



フマル酸ジメチル (テクフィデラ[®]) の総説 Part 2 : 多発性硬化症患者に対する安全性

バイオジェン・ジャパン株式会社*

鬼塚康弘／平松且稔／長谷昌知／須藤有貴子／Yan Ling／
野村芳枝／中村源州／鳥居慎一

● 要旨

フマル酸ジメチルは、多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制を適応症として本邦で2017年2月に発売された経口の疾患修飾薬である。本総説では先行発売された欧米の豊富な臨床データに基づき、多発性硬化症に対する本剤の安全性プロファイルとして、特に注意すべきリンパ球減少、進行性多巣性白質脳症（PML）の特徴に加え、発現頻度の高い潮紅、消化器症状の特徴とそのマネジメントの実情を中心に紹介する。

キーワード：PML、消化器症状、潮紅、フマル酸ジメチル、リンパ球減少

はじめに

多発性硬化症（MS, multiple sclerosis）治療では、MSの再発予防と身体機能障害の進行を抑制し、患者のQOL（quality of life）や日常生活動作（ADL, activity of daily living）を長期に維持することが重要な目標である。MSの治療は、再発を抑制する疾患修飾薬（DMD, disease-modifying drug）の登場以来、早期治療によってMSの進行抑制が期待できるようになり、多くのMS患者にDMDが長期間にわたり用いられている。本邦で使用可能なDMDは、2000年にインターフェロン（IFN, interferon）β-1bが発売されて以降、IFN β-1a、フィンゴリモド、ナタリズマブ、グラチラマー酢酸塩が登場し、さらに2017年2月にフマル酸ジメチル（DMF, dimethyl fumarate；BG-12, delayed-release DMF, gastro-resistant DMF等とも表記される）が加わった。DMDの選択肢が広がるにつ

れ、各DMDの有効性はもとより、副作用及びその対策に対する深い理解の重要性が高まっている。本総説では、DMFの安全性プロファイルについて、2017年2月時点までに報告された海外臨床試験及び海外市販後の情報や論文を基に紹介する。

1. 主な有害事象と重篤な有害事象

米国及びEUで実施された第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験、DEFINE¹⁾とCONFIRM²⁾で発現した主な有害事象と重篤な有害事象をTable 1に示した。両試験での有害事象発現頻度はDMF投与群で各96%、94%、プラセボ群では各95%、92%と両群で同程度であった。DMF投与群では潮紅及び消化器症状の発現が多かったが、その程度は軽度から中等度であった。DEFINEとCONFIRMの統合解析においてプラセボ群より2%以上多く発現した有害事象は、Table 1以外では、発疹、ほてり、紅斑、副鼻腔炎、気管支炎、尿中アルブミン陽性、筋

*：東京都中央区日本橋一丁目4番1号 日本橋一丁目三井ビルディング 連絡著者：鬼塚康弘(yasuhiro.onizuka@biogen.com)

Table 1 Most common adverse and serious adverse events in DEFINE¹⁾ and CONFIRM²⁾.

Adverse Event (n [%])	DEFINE		CONFIRM	
	Placebo (N = 408)	Twice-Daily DMF (N = 410)	Placebo (N = 363)	Twice-Daily DMF (N = 359)
Any adverse event	387 (95)	395 (96)	333 (92)	338 (94)
Most common adverse events*				
Multiple sclerosis relapse	189 (46)	111 (27)	155 (43)	110 (31)
Flushing	20 (5)	154 (38)	13 (4) [†]	110 (31) [†]
Nasopharyngitis	0	0	58 (16)	62 (17)
Headache	0	0	49 (13)	52 (14)
Diarrhea	55 (13)	62 (15)	28 (8) [†]	45 (13) [†]
Urinary tract infection	0	0	42 (12)	52 (14)
Nausea	38 (9)	53 (13)	29 (8) [†]	40 (11) [†]
Abdominal pain	22 (5)	46 (11)		
Upper respiratory tract infection	0	0	34 (9) [†]	36 (10) [†]
Back pain	0	0	33 (9)	35 (10)
Fatigue	0	0	33 (9)	37 (10)
Upper abdominal pain	28 (7)	40 (10)	17 (5) [†]	36 (10) [†]
Proteinuria	34 (8)	38 (9)	25 (7)	29 (8)
Pruritus	19 (5)	42 (10)	0	0
Vomiting	24 (6)	40 (10)	0	0
Depression	0	0	35 (10)	24 (7)
Adverse events leading to study-drug discontinuation	55 (13)	65 (16)	38 (10)	44 (12)
Death	0	1 (< 1) [‡]	1 (< 1) [§]	0
Any serious adverse event	86 (21)	74 (18)	79 (22)	61 (17)
Most common serious adverse events [¶]				
Multiple sclerosis relapse	60 (15)	39 (10)	51 (14)	39 (11)
Gastroenteritis	0	4 (< 1)	0	2 (< 1)
Cellulitis	0	0	0	2 (< 1)
Abdominal pain	0	0	0	2 (< 1)
Back pain	0	0	0	2 (< 1)
Ovarian cyst	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
Pneumonia	1 (< 1)	2 (< 1)	0	0
Spontaneous abortion	0	0	2 (< 1)	0
Serious infection	7 (2)	10 (2)	0	0
Malignant neoplasm	2 (< 1)	2 (< 1)	0	0
Convulsion	0	0	2 (< 1)	0
Pneumonia	0	0	1 (< 1)	0

DMF, dimethyl fumarate.

*In DEFINE, with the exception of a multiple sclerosis relapse, the listed adverse events are those that were reported in 10% or more (rounded up to the nearest integer) of patients, with an incidence that was at least 3% higher in the DMF group than in the placebo group. In CONFIRM, these events were reported by at least 10% of patients in any group. The events are listed by decreasing incidence among DMF-treated patients. [†] These events had a reported incidence of at least 5 percentage points higher in any active treatment group than in the placebo group. [‡] A patient died in a bicycle accident 3 weeks after withdrawing from the study. [§] A death occurring during the study or within 30 days after study withdrawal was due to stroke. [¶] In DEFINE, there were serious adverse events reported in two or more patients treated with DMF. In CONFIRM, these events had been reported by at least two patients in any group. The events are listed by decreasing incidence among DMF-treated patients.

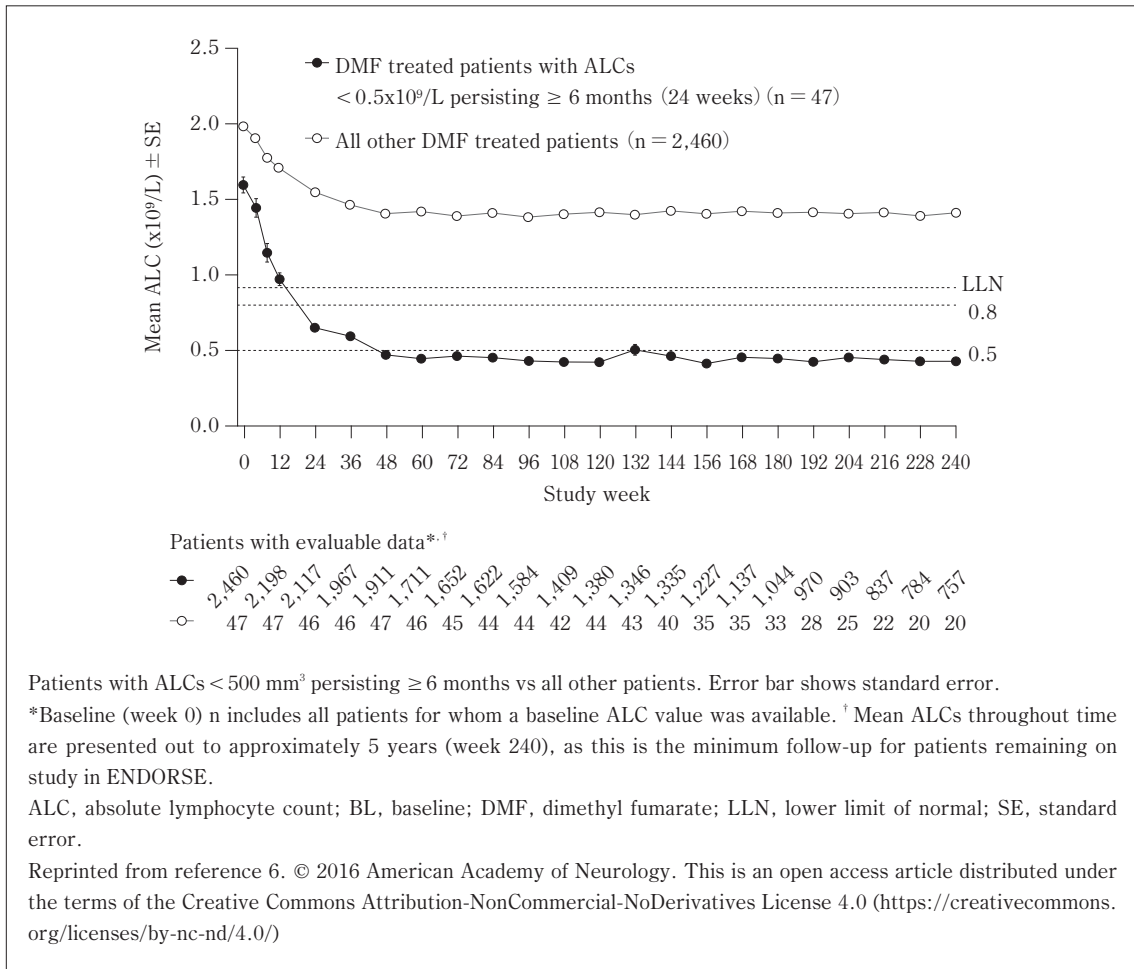


Figure 1 Mean ALCs during time in the clinical studies.

痙縮, 消化不良, 胃腸障害, 多汗症, リンパ球減少であった³⁾。また, 重篤な有害事象は両群で同程度に発現し, DMF 投与群に特徴的なものはなかった。

なお, 2017年4月時点でDMF治療後の5例において, 進行性多巣性白質脳症(PML, progressive multifocal leukoencephalopathy)の発現が報告されている。1例はDEFINEの延長試験中の患者であり, 他の4例は市販後の自発報告例であった。詳細は, 以降の各論で紹介する。

2. リンパ球減少

DEFINE¹⁾, CONFIRM²⁾, 両試験の延長試験であるENDORSE⁴⁾, 及び海外第II相プラセボ対照二重盲験臨床試験⁵⁾に組み入れられた2,513例の統合解析により, DMFによるリンパ球減少の詳細な検討がなされた⁶⁾。以下にその結果を紹介する。なおリンパ球数減少の重症度は, 有害事象共通用語規準(CTCAE, Common Terminology Criteria for

Adverse Events v4.0)では, Grade 1: $800/\text{mm}^3 \leq$ リンパ球数 (ALC, absolute lymphocyte counts) < 基準値下限 (LLN, lower limit of normal; $910/\text{mm}^3$), Grade 2: $500 \leq \text{ALC} < 800/\text{mm}^3$, Grade 3: $200 \leq \text{ALC} < 500/\text{mm}^3$, Grade 4: $\text{ALC} < 200/\text{mm}^3$ に分類される。

1) 平均 ALC の推移, リンパ球減少の頻度

2,460例のALCの推移を追跡調査した結果(追跡期間中央値: 39.0カ月, 最大90.5カ月), ALCはDMF投与開始後1年で平均約30%減少したが(ベースライン $1,870/\text{mm}^3$), その後はLLN以上を維持した(Figure 1)。DMFを6カ月以上投与された2,099例中, $\text{ALC} < 500/\text{mm}^3$ が6カ月以上持続(以下, 持続的な重度リンパ球減少)した症例は2.2%であった。

2) 最初の1年のALCとその後の持続的なリンパ球減少の関係

ALCがLLN以上であった患者の割合はDMF投

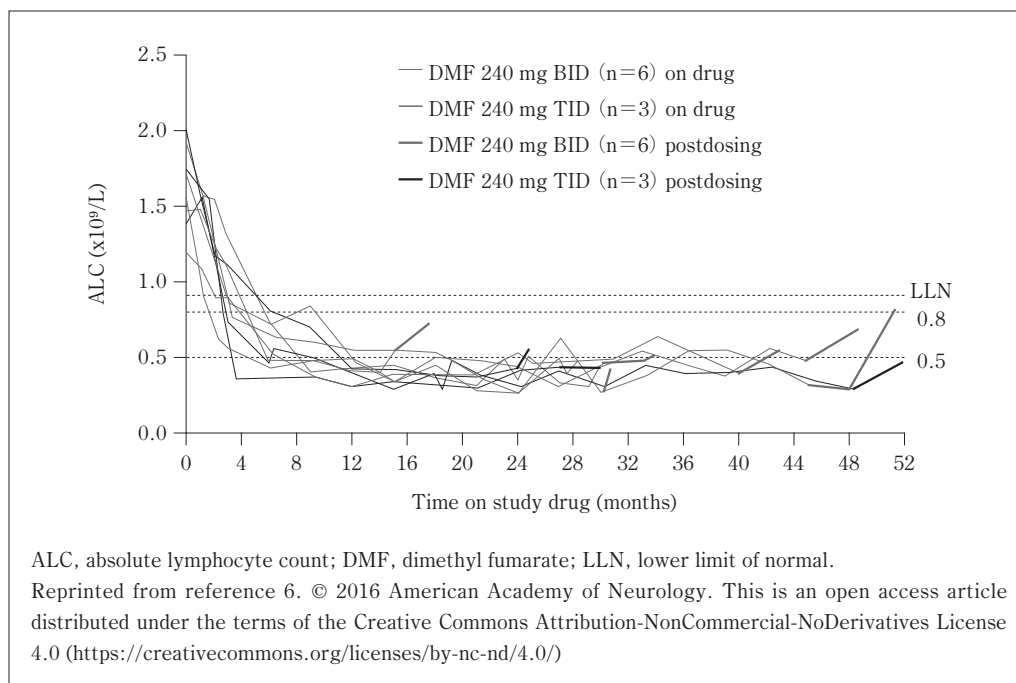
Table 2 Proportion of patients who subsequently developed ALCs $< 500 \text{ mm}^3$ persisting ≥ 6 months at any time (up to 7 years after initiating treatment) according to ALCs within the first 6 months or 1 year of DMF treatment in phase II and III clinical trials⁶⁾.

	n/N (%) developing ALCs $< 500 \text{ mm}^3$ persisting ≥ 6 months by ALCs within first 6 months or 1 year	
	First 6 months	First 1 year
All ALCs \geq LLN*	3/2,083 (0.1)	0/1,876 (0)
All ALCs $\geq 800 \text{ mm}^3$	9/2,219 (0.4)	0/2,050 (0)
All ALCs $\geq 500 \text{ mm}^3$	37/2,446 (1.5)	16/2,409 (0.7)
At least 1 ALC $< 800 \text{ mm}^3$	38/251 (15)	47/420 (11)
At least 1 ALC $< 500 \text{ mm}^3$	10/24 (42)	31/61 (51)

ALC, absolute lymphocyte count; DMF, dimethyl fumarate; LLN, lower limit of normal.

* 910 mm^3 .

Reprinted from reference 6. © 2016 American Academy of Neurology. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

**Figure 2** ALCs following treatment discontinuation in 9 patients with ALCs $< 500 \text{ mm}^3$ for at least 6 months in the clinical studies.

与開始後6カ月目、12カ月目で各84%、76%であり、これらの患者のうち、持続的な重度リンパ球減少に至ったのは各0.1%、0.0%であった。その他、持続的なリンパ球減少とDMF投与初期のALCの関係を示した。

3) 持続的な重度リンパ球減少例のALC推移 (2014年3月14日時点データ)

持続的な重症リンパ球減少に至った47例の平均ALCの推移をFigure 1に示した。全例の平均ALC

推移と同様、DMF投与開始後1年までALCは減少したが、その後は定常に達し、240週時まで維持された。また、DMF投与を中止した9例のALC推移はDMF中止後、全般的に増加したが、回復までの期間には個人差があるため(Figure 2)、ALCが回復するまでモニタリングを継続する必要がある。

3. P M L

1) PML 発症事例

DMF 投与による PML 発症例について、ここでは欧米の添付文書改訂時に検討された5例(2017年2月までの報告例)の概要を以下に示す^{3)7)~9)}。

【症例1: 54歳女性】⁷⁾

海外第Ⅲ相試験の登録患者であり、DMF 投与開始約4.5年後に新たな神経症状を認め、MS再発を疑ってステロイドパルス療法や血漿交換が実施されたが、臨床的改善は認められなかった。その後実施されたMRI検査、ならびにJCV DNA検査が陽性であったことからPMLと診断された。また、DMF投与開始1年以内に重度のリンパ球減少(290~580/mm³)を発症しており、約3.5年にわたって重度のリンパ球減少が持続していた。患者は誤嚥性肺炎及びPMLにより死亡した。

【症例2: 64歳男性】⁸⁾

海外市販後の報告例で、一次進行型MSに対してDMFを約2年間投与された。患者は、下肢のしびれ感の進行、痙直等の症状を呈し、投与開始22カ月後のMRI検査で前頭葉に新規病変が認められた。その2カ月後、失見当識の訴えとMRI検査で病変拡大を認め、MS進行と解釈された。その後、DMF投与が中止された。後に抗JCV抗体価1.31、JCV DNA検査陽性であったことからPMLと診断され、PML治療としてミルタザピン、メフロキンが投与され、神経学的検査結果は安定した。同患者はDMF投与後、少なくとも1.5年にわたってALC<500/mm³を示していた。

【症例3: 59歳男性】⁹⁾

海外市販後の報告例で、患者は過去にIFNβ-1aの投与歴を有し、MS治療としてDMFを16カ月投与された。ALCはDMF投与前の2,184/mm³から投与開始後6カ月で486/mm³に減少し、PMLが疑われた時点では476/mm³であった。患者に疲労、無表情が生じるようになり、MRI検査のT2強調画像上で皮質下に増強を伴わない大きな病変を認め、PMLが疑われた。JCV DNA検査は陰性であったが、症状、所見が悪化し、最終的に脳生検による病理組織学的検査結果よりPMLと診断された。PML治療としてミルタザピン、メフロキンが投与され、症状は安定した。

【症例4: 61歳女性】³⁾

海外市販後の報告例で、患者は過去にIFNβ-1a及びナタリズマブの投与歴を有し、MS治療としてDMFを22カ月投与された。ナタリズマブ投与中のALCは約3,200/mm³、DMFに変更4カ月後に1,000/mm³、13カ月後に600/mm³まで減少した。JCV DNA検査は陽性であり、左腕脱力、失行症の新たな症状を呈し、MRI画像所見よりPMLが疑われた。患者の症状は安定しており、PML治療のための入院は行われなかった。

【症例5: 66歳女性】³⁾

海外市販後の報告例で、患者は過去にグラチマー酢酸塩及びIFNβ-1aの投与歴を有し、MS治療としてDMFを41カ月投与された。ALCはDMF投与前の1,400/mm³からDMF投与18カ月後で600/mm³に減少し、41カ月後で500/mm³であった。JCV DNA検査は陽性であり、構音障害及び運動失調が発現し、MRI画像所見を含む総合判断よりPMLが疑われた。PML治療としてミルタザピンが投与され、患者は退院し症状は安定している。

2) PML 発症への対策

前述のPML発症5症例から、DMF使用例で認められた中等度から重度の長期間持続するリンパ球減少がPML発症リスクと考えられている。そのため、欧米の添付文書ではDMF投与前及び投与中は定期的にALCを含む全血球数を測定することが追記された。本邦でも、DMF投与前及び投与中はALCを含む全血球数のモニタリングを少なくとも3カ月に1回実施することが添付文書に記載されている。具体的には、ALC<500/mm³の状態が6カ月以上継続した場合はDMFの投与中止を考慮し、6カ月以上継続して500≤ALC<800/mm³の場合は、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とされている。

4. 消化器症状

1) 発現頻度、DMF投与中止率、発現時期

DEFINE及びCONFIRMの統合解析における、2年間の観察期間中での消化器症状の発現率は、プラセボ群で31%、DMF投与群では40%であった¹⁰⁾。プラセボ群よりも発現率の高かった消化器症状は、腹痛、上腹部痛、悪心、嘔吐、下痢であり、重篤なものはいずれの群も1%未満であった。投与

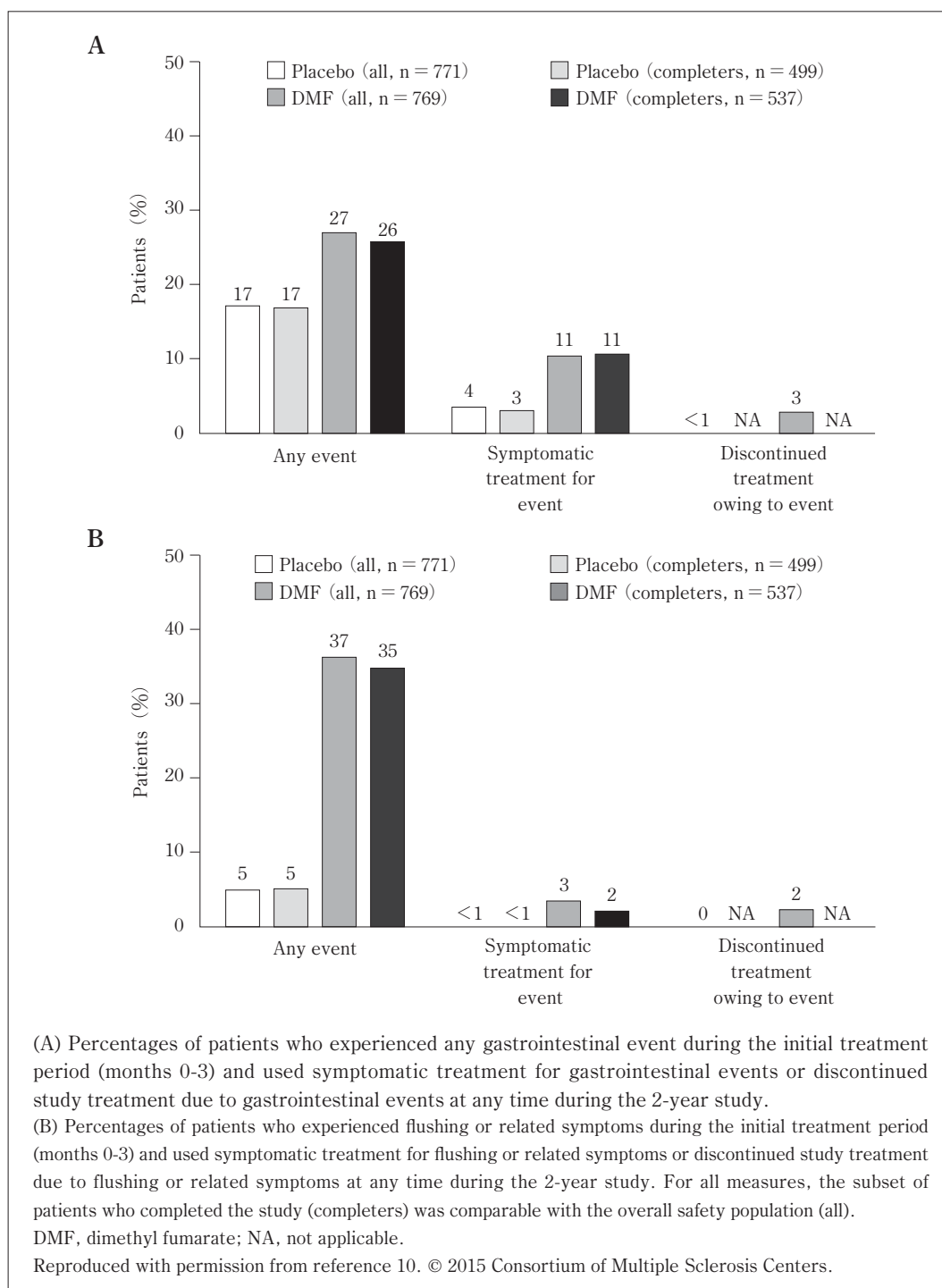


Figure 3 Gastrointestinal events and flushing or related symptoms in the initial treatment period: incidence, symptomatic treatment, and discontinuation of the study drug.

開始後3カ月間では、消化器症状によるDMF中止率は3%であった (Figure 3A)。消化器症状の発現はDMF投与開始から1カ月以内が最も多く、その後は大幅に低下した (Figure 4A)。

2) 重症度, 回復までの期間, 処置薬

DMF投与開始後3カ月間に限定すると、消化器

症状の重症度は90%以上が軽度又は中等度であり、回復までの期間の中央値は腹痛又は上腹部痛で9.5日、悪心又は嘔吐、下痢では8日であった (Figure 5)。処置薬は主に、プロトンポンプ阻害薬、胃運動促進薬、止瀉薬等が使用されていた (Table 3)。

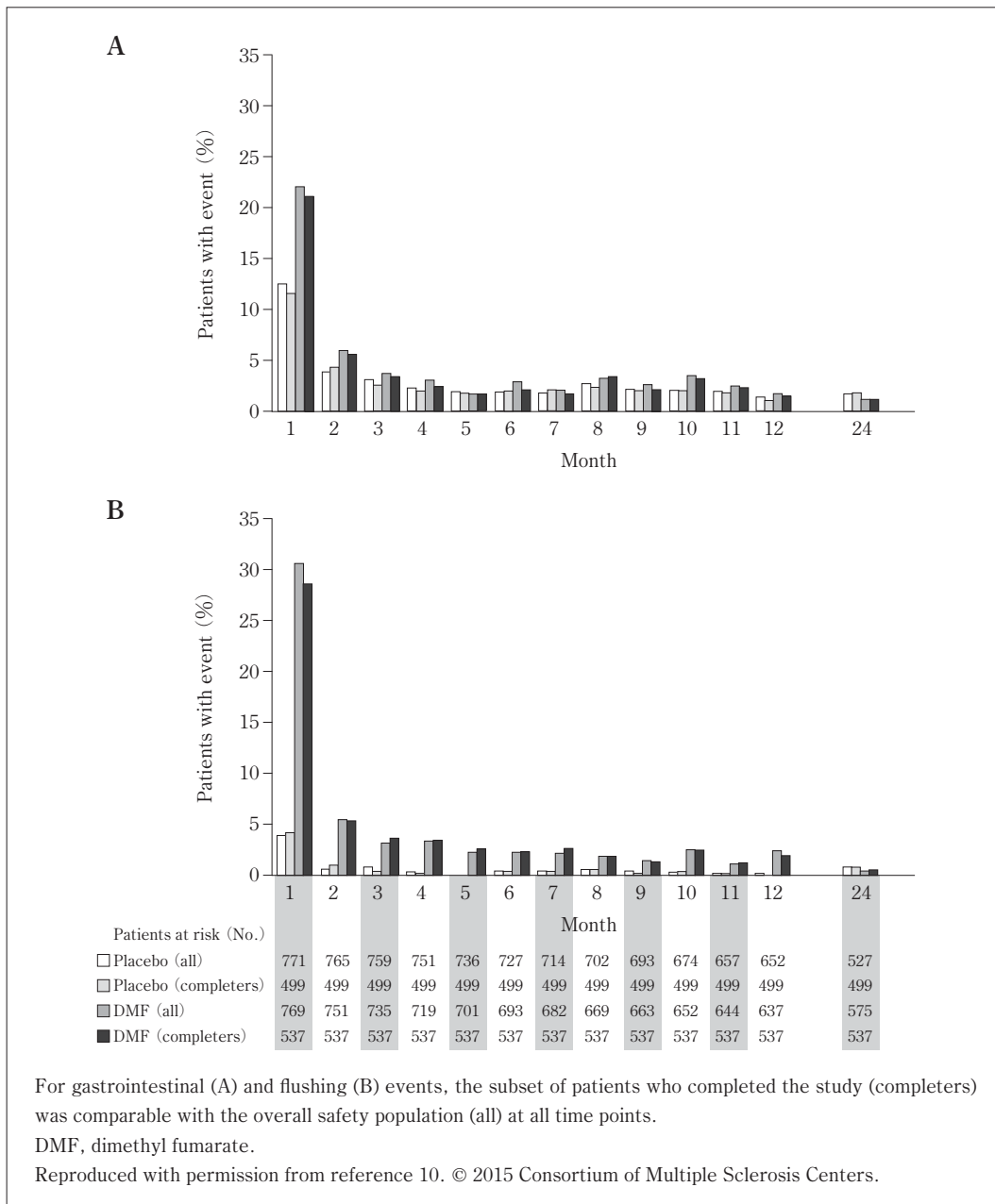


Figure 4 Gastrointestinal events and flushing or related symptoms: incidence at 1-month intervals in CONFIRM and DEFINE studies.

3) 米国及びカナダでの DMF による 消化器症状 マネジメントの実情

実臨床で DMF の処方経験がある米国とカナダの MS 医療従事者を対象に実施された DMF による消化器症状のマネジメントに関する調査結果が報告されている¹¹⁾。その結果、日常臨床での使用経験に基づく有用な戦略として、① DMF 投与開始時の食事指導 (95%)、② 食事内容の指導 (ピーナッツバター等の高脂肪、高タンパク質、低デンプン質との同時投与) (82%)、③ 食事時又は食後投与 (98%)、④ 軽症・中等症の消化器症状に対する食事指導 (98%)、⑤ 重症の消化器症状に対する食事指導 (96%) 等が提示された (Figure 6)。

なお、本邦における DMF の用法・用量は「通常、成人にはフマル酸ジメチルとして 1 回 120 mg 1 日 2 回から投与を開始し、1 週間後に 1 回 240 mg 1 日 2 回に増量する。なお、いずれの場合も朝・夕食後に経口投与する。」である。

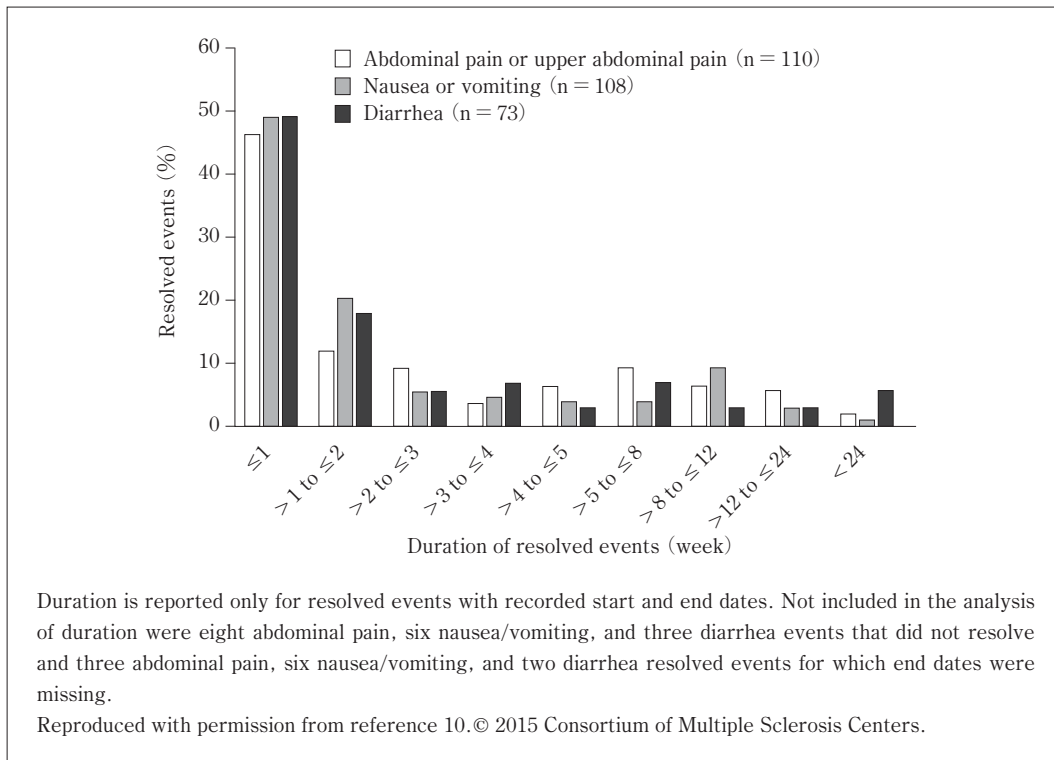


Figure 5 Common gastrointestinal events (abdominal pain, nausea/vomiting, and diarrhea) during the initial treatment period: duration of resolved events in CONFIRM and DEFINE studies.

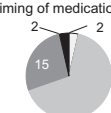
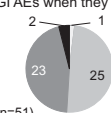
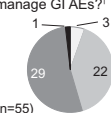
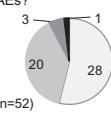
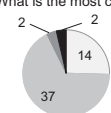
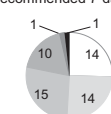
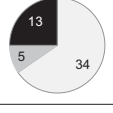
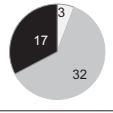
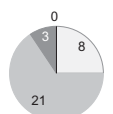
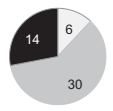
Table 3 Symptomatic treatments taken by at least two patients* for common gastrointestinal and flushing events in the initial period of DMF treatment (months 0-3) in CONFIRM and DEFINE studies¹⁰.

Abdominal pain or upper abdominal pain		Nausea or vomiting		Diarrhea		Flushing or hot flush	
Symptomatic therapy	Patients, n	Symptomatic therapy	Patients, n	Symptomatic therapy	Patients, n	Symptomatic therapy	Patients, n
Any †	40	Any †	29	Any †	19	Any †	19
Omeprazole	18	Domperidone	7	Loperamide	8	Diphenhydramine hydrochloride	5
Paracetamol	8	Metoclopramide	7	Bismuth subsalicylate	2	Acetylsalicylic acid	3
Ranitidine	7	Pantoprazole	3	Lomotil	2	Loratadine	3
Loperamide	5	Paracetamol	3	Trilac	2		
Hyoscine butylbromide	3	Promethazine	3				
Pantoprazole	3	Ranitidine	3				
Dimethicone	2	Omeprazole	2				

DMF, dimethyl fumarate.

*An additional 23, 12, 12, and 11 therapies were taken by one patient each for abdominal pain or upper abdominal pain, nausea or vomiting, diarrhea, and flushing and hot flush events, respectively. A corresponding concomitant medication was missing for one patient with vomiting and one patient with flushing. † Patients may have taken more than one symptomatic therapy.

Reproduced with permission from reference 10. © 2015 Consortium of Multiple Sclerosis Centers.

Question	Consensus % (n/N)	Subsequent question
Do you recommend food as a management strategy for any of your patients being treated with DMF?	Yes=100% (56/56)	If you recommend food as a management strategy, what is your recommendation with respect to food and timing of medication?  <ul style="list-style-type: none"> □ Take DMF 30 minutes before a meal ■ Take DMF with a meal ■ Take DMF ≤30 minutes after the meal ■ I do not provide recommendations on timing
Do you recommend food as a management strategy to ALL patients when they initiate treatment with DMF?	Yes=95% (53/56)	How frequently is food helpful as a management strategy to manage GI AEs across ALL patients who report GI AEs when they initiate treatment with DMF? [*]  <ul style="list-style-type: none"> □ ≤25% of the time ■ >25% but <75% of the time ■ ≥75% of the time ■ All of the time (100%)
Do you recommend food as a management strategy in typical patients (not your most severe cases) with mild to moderate GI AEs?	Yes=98% (53/54)	In typical patients with mild to moderate GI AEs, how frequently is food helpful as a management strategy to manage GI AEs? [†]  <ul style="list-style-type: none"> □ ≤25% of the time ■ >25% but <75% of the time ■ ≥75% of the time ■ All of the time (100%)
Do you recommend food as management strategy in patients with SEVERE GI AEs?	Yes=96% (52/54)	In patients with SEVERE GI AEs, how frequently is food helpful as a management strategy to manage GI AEs? [‡]  <ul style="list-style-type: none"> □ ≤25% of the time ■ >25% but <75% of the time ■ ≥75% of the time ■ All of the time (100%)
Question (to respondents who had used slower titration)	Consensus % (n/N)	Subsequent question
Have you used slower titration (>7 days to reach the approved maintenance dose of 240 mg BID) during initiation of treatment with DMF to reduce the incidence and/or severity of any or all GI AEs?	Yes=98% (55/56)	What is the most common slower titration period you have used?  <ul style="list-style-type: none"> □ Slower titration schema 1: ≤2-week titration (but >1 week), then 240 mg BID (maintenance dose) ■ Slower titration schema 2: ≤4-week titration, then 240 mg BID (maintenance dose) ■ Slower titration schema 3: ≤6-week titration, then 240 mg BID (maintenance dose) ■ Other (please indicate duration of titration period)
Have you found the slower titration schema helpful compared with the recommended titration of 120 mg BID for 7 days (per prescribing information) for reducing the incidence and/or severity of GI AEs in at least some of your patients?	Yes=87% (48/55) [§]	In approximately what proportion of patients has the slower titration schema been more helpful (relative to the recommended 7-day titration) for reducing the incidence and/or severity of GI AEs?  <ul style="list-style-type: none"> □ 1-25% ■ 26-50% ■ 51-75% ■ 76-99% ■ 100% (all patients) ■ Have not used the recommended titration of 120 mg BID for 7 days (per prescribing information)
Question (to respondents who had used temporary dose reduction)	Answer	
Based on your experience, which of these dosing options is more likely to be effective for managing GI side effects during temporary dose reduction? (n=52)	 <ul style="list-style-type: none"> □ 120 mg BID ■ 240 mg QD ■ Not enough experience to judge 	
After a period of dose reduction in typical patients, how do you typically restart the maintenance dose (240 mg BID per prescribing information)? (n=52)	 <ul style="list-style-type: none"> □ Retitration per prescribing information (7 days as per prescribing information) ■ Slower titration (slower than recommended in prescribing information [i.e. >7 days]) ■ No titration (return immediately to approved dose of 240 mg BID) 	
Which slower titration schema do you use? (n=52)	 <ul style="list-style-type: none"> □ Slower titration schema 1: ≤2-week (but >1 week) titration, then 240 mg BID (maintenance dose) ■ Slower titration schema 2: ≤4-week titration, then 240 mg BID (maintenance dose) ■ Slower titration schema 3: ≤6-week titration, then 240 mg BID (maintenance dose) ■ Others 	
After a period of dose reduction in patients with SEVERE GI side effects, how do you typically restart the maintenance dose (240 mg BID per prescribing information)? (n=50)	 <ul style="list-style-type: none"> □ Retitration per prescribing information (7 days as per prescribing information) ■ Slower titration (slower than recommended in prescribing information [i.e. >7 days]) ■ No titration (immediately return to approved dose of 240 mg BID) 	

*Question posed only to respondents with both typical patients and severe cases who reported food-based strategies as helpful. †Question posed to all respondents who reported food-based strategies as helpful. ‡Question posed only to respondents who recommended food-based strategies for severe cases. §One respondent had not used the recommended titration of 120 mg BID for 7 days.

AE, adverse event; BID, twice daily; DMF, dimethyl fumarate; GI, gastrointestinal; QD, once daily.

Reproduced with permission from reference 11. © The Author(s) 2015. This article is published with open access at Springerlink.com. Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Figure 6 Using food, slower dose titration, and a temporary dosage reduction as a management strategy.

Table 4 Pregnancy outcomes in the postmarketing setting as of June 30, 2014¹²⁾

Pregnancy outcome	DMF (spontaneous reports*)	DMF (spontaneous reports †)	Total
Total number of women who became pregnant	104	31	135
Live birth	5	5	10
Spontaneous abortion	11	2	13
Ectopic pregnancy	0	2	2
Elective termination	4	1 ‡	5
Pregnancy ongoing	83	20	103
Lost to follow-up	1	1	2

*Spontaneous postmarketing reports. † Solicited postmarketing reports from Tecfidera Monitored Therapy Program. ‡ There was one case of elective termination with fetal defects in a female patient of advanced maternal age (39 years) and with a previous history of two full-term births and one miscarriage. The fetal defects on ultrasound were suggestive of caudal regression (rudimentary single, fused, short lower extremity), which is not consistent with results from animal studies that showed fetal rat limb development ossification delay related to decreased maternal nutritional status at a DMF dose approximately 11 times the human therapeutic dose. Of note, the patient had stopped taking DMF 2 weeks after becoming pregnant, which is prior to the development of the caudal region in humans (gestation days 23–25).

DMF dimethyl fumarate.

Reproduced with permission from reference 12. © The Author(s) 2015. This article is published with open access at Springerlink.com. Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

5. 潮 紅

1) 発現頻度, DMF 投与中止率, 発現時期

DEFINE 及び CONFIRM の統合解析において, 2年間の観察期間中に潮紅及びその関連症状はプラセボ群で8%, DMF投与群では45%に発現したが¹⁰⁾, その発現時期はDMF投与開始から1カ月以内が最も多く, その後は大幅に減少した (Figure 4B)。投与開始後3カ月間では, 潮紅とその関連症状によるDMFの投与中止率は2%であり (Figure 3B), 重篤なものはDMF投与群では1%未満であった。

2) 重症度, 回復までの期間, 処置薬

DMF投与開始後3カ月間に限ると, 潮紅とその関連症状の重症度は97%が軽度又は中等度であり, 回復までの期間の中央値は, 潮紅17.0日, ほてり29.0日であった。主な処置薬はジフェンヒドรามין塩酸塩, アセチルサリチル酸, ロラタジンであった (Table 3)。

6. 妊産婦への投与

MSの発症は女性に多く, 発症年齢が妊娠時期とも重なることから妊産婦への投与情報は関心が高い。Pregnancy categoryは, 米国承認時ではC, 豪

州ではB1である。DMF投与後の妊娠結果については非臨床試験, 臨床試験, 市販後観察研究での結果が報告されている¹²⁾。動物実験では, 臨床用量の11倍及び16倍 (血中濃度下面積に基づく曝露量換算) のDMF投与でも胎児の催奇形性や障害はみられなかったが, 妊娠中及び授乳中でのDMF投与により, 出生児の生存, 成長, 性成熟及び神経行動機能に対する悪影響が観察された。臨床試験ではDMF投与群で妊娠が報告された42例の経過は, 生児出生26例, 自然流産3例 (1例は妊娠6週までIFN β -1a投与例), 人工中絶10例, 妊娠中2例, 追跡不能1例であった¹²⁾。市販後観察研究のDMF投与例での妊娠結果はTable 4に示した。自然流産の発生率は一般集団で報告された発生率と同程度であったが, 十分に管理された臨床研究結果ではないため, 解釈には注意を要する。妊娠又は妊娠している可能性がある女性には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ, 投与する必要がある。

7. そ の 他

1) 感染症 (頻度不明)

現時点においてはリンパ球数減少のCTCAEグレードと感染症発現とは相関が認められないが, 重

篤な日和見感染症を含む感染症が現れる可能性があるため、十分な観察が必要である。

2) 白血球減少

DEFINE 及び CONFIRM の統合解析では白血球減少の発現頻度は0.9%であった¹³⁾。白血球減少が発現することがあるため、DMF 投与前及び投与中は少なくとも3カ月に1回、全血球数のモニタリングが必要である。

3) 腎機能異常, 急性腎不全 (頻度不明)

尿蛋白等の腎機能パラメータへの影響も認められており、重大な事象に至った報告例がある¹³⁾ことから、DMF 投与前と投与中に定期的な腎機能検査を行い、観察を十分行う必要がある。また、嘔吐、下痢等を発現し脱水症状となった患者が急性腎不全に至ることがあるので、十分な観察と適切な処置を行う必要がある。

4) 肝機能障害 (頻度不明)

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの上昇等を伴う肝機能障害が現れ、重大な事象に至った報告例がある¹³⁾ことから、DMF 投与前と投与中に定期的な肝機能検査を行い、観察を十分に行う必要がある。

5) アナフィラキシー (頻度不明)

海外市販後にアナフィラキシーが疑われた症例が報告されている¹³⁾。アナフィラキシーは特に、DMF 投与により高頻度で認められる潮紅との鑑別を慎重に行う必要がある。

ま と め

DMF は欧米ではすでに再発型 MS 治療薬として承認されている。本邦でも2016年12月に製造販売が承認され、2017年2月に発売された。海外で報告されている頻度の高いDMFの副作用は、主に軽度から中等度の消化器症状と潮紅である。また、PML発現のリスク因子である長期間持続するリンパ球減少と、発現頻度は非常に低いPMLが重篤な有害事象として報告されている。本邦でのDMF使用歴は浅いため、海外において集積された安全性情報を参考に、適切なモニタリングを行い、日本人MS患者に対するDMFの実臨床下での安全性・忍容性をさらに明らかにしていく必要がある。

利 益 相 反

鬼塚康弘, 平松且稔, 長谷昌知, 須藤有貴子, Yan Ling, 野村芳枝, 中村源州, 鳥居慎一は、バイオジェン・ジャパン株式会社の社員であり、給与取得と株式を所得している。

謝 辞

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

参 考 文 献

- 1) Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* **367**: 1098–1107, 2012.
- 2) 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.
- 3) バイオジェン・ジャパン株式会社. テクフィデラ®カプセル 120 mg, カプセル 240 mg 適正使用ガイド第二版, 2017. Available from: https://tec.ms-supportnavi.com/content/dam/commercial-jp/neurology/mssupportnavi/tecfidera/pdf/product/tecfidera_proper%20usage%20guide.pdf (accessed Aug 09, 2017)
- 4) Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Hutchinson M, Kappos L, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler*, **23**: 253–265, 2017.
- 5) Kappos L, Gold R, Miller DH, Macmanus DG, Havrdova E, et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* **372**: 1463–1472, 2008.
- 6) Fox RJ, Chan A, Gold R, Phillips JT, Selmaj K, et al. Characterizing absolute lymphocyte count profiles in dimethyl fumarate-treated patients with MS: Patient management considerations. *Neurol Clin Pract* **6**: 220–229, 2016.
- 7) Rosenkranz T, Novas M, Terborg C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *N Engl J Med* **372**: 1476–1478, 2015.
- 8) Baharnoori M, Lyons J, Dastagir A, Koralknik I, Stankiewicz JM. Nonfatal PML in a patient with multiple sclerosis treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* **3**: e274, 2016.

- 9) Lehmann-Horn K, Penkert H, Grein P, Leppmeier U, Teuber-Hanselmann S, et al. PML during dimethyl fumarate treatment of multiple sclerosis: How does lymphopenia matter? *Neurology* **87**: 440–441, 2016.
- 10) Phillips JT, Selmaj K, Gold R, Fox RJ, Havrdova E, et al. Clinical significance of gastrointestinal and flushing events in patients with multiple sclerosis treated with delayed-release dimethyl fumarate. *Int J MS Care* **17**: 236–243, 2015.
- 11) Theodore Phillips J, Erwin AA, Agrella S, Kremenchutzky M, Kramer JF, et al. Consensus management of gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: a Delphi study. *Neurol Ther* **4**: 137–146, 2015.
- 12) Gold R, Phillips JT, Havrdova E, Bar-Or A, Kappos L, et al. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. *Neurol Ther* **4**: 93–104, 2015.
- 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 新医薬品の「使用上の注意」の解説第一版, 2017. Available from: https://tec.ms-supportnavi.com/content/dam/commercial-jp/neurology/mssupportnavi/tecfidera/pdf/product/tecfidera_chui.pdf (accessed Aug 09, 2017)

Review of Dimethyl Fumarate (Tecfidera®) Part 2 : Safety in Patients with Multiple Sclerosis

Yasuhiro ONIZUKA / Katsutoshi HIRAMATSU / Masakazu HASE / Yukiko SUDO /
Yan LING / Yoshie NOMURA / Genshu NAKAMURA / Shinichi TORII

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

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

Summary

Dimethyl fumarate (DMF) is an oral disease-modifying drug launched in Japan in February 2017 with the indication of prevention of multiple sclerosis (MS) relapse and delaying the progression of physical disability. In this article, we review the safety profile of DMF in MS patients by referring to the abundant clinical data from Europe and the United States, where DMF was first launched. With a focus on adverse events (AEs) of particular concern, including lymphocytopenia and progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) as well as flushing and gastrointestinal symptoms that were frequently observed, we describe the features of the symptoms and their current management.

Key words: dimethyl fumarate, flushing, gastrointestinal events, lymphocytopenia, progressive multifocal leukoencephalopathy
