、下痢(88名[7.0%])、悪心(65名[5.2%])、腹痛(58名[4.6%])、上腹部痛(42名[3.4%])、腹部不快感(24名[1.9%])、軟便(23名[1.8%])、嘔吐(10名[0.8%])、便秘(11名[0.9%])、腹部膨満(4名[0.3%])、下腹部痛(2名[0.2%])、心窩部不快感(2名[0.2%])、びらん性胃炎(2名[0.2%])であった。腹痛(2名[0.2%])、悪心(1名[0.1%])、嘔吐(1名[0.1%])は重篤と判定され、30名(2.4%)でDMFの投与が中止された。消化器系有害事象もほとんどがDMFの投与開始後1カ月以内に発現し、その後は発現率2%未満で推移した(図4)。消化器系有害事象の回復期間にはばらつきがあり、総じて潮紅関連有害事象よりも回復期間を要したものの全発現件

数の95.0%(326/343件)が回復し、未回復は5.0%(17/343件)であった。消化器系有害事象への主な対症薬は、腹痛・上腹部痛等にはフマル酸ポノプラザン、ランソプラゾール、酪酸菌クロストリジウム、ファモチジン、レバミピド等、悪心・嘔吐等にはドンペリドン等、下痢・軟便等にはビフィズス菌、酪酸菌、ロペラミド等が使用されていた。

肝機能障害に関連する有害事象は183名(14.6%)報告され、1%以上に認められたものは肝機能異常(78名[6.2%])、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加(69名[5.5%])、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加(48名[3.8%])、γ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-GT)増加(26名[2.1%])であり、肝機能異常の2名、肝障害の2名、ALT増加の2名、AST増加の2名、γ-GT増加の2名、自己免疫性肝炎の1名、原発性胆汁性胆管炎の1名が重篤と判定された。肝機能障害に関する有害事象により投与中止に至った患者は16名(1.3%)であり、15名が投与開始後12週以内に中止した。ALTおよびASTの平均値は、いずれもDMF投与開始4週時にわずかに上昇したが一時的であり、以後は横ばい

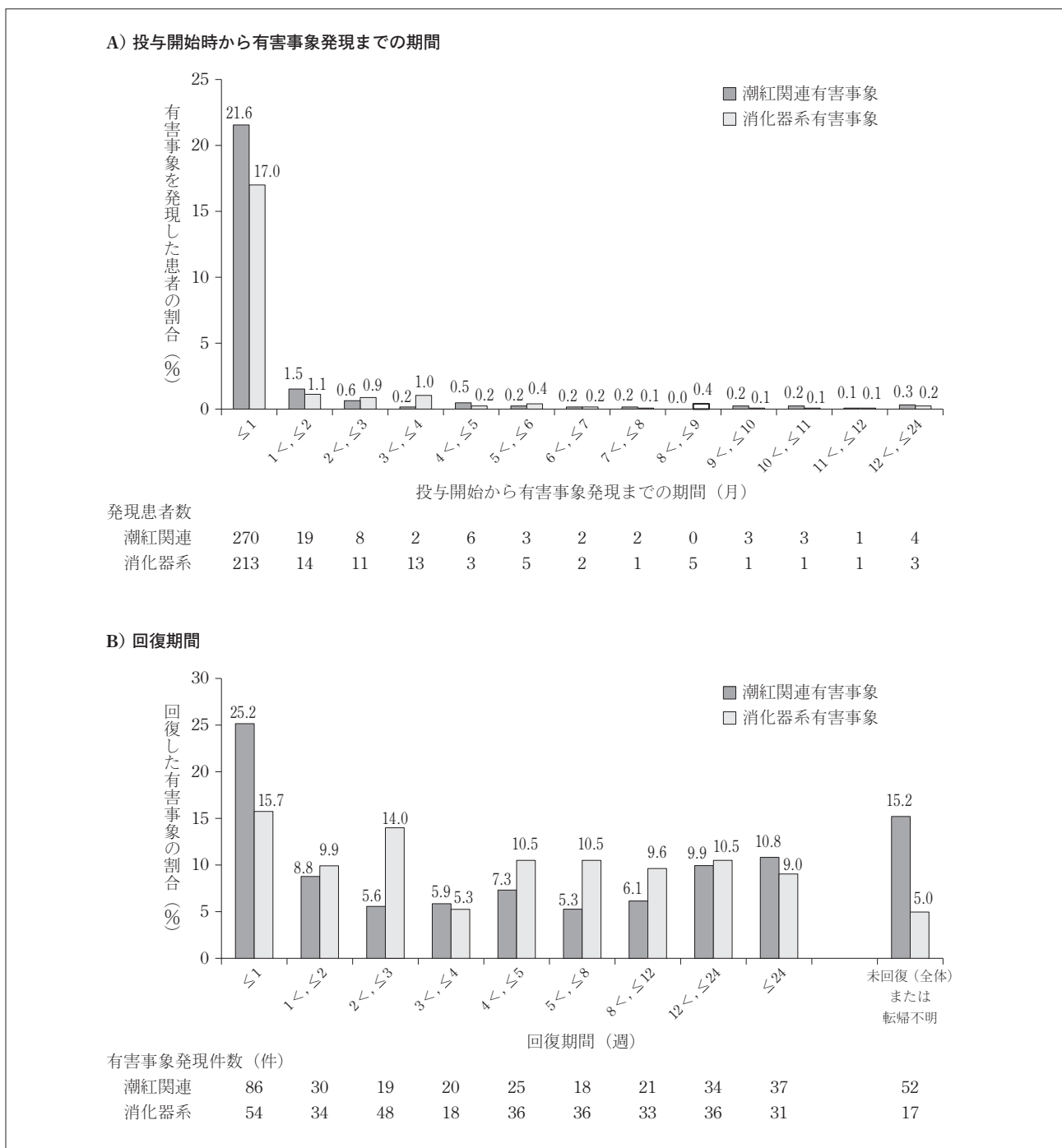


図4 潮紅関連および消化器系有害事象の発現状況と回復期間

に推移した。DMF 投与後、一度でも CTCAE グレード3以上となった患者は、ALT (男性：> 210 U/L, 女性：> 115 U/L) で25名 (2.2%)、AST (男女共通：> 150 U/L) で12名 (1.0%) であった。

悪性腫瘍は子宮頸部癌1名 (0.1%) が重篤な有害事象として報告され、DMF の投与を中止した (発現日：DMF 投与開始後138日目、中止日：141

日目)。DMF と抗悪性腫瘍剤または免疫抑制剤を併用した患者は22名であり、併用した理由はMS治療が15名、合併症 (脊椎関節炎、関節リウマチ、リウマチ、クローン病、乳癌) 治療が7名であった。MS治療では、メトトレキサート、アザチオプリン、タクロリムスが併用され、合併症治療では、メトトレキサート、アザチオプリン、タモキシフェン水和物、レトロゾールが併用された。DMF

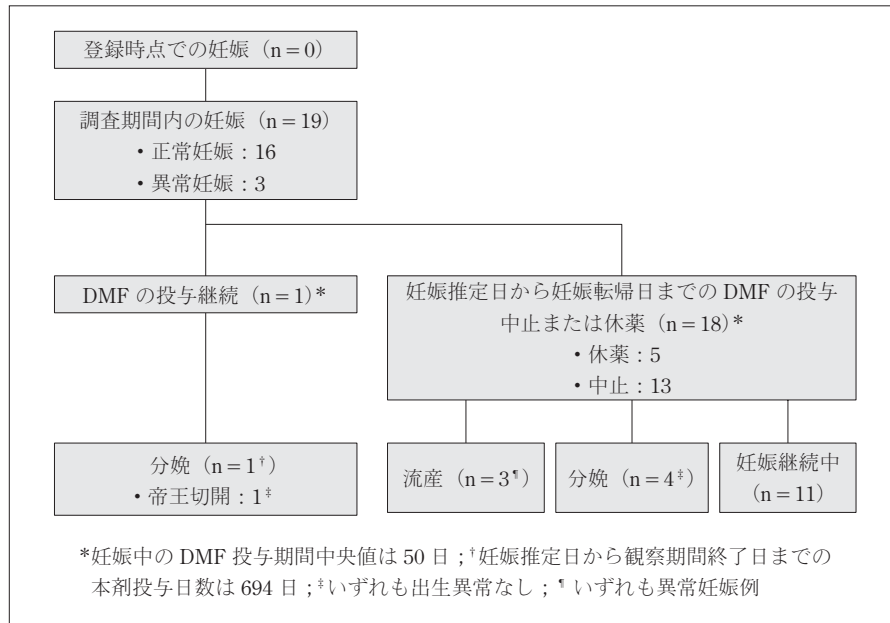


図5 妊娠症例の転帰

投与前から使用していた患者は18名であり、DMF投与開始後に4名が抗悪性腫瘍剤または免疫抑制剤の併用を開始した（2名はそれぞれ、DMF投与以前に関節リウマチ、乳癌を罹患）。

登録時点で妊娠していた患者はいなかったが、調査期間中に19名の妊娠が報告された（図5）。18名はDMFを中止または休薬したが、1名は投与を継続し、帝王切開により分娩した。3名が異常妊娠（頸管妊娠、胎児水腫、不明がそれぞれ1名）で自然流産または人工流産した。分娩した5名について、いずれも産児に出生異常は認めなかった。妊娠推定日から中止・休薬までの期間は29～169日（中央値：50日）であった。

15歳未満の小児は安全性解析対象に2名含まれ、投与を中止した患者はいなかった。有害事象として1名でMS再発と腹痛を認めたがいずれも重篤ではなく、またリンパ球数は2名とも観察期間を通して正常下限値以上であった。

65歳以上の高齢者は安全性解析対象に48名含まれ、11名がDMFの投与を中止した。中止理由は有害事象（5名）、効果不十分/MS悪化、転院または来院せず（各2名）、リンパ球数低値とその他（各1名）であった。有害事象は、高齢者では合計35名で報告された。2名以上に発現した有害事象は、リンパ球数減少（12名）、MS再発、潮紅（各6名）、悪心（5名）、白血球数減少（4名）、食欲減

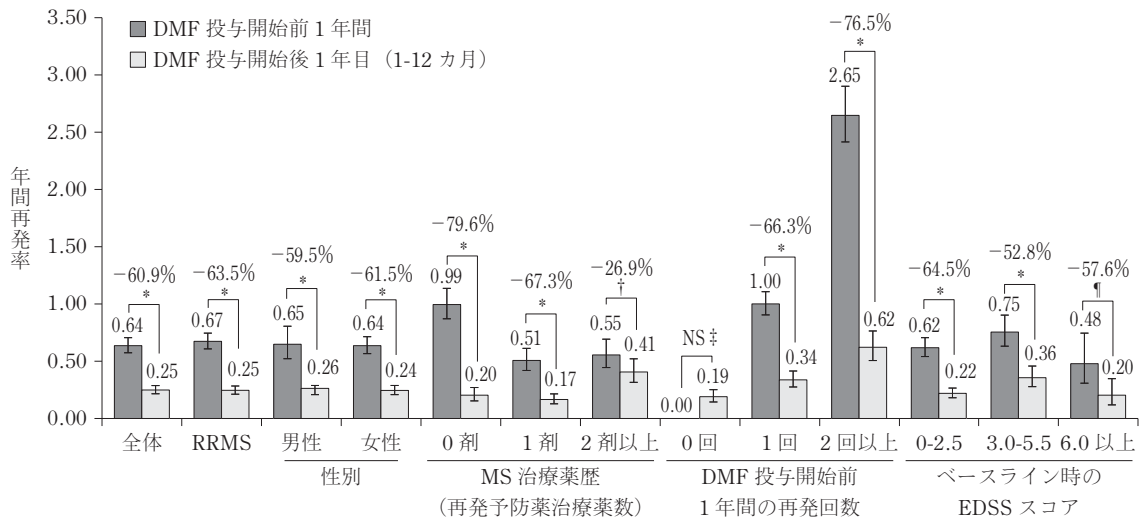
退、腹部不快感、腹痛、上腹部痛、肝機能異常、そう痒症、腎機能障害、発熱、ALT増加、AST増加（各2名）であった。重篤な有害事象は合計9名で、MS再発、リンパ球数減少（各3名）、腹痛、ALT増加、AST増加（各1名）であった。高齢者では最終評価時、リンパ球数が正常下限値以上であった割合が60.9%と全体の74.3%と比較して低い傾向にあり、CTCAEグレード3の割合が13.0%と全体の2.5%と比べて高い傾向にあった。

#### 4. 有効性

年間再発率（負の二項回帰モデルによる推定値）はDMF投与開始前1年間で0.64、投与開始後1年間で0.25であり、60.9%減少した（ $p < 0.0001$ ）（図6A）。RRMS患者、性別、MS治療薬歴、DMF投与開始前1年間の再発回数、ベースライン時のEDSS別にみた場合でも、投与開始後1年間の年間再発率はいずれも有意に減少した（図6A、表6）。再発患者の割合（Kaplan-Meier推定値）は、投与開始後6カ月、12カ月でそれぞれ14.8%、21.2%であった（図6B）。

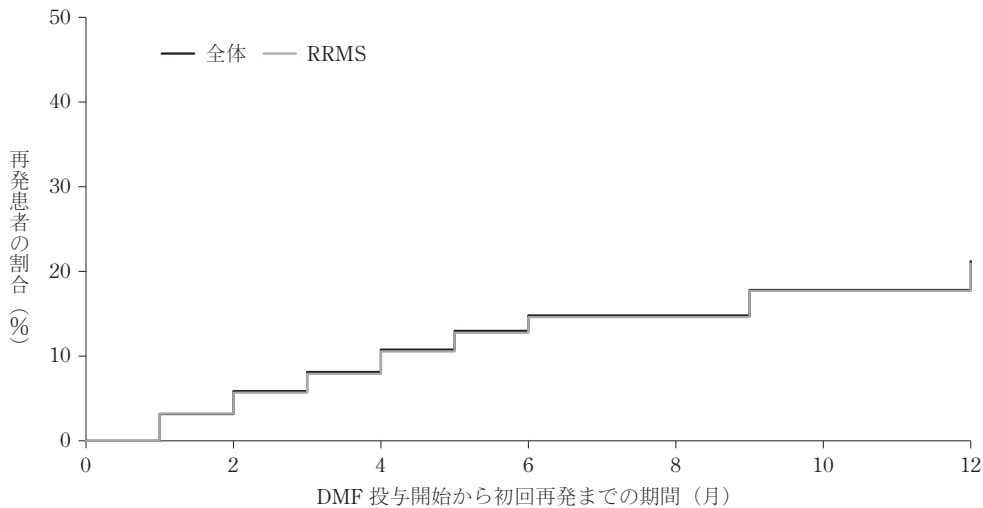
EDSSスコアの平均値はベースライン時のEDSSスコアに関係なく、DMF投与12カ月時までいずれも横ばいに推移した（図7A）。EDSSスコアにより評価した、身体障害が3カ月以上改善、維持、進行した患者割合は、「維持」が87.9%、「改善」が5.1%であり、あわせて93.0%であった。RRMS、

A) 患者背景別の年間再発率 (負の二項回帰モデル)



患者数	全体	RRMS	男性	女性	0剤	1剤	2剤以上	0回	1回	2回以上	0-2.5	3.0-5.5	6.0以上
投与開始前1年間	1175	1098	322	853	300	522	353	582	376	217	711	251	135
投与開始後1年目 (1-12カ月)	1241	1154	349	892	338	539	364	582	376	217	735	271	147

B) 初回再発までの期間と再発患者の割合 (Kaplan-Meier 推定値)



Patients at risk	0	2	4	6	8	10	12		
全体	1241	1173	1098	1050	1009	971	935	611	569
RRMS	1154	1089	1024	981	942	907	872	568	530

エラーバーはSDを示す

\*p < 0.0001; †p < 0.05; ‡ not significant (p > 0.05); §p < 0.01

EDSS, expanded disability status scale; MS, multiple sclerosis; RRMS, relapsing remitting multiple sclerosis; SD, standard deviation

図6 MS再発

ベースライン時のEDSSスコア別のいずれにおいても85%以上の患者が「維持」であった(図7B)。ベースライン時のEDSSスコア0-2.5および3.0-5.5の患者では、投与開始12カ月後にそれぞれ

5.2%, 8.8%の患者が「改善」であったが、ベースライン時のEDSSスコア6.0以上の患者集団では「改善」が認められなかった(図7B)。

表6 年間再発率 (人年法\*)

	全 体	RRMS	性 別		MS 治療薬歴			DMF 投与開始前 1年間の再発回数			ベースライン時の EDSS スコア		
			男 性	女 性	0 剤	1 剤	2 剤 以上	0 回	1 回	2 回 以上	0-2.5	3.0-5.5	6.0 以上
投与開始前 1年間	0.81	0.84	0.80	0.81	1.02	0.73	0.75	0.00	1.00	2.65	0.75	0.91	0.80
投与開始後 1年間	0.31	0.30	0.32	0.31	0.21	0.24	0.51	0.18	0.34	0.62	0.26	0.42	0.33

EDSS, expanded disability status scale; MS, multiple sclerosis; RRMS, relapsing remitting multiple sclerosis

\*年間再発率 (回 / 人年) = 全患者の再発回数の合計 ÷ 全患者の観察期間の合計

## 考 察

本報告は本邦で実施中の DMF 使用成績調査における 2020 年 3 月 26 日時点での中間解析結果である。海外で行われた二つの第Ⅲ相試験である DEFINE 試験, CONFIRM 試験にてプラセボ群より DMF 群で発現の高かった主な有害事象は, 潮紅, 下痢, 悪心, 上腹部痛, そう痒症等であり, APEX 試験では, 潮紅, 下痢, 悪心, 腹痛, そう痒症, ALT 上昇等であったが, 国内実臨床下における安全性の本報告の結果はこれらの既報と同様であり, 新たな懸念は認められなかった。

DEFINE/CONFIRM 試験 (2 年間) の併合解析で報告された潮紅関連有害事象の発現率は 45%<sup>10)</sup>, APEX 試験 (24 週間) で 30%<sup>4)</sup>, その日本人コホートでは 25% であり<sup>4)</sup>, 本調査での潮紅関連有害事象の発現率 (25.3%) と同様の結果であった。潮紅関連有害事象の発現時期は, 既報では DMF 投与開始 1 カ月以内が最も多く, 多くは重篤でなく試験期間中に回復したと報告されているが<sup>4)10)</sup>, 本調査でも同様の傾向であった。潮紅関連有害事象による投与中止率は, DEFINE/CONFIRM 試験の併合解析では 4%, 本調査では 1.4%, APEX 試験 (24 週間) では投与中止に至った患者はなく, いずれも多くの患者で投与を継続することができた。また, DEFINE/CONFIRM 試験の併合解析同様, 潮紅関連有害事象に対して, DMF の減量やアセチルサリチル酸 (アスピリン) や抗ヒスタミン薬等の対症薬の併用が本調査でも確認できた。

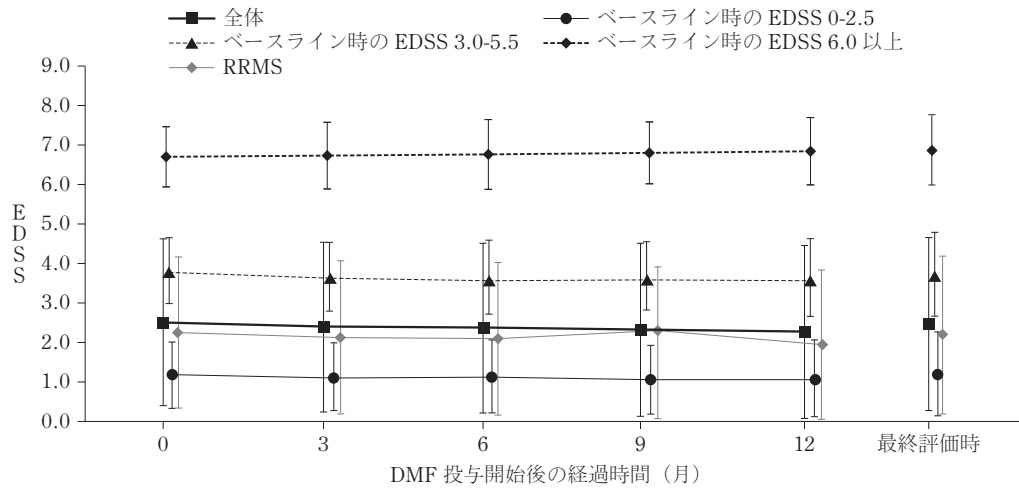
DEFINE/CONFIRM 試験の併合解析で報告された 2 年時の消化器系有害事象の発現率は, DMF 投

与群で 40%<sup>10)</sup>, APEX 試験 24 週時で 33%, その日本人コホートで 36% であった<sup>4)</sup>。本調査での消化器系有害事象の発現率は 20.9% であり, これまでの報告よりも低い傾向にあった。消化器系有害事象のマネジメントについては, いくつかの海外での研究結果が報告されている。ドイツで行われた市販後臨床試験では, DMF をいつも食事とともに服用していた患者ではそうでない患者と比べて消化器系有害事象の報告の割合が低かった<sup>11)</sup>。米国およびカナダでの調査でも消化器症状のマネジメントにおいて, 食事指導が日常診療に基づく有用な方法として報告されている<sup>12)</sup>。DMF の添付文書では用法・用量で「食後に経口投与する」ことが明記されており, 日本において添付文書の記載が遵守されたことによって消化器系有害事象の発現率が低い傾向にあった可能性も要因の一つとして考えられる。また, 消化器系有害事象による投与中止率は, DEFINE/CONFIRM 試験の併合解析では 3%, 本調査では 2.4%, APEX 試験 (24 週間) では投与中止に至った患者はなく, いずれも多くの患者で投与を継続することができた。消化器系有害事象に対しても, DEFINE/CONFIRM 試験の併合解析同様, DMF の減量やプロトンポンプ阻害薬, 消化管運動機能改善薬, 止瀉薬などの併用が認められた。

国内添付文書に「本剤の主な副作用である潮紅, 消化器系副作用等が認められた場合には, 患者の状態を慎重に観察しながら 1 カ月程度の期間 1 回 120 mg 1 日 2 回投与に減量することができる」との記載があることなどから<sup>13)</sup>, 医療従事者による DMF 投与開始前の患者指導, 潮紅, 消化器系有害事象発現後の一定期間の減量, 対症薬の併用等により, 多



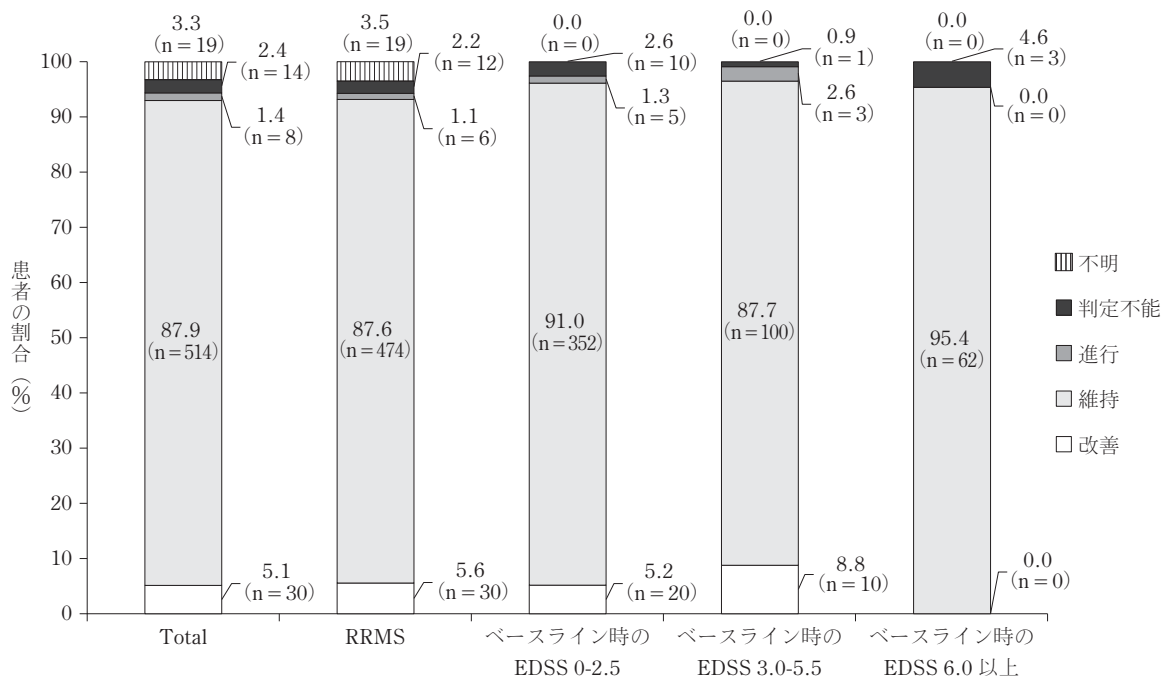
A) EDSS スコアの平均値の推移



患者数

全体	1153	971	908	614	585	1115
ベースライン時の EDSS 0-2.5	735	621	590	398	387	701
ベースライン時の EDSS 3.0-5.5	271	215	199	123	114	247
ベースライン時の EDSS 6.0 以上	147	122	109	73	65	133
RRMS	1067	897	842	567	541	1034

B) 身体障害が3カ月以上改善, 維持, 進行した患者の割合 (12カ月時)



エラーバーはSDを示す

EDSS, expanded disability status scale; MS, multiple sclerosis; SD, standard deviation

図7 EDSS

多くの患者でこれらの有害事象に対するマネジメントができていない可能性が推測される。

日和見感染症であるPMLが、ENDORSE試験に

おいて1例目が報告されてから、重要な特定されたリスクに追加されている。本中間解析ではPMLの報告はなかったが、2020年9月時点までに海外で

11名、10万患者年当たり1.17人で報告されている<sup>14)~18)</sup>。PMLが報告された多くの患者では6カ月以上継続するリンパ球数の減少が報告されており、適正使用の観点からDMF投与開始前およびDMF投与中は少なくとも3カ月に1回、リンパ球数を含む全血球の測定が求められている<sup>13)</sup>。リンパ球数が6カ月以上継続して500/mm<sup>3</sup>未満である場合はDMFの投与中止を考慮すること、また6カ月以上継続して800/mm<sup>3</sup>未満である場合には治療上の有益性と危険性を慎重に考慮して、投与継続の可否を判断することが必要である<sup>13)</sup>。

DEFINE試験、CONFIRM試験およびその延長試験であるENDORSE試験のデータを用いた海外の研究では、リンパ球数の平均値は最初の1年間に約30%減少したが、その後は横ばいに推移し、約60%の患者でリンパ球数は投与期間を通じて正常範囲内を維持したと報告されている<sup>19)</sup>。本調査でも、ベースラインが正常下限値以上の患者ではリンパ球数の平均値は投与開始後に減少し、20週目以降ではリンパ球数は横ばいに推移しており、同様の傾向にあると考えられる。また、ベースラインが正常下限値未満の患者では、DMF投与開始後にリンパ球数の平均値が回復していく傾向が認められたが、リンパ球数が正常下限値へ回復しない患者も認められた。リンパ球数800/mm<sup>3</sup>未満が180日以上継続した患者43名のうち10名が、500/mm<sup>3</sup>未満が180日以上継続した患者4名のうち2名が、DMFの投与を中止したことから、添付文書に則ってDMF投与継続の可否の判断や投与中止が実臨床下で考慮されていることがうかがえる。

海外で実施された観察期間10年のENDORSE試験の中間報告(DEFINE/CONFIRM試験から継続した観察期間の中央値:8.6年)では、6カ月以上継続した重度または中程度のリンパ球数減少の発現は、感染症、重篤な感染症、悪性腫瘍の発現率の増加と関連しなかったと報告されている<sup>9)</sup>。本論文は観察期間2年間の調査の中間報告であるが、悪性腫瘍が1名、重篤な感染症として帯状疱疹が1名と少数ながらも報告されており、引き続き注視していく必要がある。なお、使用成績調査においても、投与2年時点でDMF投与を継続している患者のうち、直近のリンパ球数が800/mm<sup>3</sup>未満、または調査期間中800/mm<sup>3</sup>未満が180日以上継続した患者

については延長調査を実施しデータを集積する。

MSは女性に多く、好発年齢は30歳前後と妊娠可能な年齢と重なることから、妊娠患者における情報も望まれる。現在、本邦の添付文書では「妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること」と記載されている。本調査で報告された妊娠患者は19名と少数ではあるが、妊娠中にDMFの投与を中止しなかった1名を含め、安全性について特筆すべき事象は報告されなかった。海外では、2015年に臨床試験でDMFの投与を受けた39名、および自発報告や市販後観察研究でDMFの投与を受けていた30名の妊娠患者の転帰が報告されている<sup>20)</sup>。この研究では追跡可能なすべての患者で妊娠初期にDMFの投与が中止され、胎児の異常や妊娠転帰に対する影響は見いだされておらず、妊娠患者の安全性について注目すべき事象は報告されていない。しかしながら、妊娠患者や胎児に対するDMFの影響については情報がまだ限られており、今後も情報を蓄積していく必要がある。現在、妊娠前最後の月経開始日以降、または妊娠中の任意の時点でDMFを投与されたMS女性患者を対象としたレジストリを用いた、TecGistry研究が海外で進行しており、その報告が待たれる<sup>21)</sup>。

15歳未満の小児は2名のみであった。65歳以上の高齢者は48名含まれ、リンパ球数が正常下限値以上であった割合が全体と比較して低い傾向にあった。小児、高齢者ともに現時点では患者数が限られており、今後のデータの集積が必要である。

本中間解析では、全体、サブグループのいずれでもDMF投与開始後1年目の年間再発率は投与前1年間と比べて減少することが示された。過去の臨床試験では、DEFINE/CONFIRM試験の併合解析<sup>3)</sup>、DEFINE試験の層別解析<sup>22)</sup>において、プラセボ群と比較してDMF群では年間再発率が低下したことが報告されているが、DMFは本邦の実臨床下でもMS患者における再発抑制に有効であることが示唆された。

また今回の解析ではDMF投与開始後12カ月時、EDSSによって評価される身体障害の進行は大部分の患者で維持され、観察期間を通して進行した患者の割合は少数であった。身体障害進行の評価にはより長期的な観察が必要なため、引き続きデータを蓄

積していく必要がある。

本報告で記載した最終評価時のデータは、データ固定時点で調査票が収集された患者の最終評価時であり、その時期は患者毎に異なるために解釈には注意を要する。本研究は実臨床下での使用成績調査であり対照群がないため、有効性について既報のプラセボ対照試験と単純に比較できないことにも注意を要する。また本報告は中間解析結果であり、最終的な結論には最終結果の解析が必要である。

## 結 論

国内使用成績調査の2020年3月26日時点での中間解析において、DMF投与患者で報告された主な有害事象・副作用は既報と同様であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。小児、高齢者、妊婦については患者数が限られていることから、今後、患者数を蓄積して評価することが必要とされる。本報告は使用成績調査の中間解析結果であり、本調査における安全性、有効性の評価にはさらなる調査が必要である。

## 利 益 相 反

本研究に対する資金、および本論文の掲載費用はバイオジェン・ジャパン株式会社が出資した。TFはバイエル薬品株式会社、バイオジェン・ジャパン株式会社、田辺三菱製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、ノバルティスファーマ株式会社より顧問料を、バイオジェン・ジャパン株式会社、田辺三菱製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、中外製薬株式会社、杏林製薬株式会社より講演料と旅費を受領している。TOはバイオジェン・ジャパン株式会社より講演料を受領している。INはバイオジェン・ジャパン株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、田辺三菱製薬株式会社、アレクシオンファーマ合同会社、エーザイ株式会社より講演料を、株式会社LSIメディエンスより研究助成金を受領している。YS, RS, HM, MJはバイオジェン・ジャパン株式会社の社員であり、株式を保有している。TSはバイオジェン・ジャパン株式会社、エーザイ株式会社、田辺三菱製薬株式会社、ノバルティスファーマ株式会社より講演料と原稿料を受領している。

## 謝 辞

本論文の初稿作成および編集は、著者の指示に基づいてシュプリング・ヘルスケア、inScience Communicationsの小山こころ、PhDが行った。これらに関わる資金はバイオジェン・ジャパン株式会社が提供した。

## 参 考 文 献

- 1) Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2012; **367**: 1098-107.
- 2) Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2012; **367**: 1087-97.
- 3) Vigiotta V, Miller D, Bar-Or A, Phillips JT, Arnold DL, Selmaj K, et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. *Annals of clinical and translational neurology*. 2015; **2**: 103-18.
- 4) Saida T, Yamamura T, Kondo T, Yun J, Yang M, Li J, et al. A randomized placebo-controlled trial of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from East Asia and other countries. *BMC Neurol*. 2019; **19**: 5.
- 5) Kondo T, Kawachi I, Onizuka Y, Hiramatsu K, Hase M, Yun J, et al. Efficacy of dimethyl fumarate in Japanese multiple sclerosis patients: interim analysis of randomized, double-blind APEX study and its open-label extension. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019; **5**: 2055217319864974.
- 6) Berger T, Brochet B, Brambilla L, Giacomini PS, Montalban X, Vasco Salgado A, et al. Effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate on patient-reported outcomes and clinical measures in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in a real-world clinical setting: PROTEC. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019; **5**: 2055217319887191.
- 7) Ochi H, Niino M, Onizuka Y, Hiramatsu K, Hase M, Yun J, et al. 72-Week Safety and Tolerability of Dimethyl Fumarate in Japanese Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis: Analysis of the Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled, Phase III APEX Study and its Open-Label Extension. *Adv Ther*. 2018; **35**: 1598-611.
- 8) Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Hutchinson M, Kappos L, Havrdova E, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017; **23**: 253-65.
- 9) Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Fox RJ, Kappos L, Chen C, et al. Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 9 years' follow-up of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020; **13**: 1756286420915005.

- 10) Phillips JT, Selmaj K, Gold R, Fox RJ, Havrdova E, Giovannoni G, et al. Clinical significance of gastrointestinal and flushing events in patients with multiple sclerosis treated with delayed-release dimethyl fumarate. *International Journal of MS Care*. 2015; **17**: 236-43.
- 11) Gold R, Schlegel E, Elias-Hamp B, Albert C, Schmidt S, Tackenberg B, et al. Incidence and mitigation of gastrointestinal events in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving delayed-release dimethyl fumarate: a German phase IV study (TOLERATE). *Ther Adv Neurol Disord*. 2018; **11**: 1756286418768775.
- 12) Phillips JT, Erwin AA, Agrella S, Kremenchutzky M, Kramer JF, Darkes MJM, et al. Consensus Management of Gastrointestinal Events Associated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate: A Delphi Study. *Neurology and Therapy*. 2015; **4**: 137-46.
- 13) 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). 2016.
- 14) 藤原一男監修. バイオジェン・ジャパン株式会社. テクフィデラ®適正使用ガイド, 2018.
- 15) Rosenkranz T, Novas M, Terborg C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *New England journal of medicine*. 2015; **372**: 1476-8.
- 16) Baharnoori M, Lyons J, Dastagir A, Koralknik I, Stankiewicz JM. Nonfatal PML in a patient with multiple sclerosis treated with dimethyl fumarate. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2016; **3**: e274.
- 17) Lehmann-Horn K, Penkert H, Grein P, Leppmeier U, Teuber-Hanselmann S, Hemmer B, et al. PML during dimethyl fumarate treatment of multiple sclerosis: How does lymphopenia matter? *Neurology*. 2016; **87**: 440-1.
- 18) Diebold M, Altersberger V, Decard BF, Kappos L, Derfuss T, Lorscheider J. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy under dimethyl fumarate treatment without severe lymphopenia or immunosenescence. *Mult Scler*. 2019; **25**: 1682-5.
- 19) Fox RJ, Chan A, Gold R, Phillips JT, Selmaj K, Chang I, et al. Characterizing absolute lymphocyte count profiles in dimethyl fumarate-treated patients with MS: Patient management considerations. *Neurology Clinical practice*. 2016; **6**: 220-9.
- 20) Gold R, Phillips JT, Havrdova E, Bar-Or A, Kappos L, Kim N, et al. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. *Neurology and therapy*. 2015; **4**: 93-104.
- 21) Hellwig K, Rog D, McGuigan C, Mokliatchouk O, Branco F, Peng X, et al., editors. Interim Analysis of Pregnancy Outcomes Following Exposure to Dimethyl Fumarate in a Prospective International Registry. 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting 2020; Washington D.C., US.
- 22) Bar-Or A, Gold R, Kappos L, Arnold DL, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol*. 2013; **260**: 2297-305.

# Safety and Effectiveness of Dimethyl Fumarate (Tecfidera<sup>®</sup>) in Patients with Multiple Sclerosis: Interim Report of Postmarketing Surveillance in Japan

Toshiyuki FUKAZAWA<sup>1)</sup>/Takashi OHASHI<sup>2)</sup>/Ichiro NAKASHIMA<sup>3)</sup>/Yayoi SATO<sup>4)</sup>/  
Ryusuke SATO<sup>4)</sup>/Haruki MAKIOKA<sup>4)</sup>/Mingshou JIN<sup>4)</sup>/Takahiko SAIDA<sup>5)</sup>

1) Sapporo Neurology Hospital

2) Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center

3) School of Medicine, Tohoku University of Medicine and Pharmacy, Geriatric Neurology

4) Biogen Japan K.K.

5) Kansai Multiple Sclerosis Center, Kyoto Prefecture Medical Federation Central Hospital

## Abstract

**Background:** Dimethyl fumarate (DMF), an oral medication for multiple sclerosis (MS), was approved in Japan in 2016. The safety and efficacy of DMF have been reported in pre-approval clinical trials in and outside Japan and in real-world clinical studies mainly in Europe and the United States, however, data in Japanese patients in real-world clinical practice are insufficient.

**Objectives:** We report the results of an interim analysis of data from a drug postmarketing surveillance that aims to assess the safety and effectiveness of DMF in clinical practice in Japan.

**Methods:** The survey included all patients who received treatment with DMF in Japan (observation period: 2 years per 1 patient). Data from the start of the survey in February 2017 to March 2020 were used in this interim analysis. The safety endpoints were adverse events (AEs), adverse drug reactions (ADRs), serious AEs, flushing-related AEs, gastrointestinal AEs, changes in lymphocyte counts, and infections. The effectiveness endpoints were changes in annualized relapse rate (ARR), expanded disability status scale (EDSS) score, and proportion of patients whose physical disability was improved, maintained, or progressed for  $\geq 3$  months.

**Results:** Of the total 1253 patients included in the safety analysis [median age: 41.0 years, 899 females (71.8%), 2 children (0.2%), 48 elderly patients (3.8%)], 1155 patients (93.0%) had relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). No pregnancies were reported at the time of registration. The median DMF treatment period was 364.0 days. AEs and ADRs were reported in 866 patients (69.1%) and 816 patients (65.1%), respectively, both mainly comprise flushing, MS relapse, lymphocyte count decreased, and gastrointestinal AEs (e.g. diarrhoea and nausea). Serious AEs were observed in 116 patients (9.3%). Infections were reported as AEs in 54 patients (4.3%); 1 event of herpes zoster was serious. No case of progressive multifocal leukoencephalopathy was reported. The effectiveness analysis set consisted of 1241 patients. ARR was 0.64 during 1 year before treatment start as compared with 0.25 during 1 year after treatment start, showing a 60.9% decrease ( $P < 0.0001$ ). Average EDSS scores remained stable throughout the 12-month treatment, and the disability as assessed by EDSS scores was 'improved' or 'maintained' in 93.0% of patients.

**Conclusions:** AEs and ADRs were similar to those previously reported, and there was no new safety concern. Since this is an interim report, further investigation is required for the final evaluation of safety and effectiveness in this survey.

**Keywords:** dimethyl fumarate, multiple sclerosis, postmarketing surveillance, disease modifying drug, Tecfidera