



疾患修飾薬未治療の多発性硬化症患者における 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

大橋高志¹⁾ / 中島一郎²⁾ / 深澤俊行³⁾ / 佐藤竜介⁴⁾ / 牧岡大器⁴⁾ /
土屋 文⁴⁾ / 神田三智弘⁴⁾ / 佐藤弥生⁴⁾ / 齋田孝彦⁵⁾

● 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) 治療薬であるが、治療歴のない日本人 MS 患者における DMF の臨床データは限られている。

目的：日本における DMF の使用実態下での安全性と有効性の調査を目的とした全例の使用成績調査から 2022 年 3 月時点でのデータを用いて、疾患修飾薬 (DMD) 未治療患者集団における DMF 投与 24 カ月までの安全性 (妊娠転帰含む) と有効性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、患者一人あたりの観察期間は 2 年間として実施中である。本解析では 2017 年 2 月の調査開始から 2022 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 DMD 未治療患者のデータを解析、評価した。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、リンパ球数の平均値の推移とした。有効性評価項目は DMD 未治療患者でかつ再発寛解型 MS (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) を対象とし、年間再発率 (ARR)、投与開始後初回再発までの期間、再発が認められた患者の割合、Kurtzke 総合障害度スケール (EDSS) スコアが改善、維持、増悪した患者の割合、EDSS スコアの推移、脳 MRI によるガドリニウム (Gd) 造影病巣の有無と病巣数の変化とした。有効性評価項目については、患者背景別およびベースライン時の疾患活動性別のサブグループ解析も実施した。妊娠の転帰は DMD 前治療歴にかかわらず全安全性解析対象に対して行われた。

結果：安全性解析対象は 1843 例で、うち 504 例が DMD 未治療患者であった。有効性解析対象は 1829 例で、うち 495 例が DMD 未治療患者であった。DMD 未治療患者の 96.6% は RRMS であり、疾患活動性が軽度から中程度の患者であった。安全性解析対象の DMF 平均の投与期間は 524.7 日であった。有害事象は 334 例 (66.3%) で発現した。医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項のうち、悪性腫瘍および進行性多巣性白質脳症については発現の報告がなかった。2 例以上で報告された重篤な有害事象は 53 例 (10.5%) で発現した。リンパ球数の平均値は期間を通して正常下限値 (1000/mm³) 以上で推移した。調査期間中に全安全性解析対象のうち 46 例が妊娠し、妊娠推定日が報告されている 30 例において DMF 中止・休薬までの期間の中央値 (範囲) は 46 (28-272) 日であり、妊娠推定日が不明の 16 例を含め、安全性について特筆すべき事象は報告されなかった。有効性解析対象は 1829 例で、うち 495 例が DMD 未治療患者であった。DMD 未治療患者の 478 例 (96.6%) は RRMS であり、疾患活動性が軽度から中程度の患者であった。ARR は投与開始前 1 年間と比べて投与開始後 1 年目で 80.1%、2 年目で 86.0% といずれも有意に減少した (ともに $p < 0.0001$)。EDSS スコアの平均値はいずれの集団でも 24 カ月までベースラインから維持されたまま推移した。DMF 投与開始後の脳 Gd 造影病巣数の平均値は、投与開始前より低下した。

結論：報告された安全性、有効性プロファイルは既報の全体集団と矛盾せず、新たな安全性の懸念は認められなかった。再発、身体障害および MRI 病巣の評価項目において実臨床下の有用性が示唆された。

キーワード：多発性硬化症, DMD 未治療, フマル酸ジメチル, テクフィデラ, PMS, 妊娠, 日本人

1) 鎌ヶ谷総合病院 脳神経内科 2) 東北医科薬科大学医学部 脳神経内科学 3) 医療法人セレスさっぽろ神経内科病院
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

はじめに

多発性硬化症 (MS) は中枢神経系に影響を及ぼす進行性の自己免疫疾患であり、早期の診断と治療介入が重要である。経口の MS の疾患修飾薬 (disease modifying drug, 以下, DMD) 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て以降 2023 年時点では 70 か国以上で承認され, また 2023 年 6 月 30 日の時点では世界で約 59 万 5900 例 (139 万 1800 人年) の患者が DMF の投与を受けている。欧米では再発寛解型 MS (relapsing remitting multiple sclerosis, 以下 RRMS) または再発型 RRMS のファーストライン治療薬として承認されており, 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いる。また, 本邦の多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン 2023 では, RRMS の治療アルゴリズムの中で, 再発頻度・MRI 活動性・Kurtzke 総合障害度スケール (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke, 以下, EDSS) スコアが高くない, 脳萎縮が強くない場合の治療選択肢として提示されている¹⁾。またその際に, 予後不良因子や進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy, 以下 PML) のリスク, 患者の生活背景や価値観を勘案することも提示されている。なお, 本邦と英国の MS 患者の重症度を比較した研究では, 患者背景が日本人の MS 患者群で DMD の治療を受ける患者割合が多かったものの, 身体機能障害の程度は英国の MS 患者群で高かったことから, 日本人 MS 患者の方が軽症である可能性も報告されており²⁾, 個々の患者に適切な治療選択をすることが求められている。

DMF の有効性は, 欧米の 2 つの第 III 相試験 (DEFINE, CONFIRM) の併合解析においてプラセボ群と比較され, 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³⁾。また, 同併合解析では, 新規に診断された (診断後 1 年以内かつ DMD による治療歴のない) RRMS 患者に対しても DMF の有効性が示され, 年間再発率 (ARR) の減少率は全体集団よりも新規診断 RRMS 患者で高かった⁴⁾。さらに DEFINE/CONFIRM の延長試験

である ENDORSE 試験では DMF 投与開始後最大 13 年までフォローされたデータが報告され, 新規に診断された RRMS 患者のサブグループ解析での高い有効性が示唆された^{5)~7)}。安全性としては, DMF 投与開始初期に発現頻度の高い有害事象として, 潮紅関連と消化器系の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おり, リンパ球が一定以下に減少した患者においては, 稀ではあるが PML が海外で報告されている (2024 年 3 月時点で, 12 例であり, 10 万患者年あたり 0.83 人)。2024 年 3 月時点で, 本邦では DMF に関連した PML は報告されていない。

MS は 30 歳前後の女性に好発することが報告されていることから, 治療薬の妊娠への影響も重要なトピックである。そこで海外では DMF の妊娠レジストリ研究 (Tecgistry) が実施された。妊娠中に DMF 曝露のあった 397 例の患者における妊娠転帰について調査され, 95% 以上の患者では妊娠第 1 三半期で DMF の投与が中止されたこと, 胎児の出生異常の発現率が一般集団と同程度であったことなどが報告されている⁸⁾。

日本を含むアジアと欧州で実施された APEX 試験 (第 III 相国際共同試験) 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, DMF の安全性と有効性が示された⁹⁾。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 例, そのうち MS 治療歴のない患者は 25 例といずれも少なく, 日本人患者に対する DMF の安全性と有効性に関する情報は十分ではない⁹⁾。我々は, 日本における 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し, 2020 年 3 月時点のデータをもとに, 全体集団および MS 治療歴別サブグループにおける DMF 投与 12 カ月までの安全性と有効性の中間解析結果を報告した¹⁰⁾¹¹⁾。本論文では, 2022 年 3 月時点でのデータを用いて, DMD 未治療患者集団における DMF 投与 24 カ月までの安全性と有効性, および安全性解析対象集団における妊娠転帰の中間解析結果を報告する (図 1)。

対象と方法

「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

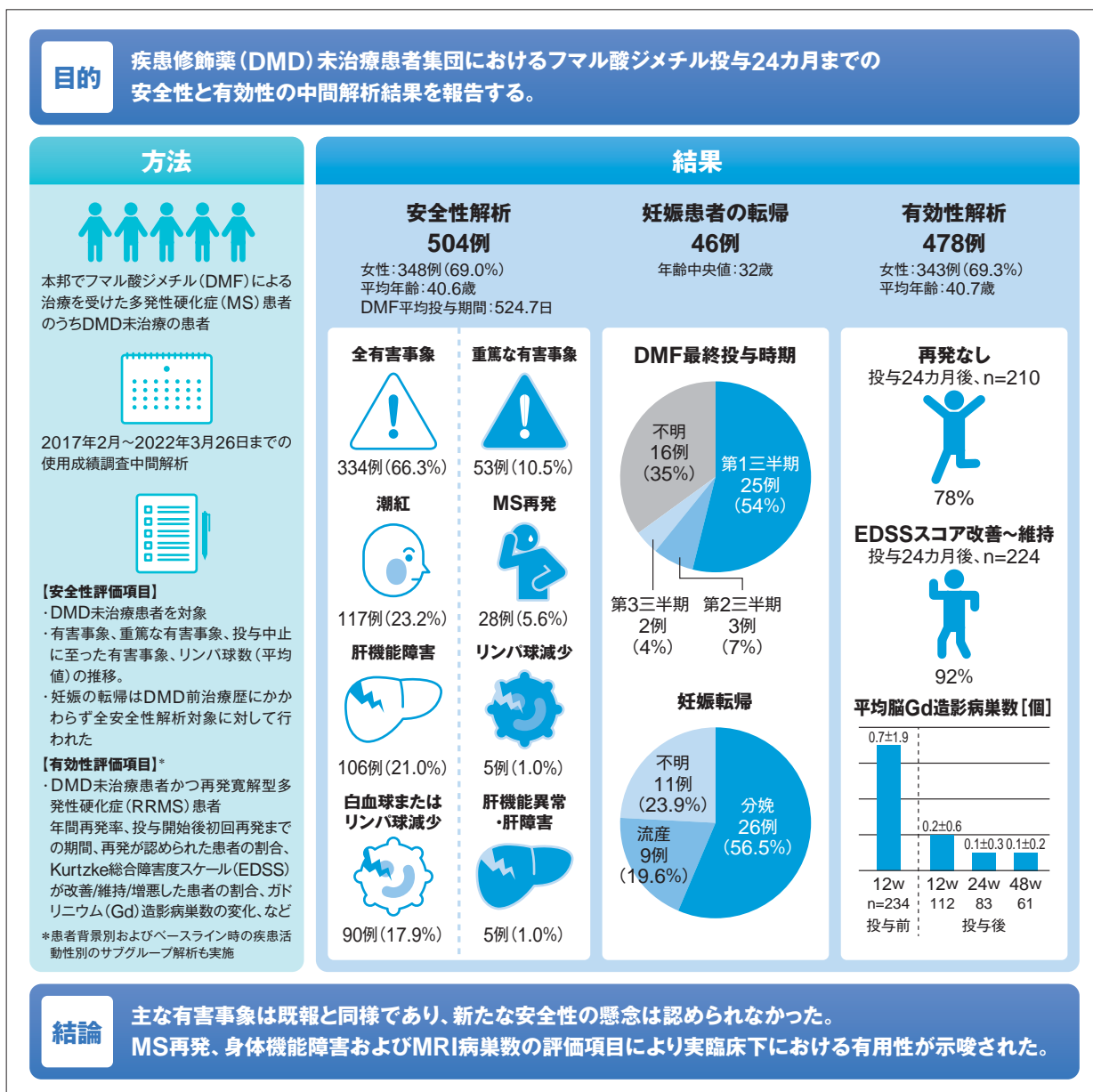


表1 患者背景

背景因子		n (%)	
		安全性解析対象 (n = 504)	有効性解析対象 (n = 495)
性別	男性	156 (31.0)	152 (30.7)
	女性	348 (69.0)	343 (69.3)
MS 病型	再発寛解型	478 (96.6)	478 (96.6)
	二次進行型	11 (2.2)	11 (2.2)
	一次進行型	6 (1.2)	6 (1.2)
年齢	n	504	495
	平均値 ± 標準偏差	40.6 ± 12.1	40.7 ± 12.1
	中央値 [最小値, 最大値]	40.0 [15, 83]	41.0 [15, 83]
	15 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)
	15 歳以上, 25 歳未満	50 (9.9)	50 (10.1)
	25 歳以上, 35 歳未満	107 (21.2)	102 (20.6)
	35 歳以上, 45 歳未満	162 (32.1)	160 (32.3)
	45 歳以上, 55 歳未満	131 (26.0)	130 (26.3)
	55 歳以上, 65 歳未満	38 (7.5)	37 (7.5)
65 歳以上	16 (3.2)	16 (3.2)	
MS 発症時の年齢	n	449	440
	平均値 ± 標準偏差	34.9 ± 10.7	34.9 ± 10.7
	中央値 [最小値, 最大値]	34.0 [13, 72]	34.0 [13, 72]
	15 歳未満	3 (0.6)	3 (0.6)
	15 歳以上, 25 歳未満	77 (15.3)	77 (15.6)
	25 歳以上, 35 歳未満	149 (29.6)	144 (29.1)
	35 歳以上, 45 歳未満	137 (27.2)	135 (27.3)
	45 歳以上, 55 歳未満	64 (12.7)	63 (12.7)
	55 歳以上, 65 歳未満	16 (3.2)	15 (3.0)
65 歳以上	3 (0.6)	3 (0.6)	
未記載	55 (10.9)	55 (11.1)	
MS 発症から DMF 投与開始までの 期間	n	450	441
	平均値 ± 標準偏差 (月)	60.7 ± 85.8	61.8 ± 86.3
	中央値 [最小値, 最大値] (月)	19.0 [0, 660]	21.0 [0, 660]
	1 年未満	179 (35.5)	170 (34.3)
	1 年以上 2 年未満	60 (11.9)	60 (12.1)
	2 年以上 5 年未満	67 (13.3)	67 (13.5)
	5 年以上 10 年未満	58 (11.5)	58 (11.7)
	10 年以上	86 (17.1)	86 (17.4)
不明	54 (10.7)	54 (10.9)	
投与開始時点の EDSS スコア	n	458	449
	平均値 ± 標準偏差	2.4 ± 1.9	2.4 ± 1.9
	中央値 [最小値, 最大値]	2.0 [0.0, 9.0]	2.0 [0.0, 9.0]
	0-2.5	292 (57.9)	285 (57.6)
	3.0-5.5	133 (26.4)	131 (26.5)
6.0 以上	33 (6.6)	33 (6.7)	
未記載	46 (9.1)	46 (9.3)	
本剤投与開始前 過去 1 年間の再発回数	n	437	428
	平均値 ± 標準偏差	1.0 ± 1.0	1.0 ± 1.0
	中央値 [最小値, 最大値]	1.0 [0, 10]	1.0 [0, 10]
	0 回	136 (27.0)	127 (25.7)
	1 回	220 (43.7)	220 (44.4)
2 回以上	81 (16.1)	81 (16.4)	
不明	67 (13.3)	67 (13.5)	

*重複あり

DMD, disease modifying drug; DMF, dimethyl fumarate; EDSS, Expanded Disability Status Scale of Kurtzke; Gd, gadolinium; MS, multiple sclerosis

表 1 患者背景 (つづき)

背景因子		n (%)	
		安全性解析対象 (n = 504)	有効性解析対象 (n = 495)
投与開始前 (12週以内)の 脳 T2 強調病巣	なし	21 (4.2)	21 (4.2)
	あり	438 (86.9)	429 (86.7)
	1 個以上 3 個以下	77 (15.3)	76 (15.4)
	4 個以上 8 個以下	143 (28.4)	139 (28.1)
	9 個以上	216 (42.9)	212 (42.8)
	個数不明	2 (0.4)	2 (0.4)
	未撮影または不明	1 (0.2)	1 (0.2)
	未記載	44 (8.7)	44 (8.9)
投与開始前 (12週以内)の 脊髄 T2 強調病巣	なし	115 (22.8)	112 (22.6)
	あり	278 (55.2)	274 (55.4)
	1 個以上 3 個以下	214 (42.5)	212 (42.8)
	4 個以上 8 個以下	48 (9.5)	46 (9.3)
	9 個以上	11 (2.2)	11 (2.2)
	個数不明	5 (1.0)	5 (1.0)
	未撮影または不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	未記載	111 (22.0)	109 (22.0)
投与開始前 (12週以内)の 脳 Gd 造影病巣	n	81	77
	平均値 ± 標準偏差	2.2 ± 2.8	2.2 ± 2.9
	中央値 [最小値, 最大値]	1.0 [1, 21]	1.0 [1, 21]
	なし	200 (39.7)	198 (40.0)
	あり	83 (16.5)	79 (16.0)
	未撮影または不明	177 (35.1)	174 (35.2)
	未記載	44 (8.7)	44 (8.9)
	投与開始前 (12週以内)の 脊髄 Gd 造影病巣	n	42
平均値 ± 標準偏差		1.2 ± 0.7	1.2 ± 0.7
中央値 [最小値, 最大値]		1.0 [1, 5]	1.0 [1, 5]
なし		195 (38.7)	194 (39.2)
あり		44 (8.7)	41 (8.3)
未撮影または不明		154 (30.6)	151 (30.5)
未記載		111 (22.0)	109 (22.0)
合併症*		なし	310 (61.5)
	あり	192 (38.1)	188 (38.0)
	肝疾患	25 (5.0)	25 (5.1)
	腎疾患	4 (0.8)	4 (0.8)
	重篤な感染症・日和見感染症	3 (0.6)	3 (0.6)
	悪性腫瘍	7 (1.4)	6 (1.2)
	自己免疫性疾患・膠原病	15 (3.0)	14 (2.8)
	自己抗体のみ陽性	2 (0.4)	2 (0.4)
	その他	168 (33.3)	165 (33.3)
不明	2 (0.4)	2 (0.4)	
既往歴*	なし	383 (76.0)	375 (75.8)
	あり	118 (23.4)	117 (23.6)
	肝疾患	5 (1.0)	5 (1.0)
	腎疾患	5 (1.0)	5 (1.0)
	重篤な感染症・日和見感染症	13 (2.6)	13 (2.6)
	悪性腫瘍	18 (3.6)	18 (3.6)
	その他	98 (19.4)	97 (19.6)
	不明	3 (0.6)	3 (0.6)

*重複あり

DMD, disease modifying drug; DMF, dimethyl fumarate; EDSS, Expanded Disability Status Scale of Kurtzke; Gd, gadolinium; MS, multiple sclerosis

表2 DMF 投与期間

DMF 投与期間	n (%)	
	安全性解析対象 (n = 504)	有効性解析対象 (n = 495)
n	504	495
平均値 ± 標準偏差 (日)	524.7 ± 266.8	525.2 ± 266.5
12 カ月 (360 日) 以上継続	367 (72.8)	360 (72.7)
24 カ月 (728 日) 以上継続	297 (58.9)	292 (59.0)

DMF, dimethyl fumarate

表3 DMF の中止理由*

	n (%)				
	投与期間全体 (n = 504)	≤ 6 カ月 (n = 504)	6 カ月 <, ≤ 12 カ月 (n = 430)	12 カ月 <, ≤ 18 カ月 (n = 367)	18 カ月 <, ≤ 24 カ月 (n = 310)
DMF 中止	125 (24.8)	74 (14.7)	25 (5.8)	16 (4.4)	10 (3.2)
転院または来院せず	43 (8.5)	21 (4.2)	10 (2.3)	9 (2.5)	3 (1.0)
有害事象のため	35 (6.9)	29 (5.8)	4 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)
効果不十分 / MS の悪化	21 (4.2)	7 (1.4)	5 (1.2)	4 (1.1)	5 (1.6)
リンパ球数低値のため	15 (3.0)	7 (1.4)	6 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
患者希望	9 (1.8)	5 (1.0)	3 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
妊娠	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
服薬コンプライアンス不良	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	9 (1.8)	8 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

*投与中止理由は、転院または来院せず、有害事象のため、効果不十分 / MS の悪化、リンパ球数低値のため、患者希望、妊娠、服薬コンプライアンス不良、その他の項目からの選択式で集計を実施した (重複あり)

DMD, disease modifying drug; DMF, dimethyl fumarate; MS, multiple sclerosis

での期間と再発が認められた患者の割合、3 カ月以上持続する EDSS スコアが改善、維持、増悪した患者の割合、EDSS スコアのベースラインからの24 カ月後までの推移、ガドリニウム (Gd) 造影病巣の有無と病巣数の推移とした。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 スコアによって評価される3 カ月以上持続する身体障害の「改善」、「維持」、「進行」は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 (投与開始時点が EDSS スコア ≥ 1.0 の患者は ± 0.5 ポイントの変化, 投与開始時点が EDSS スコア = 0 の患者は +1.0 ポイントの変化), 進行 (投与開始時点が EDSS スコア ≥ 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 スコア = 0 の患者は 1.5 ポイント以上の増加)。

ARR のベースラインからの変化率, および各時

期における ARR の 95% 信頼区間, 有意差検定には負の二項回帰モデルを用いて推定値を算出した。各時期における MS 再発率とその 95% 信頼区間, MS 再発までの日数と割合, 身体障害進行率とその 95% 信頼区間等は Kaplan-Meier 法により推定した。各期間における Gd 造影病巣数とその患者数を算出した。また病巣数の要約統計量を算出した。検定の有意水準は両側 5% とした。統計解析は SAS Ver. 9.4 を用いた。有害事象の集計は MedDRA/J Ver. 24.1 を用いた。

また, 以上の解析はベースラインの患者背景別のサブグループに対しても行われた。サブグループ解析で用いた項目は以下の通りである。性別, 年齢, 投与開始時点の EDSS スコア, 発症から投与開始の期間, 本剤投与開始前過去 1 年間の臨床的 MS 再発回数, MS 治療剤歴, 投与開始前の T2 強調病巣の有無と病巣数, 投与開始前の Gd 造影病巣有無および病巣数。

表4 安全性検討事項に関連する有害事象

	n (%)				
	投与期間全体 (n = 504)	≤ 6 カ月 (n = 504)	6 カ月 <, ≤ 12 カ月 (n = 430)	12 カ月 <, ≤ 18 カ月 (n = 367)	18 カ月 <, ≤ 24 カ月 (n = 310)
全有害事象	334 (66.3)	286 (56.8)	72 (16.7)	41 (11.2)	31 (10.0)
安全性検討事項に関連する有害事象					
潮紅* ¹	117 (23.2)	108 (21.4)	8 (1.9)	2 (0.5)	1 (0.3)
肝機能障害* ²	106 (21.0)	83 (16.5)	18 (4.2)	7 (1.9)	4 (1.3)
白血球数またはリンパ球数減少* ³	90 (17.9)	56 (11.1)	20 (4.7)	9 (2.5)	8 (2.6)
消化器症状* ⁴	84 (16.7)	78 (15.5)	5 (1.2)	2 (0.5)	0 (0.0)
PML 以外の感染症* ⁵	22 (4.4)	13 (2.6)	6 (1.4)	4 (1.1)	4 (1.3)
上記以外で投与期間全体で発現割合 2%以上の有害事象					
MS 再発	89 (17.7)	55 (10.9)	14 (3.3)	9 (2.5)	11 (3.6)
そう痒症	12 (2.4)	12 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

それぞれ以下の事象が含まれる。*¹ 潮紅, 紅斑, *² 肝機能異常, 肝障害, 肝機能検査値上昇, *³ リンパ球数減少, 白血球数減少, リンパ球減少症, 白血球減少症, *⁴ 腹部不快感, 腹痛, 上腹部痛, 便秘, 下痢, 悪心, 嘔吐, 軟便, *⁵ 蜂巣炎, 膀胱炎, 歯肉炎, 帯状疱疹, 上咽頭炎, 咽頭炎, 口腔ヘルペス, COVID-19

MS, multiple sclerosis

表5 重篤な有害事象

	n (%)				
	投与期間全体 (n = 504)	≤ 6 カ月 (n = 504)	6 カ月 <, ≤ 12 カ月 (n = 430)	12 カ月 <, ≤ 18 カ月 (n = 367)	18 カ月 <, ≤ 24 カ月 (n = 310)
重篤な有害事象	53 (10.5)	36 (7.1)	4 (0.9)	7 (1.9)	6 (1.9)
投与期間全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象					
MS 再発	28 (5.6)	18 (3.6)	2 (0.5)	4 (1.1)	4 (1.3)
リンパ球数減少	5 (1.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	3 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 24.1 による集計

MS, multiple sclerosis

妊娠した患者の転帰は DMD の前治療歴にかかわらず全安全性解析対象で実施し, 患者背景, 妊娠推定日から DMF 中止・休薬までの期間, および妊娠の転帰について解析した。

結 果

患者背景

2022 年 3 月 26 日時点での登録患者は 2440 例であった。安全性解析対象は 1843 例で, うち 504 例が DMD 未治療患者であった。有効性解析対象は 1829 例で, うち 495 例が DMD 未治療患者であった。患者背景を表 1 に示した。DMD 未治療患者の安全性解析対象症例では女性は 69.0% で, RRMS

は 96.6% であった。DMF 投与開始時の年齢の中央値は 40.0 歳, 最小値は 15 歳, 最大値は 83 歳であり, 10 年毎の年齢区分では 35 歳から 45 歳未満が最も多かった (32.1%)。MS 発症時の年齢の中央値は 34.0 歳であり, 発症から投与開始までの期間は 1 年未満が最も多く 35.5% で, 次に 10 年以上が多く 17.1% であった。DMF 投与開始時点の EDSS スコアは 0-2.5 が 57.9%, 3.0-5.5 が 26.4%, 6.0 以上が 6.6%, 中央値は 2.0 であった。DMF 投与開始前過去 1 年間の MS 再発回数は 0 回が 27.0%, 1 回が 43.7% であり, 約 7 割の患者で 1 回以下であった。また, 投与開始 12 週前の脳 Gd 造影病巣は「なし」が 39.7%, 「あり」が 16.5% であった。投与開

表6 投与中止に至った有害事象 (投与期間全体で2例以上)

	n (%)				
	投与期間全体 (n = 504)	≤ 6 カ月 (n = 504)	6 カ月 <, ≤ 12 カ月 (n = 430)	12 カ月 <, ≤ 18 カ月 (n = 367)	18 カ月 <, ≤ 24 カ月 (n = 310)
発現例数	125 (24.8)	74 (14.7)	25 (5.8)	16 (4.4)	10 (3.2)
MS 再発	16 (3.2)	7 (1.4)	2 (0.5)	5 (1.4)	2 (0.7)
リンパ球数減少	16 (3.2)	11 (2.2)	4 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝機能異常	5 (1.0)	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	4 (0.8)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	4 (0.8)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	4 (0.8)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	3 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	3 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	3 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 24.1 にて集計

MS, multiple sclerosis

始 12 週前の脊髄 Gd 造影病巣は「なし」が 38.7%、「あり」が 8.7%であった。合併症、既往歴のある患者の割合はそれぞれ 38.1%、23.4%であった。主な合併症 (3%以上) は肝疾患 25 例 (5.0%)、自己免疫性疾患・膠原病 15 例 (3.0%) であった。

DMD 未治療患者の安全性解析対象での DMF 投与期間の平均値は 524.7 日であり、72.8%で 12 カ月以上、58.9%で 24 カ月以上投与を継続していた (表 2)。

投与期間別の中止理由

DMD 未治療患者の安全性解析対象での DMF 投与期間全体における投与中止は 125 例 (24.8%) であり、中止理由は「転院または来院せず」が 43 例 (8.5%)、「有害事象のため」が 35 例 (6.9%)、「効果不十分 / MS の悪化」が 21 例 (4.2%)、「リンパ球数が低値のため」が 15 例 (3.0%) であった (表 3)。DMF 投与開始後 6 カ月毎の期間別の中止割合は 14.7%、5.8%、4.4%、3.2%であった。有害事象のため中止した患者は投与開始から 6 カ月以内では 5.8%であったが、その後は 6 カ月毎の期間別に 0.9%、0.3%、0.3%とで推移した。効果不十分 / MS の悪化のため中止した患者は、1.4%、1.2%、1.1%、1.6%と同程度で推移した。リンパ球数が低

値のため中止した患者も期間を通して 1%前後で推移した。

安全性：投与期間別の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象

DMF の医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項である、白血球数またはリンパ球数減少、PML 以外の感染症、潮紅、消化器症状、肝機能障害、さらに、2%以上に発現した上記以外の事象の期間別の推移を表 4 に示した。有害事象は 334 例 (66.3%) で発現した。安全性検討事項に関連する有害事象以外の有害事象 (投与期間全体で 2%以上発現) は、MS 再発 89 例 (17.7%)、そう痒症 12 例 (2.4%) であった。本中間報告では、悪性腫瘍および PML の発現の報告はなかった。

重篤な有害事象は 53 例 (10.5%) で発現した。2 例以上に発現した重篤な有害事象の期間別の推移を表 5 に示した。

DMF 投与が中止に至った有害事象 (2 例以上) は、MS 再発 16 例 (3.2%)、リンパ球数減少が 16 例 (3.2%)、肝機能異常 5 例 (1.0%)、潮紅 4 例 (0.8%)、悪心 4 例 (0.8%)、白血球数減少 4 例 (0.8%)、腹痛 3 例 (0.6%)、肝障害 3 例 (0.6%)、発疹 3 例 (0.6%)、食欲減退 2 例 (0.4%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 例 (0.4%)、アス

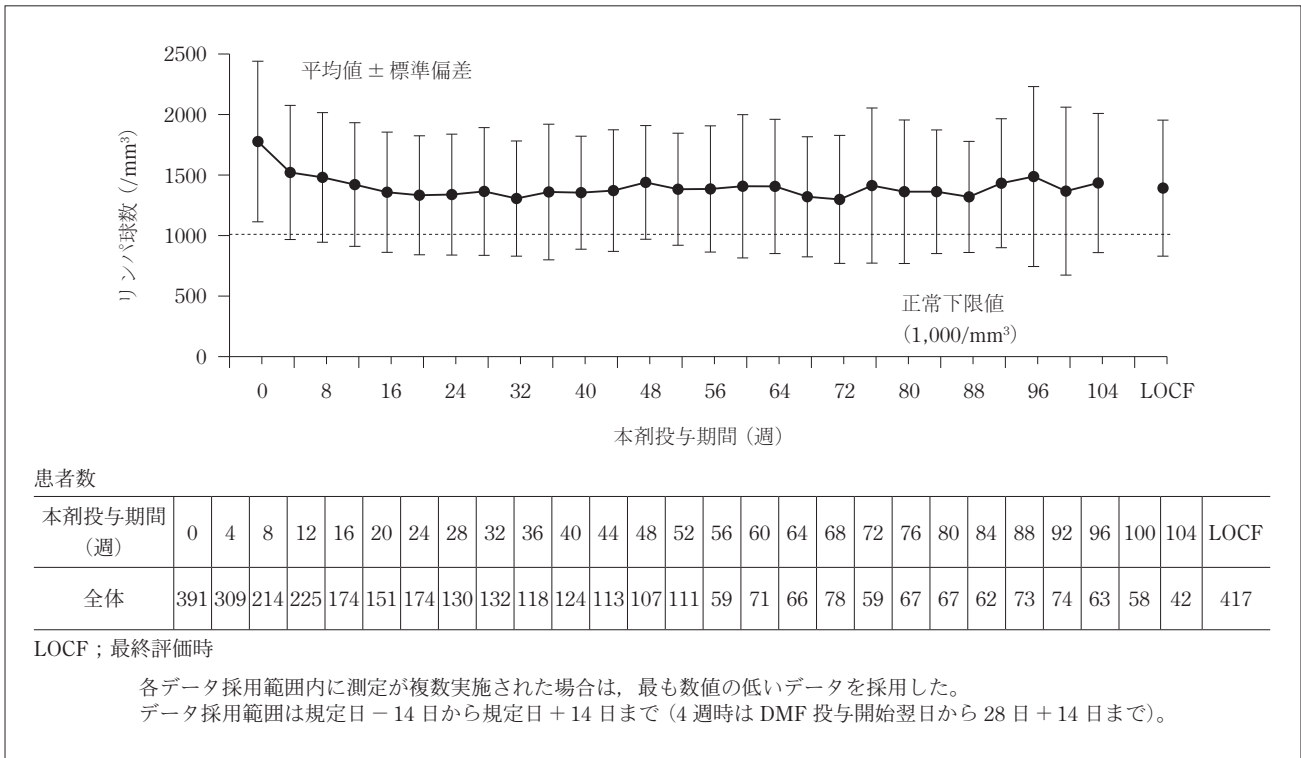


図2 リンパ球数の推移

パラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 2 例 (0.4%) であった (表 6)。消化器症状, 潮紅, 肝機能異常, 肝障害, AST 増加での中止はすべて DMF 投与開始後 6 カ月以内であった。有害事象として MS 再発は DMF 投与開始後 6 カ月以内の報告が 55 例 (10.9%) と最も多かったが, 投与中止に至ったのは 7 例であった。

安全性：リンパ球数の推移

DMD 未治療患者の安全性解析対象の投与開始前 (3 カ月以内) のリンパ球数の平均値は 1777.1/mm³ であり, DMF 投与 4 週時には 1521.3/mm³ に低下し, その後は 12 週時 1421.5/mm³, 24 週時 1338.3/mm³, 48 週時 1439.1/mm³, 72 週時 1299.0/mm³ であった (図 2)。DMF 投与後, 一度でも Grade2 以上 (800/mm³ 以下), Grade3 以上 (500/mm³ 以下) になった症例は, それぞれ 103 例 (22.2%), 28 例 (6.0%) であった。DMF 投与後に 6 カ月以上 Grade2 以上, Grade3 以上であった症例は 23 例 (5.0%), 4 例 (0.9%) で, 本研究中に DMF の投与を中止した症例数はそれぞれ 5 例, 1 例であった。

妊娠患者の転帰

妊娠患者の調査は DMD 治療患者を含む安全性解析対象全体に対して行われた。妊娠が報告された

46 例の年齢は中央値 (範囲) で 32 (22-39) 歳であり, 2 例は妊娠推定日が DMF 投与開始前であった。妊娠推定日から DMF 中止・休薬までの期間の中央値 (範囲) は, 妊娠推定日が報告されている 30 例の患者で 46 (28-272) 日, うち分娩した患者 18 例でも 46 (29-272) 日であった。DMF 投与中止・休薬時期は, 妊娠第 1 三半期 25 例, 第 2 三半期 3 例, 第 3 三半期 2 例であった (16 例は不明) (表 7)。DMF 投与を妊娠の転帰日まで継続していた 7 例のうち, 1 例は妊娠推定日から第 3 週目に DMF を休薬後, 第 17 週目に投与を再開していた。この 7 例の妊娠転帰は 3 例で分娩 (正常分娩 2 例, 帝王切開 1 例), 3 例が流産 (人工流産 3 例), 1 例が不明 (妊娠転帰未確認) であった。分娩は全体で 26 例, うち 3 例は帝王切開, 1 例は誘発分娩が報告されているが, 産児に出生異常は認められなかった。26 例のうち, 妊娠推定日が報告されている 18 例の分娩までの期間の中央値 (範囲) は, 276 (260-317) 日であった。流産は 9 例で報告され, 5 例は自然流産 (頸管妊娠 1 例, 不正出血 1 例), 4 例が人工流産 (胎児水腫 1 例) であった。分娩後の DMF 投与の再開が報告されていた 7 例における再開時期は, 分娩から 10 日以内が 4 例, 22 日目, 43

表7 妊娠患者の転帰

n	全体	妊娠期間中の DMF 最終投与日			
		第1 三半期	第2 三半期	第3 三半期	不明
	46	25	3	2	16
年齢 中央値 (範囲), 歳	32 (22-39)	32 (22-39)	33 (32-39)	29.5 (26-33)	31 (26-37)
妊娠転帰					
分娩, n (%)	26 (56.5)	14 (56)	2 (66.7)	2 (100)	8 (50)
正常分娩	20 (76.9)	12 (85.7)	2 (100)	1 (50) * ¹	5 (62.5)
早産	1 (3.8)	1 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
誘発分娩	1 (3.8)	1 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
帝王切開	3 (11.5)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	2 (25)
不明	1 (3.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
流産, n (%)	9 (19.6)	5 (20)	1 (33.3)	0 (0)	3 (18.8)
自然流産	5 (55.6)	3 (60) * ²	0 (0)	0 (0)	2 (66.7) * ³
人工流産	4 (44.4)	2 (40) * ⁴	1 (100)	0 (0)	1 (33.3)
不明* ⁵ , n (%)	11 (23.9)	6 (24)	0 (0)	0 (0)	5 (31.3)

*¹ 妊娠第3週目に DMF を休業し, 第17週目に DMF を再開した。

*² 頸管妊娠1例, *³ 不正出血1例, *⁴ 胎児水腫1例を含む。*⁵ 妊娠転帰が未確認

MS, multiple sclerosis

日目, 66日目がそれぞれ1例であった。

有効性

RRMS の DMD 未治療の有効性解析対象全体において DMF 投与開始後に再発した患者の割合は12カ月で14.7% (n=276), 24カ月で21.9% (n=210) であった。DMD 未治療の有効性解析対象のサブグループ毎の12カ月までに再発した患者の割合は, 性別では男性13.0% (n=78), 女性15.3% (n=198), 年齢別では40歳未満16.1% (n=126), 40歳以上13.4% (n=150) であった。また MS 発症から DMF 投与開始までの期間別では, 1年未満14.3% (n=107), 1年以上2年未満17.0% (n=40), 2年以上5年未満11.9% (n=44), 5年以上10年未満16.0% (n=34), 10年以上16.1% (n=39) であり, DMF 投与開始前1年間の再発回数別では, 0回10.2% (n=86), 1回14.4% (n=140), 2回以上22.1% (n=50) であった。DMF 投与開始時点の EDSS スコア別では, 0-2.5で12.1% (n=192), 3.0-5.5で14.0% (n=56), 6.0以上では12.5% (n=12) であった。DMF 投与開始前の脳 T2 強調病巣の有無, および脳病巣数別では, 病巣なしで31.0% (n=9), 病巣ありで13.9% (n=253), 病巣数が1個以上3個以下で15.2% (n=47), 4個以上8個以下で13.2% (n=81), 9

個以上では14.1% (n=124) であった。DMF 投与開始前の脳 Gd 造影病巣の有無別では, 病巣なしで15.2% (n=116), ありで13.2% (n=50) であった。DMF 投与開始前の脊髄 T2 強調病巣の有無, および脊髄病巣数別では, 病巣なしで14.2% (n=66), 病巣ありで14.7% (n=155), 病巣数が1個以上3個以下で14.7% (n=126), 4個以上で13.8% (n=26) であった。DMF 投与開始前の脊髄 Gd 造影病巣の有無別では, 病巣なしで12.0% (n=276), ありで13.9% (n=26) であった。

RRMS の DMD 未治療有効性解析対象全体において DMF 投与開始前1年間の ARR は0.98, 投与開始後1年目に0.19, 2年目に0.14で, 減少率はそれぞれ80.1% (p<0.0001), 86.0% (p<0.0001) と有意に減少した (図3)。性別, 年齢 (40歳未満, 40歳以上), 発症から DMF 投与開始の期間 (1年未満, 1年以上2年未満, 2年以上5年未満, 5年以上10年未満, 10年以上), DMF 投与開始前過去1年間の再発回数 (0回, 1回, 2回以上), DMF 投与開始時点の EDSS スコア (0-2.5, 3.0-5.5, 6.0以上), DMF 投与開始前の脳 T2 強調病巣数 (なし, あり, 1 ≤ ≤ 3, 4 ≤ ≤ 8, 9 ≤), DMF 投与開始前の脳 Gd 造影病巣数 (なし, あり), DMF 投与開始前の脊髄 T2 強調病巣数 (なし, あ

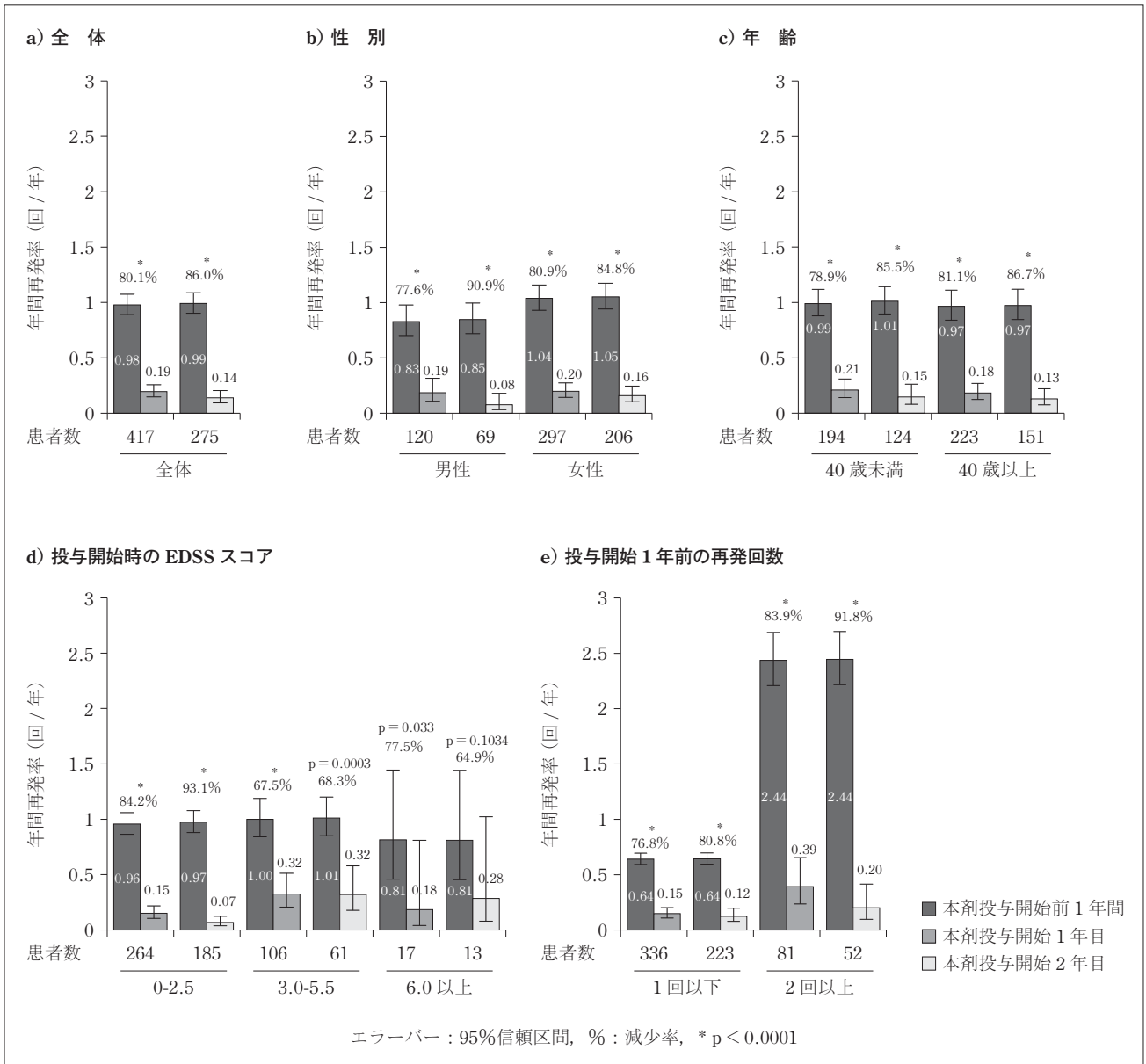


図3 年間再発率 (負の二項回帰モデル)

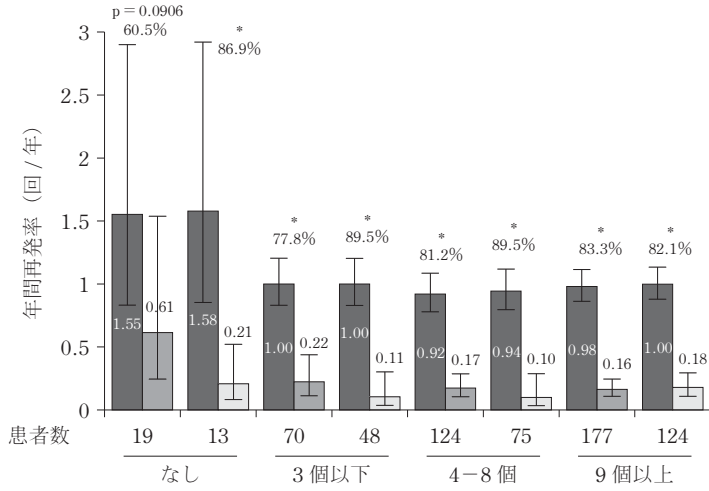
り、 $1 \leq \leq 3$, $4 \leq$), DMF 投与開始前の脊髄 Gd 造影病巣数 (なし, あり) でのサブグループ集計を行った。患者数が 6.7% の EDSS スコア 6.0 以上の集団を除く, すべてのサブグループにおいて, DMF 投与開始後の ARR は投与前 1 年間より有意に低下した。

RRMS の DMD 未治療有効性解析対象全体において, DMF 投与 24 カ月後で身体障害が 3 カ月以上持続して改善, 維持, 進行した患者の割合は, 11.2%, 80.4%, 2.7% であった (判定不能: 2.7%, 評価不能: 3.1%)。いずれのサブグループでもおおむね 8 ~ 9 割の患者が改善もしくは維持であった (表 8)。RRMS の DMD 未治療患者全体における EDSS

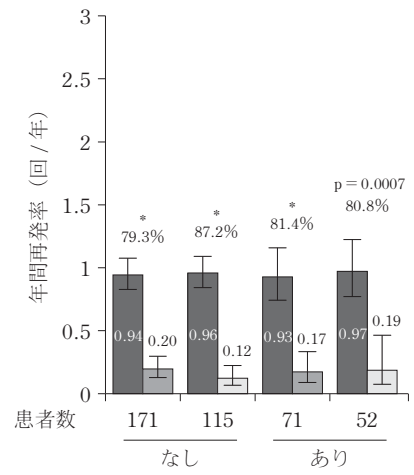
スコアの平均値は DMF 投与開始時では 2.3, 投与 12 カ月後, 24 カ月後は 2.0, 1.9 であった (図 4)。いずれのサブグループにおいても, DMF 投与時から投与 24 カ月後まで, おおむね一定で推移した。

RRMS の DMD 未治療有効性解析対象において, 脳 Gd 造影病巣が「あり」の患者の割合は, DMF 投与開始前 12 週時では 29.1%, 投与後 12 週, 24 週では 8.9%, 9.6% であった。脳 Gd 造影病巣数の平均値は DMF 投与開始前 12 週時では 0.7, 投与後 12 週, 24 週では 0.2, 0.1 であった (図 5)。発症から DMF 投与開始の期間のサブグループ (1 年以上 2 年未満, 2 年以上 5 年未満) を除き, いずれのサブグループにおいても, DMF 投与開始後の脳 Gd

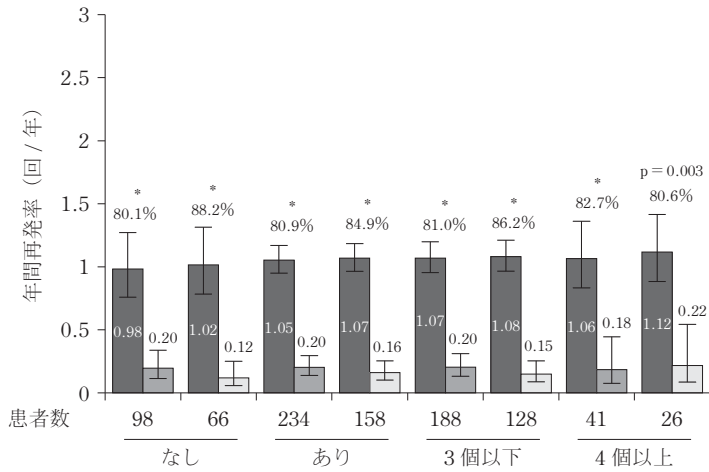
f) 投与開始前 (12週以内) の脳 T2 病巣数



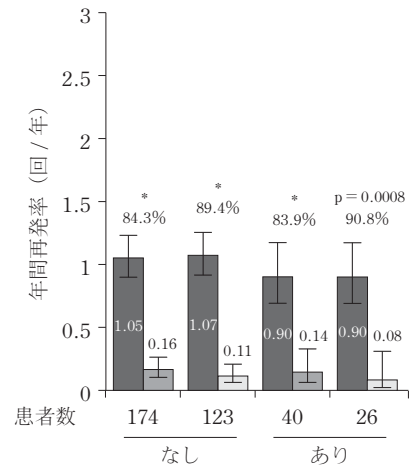
g) 投与開始前 (12週以内) の脳 Gd+ 病巣数



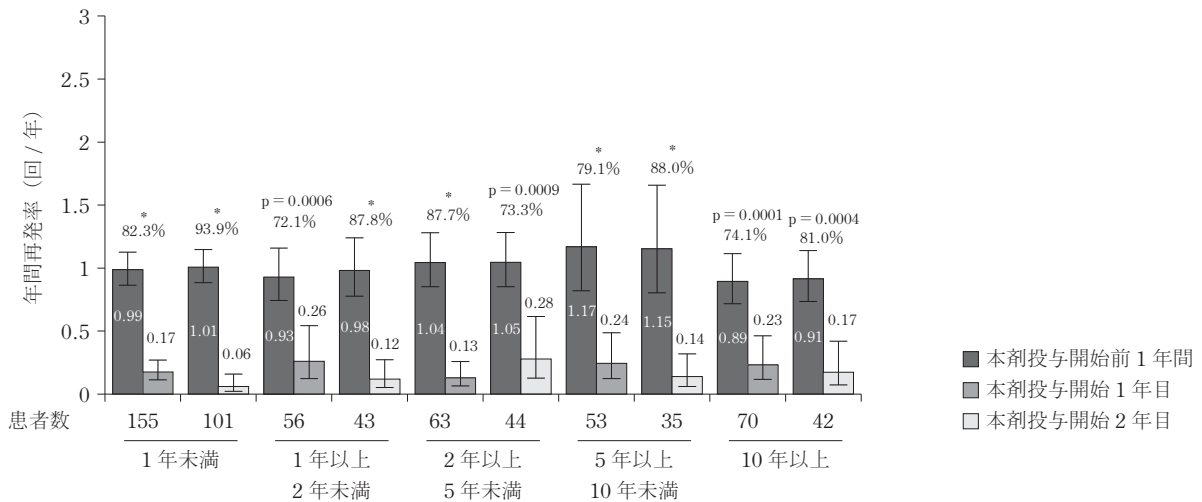
h) 投与開始前 (12週以内) の脊髄 T2 病巣数



i) 投与開始前 (12週以内) の脊髄 Gd+ 病巣数



j) 投与開始までのMS 罹病期間



エラーバー : 95%信頼区間, % : 減少率, * p < 0.0001

図3 年間再発率 (負の二項回帰モデル) (つづき)

表8 24カ月時における身体障害が進行, 改善, 維持した患者の割合

		n (%)					
		全体	改善	維持	進行	判定不能	評価不能*
全体		224	25 (11.2)	180 (80.4)	6 (2.7)	6 (2.7)	7 (3.1)
性別	男性	57	6 (10.5)	45 (79.0)	1 (1.8)	2 (3.5)	3 (5.3)
	女性	167	19 (11.4)	135 (80.8)	5 (3.0)	4 (2.4)	4 (2.4)
年齢	40歳未満	102	15 (14.7)	82 (80.4)	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (2.0)
	40歳以上	122	10 (8.2)	98 (80.3)	5 (4.1)	4 (3.3)	5 (4.1)
投与開始時 EDSSスコア	0-2.5	156	16 (10.3)	132 (84.6)	4 (2.6)	4 (2.6)	0 (0.0)
	3.0-5.5	52	9 (17.3)	39 (75.0)	2 (3.9)	2 (3.9)	0 (0.0)
	6以上	9	0 (0.0)	9 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与開始 1年前の 再発回数	0回	60	8 (13.3)	43 (71.7)	4 (6.7)	2 (3.3)	3 (5.0)
	1回	106	11 (10.4)	90 (84.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.8)
	2回以上	42	5 (11.9)	35 (83.3)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)
投与開始前の 脳T2病巣数	なし	10	1 (10.0)	9 (90.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3個以下	35	3 (8.6)	30 (85.7)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)
	4-8個	61	10 (16.4)	46 (75.4)	2 (3.3)	1 (1.6)	2 (3.3)
	9以上	104	10 (9.6)	85 (81.7)	4 (3.9)	4 (3.9)	1 (1.0)
投与開始前の 脳Gd造影病巣数	なし	94	11 (11.7)	78 (83.0)	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (1.1)
	あり	39	7 (18.0)	28 (71.8)	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.1)
投与開始までの MSの罹病期間	1年未満	77	9 (11.7)	63 (81.8)	1 (1.3)	2 (2.6)	2 (2.6)
	1年以上2年未満	37	5 (13.5)	27 (73.0)	2 (5.4)	2 (5.4)	1 (2.7)
	2年以上5年未満	36	3 (8.3)	32 (88.9)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	5年以上10年未満	28	2 (7.1)	24 (85.7)	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)
	10年以上	34	4 (11.8)	28 (82.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)

* 評価不能：投与開始前のEDSSスコアがなく、解析時期のEDSSスコアはある症例

EDSS, Expanded Disability Status Scale of Kurtzke; Gd, gadolinium; MS, multiple sclerosis

造影病巣数の平均値は、投与開始前より数値的に低かった。

考 察

本報告は観察期間2年間のDMF使用成績調査における2022年3月26日時点での中間解析データを用いたDMD未治療患者の安全性と有効性の解析結果である。海外で行われた2つの第Ⅲ相試験であるDEFINE試験, CONFIRM試験, および日本人患者を含む第Ⅲ相国際共同試験のAPEX試験, また2020年3月26日時点での中間解析データを用いたDMF使用成績調査で報告¹⁰⁾¹¹⁾された安全性の結果と矛盾せず, 本報告の結果でも新たな安全性の懸念は認められなかった。

患者背景は, 性別, 年齢, MS病型, 投与開始時のEDSSスコア等において, 2020年3月26日時点での中間解析で報告したMS治療歴なし集団での結

果と大きな違いはなく, 大部分はRRMSの病型であり, 年齢分布は35歳から45歳未満が最も多かった。同様に, MS発症からDMF投与開始までの期間も1年未満の患者割合が最も高く, 早期にDMFが導入されているが, 一方で, 次に10年以上の患者割合も高い傾向にあったことから, MS発症時から疾患活動性が低くDMD未治療であった患者も含まれていたことも考えられる。また, EDSSスコアが6.0以上の患者は6.6%でありDMD導入されるまでに時間を要した患者も含まれていたと考えられる。

報告された主な有害事象は, 潮紅(23.2%), 肝機能障害(21.0%), 白血球数またはリンパ球数減少(17.9%), MS再発(17.7%), 消化器症状(16.7%), 感染症(4.4%)等であり, 既報告と同様であった。消化器症状, 潮紅, 肝機能障害の有害事象の発現はDMF投与開始後6カ月以内に割合が高

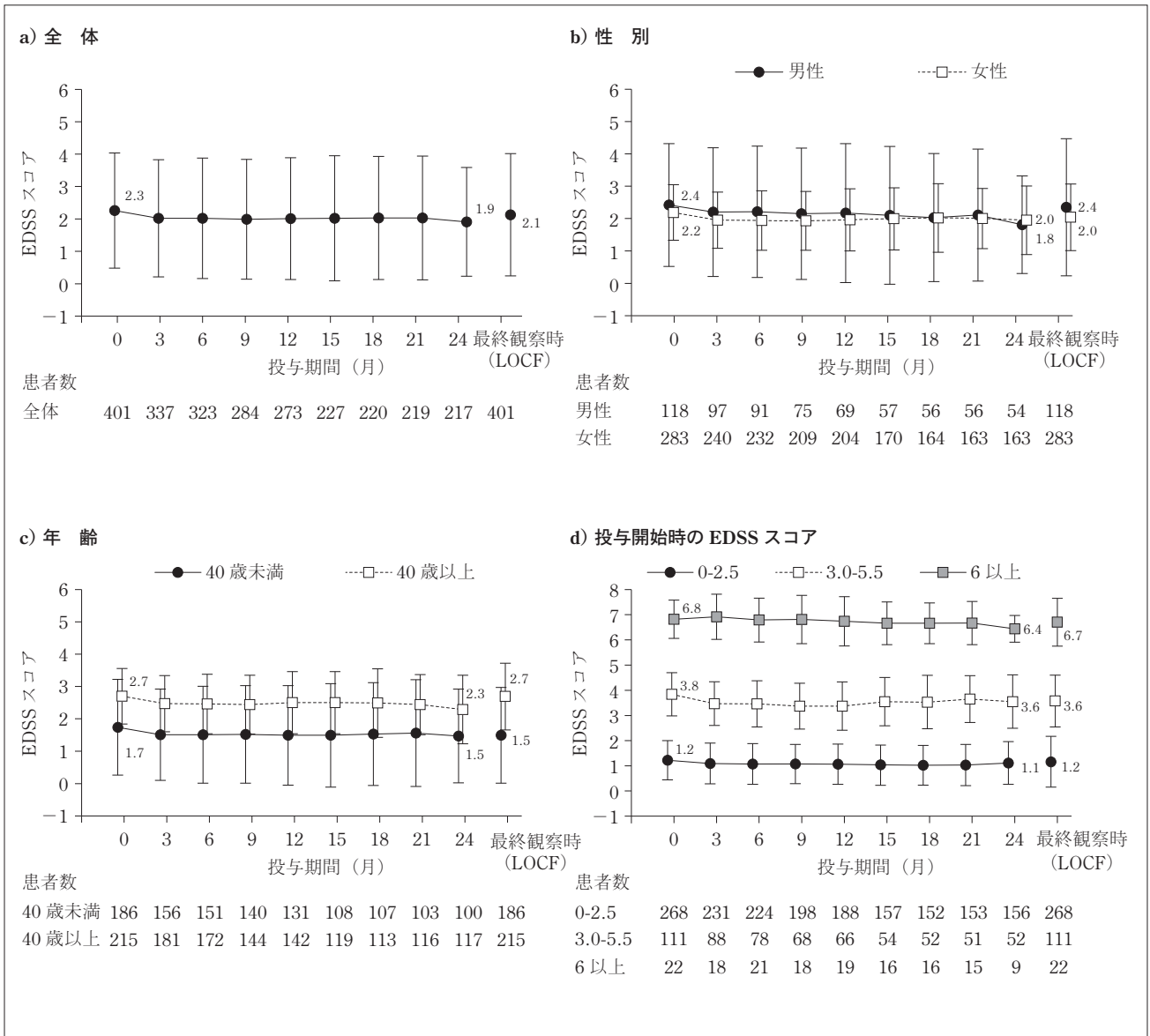


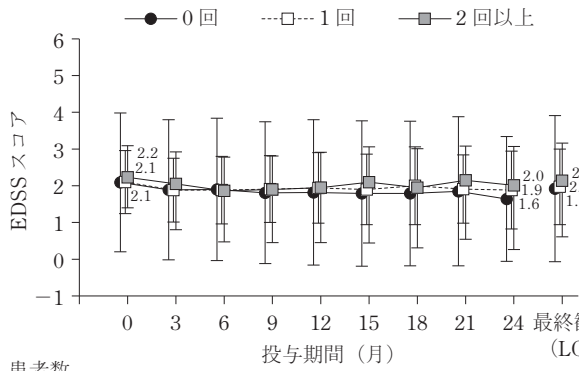
図4 EDSSスコアの平均値の推移

かった。これらの有害事象はDMF投与初期に発現することが報告されており、既報と一致する。また、MS再発はDMF投与開始後6カ月以内での発現割合が高かったが、中止に至った患者は限られていた。DMFの効果発現には投与開始後数カ月を要することが報告されているため⁹⁾、投与初期の再発についてはそのことを考慮しながら、投与の継続や中止が判断されていると推察される。DMFの長期安全性を検討した海外のENDORSE試験(最長13年)⁶⁾においても、感染症、重篤な感染症、消化器関連有害事象、MS再発、潮紅、悪性腫瘍などの発現は長期投与による増加が認められなかった。

本中間解析ではDMF投与患者においてリンパ球数が6カ月以上継続して500/mm³未満の症例が報

告されており、このような患者への本剤の投与の継続は十分な注意が必要と考えられる。2023年9月時点において、本邦ではDMFに関連したPMLは報告されていないが、全世界において12例のPMLが報告(0.8622/10万患者年)され、その多くは6カ月以上継続する中等度から重度のリンパ球数の減少のあった患者であることが報告されている。本邦の添付文書上でも、「本剤投与開始前及び本剤投与中は少なくとも3カ月に1回、リンパ球を含む全血球数の測定を行うこと。リンパ球数が6カ月以上継続して500/mm³未満である場合は、本剤の投与中止を考慮すること。また、リンパ球数が6カ月以上継続して800/mm³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

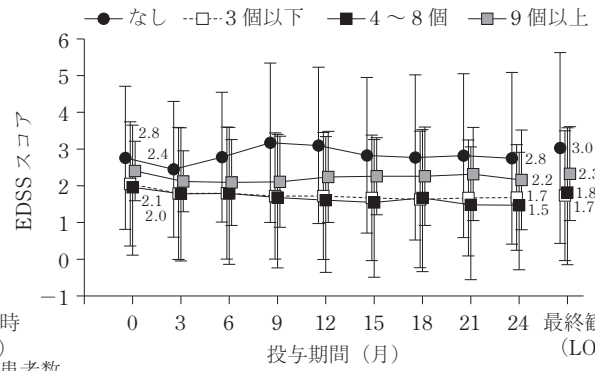
e) 投与開始1年前の再発回数



患者数

0回	102	92	90	81	77	62	62	58	57	102
1回	190	151	146	127	124	109	104	103	103	190
2回以上	71	64	58	50	48	40	39	42	42	71

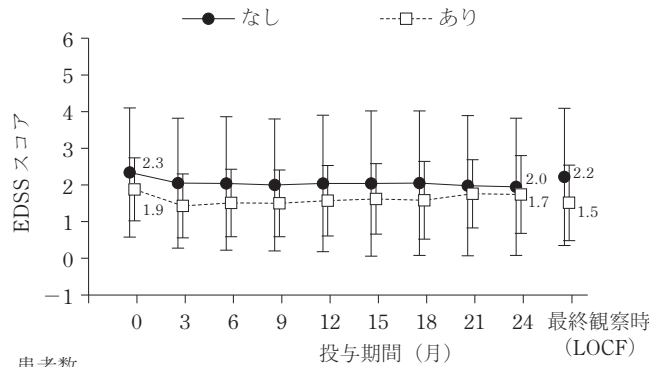
f) 投与開始前 (12週以内) の脳 T2 病巣数



患者数

なし	17	11	9	9	10	12	11	11	10	17
3個以下	66	53	48	45	46	36	34	33	34	66
4-8個	115	100	99	84	80	61	61	62	59	115
9個以上	180	155	150	133	125	106	103	101	103	180

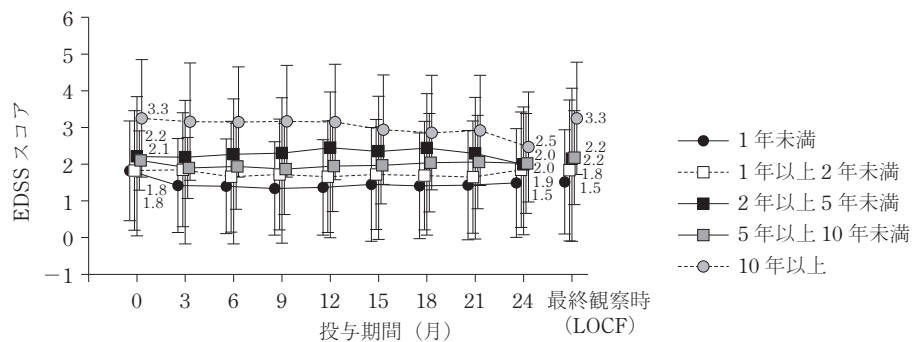
g) 投与開始前 (12週以内) の脳 Gd+ 病巣数



患者数

なし	164	137	136	118	117	95	96	94	93	164
あり	69	56	57	50	47	37	36	34	37	69

h) 投与開始までの MS 罹病期間



患者数

1年未満	145	124	117	99	99	79	77	74	75	145
1年以上2年未満	53	47	43	44	41	36	34	37	36	53
2年以上5年未満	59	50	50	42	40	39	36	36	36	59
5年以上10年未満	49	41	42	38	37	29	28	26	28	49
10年以上	65	49	47	42	40	35	35	36	33	65

図4 EDSSスコアの平均値の推移 (つづき)

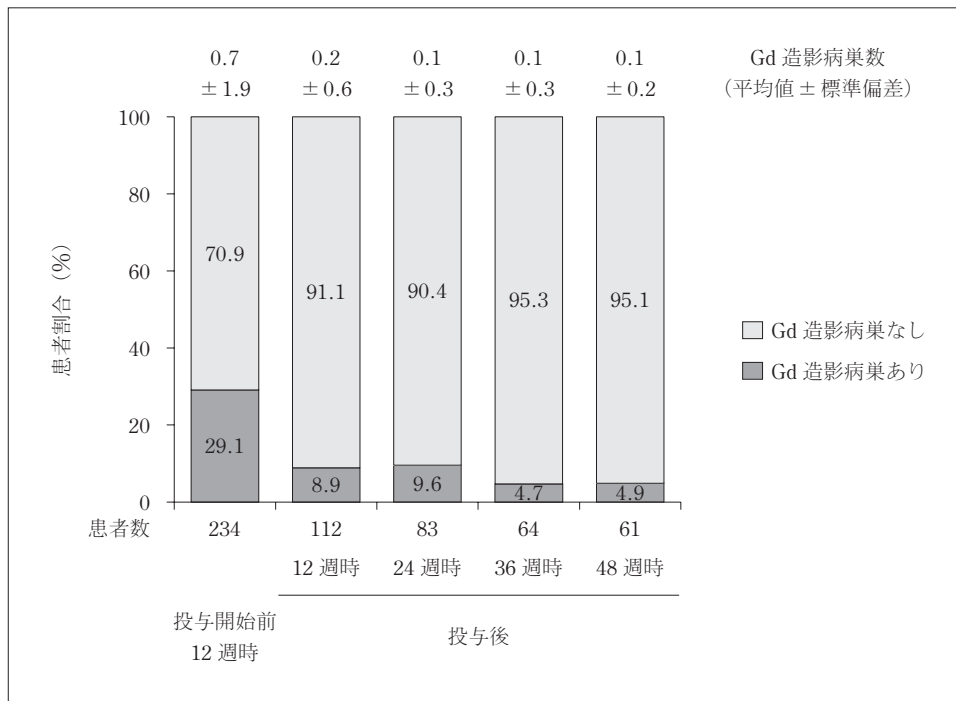


図5 Gd造影病巣有無の推移

を判断すること。本剤の投与を中止したときは、リンパ球数が回復するまで患者の状態を慎重に観察すること。」と注意喚起がなされている。DMF投与中のすべての患者においては、3カ月に1回のリンパ球を含む全血球数のモニタリングをすることがPMLを避けるために重要である。

MSは女性に多く（本報告では女性69.0%）、好発年齢は30歳前後（本研究での発症時の年齢は25歳以上、35歳未満が最も多く29.6%）と妊娠可能な年齢と重なることから、妊娠転帰に関する情報も重要である。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女性には、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。本中間解析で報告された妊娠患者は46例と少数ではあるが、妊娠中にDMFの投与を継続した患者を含め、妊娠転帰として出生異常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例、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例の妊娠患者の転帰が報告されている。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出されなかった。また、実臨床下において、妊娠前の最終月経開始日以降、または妊娠中の任意の時点でDMFを投与された397例の女性

MS患者を対象としたレジストリ研究（TecGistry）が海外で実施され、95%以上の患者では妊娠第1三半期でDMFの投与が中止されたこと、胎児の出生異常の発現率が一般集団と同程度であったことなどが最終結果として報告されている⁸⁾。

本報告ではRRMSにおけるDMD未治療の患者の有効性はMS再発、EDSSスコア、MRIの評価項目で評価された。DMF使用成績調査の2報目の中間報告ではDMF投与開始1年目における有効性について報告したが¹¹⁾、本報告により投与開始2年目においても対象集団における効果が示された。DMF投与開始後24カ月時までに再発が認められた患者の割合は21.9%であり、約8割の患者では再発が認められなかった。DMF投与開始後24カ月時までに再発した患者の約7割が12カ月時までに再発しており、投与2年目に再発した患者の割合は1年目よりも低い可能性が示唆された。DMF投与開始前1年間の再発回数が0回、1回、2回以上だった集団で投与開始後12カ月時までに再発した患者の割合は、それぞれ10.2%、14.4%、22.1%であり、投与開始前の再発回数が多いと、投与開始後に再発する割合が高い可能性が示唆された。ARRは、DMF投与開始1年目、2年目ともに投与開始前1年間より低かった。また、患者背景毎のサブグループ解析を実施したが、おおむね、すべての集団

でARRが投与開始前より投与開始後で低下した。DMF投与開始前1年間の再発回数が2回以上だった集団で投与開始後1年目が0.4, 2年目が0.2であり他の集団より数値的に高い傾向がみられ, 再発した患者の割合の結果と矛盾しなかった。

EDSSスコアの平均値はいずれの集団でも24カ月までほぼ横ばいで推移した。また, 身体障害が3カ月以上進行, 改善, 維持した患者の割合も2報目¹¹⁾で報告した12カ月時と同様に24カ月時でも約8割の患者で維持もしくは改善であった。APEX part II⁹⁾¹²⁾ではDMF投与後72週後まで日本人患者における有効性が検討されたが, 本解析では, 24カ月後までの実臨床下における有効性の結果が示された。

MRIの評価においては, Gd造影病巣がみられた患者の割合, および平均Gd造影病巣数は, DMF投与開始前12週時にそれぞれ約30%, 0.7 ± 1.9 個であったが, DMF投与後12週時からその患者割合とGd造影病巣数は減少していた。この結果は, APEX試験¹³⁾の全RRMS患者における主要評価項目である, プラセボと比較してDMF投与後12-24週目の新規Gd造影病巣数を有意に減少させた結果と矛盾しない。また, APEX試験の事後解析で行われたDMD未治療患者のサブグループにおけるプラセボとの比較⁹⁾(DMF群: n=27, Placebo群: n=25)においても同様に, DMF投与後12~24週目の新規Gd造影病巣数を有意に減少させており, 本研究の新規Gd造影病巣に対する効果はDMF投与後4週目より発現していたこととも矛盾しておらず, 実臨床下のMRI評価に対するDMF治療開始後早期の有効性が示唆された。

結 論

国内使用成績調査の2022年3月26日時点での中間解析において, DMD未治療患者におけるDMFの安全性および有効性の結果を報告した。主な有害事象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。MS再発, 身体機能障害およびMRI病巣数の評価項目により実臨床下における有用性が示唆された。

利 益 相 反

大橋高志は, 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, 武田薬品工業株式会社より講演料を受領している。

中島一郎は, 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, 中外製薬株式会社, アレクシオンファーマ合同会社より講演料および原稿料を, 株式会社LSIメディエンスより研究助成を受けている。

深澤俊行は, 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, 中外製薬株式会社, アレクシオンファーマ合同会社, 武田テバファーマ株式会社より講演料あるいは原稿料を, 中外製薬株式会社から旅費を受けている。

齋田孝彦は, 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。

佐藤竜介, 牧岡大器, 土屋 文, 神田三智弘, 佐藤弥生はバイオジェン・ジャパン株式会社の社員である。

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ガー・ヘルスケア, inScience Communicationsの鈴木裕 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。Graphical abstractは遠藤聖宗(バイオジェン・ジャパン株式会社)が作成した。

文 献

- 1) 日本神経学会, 「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン」作成委員会: 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン 2023. xix, p.301. 医学書院, 東京, 2023.
- 2) Piccolo L, et al: Multiple sclerosis in Japan appears to be a milder disease compared to the UK. *J Neurol* 2015; **262**: 831-836.
- 3) Vigiotta V, et al: Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. *An Clin Transl Neurol* 2015; **2**: 103-118.
- 4) Gold R, et al: Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Mult Scler* 2015; **21**: 57-66.
- 5) Gold R, 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* 2016; **5**: 45-57.
- 6) Gold R, 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* 2022; **28**: 801-816.
- 7) Gold SM, et al: Comorbid depression in medical

- diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2020; **6**: 69.
- 8) Hellwig K, et al: Final analysis of 379 pregnancy outcomes after exposure to dimethyl fumarate in a prospective international registry. *Mult Scler* 2024; **30**: 209-215.
 - 9) Mori 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* 2019; **5**: 2055217319852727.
 - 10) 深澤俊行, 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* 2021; **58**: 298-316.
 - 11) 越智博文, 他: 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~. *診療と新薬* 2021; **58**: 705-719.
 - 12) Kondo T: 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.
 - 13) Saida T, 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.

Abstract

Background: Dimethyl Fumarate (DMF) is an oral treatment for multiple sclerosis (MS) approved by the Japan regulatory authority in 2016, while clinical data on DMF in Japanese patients with previously untreated MS are limited.

Purpose: Based on data from an all-case post-marketing surveillance for the investigation of the safety and effectiveness of DMF in Japan as of March 2022, we report the interim analysis results of safety (including pregnancy outcomes) and Effectiveness of DMF up to 24 months after the initiation of treatment in the patient population previously untreated with a disease-modifying drug (DMD).

Methods: A post-marketing surveillance with observation over two years per patient has been ongoing in all patients treated with DMF in Japan. Among data obtained from the start of surveillance in February 2017 to March 26, 2022, data from patients previously untreated with DMD were analyzed and evaluated. Safety endpoints included adverse events and serious adverse events, adverse events leading to study drug discontinuation, and changes in mean lymphocyte counts. Effectiveness was evaluated in DMD untreated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), and effectiveness endpoints included annual relapse rate (ARR), the period from the initiation of treatment to the first relapse, ratio of patients whose condition relapsed, ratios of patients who improved, remained unchanged, and deteriorated on the Expanded Disability Status Scale of Kurtzke (EDSS), change in the EDSS score, presence/absence of gadolinium (Gd)-enhancing lesions by brain MRI and change in the number of lesion. Subgroup analyses by patient background and by disease activity at baseline were also performed for the effectiveness endpoints. Pregnancy outcomes were analyzed in the full safety analysis set, irrespective of the pre-treatment history of DMD.

Results: The safety analysis set consisted of 1,843 patients, including 504 patients previously untreated with DMD. The effectiveness analysis set consisted of 1,829 patients, including 495 patients previously untreated with DMD. Most (96.6%) DMD-naïve patients had RRMS and had mild to moderate disease activity. The mean treatment period of DMF for the safety analysis set was 524.7 days. Adverse events were observed in 334 patients (66.3%). Among the safety specifications in the drug risk management plan, no malignant tumors and progressive multifocal leukoencephalopathy have been reported. Serious adverse events reported more than two cases were observed in 53 patients (10.5%). The ratio of patients whose lymphocyte count was equivalent to or higher than the lower limit of normal ($1,000/\text{mm}^3$) ranged around 70%. A total of 46 patients in the safety analysis set became pregnant during the surveillance period. In 30 cases where the estimated date of pregnancy was reported, the median duration (range) until cessation or interruption of DMF was 46 (28-272) days. Including 16 cases for whom the estimated date of pregnancy was not reported, no notable events for safety were reported from the pregnancy cases. The effectiveness analysis included 1829 cases, of which 495 were DMD-untreated patients. Among them, 478 cases (96.6%) had RRMS, with disease activity ranging from mild to moderate. The ARR was significantly decreased to 80.1% in the first and to 86.0% in second years after the initiation of treatment (both $p < 0.0001$) as compared to the value for a year prior to the start of treatment. The mean EDSS score remained from baseline up to 24 months in all populations. The mean number of brain gadolinium (Gd)-enhancing lesions after the initiation of DMF administration was smaller than the value prior to the start of treatment.

Conclusion: Safety and effectiveness profile in the present report were not different from those previously reported in the whole population. Benefits of the drug in actual clinical setting were suggested by the endpoints of relapse, physical disability, and MRI lesions.

Key words: Multiple Sclerosis, Untreated with Disease-Modifying Drug, Dimethyl Fumarate, Tecfidera[®], Post-Marketing Surveillance, Post-Marketing Surveillance, Pregnancy, Japanese