



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

国内使用成績調査中間報告 ～多発性硬化症治療歴別サブグループ解析～

越智博文¹⁾／横山和正²⁾／佐藤弥生³⁾／佐藤竜介³⁾／牧岡大器³⁾／
金 明寿³⁾／山村 隆⁴⁾

● 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（MS）治療薬であり、MSの治療歴のない患者への使用も認められている。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、MS治療歴のない患者を含め、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データを用いて行った、MS治療歴有無別のサブグループ解析結果を報告する。

【方法】使用成績調査は本邦にてDMFによる治療を受けた患者全例を対象に実施中であり、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、重篤な有害事象、リンパ球数減少、白血球減少等、有効性評価項目は年間再発率、身体機能障害スケール（EDSS）スコアの平均値の推移、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、有効性解析対象は1241名であり、そのうちMS治療歴なしの患者は安全性解析対象で346名、有効性解析対象で338名であった。DMF投与期間の中央値は364.0日であった。有害事象は全体集団で866名（69.1%）、MS治療歴なし集団で226名（65.3%）、MS治療歴あり集団で640名（70.6%）であった。重篤な有害事象は全体集団で116名（9.3%）、MS治療歴なし集団で28名（8.1%）、MS治療歴あり集団で88名（9.7%）に認められた。有害事象の内容は、いずれも全体集団と同様の傾向であった。リンパ球数はいずれの集団でも60%以上の患者で正常下限値（1000/mm³）以上が維持された。年間再発率はいずれの集団でも投与開始前1年間と比べて投与開始後1年目で有意に減少し（ $p < 0.0001$ ）、投与開始後12カ月時のEDSSスコアにより評価した身体障害の進行度はいずれの集団でも90%以上の患者で「維持」または「改善」であった。

【結論】報告された安全性、有効性データは既報の全体集団と同様であり、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、有効性の評価には継続した調査が必要である。

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、テクフィデラ、治療歴なし

1) 愛媛大学大学院医学系研究科脳神経内科・老年医学

2) 順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科学

3) バイオジェン・ジャパン株式会社

4) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部

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

多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) は進行性の疾患であり、早期診断し早期に治療を開始することが重要である。フマル酸ジメチル (dimethyl fumarate, テクフィデラ[®]) (以下, DMF) は2013年に米国で初めて承認され、2021年3月現在、全世界70カ国以上で承認されている経口のMS治療薬である。欧米では再発寛解型多発性硬化症 (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) または再発型MSのファーストライン治療薬 (他のMS治療薬による治療歴を必要としない) として承認されており、2021年6月30日の時点で、臨床試験参加の6413名 (1万4292人年) を含め、世界で53万7432名 (111万9293人年) 以上の患者がDMFの投与を受けている。本邦では2016年12月に「多発性硬化症の再発予防および身体的障害の進行抑制」の適応症で承認されており、欧米と同様に他のMS治療歴のない患者に対しても治療に用いることができる¹⁾。

欧米では、2つの第Ⅲ相試験 (DEFINE, CONFIRM) の併合解析によってプラセボ群と比較してDMF投与群でのMSの再発と身体障害進行に対する抑制効果が示されている²⁾。また、同併合解析によりDMFは新規診断 (診断後1年以内かつ疾患修飾薬による治療歴のない) RRMS患者に対しての有効性が示され、その有効性は全体集団よりも新規診断RRMS患者において数値的に高かったことが報告された³⁾。DEFINE/CONFIRMの延長試験であるENDORSEでも新規に診断されたRRMS患者への高い有効性が示唆された^{4)~6)}。

安全性では、発現頻度の高い有害事象として、潮紅関連有害事象と消化器系有害事象が報告されている。また、DMFの投与によりリンパ球数の減少が報告されているほか、リンパ球が減少した患者において、進行性多巣性白質脳症 (PML) が海外で報告されている (2021年3月時点で、10万患者年あたり1.07人)。新規に診断されたRRMS患者で報告されているDMFの主な有害事象は潮紅関連有害事象と消化器系有害事象等であり、これは全体集団で認められた有害事象と同様であった³⁾。

日本を含むアジアと欧州で実施されたAPEX試験ではMS治療歴のない患者を対象にサブグループ

解析が行われ、その安全性と有効性が示された⁷⁾。しかしながら日本人におけるDMFの臨床データは、APEX試験での日本人患者合計が56名、そのうちMS治療歴のない患者は25名といずれも少なく、日本人患者に対するDMFの安全性と有効性の情報は不十分である⁷⁾。

我々は、DMFの使用実態下での安全性と有効性の調査を目的に全例使用成績調査を実施中であり、以前に全体集団を対象とした中間解析結果を報告した⁸⁾。本論文では、上記中間解析データを用いて行ったMS治療歴別サブグループ解析の結果を報告し、それぞれの集団におけるDMFの安全性と有効性を示す。

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) を遵守して実施中の、DMF投与患者全例を対象とした、患者1人あたりの観察期間2年間の使用成績調査である。本中間解析では、2017年2月の調査開始から2020年3月26日時点までのデータのうち、データ公表の同意が得られた全患者のデータを用いて全体集団および治療歴別に解析、評価した。

本調査では、疾患修飾薬 (disease modifying drug, DMD)、免疫抑制剤 (ステロイドパルス [静注] および経口ステロイドを除く) を含めた、MS再発予防薬による治療歴がない患者をMS治療歴なしの患者と定義した。

安全性評価項目は、有害事象および重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、リンパ球数および白血球数の平均値の推移とした。

有効性評価項目は年間再発率、投与開始後初回再発までの期間と再発が認められた患者の割合、身体機能障害スケール (EDSS, expanded disability status scale) の平均値の推移、3カ月以上持続するEDSSの改善、維持、進行した患者の割合、ガドリニウム (Gd) 造影病巣の有無と病巣数の変化 (脳MRI) 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、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。EDSSによって評価される身体障害の「改善」、「維持」、「進行」は以下のように定義し

表1 患者背景 (安全性解析対象)

背景因子		例数 (%)		
		全体 (n = 1253)	MS 治療歴なし (n = 346)	MS 治療歴あり (n = 907)
性別	男性	354 (28.3)	109 (31.5)	245 (27.0)
	女性	899 (71.8)	237 (68.5)	662 (72.9)
年齢	15歳未満	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
	15歳以上, 25歳未満	83 (6.6)	35 (10.1)	48 (5.3)
	25歳以上, 35歳未満	245 (19.6)	72 (20.8)	173 (19.1)
	35歳以上, 45歳未満	437 (34.9)	108 (31.2)	329 (36.3)
	45歳以上, 55歳未満	332 (26.5)	95 (27.5)	237 (26.1)
	55歳以上, 65歳未満	106 (8.5)	24 (6.9)	82 (9.0)
	65歳以上	48 (3.8)	12 (3.5)	36 (4.0)
	患者数	1253	346	907
	平均値 ± 標準偏差	41.5 ± 11.5	40.6 ± 12.2	41.9 ± 11.3
	中央値 [最小値, 最大値]	41.0 [14, 83]	41.0 [15, 83]	42.0 [14, 78]
MS 発症年齢	15歳未満	20 (1.6)	2 (0.6)	18 (2.0)
	15歳以上, 25歳未満	267 (21.3)	50 (14.5)	217 (23.9)
	25歳以上, 35歳未満	426 (34.0)	107 (30.9)	319 (35.2)
	35歳以上, 45歳未満	291 (23.2)	95 (27.5)	196 (21.6)
	45歳以上, 55歳未満	139 (11.1)	51 (14.8)	88 (9.7)
	55歳以上, 65歳未満	32 (2.6)	12 (3.5)	20 (2.2)
	65歳以上	3 (0.2)	2 (0.6)	1 (0.1)
	未記載	75 (6.0)	27 (7.8)	48 (5.3)
	患者数	1178	319	859
	平均値 ± 標準偏差	32.6 ± 10.7	35.3 ± 10.9	31.6 ± 10.4
中央値 [最小値, 最大値]	31.0 [6, 72]	35.0 [14, 72]	30.0 [6, 65]	
MS 病型 (MS 治療歴ありの症例のみ)	再発寛解型	1155 (93.0) *	328 (97.0) †	827 (91.5)
	二次進行型	73 (5.9) *	6 (1.8) †	67 (7.4)
	一次進行型	14 (1.1) *	4 (1.2) †	10 (1.1)
MS 発症から DMF 投与開始 までの期間 (罹病期間)	1年未満	157 (12.5)	134 (38.7)	23 (2.5)
	1年以上2年未満	103 (8.2)	44 (12.7)	59 (6.5)
	2年以上5年未満	207 (16.5)	48 (13.9)	159 (17.5)
	5年以上10年未満	281 (22.4)	36 (10.4)	245 (27.0)
	10年以上	430 (34.3)	57 (16.5)	373 (41.1)
	不明	75 (6.0)	27 (7.8)	48 (5.3)
	患者数	1178	319	859
平均値 ± 標準偏差 (月)	103.9 ± 91.7	54.7 ± 76.8	122.2 ± 90.1	
中央値 [最小値, 最大値] (月)	84.0 [0, 696]	17.0 [0, 408]	104.0 [2, 696]	
投与開始時点の EDSS	0 ~ 2.5	745 (59.5)	212 (61.3)	533 (58.8)
	3.0 ~ 5.5	273 (21.8)	90 (26.0)	183 (20.2)
	6.0 以上	147 (11.7)	22 (6.4)	125 (13.8)
	未記載	88 (7.0)	22 (6.4)	66 (7.3)
	患者数	1165	324	841
平均値 ± 標準偏差	2.5 ± 2.1	2.3 ± 1.8	2.6 ± 2.2	
中央値 [最小値, 最大値]	2.0 [0.0, 9.0]	2.0 [0.0, 8.5]	2.0 [0.0, 9.0]	

* n = 1242 (11名は RIS または CIS のため除外) ; † n = 328 (8名は RIS または CIS のため除外) ;

CIS, clinically isolated syndrome; DMF, dimethyl fumarate; EDSS, expanded disability status scale; MS, multiple sclerosis; RIS, radiologically isolated syndrome

表1 患者背景 (安全性解析対象) (つづき)

背景因子		例数 (%)		
		全体 (n = 1253)	MS 治療歴なし (n = 346)	MS 治療歴あり (n = 907)
DMF 投与開始前 過去1年間の 再発回数	0回	594 (47.4)	87 (25.1)	507 (55.9)
	1回	376 (30.0)	164 (47.4)	212 (23.4)
	2回以上	217 (17.3)	57 (16.5)	160 (17.6)
	不明	66 (5.3)	38 (11.0)	28 (3.1)
	患者数	1187	308	879
	平均値 ± 標準偏差	0.8 ± 1.1	1.0 ± 1.0	0.7 ± 1.2
	中央値 [最小値, 最大値]	0.0 [0, 11]	1.0 [0, 10]	0.0 [0, 11]
DMF 投与開始12週前の Gd 造影病巣の有無 および病巣数 (脳 MRI)	なし	380 (30.3)	117 (33.8)	263 (29.0)
	あり	117 (9.3)	48 (13.9)	69 (7.6)
	未撮影または不明	340 (27.1)	100 (28.9)	240 (26.5)
	未記載	416 (33.2)	81 (23.4)	335 (36.9)
	患者数	116	47	69
	平均値 ± 標準偏差	2.2 ± 3.3	2.0 ± 1.6	2.3 ± 4.0
	中央値 [最小値, 最大値]	1.0 [1, 32]	1.0 [1, 8]	1.0 [1, 32]
DMF 投与開始12週前の T2 強調病巣 (脳 MRI)	なし	34 (2.7)	10 (2.9)	24 (2.7)
	あり	802 (64.0)	255 (73.7)	547 (60.3)
	1個以上3個以下	103 (8.2)	42 (12.1)	61 (6.7)
	4個以上8個以下	199 (15.9)	82 (23.7)	117 (12.9)
	9個以上	497 (39.7)	131 (37.9)	366 (40.4)
	個数不明	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.3)
	未撮影または不明	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
	未記載	416 (33.2)	81 (23.4)	355 (36.9)
合併症 [‡]	なし	613 (48.9)	214 (61.9)	399 (44.0)
	あり	629 (50.2)	130 (37.6)	499 (55.0)
	肝疾患	119 (9.5)	18 (5.2)	101 (11.1)
	腎疾患	13 (1.0)	3 (0.9)	10 (1.1)
	重篤な感染症・日和見感染症	6 (0.5)	3 (0.9)	3 (0.3)
	悪性腫瘍	17 (1.4)	5 (1.5)	12 (1.3)
	自己免疫性疾患・膠原病	64 (5.1)	11 (3.2)	53 (5.8)
	自己抗体のみ陽性	8 (0.6)	1 (0.3)	7 (0.8)
	その他	568 (45.3)	112 (32.4)	456 (50.3)
	不明	11 (0.9)	2 (0.6)	9 (1.0)
既往歴 [‡]	なし	904 (72.2)	260 (75.1)	644 (71.0)
	あり	339 (27.1)	84 (24.3)	255 (28.1)
	肝疾患	30 (2.4)	4 (1.2)	26 (2.9)
	腎疾患	13 (1.0)	3 (0.9)	10 (1.1)
	重篤な感染症・日和見感染症	40 (3.2)	9 (2.6)	31 (3.4)
	悪性腫瘍	40 (3.2)	14 (4.1)	26 (2.9)
	その他	280 (22.4)	71 (20.5)	209 (23.0)
	不明	10 (0.8)	2 (0.6)	8 (0.9)

[‡] CTCAE v4.0 J-COG; CTCAE, common terminology criteria for adverse events; Gd, gadolinium; MS, multiple sclerosis

表1 患者背景 (安全性解析対象) (つづき)

背景因子		例数 (%)		
		全体 (n = 1253)	MS 治療歴なし (n = 346)	MS 治療歴あり (n = 907)
投与開始前の CTCAE Grade (リンパ球数減少) [‡]	正常下限値以上 (1000/mm ³ 以上)	856 (68.3)	290 (83.8)	566 (62.4)
	正常下限値未満 (1000/mm ³ 未満)	267 (21.3)	19 (5.5)	248 (27.3)
	グレード1 (800/mm ³ 以上 1000/mm ³ 未満)	96 (7.7)	9 (2.6)	87 (9.6)
	グレード2 (500/mm ³ 以上 800/mm ³ 未満)	79 (6.3)	9 (2.6)	70 (7.7)
	グレード3 (200/mm ³ 以上 500/mm ³ 未満)	83 (6.6)	1 (0.3)	82 (9.0)
	グレード4 (200/mm ³ 未満)	9 (0.7)	0 (0.0)	9 (1.0)
	未記載	130 (10.4)	37 (10.7)	93 (10.3)
MS 治療歴 (再発予防薬数) [†]	0 剤	346 (27.6)	346 (100.0)	0 (0.0)
	1 剤	542 (43.3)	0 (0.0)	542 (59.8)
	2 剤以上	365 (29.1)	0 (0.0)	365 (40.2)
DMF 投与開始前 直近の MS 治療薬歴	なし	346 (27.6)	346 (100.0)	0 (0.0)
	あり	907 (72.4)	0 (0.0)	907 (100.0)
	インターフェロン β -1a	273 (21.8)	0 (0.0)	273 (30.1)
	インターフェロン β -1b	158 (12.6)	0 (0.0)	158 (17.4)
	ナタリズマブ	33 (2.6)	0 (0.0)	33 (3.6)
	フィンゴリモド	248 (19.8)	0 (0.0)	248 (27.3)
	グラチラマー酢酸塩	124 (9.9)	0 (0.0)	124 (13.7)
	DMF (本剤治験薬)	46 (3.7)	0 (0.0)	46 (5.1)
	その他 (免疫抑制剤等)	25 (2.0)	0 (0.0)	25 (2.8)
IFN/GA [§]	555 (44.5)	0 (0.0)	555 (61.2)	

[‡] CTCAE v4.0 J-COG ; [†] 重複あり ; [§] インターフェロン β -1a, インターフェロン β -1b, グラチラマー酢酸塩 ;
CTCAE, common terminology criteria for adverse events; DMD, disease modifying drug; DMF, dimethyl fumarate;
MS, multiple sclerosis

た⁹⁾¹⁰⁾ : 改善 (1.0 ポイント以上の減少), 維持 (投与開始時点が EDSS \geq 1.0 の患者は \pm 0.5 ポイントの変化, 投与開始時点が EDSS = 0 の患者は + 1.0 ポイントの変化), 進行 (投与開始時点が EDSS \geq 1.0 の患者は 1.0 ポイント以上の増加, 投与開始時点が EDSS = 0 の患者は 1.5 ポイント以上の増加)。脳 MRI では, 各期間における Gd 造影病巣有無の患者数, 病巣数の要約統計量を算出した。

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た。DMF 投与開始から初回再発までの各時期における 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 Ver. 9.4 を用いて行い, 有害事象の集計は MedDRA/J Ver. 22.1 を用いた。

結 果

2020 年 3 月 26 日時点での登録患者 2440 名のうち, 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 使用歴あり等の 9 名を除いた 1253 名を安全性解析対象に, 安全性解析対象のうち適応外使用 11 名, 有効性評価なしの 1 名を除く 1241 名を有効性解析対象とし

表2 DMFの中止理由*

	例数 (%)		
	全体 (n = 1253)	MS 治療歴なし (n = 346)	MS 治療歴あり (n = 907)
DMF 中止	295 (23.5)	60 (17.3)	235 (25.9)
有害事象	98 (7.8)	23 (6.7)	75 (8.3)
効果不十分 / MS の悪化	95 (7.6)	10 (2.9)	85 (9.4)
転院または来院せず	49 (3.9)	16 (4.6)	33 (3.6)
リンパ球数が低値のため	30 (2.4)	10 (2.9)	20 (2.2)
患者希望	19 (1.5)	4 (1.2)	15 (1.7)
妊娠	13 (1.0)	1 (0.3)	12 (1.3)
服薬コンプライアンス不良	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
その他	21 (1.7)	7 (2.0)	14 (1.5)

DMF, dimethyl fumarate; MS, multiple sclerosis

*重複あり

た。そのうち MS 治療歴なしの患者は、安全性解析対象で 346 名、有効性解析対象で 338 名であった。

患者背景のデータを表 1 に示した。いずれの集団でも RRMS が 9 割以上であり、年齢の平均値は約 40 歳、女性が約 7 割、投与開始時点の EDSS の平均値は約 2.5 であった。全体集団と MS 治療歴なし集団または MS 治療歴あり集団で、全体集団との差が 5% 以上認められた背景因子（有意差検定は行っていない）は、MS 発症から DMF 投与開始までの期間（罹病期間）、投与開始前 1 年間の再発回数、投与開始前のリンパ球数の CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）Grade、合併症、MS 治療歴（再発予防薬数）、投与開始前直近の MS 治療薬歴であった。MS 発症から投与開始までの期間（罹病期間）の中央値は MS 治療歴なし集団で 17.0 カ月、MS 治療歴あり集団では 104.0 カ月であり、MS 治療歴なし集団で短い傾向にあった。

MS 治療歴あり集団での DMF 使用理由は、「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」が 56.2%、「他の MS 治療薬で十分な治療効果が得られないため」が 35.4%であった。

DMF 投与期間の中央値は全体集団、MS 治療歴なし集団、MS 治療歴あり集団のいずれにおいても 364.0 日であった。最小値は、MS 治療歴なし集団で 1 日、MS 治療歴あり集団で 2 日、最大値はいずれも 728 日であった。

DMF 投与中止の割合は全体集団で 23.5%、MS

治療歴なし集団、MS 治療歴あり集団でそれぞれ 17.3%、25.9%であった。投与中止理由は、「効果不十分 / MS の悪化」が MS 治療歴なし集団で 2.9%であり、全体集団の 7.6%に比べて少ない傾向であった。「リンパ球数が低値のため」で中止に至った患者の割合は全体集団、MS 治療歴なし集団、MS 治療歴あり集団ともに同程度で、2～3%であった（表 2）。

有害事象は全体集団で 69.1%（866/1253 名）、MS 治療歴なし集団で 65.3%（226/346 名）、MS 治療歴あり集団で 70.6%（640/907 名）に認められた（表 3）。全体集団で認められた主な有害事象（5%以上）は潮紅関連有害事象、消化器系有害事象、MS 再発、リンパ球数減少、肝機能異常、そう痒症、ALT 増加であった。MS 治療歴なし集団と MS 治療歴あり集団では一部の有害事象で発現率 5%を下回るものもあったが、全体集団と同様の傾向であった。

重篤な有害事象の発現率は全体集団、MS 治療歴なし集団、MS 治療歴あり集団でそれぞれ 9.3%（116/1253 名）、8.1%（28/346 名）、9.7%（88/907 名）であった（表 4）。全体集団と MS 治療歴なし集団または MS 治療歴あり集団との間で、発現率に 2%以上差のある重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、全体集団、MS 治療歴なし集団、MS 治療歴あり集団でそれぞれ 13.3%（167/1253 名）、10.4%（36/346 名）、14.4%（131/907 名）であった。全体集団で投与中

表3 有害事象 (いずれかの集団で2%以上)

		例数 (%) (N = 1253)		
		全体 (n = 1253)	MS 治療歴なし (n = 346)	MS 治療歴あり (n = 907)
発現例数		866 (69.1)	226 (65.3)	640 (70.6)
神経系障害	多発性硬化症再発	246 (19.6)	54 (15.6)	192 (21.2)
血管障害	潮紅*	272 (21.7)	82 (23.7)	190 (21.0)
胃腸障害	腹痛†	58 (4.6)	15 (4.3)	43 (4.7)
	上腹部痛†	42 (3.4)	7 (2.0)	35 (3.9)
	下痢†	88 (7.0)	12 (3.5)	76 (8.4)
	悪心†	65 (5.2)	17 (4.9)	48 (5.3)
肝胆道系障害	肝機能異常‡	78 (6.2)	35 (10.1)	43 (4.7)
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	69 (5.5)	11 (3.2)	58 (6.4)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加‡	69 (5.5)	23 (6.7)	46 (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)	14 (4.1)	34 (3.8)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加‡	26 (2.1)	5 (1.5)	21 (2.3)
	リンパ球数減少	193 (15.4)	43 (12.4)	150 (16.5)
	白血球数減少	62 (5.0)	16 (4.6)	46 (5.1)

MedDRA/J version 22.1 にて集計

*潮紅関連有害事象；†消化器系有害事象；‡肝機能障害

表4 重篤な有害事象

		例数 (%) (N = 1253)		
		全体 (n = 1253)	MS 治療歴なし (n = 346)	MS 治療歴あり (n = 907)
発現例数		116 (9.3)	28 (8.1)	88 (9.7)
全体で2例以上に発生した重篤な有害事象				
精神障害	自殺既遂	2 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.1)
神経系障害	脳梗塞	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
	多発性硬化症再発	71 (5.7)	14 (4.1)	57 (6.3)
胃腸障害	腹痛*	2 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.1)
肝胆道系障害	肝機能異常†	2 (0.2)	2 (0.6)	0 (0.0)
	肝障害†	2 (0.2)	2 (0.6)	0 (0.0)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加†	2 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.1)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加†	2 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.1)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加†	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
	リンパ球数減少	18 (1.4)	3 (0.9)	15 (1.7)

MedDRA/J version 22.1 にて集計

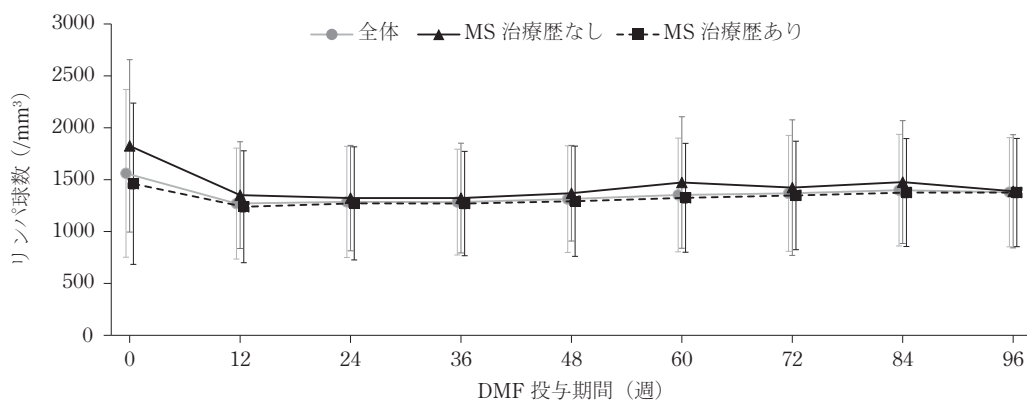
*消化器系有害事象；†肝機能障害

止に至った重篤な有害事象 (2%以上) は, MS 再発とリンパ球数減少であった。MS 治療歴なし集団と MS 治療歴あり集団ではそれぞれ, MS 再発が 2.6% (9/346 名) と 4.5% (41/907 名), リンパ球数減少が 2.6% (9/346 名) と 2.3% (21/907 名)

であった。

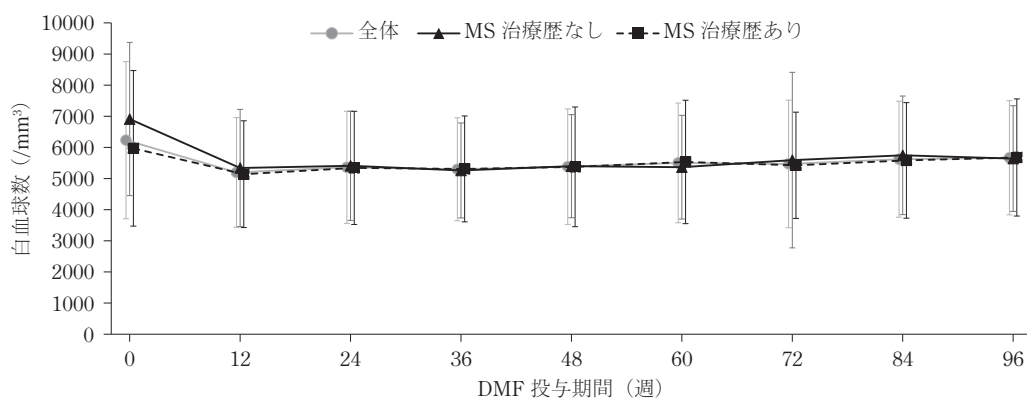
医薬品リスク管理計画書 (RMP) における安全性検討事項の重要な特定されたリスクについては, 本解析ではリンパ球数減少と白血球数減少に注目した。

(A) リンパ球数



患者数		0	12	24	36	48	60	72	84	96
全体	1123	1134	842	566	517	210	204	206	205	
MS 治療歴なし	309	313	233	149	136	39	53	47	49	
MS 治療歴あり	814	821	609	417	381	171	151	159	156	

(B) 白血球数



患者数		0	12	24	36	48	60	72	84	96
全体	1165	1140	850	572	525	215	207	209	206	
MS 治療歴なし	326	314	235	152	142	41	54	48	50	
MS 治療歴あり	839	826	615	420	383	174	153	161	156	

エラーバーは標準偏差を示す。
 各データ採用範囲内に測定が複数実施された場合は、最も数値の低いデータを採用した。
 データ採用範囲は規定日 - 42 日から規定日 + 41 日まで (12 週時は DMF 投与開始翌日から 84 日 + 41 日まで)。
 DMF, dimethyl fumarate; MS, multiple sclerosis

図 1 リンパ球数および白血球数の平均値の推移

適正使用の観点から添付文書中でも定期的な実施が求められているリンパ球数の測定 (12 週毎に集計) は、投与開始前 89.2%, 投与開始後 12 週時 90.6%, その後は 96 週時まで 64.2% から 70.7% の患者で実施された。

DMF 投与開始前のリンパ球数の平均値は、全体

集団, MS 治療歴なし集団, MS 治療歴あり集団でそれぞれ 1560.7/mm³, 1825.3/mm³, 1460.3/mm³ であり, MS 治療歴なし集団で全体集団よりも高い傾向にあった。全体集団, MS 治療歴なし集団, MS 治療歴あり集団のいずれも, リンパ球数の平均値は投与開始後から数カ月間で緩徐ながらも減少し

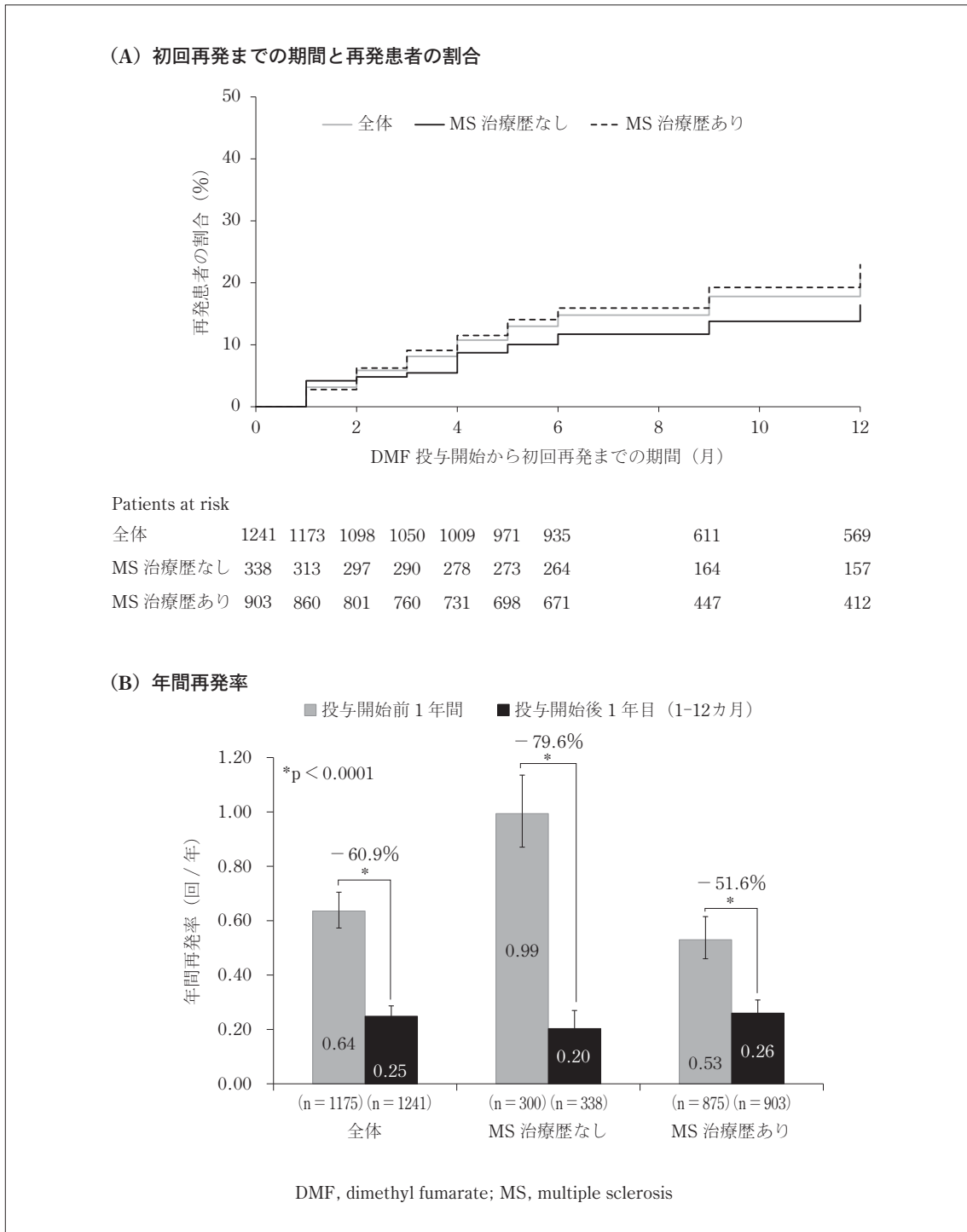


図2 再 発

た。その後は横ばいに推移し、全体集団、MS 治療歴なし集団、MS 治療歴あり集団での48週時のリンパ球数の平均値は、投与開始時よりもそれぞれ15.9%、25.0%、11.5%低下した(図1A)。リンパ球数は正常下限値(1000/mm³)以上を維持した患者の割合は、観察期間中のいずれの時点でも全体集団およびMS 治療歴なし集団では70%以上、MS

治療歴あり集団では60%以上であった。一方、DMF 投与後に一度でもグレード2以上(800/mm³未満)になった患者は、全体集団、MS 治療歴なし集団、MS 治療歴あり集団、でそれぞれ304名(25.7%)、58名(17.8%)、246名(28.6%)、一度でもグレード3以上(500/mm³未満)となった患者は、全体集団、MS 治療歴なし集団、MS 治療歴

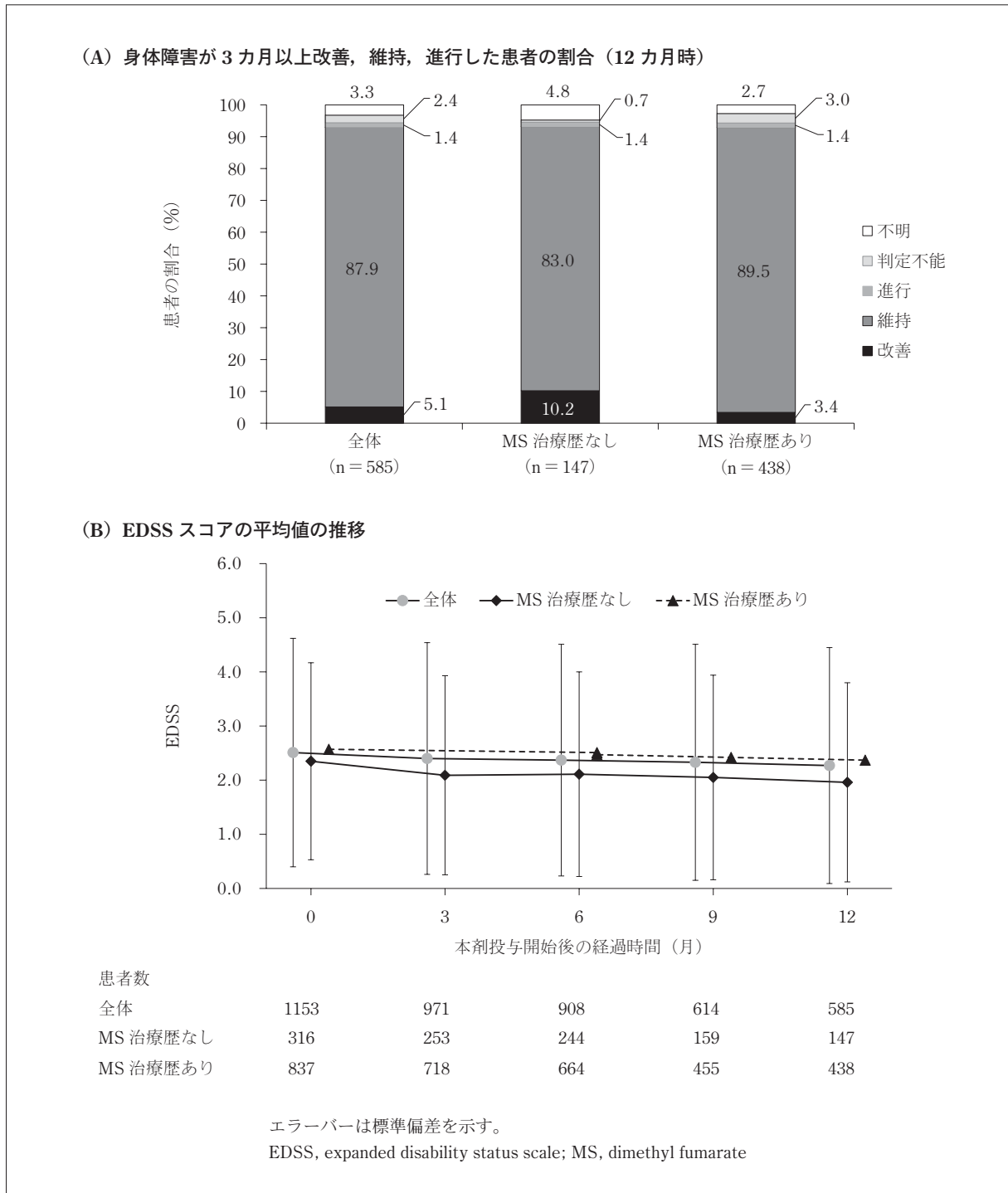


図3 EDSS

あり集団, でそれぞれ74名(6.2%), 13名(4.0%), 61名(7.1%)であった。グレード2以上が6カ月以上継続した患者は, 全体集団, MS治療歴なし集団, MS治療歴あり集団, でそれぞれ43名(3.6%), 8名(2.5%), 35名(4.1%), グレード3以上が6カ月以上継続した患者は, 全体集団, MS治療歴なし集団, MS治療歴あり集団でそれぞれ4

名(0.3%), 2名(0.6%), 2名(0.2%)であり, いずれの集団でも, 一部の患者で中程度以上の長期的なリンパ球数の減少が認められた。

DMF投与開始前の白血球数の平均値は, 全体集団, MS治療歴なし集団, MS治療歴あり集団でそれぞれ6233.0/mm³, 6911.8/mm³, 5969.2/mm³であり, MS治療歴なし集団で全体集団よりも高い傾

表5 Gd造影病巣数 (脳MRI)

		例数	例数 (%)		Gd造影病巣数 (平均値±標準偏差)
			Gd造影病巣なし	Gd造影病巣あり	
全 体	投与開始前 12 週時	493	379 (76.9)	114 (23.1)	0.5 ± 1.8
	投与後 12 週時	335	272 (81.2)	63 (18.8)	0.6 ± 2.0
	投与後 24 週時	238	205 (86.1)	33 (13.8)	0.3 ± 1.1
	投与後 36 週時	170	153 (90.0)	17 (10.0)	0.4 ± 2.8
	投与後 48 週時	155	136 (87.7)	19 (12.3)	0.2 ± 0.5
MS 治療歴 なし	投与開始前 12 週時	161	116 (72.1)	45 (28.0)	0.6 ± 1.3
	投与後 12 週時	79	73 (92.4)	6 (7.6)	0.2 ± 1.0
	投与後 24 週時	55	51 (92.7)	4 (7.3)	0.1 ± 0.3
	投与後 36 週時	38	37 (97.4)	1 (2.6)	0.0 ± 0.2
	投与後 48 週時	34	31 (91.2)	3 (8.8)	0.1 ± 0.3
MS 治療歴 あり	投与開始前 12 週時	332	263 (79.2)	69 (20.8)	0.5 ± 2.1
	投与後 12 週時	256	199 (77.7)	57 (22.3)	0.7 ± 2.2
	投与後 24 週時	183	154 (84.2)	29 (15.9)	0.4 ± 1.3
	投与後 36 週時	132	116 (87.9)	16 (12.1)	0.5 ± 3.1
	投与後 48 週時	121	105 (86.8)	16 (13.2)	0.2 ± 0.5

各データ採用範囲内に測定が複数実施された場合は、最も病巣数の多いデータを採用した。

[データ採用範囲]

投与開始前 12 週時；DMF 投与開始 84 日前から DMF 投与開始日まで

投与後 12 週時；DMF 投与開始翌日から規定日 + 41 日まで

投与後 24, 36, 48 週時；規定日 - 42 日から規定日 + 41 日まで

向にあった。白血球数の平均値はいずれの集団でも 96 週間にわたり正常値下限 ($3300/\text{mm}^3$) 以上を維持した (図 1B)。全体集団, MS 治療歴なし集団, MS 治療歴あり集団での 48 週時の白血球数の平均値は, 投与開始時よりもそれぞれ 13.7%, 21.9%, 9.9% 減少した。白血球数で正常下限値 ($3300/\text{mm}^3$) 以上を維持した患者の割合は観察期間中を通していずれの集団でも 90% 以上であった。

DMF 投与開始後 12 カ月時点までに初回の再発が認められた患者割合は, 全体で 21.2%, MS 治療歴なし集団で 16.4%, MS 治療歴あり集団で 22.9% であった (図 2A)。MS 治療歴なし集団での DMF 投与開始前の年間再発率 (負の二項回帰モデルによる推定値) は 0.99, 投与開始後 1 年間では 0.20 であり, 投与開始前と比べて有意に減少した ($p < 0.0001$)。MS 治療歴あり集団での DMF 投与開始前の年間再発率は 0.53, 投与開始後 1 年間では 0.26 であり, 投与開始前と比べて有意に減少し ($p < 0.0001$)。MS 治療歴なし集団, MS 治療歴あり集団いずれにも全体と同様の結果が認められた (図 2B)。DMF 投与開始後 12 カ月の時点で, 全体, MS 治療歴なし集団, MS 治療歴あり集団のい

ずれも 90% 以上の患者は 3 カ月以上 EDSS を維持もしくは改善し, 身体機能障害が進行した患者は 2% 未満であった (図 3A)。EDSS の平均値は全体, MS 治療歴なし集団, MS 治療歴あり集団のいずれも投与時から投与 12 カ月後まで横ばいで推移した (図 3B)。

DMF 投与開始後 1 年目に 1 度でも Gd 造影画像 (脳 MRI) が撮像された患者は, 全体集団, MS 治療歴なし集団, MS 治療歴あり集団でそれぞれ 41.7% (518/1241 名), 40.2% (136/338 名), 42.3% (382/903 名) であった。Gd 造影病変がみられなかった患者の割合は, 全体集団で投与開始前 12 週時, 投与開始後 48 週時でそれぞれ 76.9%, 87.7% であり, 病巣数の平均値はそれぞれ 0.5, 0.2 であった (表 5)。MS 治療歴なし集団では, 投与開始前 12 週時, 投与開始後 48 週時でそれぞれ 72.1%, 91.2% であり, 病巣数の平均値はそれぞれ 0.6, 0.1 であった。MS 治療歴あり集団では投与開始前 12 週時, 投与開始後 48 週時でそれぞれ 79.2%, 86.8% であり, 病巣数の平均値はそれぞれ 0.5, 0.2 であった (表 5)。

考 察

本論文では、以前に報告したDMF使用成績調査中間解析の全体集団の安全性、有効性データ⁸⁾のMS治療歴別のサブグループ解析結果を報告した。承認前の臨床試験(DEFINE, CONFIRM, APEX)および本使用成績調査全体集団の中間解析でDMFと関連があると考えられた主な有害事象は潮紅関連有害事象, 消化器系有害事象, リンパ球数減少, 肝機能検査値異常, 等であったが, 本サブグループ解析においても同様の傾向が認められた。有効性もMS治療歴の有無にかかわらず全体集団と同様の傾向を示した。但し, 一部の患者ではDMF投与期間中に再発やMRI病巣による疾患活動性が認められていることから, 投与期間中の疾患活動性を定期的にモニタリングし, 必要に応じて変薬等の判断が求められる。

患者背景は, 性別, 年齢, MS病型, 投与開始時のEDSS等において全体集団と本解析でのサブグループ間で大きな違いはなかったが, MS罹病期間の中央値はMS治療歴なし集団で短い傾向にあった。MSは進行性疾患であり, 長期予後改善のため診断後早期に治療が開始された患者が多いと考えられる。また, 投与開始前1年間の再発回数はMS治療歴なし集団で多い傾向があるが, これは治療が開始されていないことによると考えられる。

MS治療歴あり集団, MS治療歴なし集団での有害事象, 重篤な有害事象の発現率は全体集団と比べて顕著な差はみられなかった。重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象も全体集団と同様であった。本解析での有害事象発現率はDEFINE試験やCONFIRM試験とその併合解析³⁾¹¹⁾, APEX試験日本人コホート⁷⁾¹²⁾で報告されたものよりも低い傾向にあったが, 主な有害事象は過去の報告と類似しており, 新たな安全上の懸念は認められなかった。

投与開始後のリンパ球数は, 観察期間中のいずれの時点においても, いずれの集団でも6割以上の患者において正常下限値(1000/mm³)以上で推移したが, 一部の患者では中程度以上の長期的なリンパ球数の減少が認められた。MS治療歴なし集団では, 全体集団よりもDMF投与開始48週時におけるリンパ球数の減少率が大きい傾向にあった。

DMF投与開始前のリンパ球数の平均値が, MS治療歴なし集団では全体集団よりも数値的に高く, 投与開始前にリンパ球数が正常値下限未満であった患者割合は全体集団より数値的に低かった。これは, 全体集団ではDMF(治験薬)やフィンゴリモド等のリンパ球数に影響を与える可能性のある薬剤による前治療歴のある患者が含まれていたためと考えられ, それによりMS治療歴なし集団でリンパ球数の減少幅が相対的に大きくなったと推測される。これらのMS治療歴なし集団の推移は, ランダム化前に一定のウォッシュアウト期間において実施されたAPEX試験での日本人患者についての報告と同様の傾向であった¹²⁾。また, 本調査において, 投与前および投与3カ月後では, 約9割の患者でリンパ球数の測定が実施されていたが, 以降は測定実施率低下が認められた。適正使用の観点から, DMF使用前および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数の定期的なモニタリングが求められており¹⁾, リンパ球数の継続的なモニタリングの実施について啓発していく必要性が示唆された。

DMF投与患者における白血球数減少の主な原因はリンパ球数減少であることが治験の結果から報告されている。本調査においても, 白血球数の平均値はリンパ球数と同様の推移を示した。本解析におけるMS治療歴なし集団のベースラインからの白血球数の減少率はAPEX試験での日本人患者集団より高かったが, DMF投与開始前の白血球数(6911.8/mm³)がAPEX試験(5433/mm³)に比べ高く, 48週後における白血球数はいずれも約5400/mm³であった。

本調査では全体集団と同様, MS治療歴なし集団, MS治療歴あり集団のいずれもDMF投与開始前1年間と比較して投与開始後1年目の年間再発率は低下し, MS治療歴なし集団で最も大きく低下した(図2B)。APEX試験の日本人コホート全体では, プラセボ群と比較し年間再発率が56%低下したことに対してMS治療歴なしの患者のそれは62.1%と報告されている⁷⁾¹³⁾。本調査はプラセボとの比較ではないため単純に比較することはできないが, APEX試験でも年間再発率は治療歴のない患者で大きく低下する傾向にあり, 本論文での結果と矛盾しない。

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進行はいずれの集団でも大部分の患者で維持され、進行した患者の割合は少数(2%以下)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。

Gd造影病巣(脳MRI)は全体集団、MS治療歴なし集団、MS治療歴あり集団のいずれにおいても約40%の患者でDMF投与1年目に少なくとも1回撮像され、いずれも病巣数の平均値は投与開始後48週までに低下傾向がみられた。また、病巣なしの患者の割合は投与開始前より数値的に増加した。脳のMRI検査はMSの疾患活動性の評価に有用であることが報告されており、活動性が高いうちは3カ月程度の間隔で、活動性が低ければ半年~1年程度の間隔で脳MRIを撮像し、T2強調画像により新規病変あるいは病巣の有無を評価することが奨められている¹⁴⁾。治療アウトカムの評価には必ずしもGd造影を必要としないものの、本調査においてはGd造影を含めたMRI検査が実施されており、実臨床下におけるDMF投与期間中のMRI検査の実態が示された。

本調査の解析にはいくつかのlimitationが存在する。第一に、MS治療歴あり集団にはDMF投与開始前に有効性の高いナタリズマブなどの治療歴のある患者が含まれており、すべてのMS治療歴ありの患者において同様な結果を当てはめることができないことに注意を要する。MS治療歴別の有効性評価には、さらに集積されたデータでの解析が必要である。第二に、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。第三に、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。第四に、MS治療歴によるサブグループ解析は他の背景因子による調整を実施していないためデータの解釈に注意が必要である。また、脳MRIデータは他の有効性評価項目と比べて収集された患者数が限られていること、主に臨床症状がみられた患者でMRIが撮像された可能性があることにも留意する必要がある。

結 論

MS治療歴なし、MS治療歴ありの患者で報告されたDMFの安全性プロファイルは全体集団と同様であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。本報告は使用成績調査の中間報告であり、各患者集団の患者数、投与期間は現時点では限られているため、安全性と有効性の評価のため継続した調査を実施する。

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。HOはノバルティスファーマ株式会社、田辺三菱製薬株式会社、中外製薬株式会社、バイオジェン・ジャパン株式会社、武田薬品工業株式会社、アレクシオンファーマ合同会社、日本製薬株式会社より講演料を、厚生労働省、日本学術振興会より研究助成金を受領している。KYはバイオジェン・ジャパン株式会社より講演料を、田辺三菱製薬株式会社、日本製薬株式会社、大原薬品工業株式会社、アッヴィ合同会社、小野薬品工業株式会社、旭化成メディカル株式会社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。TYはバイオジェン・ジャパン株式会社、中外製薬株式会社より顧問料を、アボットジャパン合同会社、アステラス製薬株式会社、バイエル薬品株式会社、バイオジェン・ジャパン株式会社、大日本住友製薬株式会社、エーザイ株式会社、田辺三菱製薬株式会社、日本製薬株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、参天製薬株式会社より講演料を、旭化成メディカル株式会社、中外製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、武田テバファーマ株式会社、厚生労働省、日本学術振興会より研究助成金を受領している。

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er・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) 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 120mg, カプセル 240mg 添付文書(第1版). 2016.
- 2) Vighietta 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.

- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Fox RJ, Kappos L, 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* **13**: 1756286420915005, 2020.
- 6) Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Fox RJ, Kappos L, et al. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. *Mult Scler* 13524585211037909, doi: 10.1177/13524585211037909, Epub ahead of print, 2021.
- 7) Mori M, Ohashi T, Onizuka Y, Hiramatsu K, Hase M, et al. Efficacy and safety of dimethyl fumarate in treatment-naive Japanese patients with multiple sclerosis: Interim analysis of the randomized placebo-controlled study. *Mult Scler J Exp Transl Clin* **5**: 2055217319852727, 2019.
- 8) 深澤俊行, 大橋高志, 中島一郎, 佐藤弥生, 佐藤竜介, 他. フマル酸ジメチル (テクフィデラ®) 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. *診療と新薬* **58**: 298-316, 2021.
- 9) Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* **354**: 899-910, 2006.
- 10) Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* **354**: 911-923, 2006.
- 11) 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.
- 12) Ochi H, Niino M, Onizuka Y, Hiramatsu K, Hase M, 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* **35**: 1598-1611, 2018.
- 13) Saida T, Yamamura T, Kondo T, Yun J, Yang M, 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* **19**: 5, 2019.
- 14) 日本神経学会 (監修), 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会 (編集). 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017, 第10章, 日本, 医学書院, 2017.

Safety and Effectiveness of Dimethyl Fumarate (Tecfidera®) in Patients with Multiple Sclerosis:

Subgroup Analysis by Treatment History of Multiple Sclerosis from Interim Report of Postmarketing Surveillance in Japan

Abstract

[Background] Dimethyl fumarate (DMF) is an oral medication for multiple sclerosis (MS), which was approved for use in Japan in 2016; it can be used to treat patients without a treatment history of other MS drugs. The safety and efficacy of DMF have been reported in pre-approval clinical trials both 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] Using data from an interim analysis of postmarketing surveillance aimed to assess the safety and effectiveness of DMF in clinical practice in Japan, we report the results of the subgroup analysis of patients stratified by MS treatment history.

[Methods] The postmarketing surveillance is ongoing and all patients treated with DMF in Japan are enrolled. The present interim analysis includes data from February 2017 to March 2020. Safety endpoints included adverse events (AEs), serious AEs, lymphocyte count decreased, and white blood cell count decreased. Effectiveness endpoints included the annualized relapse rate (ARR), the mean change in expanded disability status scale (EDSS) score, and the proportion of patients with improvement, maintenance, or progression of physical disability for ≥ 3 months.

[Results] The safety analysis and effectiveness analysis included 1253 and 1241 patients, respectively, of whom 346 and 338 patients had no history of MS treatment. The median duration of DMF treatment was 364.0 days. AEs were reported in 866 patients (69.1%), 226 patients (65.3%) and 640 patients (70.6%) in the overall population, and in subgroups of patients without treatment history (MS treatment-naïve group) and with a treatment history (prior MS-treated group), respectively. Serious AEs were reported in 116 patients (9.3%), 28 patients (8.1%) and 88 patients (9.7%) in the overall population, the MS treatment-naïve group and the prior MS-treated group, respectively. Types of AEs in each group were similar to those reported in the overall population. Lymphocyte counts were maintained above the lower limit of normal ($1000/\text{mm}^3$) in $\geq 60\%$ of patients in all groups. ARR was significantly lower in the year after treatment start compared to the year before treatment start in all groups ($p < 0.0001$). Progression of physical disability as assessed by EDSS score at 12 months after treatment start was “maintained” or “improved” in $\geq 90\%$ in all groups.

[Conclusions] The obtained safety and effectiveness data were similar to those previously reported for the overall population. No new safety concern was observed. Since this is an interim report, further investigation is necessary for the final evaluation of safety and effectiveness in this survey.

Key word: dimethyl fumarate; multiple sclerosis; postmarketing surveillance; Tecfidera; treatment naïve