

CQ 一覧

追加 CQ1	フマル酸ジメチルは再発予防に有効か? ……………	2
追加 CQ2	フマル酸ジメチルは障害の進行防止に有効か? ……………	7
追加 CQ3	フマル酸ジメチルはどのように使用するか? ……………	10
追加 CQ4	フマル酸ジメチルにはどのような副作用があるか? ……………	13
巻末資料	日本で使用可能な多発性硬化症治療薬 (2018 年改訂版) ……………	17

略語一覧

ADEM : acute disseminated encephalomyelitis (急性散在性脳脊髄炎)

APEX : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of BG00012 in subjects from the Asia-Pacific region and other countries with relapsing-remitting multiple sclerosis

CIS : clinically isolated syndrome

CONFIRM : Comparator and an oral fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis

DEFINE : Determination of the efficacy and safety of oral fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis

EDSS : Expanded Disability Status Scale of Kurtzke (Kurtzke 総合障害度スケール)

ENDORSE : A dose-blind, multicenter, extension study to determine the long-term safety and efficacy of two doses of BG00012 monotherapy in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis

INSPIRE : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of BG00012 in delaying disability progression in subjects with secondary progressive multiple sclerosis

MS : multiple sclerosis

NMOSD : neuromyelitis optica spectrum disorders (視神経脊髄炎スペクトラム)

Nrf2 : nuclear factor (erythroid-derived 2) related factor 2

PML : progressive multifocal leukoencephalopathy (進行性多巣性白質脳症)

PPMS : primary progressive MS (一次性進行型 MS)

RRMS : relapsing-remitting MS (再発寛解型 MS)

SPMS : secondary progressive MS (二次性進行型 MS)

フマル酸ジメチルは再発予防に有効か？

回答

フマル酸ジメチルは、再発寛解型多発性硬化症（relapsing–remitting multiple sclerosis : RRMS）に対する再発予防に有効である。

二次性進行型 MS（secondary progressive MS : SPMS）に対する再発予防のエビデンスはない。

背景・目的

フマル酸ジメチルの作用機序としては、酸化、炎症および生体異物ストレスを軽減する重要な細胞防御機構である nuclear factor (erythroid–derived 2) related factor 2 (Nrf2) 転写経路の活性化を介した機序が考えられている。また、フマル酸ジメチルは、主に免疫細胞に作用して中枢神経における炎症反応を抑制し、酸化的に引き起こされる細胞障害に対して中枢神経系細胞の保護作用を促進し、MS の病態修飾に効果を示す^{1,2)}。

プラセボ群を対照として海外で実施された 2 つの第Ⅲ相試験〔Determination of the efficacy and safety of oral fumarate in relapsing–remitting multiple sclerosis (DEFINE) 試験³⁾ と Comparator and an oral fumarate in relapsing–remitting multiple sclerosis (CONFIRM) 試験⁴⁾〕およびその延長試験〔A dose–blind, multicenter, extension study to determine the long–term safety and efficacy of two doses of BG00012 monotherapy in subjects with relapsing–remitting multiple sclerosis (ENDORSE) 試験⁵⁾〕において、RRMS の再発予防に対するフマル酸ジメチルの有効性が確認された。これら海外の臨床試験では、フマル酸ジメチル 240 mg の 1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与が行われた。その結果、フマル酸ジメチル（テクフィデラ[®] カプセル）は、RRMS の治療薬として 2013 年に米国で初めて承認され、2016 年 8 月までに世界 54 か国で承認されている。

また、本邦を含むアジア太平洋（日本、韓国、台湾）および東欧諸国（ポーランドとチェコ共和国）で実施された国際共同第Ⅲ相試験〔A multicenter, randomized, double–blind, placebo–controlled, efficacy and safety study of BG00012 in subjects from the Asia–Pacific region and other countries with relapsing–remitting multiple sclerosis (APEX) 試験〕においてもその有効性が確認された⁶⁾。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・効果として製造販売承認を取得し、2017 年 2 月に薬価基準収載された。本邦での本剤の承認用量は 1 回 240 mg、1 日 2 回である。

解説・エビデンス

1. RRMS

a. DEFINE 試験³⁾

RRMS に対するフマル酸ジメチルの有効性を検討した、プラセボ対照無作為化二重盲検比

較試験である。患者を、プラセボ群 ($n=408$)、フマル酸ジメチル 240 mg の 1 日 2 回投与群 ($n=410$) と 1 日 3 回投与群 ($n=416$) の 3 群に分け、2 年間の投与が行われた。主要評価項目である 2 年時点で再発患者の割合 (Kaplan-Meier 推定値) は、プラセボ群で 46% であったのに対し、1 日 2 回投与群で 27%、1 日 3 回投与群で 26% であり、再発のリスクの減少率は、1 日 2 回投与群で 49%、1 日 3 回投与群で 50% であった。最初の再発までの期間 (25 パーセントマイル) は、プラセボ群で 38 週であったのに対して、1 日 2 回投与群で 87 週、1 日 3 回投与群で 91 週と延長した。また年率換算再発率は、プラセボ群で 0.36、1 日 2 回投与群で 0.17、1 日 3 回投与群で 0.19 であり、フマル酸ジメチルによる減少率はそれぞれ 53% および 48% であった (各々 $p<0.001$)。

b. CONFIRM 試験⁴⁾

RRMS に対するフマル酸ジメチルの有効性を検討した、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験である。患者をプラセボ群 ($n=363$)、フマル酸ジメチル 240 mg の 1 日 2 回投与群 ($n=359$) と 1 日 3 回投与群 ($n=345$)、グラチラマー酢酸塩 20 mg 連日皮下注射群 ($n=350$) の 4 群に分け、2 年間の投与が行われた。主要評価項目である 2 年時点での年率換算再発率は、プラセボ群で 0.40 に対して 1 日 2 回投与群で 0.22、1 日 3 回投与群で 0.20 であり、それぞれ 44%、51% の減少であった (各々 $p<0.001$)。グラチラマー酢酸塩群では年率換算再発率は 0.29 で、29% の減少であった ($p=0.01$)。再発リスクの減少率は、プラセボ群と比較して 1 日 2 回投与群で 34% ($p=0.002$)、1 日 3 回投与群で 45% ($p<0.001$)、グラチラマー酢酸塩群で 29% ($p=0.01$) であった。2 年時点で再発した患者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群で 41%、1 日 2 回投与群で 29%、1 日 3 回投与群で 24%、グラチラマー酢酸塩群で 32% であった。

c. DEFINE 試験と CONFIRM 試験の併合解析⁷⁾

事前に計画された DEFINE 試験と CONFIRM 試験の併合解析によって、プラセボ群 ($n=771$)、フマル酸ジメチル 240 mg の 1 日 2 回投与群 ($n=769$) と 1 日 3 回投与群 ($n=761$) の 3 群における投与 2 年時点の年率換算再発率と再発リスクが評価された。

年率換算再発率は、プラセボ群で 0.37、1 日 2 回投与群、1 日 3 回投与群でいずれも 0.19 であり、プラセボ群と比較して 49% 減少した (各々 $p<0.0001$)。フマル酸ジメチル投与における再発リスク減少率は、1 日 2 回投与群で 43%、1 日 3 回投与群で 47% であった。また、2 年時点で 1 回以上再発した患者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群で 44%、1 日 2 回投与群で 28%、1 日 3 回投与群で 25% であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に減少した (各々 $p<0.0001$)。

d. ENDORSE 試験⁵⁾

フマル酸ジメチルの長期の有効性と安全性を検証するために DEFINE 試験と CONFIRM 試験を完了した 2,079 人の RRMS 患者のうち、1,736 人を登録して行われた 12 年間の延長試験である。フマル酸ジメチル 240 mg の 1 日 2 回投与群 ($n=501$) と 1 日 3 回投与群であった患者 ($n=502$) には継続してフマル酸ジメチルの投与が、プラセボ群あるいはグラチラマー酢酸塩群であった患者にはフマル酸ジメチル 240 mg を 1 日 2 回 (それぞれ $n=249$, $n=118$) もしくは 1 日 3 回 (それぞれ $n=248$, $n=118$) の投与が行われ、投与開始 5 年後 (先行試験 2 年間、ENDORSE 試験 3 年間) までの解析結果が報告されている。それによると、1 日 2 回継続投与群

における5年間の累積年率換算再発率は、0.163であった。5年時点で1回以上再発した患者の割合のKaplan-Meier推定値はプラセボ/1日2回投与群で51.5%であったのに対して、1日2回継続投与群では40.1%であった。1年目から5年目までの年率換算再発率はそれぞれ0.202, 0.163, 0.139, 0.143, 0.138であり、一貫した効果が示された。頭部MRIによる評価では、4年目から5年目に新規T1病巣がみられなかった患者は63%、新規または拡大したT2病巣がみられなかった患者は73%で、5年目にガドリニウム造影病巣がみられなかった患者は88%であった。

未治療RRMS患者においては、投与開始8年後（先行試験2年間、ENDORSE試験6年間）までの解析結果が報告されている。それによると、累積年率換算再発率は、1日2回継続投与群では0.14、プラセボ/1日2回投与群では0.16で、14%のリスク低下であった（ $p=0.5301$ ）。プラセボ/1日2回投与群ではプラセボ投与中の最初の2年間の年率換算再発率が0.25であったのに対し、実薬に変更後の6年間では年率換算再発率は0.09であり、63%のリスク低下であった（ $p<0.0001$ ）⁸⁾。

e. APEX 試験

アジア太平洋および東欧諸国のRRMS患者を対象として、フマル酸ジメチルの有効性と安全性を検討したプラセボ対照試験である。本試験は24週間の無作為化二重盲検投与期（パート1）とその完了後に最長4.5年間の長期安全性非盲検投与期（パート2）に分けて実施された。パート1ではプラセボ群（ $n=113$ 、うち日本人 $n=58$ ）と実薬群（ $n=111$ 、うち日本人 $n=56$ ）の2群に分けて投与が行われた。頭部MRI上の新規ガドリニウム造影病巣数の平均値は、プラセボ群に比較して実薬群で12~24週で84%（ $p<0.0001$ ）、ベースラインから24週で75%（ $p<0.0001$ ）減少した。新規または新規に拡大したT2強調病巣数の24週時点での平均値はプラセボ群に比較して実薬群で63%減少した⁶⁾。

パート2はパート1を完了した患者（ $n=213$ 、うち日本人 $n=106$ ）を対象に実施された。投与24週目（パート1終了時）と48週目の頭部MRI上のガドリニウム造影病巣数の平均値は、それぞれ、プラセボ/実薬群で1.4, 0.4、実薬/実薬群で0.2, 0.3であった。投与開始~24週と24~72週の年率換算再発率は、それぞれ、プラセボ/実薬群で0.65, 0.30、実薬/実薬群で0.45, 0.25であった⁹⁾。

日本人におけるAPEX試験の併合解析（プラセボ群 $n=58$ 、実薬群 $n=56$ 、プラセボ/実薬群 $n=53$ 、実薬/実薬群 $n=53$ ）では、ベースラインと24週目（パート1終了時）、48週目の頭部MRI上のガドリニウム造影病巣数の平均値は、それぞれ、プラセボ/実薬群で1.6, 0.7, 0.1、実薬/実薬群で1.3, 0.2, 0.3であった。投与開始~24週と24週~72週の年率換算再発率は、それぞれ、プラセボ/実薬群で1.17, 0.41、実薬/実薬群で0.60, 0.35であった¹⁰⁾。

さらに、日本人未治療MS患者（プラセボ/実薬群 $n=27$ 、実薬/実薬群 $n=25$ ）におけるサブ解析では、24週目（パート1終了時）と48週目の頭部MRI上のガドリニウム造影病巣数の平均値は、それぞれ、プラセボ/実薬群で0.4, 0.1、実薬/実薬群で0.0, 0.1であった。投与開始~24週と24~72週の年率換算再発率は、それぞれ、プラセボ/実薬群で1.30, 0.33、実薬/実薬群で0.56, 0.39であった¹¹⁾。

2. SPMS

SPMSを対象としたフマル酸ジメチル240mgの1日2回投与の有効性を検討するプラセボ対照第Ⅲ相試験〔A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and

safety of BG00012 in delaying disability progression in subjects with secondary progressive multiple sclerosis (INSPIRE) 試験] が実施されたが、早期に中止されたため、再発予防効果を検証した成績はない。

3. その他の中枢神経系炎症性脱髄疾患

MS 以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患における再発予防効果は検証されていない。

文献

- 1) Linker RA, Lee DH, Ryan S, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*, 2011 ; 134 (Pt 3) : 678-692.
- 2) 藤原一男監. テクフィデラ® カプセル 120 mg テクフィデラ® カプセル 240 mg 適正使用ガイド. バイオジェン・ジャパン(株), 2017.
- 3) Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012 ; 367 (12) : 1098-1107.
- 4) Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012 ; 367 (12) : 1087-1097.
- 5) Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis : Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler*, 2017 ; 23 (2) : 253-265.
- 6) Saida T, Yamamura T, Kondo T, et al. Placebo-controlled phase 3 study of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing multiple sclerosis from Asia-Pacific and other countries. *Mult Scler*, 2016 ; 22 : (S3)pp88-399 P607.
- 7) Vigiotta V, Miller D, Bar-Or A, et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis : integrated analysis of the phase 3 trials. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015 ; 2 (2) : 103-118.
- 8) Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with relapsing-remitting multiple sclerosis : eight-year follow-up of an integrated analysis of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. *Mult Scler*, 2017 ; 23 : (S3)pp85-426 P661.
- 9) Saida T, Yamamura T, Kondo T, et al. Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from East Asia and other countries: Interim analysis of the APEX extension study. *Neurology* 2017 ; vol. 88, issue 16 supplement P5.363.
- 10) 近藤 裕之, 河内 泉, 鬼塚康弘, 他. 日本人 RRMS 患者に対するフマル酸ジメチルの有効性: APEX 試験中間解析より. *神経治療学*, 2017 ; 34 No.6, S190. D1-2-03.
- 11) 森 雅裕, 大橋高志, 鬼塚康弘, 他. 日本人未治療 MS 患者に対するフマル酸ジメチルの有効性・安全性—APEXpart1 + 2 72 週中間成績より. *神経治療学*, 2017 ; 34 No.6, S191. D1-2-06.

検索式・参考にした二次資料

検索式: 検索期間

PubMed 検索: 1990/01/01~2017/07/31

- #1 Search ("Demyelinating Diseases" [Mesh] OR "demyelinating disease") OR ("multiple sclerosis" [Mesh] OR "multiple sclerosis") OR ("neuromyelitis optica" [Mesh] OR "neuromyelitis optica") OR "Balo's concentric sclerosis" OR ("diffuse cerebral sclerosis of schilder" [Mesh] OR "diffuse cerebral sclerosis of schilder" OR "balo's disease") OR "acute demyelinating encephalomyelitis" OR ("myelitis, transverse" [Mesh] OR "transverse myelitis") OR "acute transverse myelitis" OR "combined central and peripheral demyelination" OR ("optic neuritis" [Mesh] OR "optic neuritis") 109,998
 - #2 Search "Fumarates" [Mesh] OR "Dimethyl Fumarate" [Mesh] 4,118
 - #3 Search #1 and #2 252
 - #4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2017/08/31 ; Humans ; English ; Japanese 203
 - #5 Search "dimethyl fumarate" OR "fumaric acid esters" OR BG12 OR BG-12 OR tecfidera 1,047
 - #6 Search #1 and #5 430
 - #7 Search #1 and #5 Filters : MEDLINE 282
 - #8 Search #6 not #7 148
 - #9 Search #8 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2017/07/31 ; English ; Japanese 135
 - #10 Search #4 or #9 338
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索: 1990/01/01~2017/07/31

- #1 (脱髄疾患/TH or 脱髄疾患/AL) or (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) or (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/

AL) or バロー同心円硬化症/AL or (脳硬化症-びまん性/TH or バロー病/AL) or (脳脊髄炎-急性散在性/TH or 急性散在性脳脊髄炎/AL) or ("脊髄炎-横断"/TH or 急性横断性脊髄炎/AL) or 中枢末梢連合脱髄症/AL or ("視神経炎"/TH or 特発性視神経炎/AL) 28,420

#2 "Dimethyl Fumarate"/TH or Fumarates/TH or フマル酸ジメチル/AL or フマル酸エステル/AL or フマル酸/AL or BG12/AL or テクフィデラ/AL or tecfidera/AL 1,537

#3 #1 and #2 33

#4 (#3) and (DT=1990 : 2017 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 30

重要な文献をハンドサーチで追加した。

フマル酸ジメチルは障害の進行防止に有効か？

回答

RRMS に対する障害の進行防止に有効である。

一次性進行型 MS（primary progressive MS：PPMS）および SPMS に対する障害の進行防止のエビデンスはない。

背景・目的

プラセボ群を対照として海外で実施された 2 つの第Ⅲ相試験（DEFINE 試験¹⁾と CONFIRM 試験²⁾）およびその延長試験（ENDORSE 試験³⁾）において、RRMS の障害の進行防止に対するフマル酸ジメチルの有効性が確認された。また、本邦を含むアジア太平洋（日本、韓国、台湾）および東欧諸国（ポーランドとチェコ共和国）で実施された国際共同第Ⅲ相試験（APEX 試験）においてもその有効性が検討された⁴⁾。

解説・エビデンス

1. RRMS

a. DEFINE 試験¹⁾

RRMS に対するフマル酸ジメチルの有効性を検討した、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験である。患者を、プラセボ群（ $n=408$ ）、フマル酸ジメチル 240 mg の 1 日 2 回投与群（ $n=410$ ）と 1 日 3 回投与群（ $n=416$ ）の 3 群に分け、2 年間の投与が行われた。2 年時点での Kurtzke 総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS）で評価した 12 週持続する身体障害の進行が認められた患者の割合は、プラセボ群で 27%、1 日 2 回投与群で 16%、1 日 3 回投与群で 18% であり、プラセボ群と比較して 1 日 2 回投与群で 38%（ $p=0.005$ ）、1 日 3 回投与群で 34%（ $p=0.01$ ）、それぞれ有意に減少した。

b. CONFIRM 試験²⁾

RRMS に対するフマル酸ジメチルの有効性を検討した、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験である。患者をプラセボ群（ $n=363$ ）、フマル酸ジメチル 240 mg の 1 日 2 回投与群（ $n=359$ ）と 1 日 3 回投与群（ $n=345$ ）、グラチラマー酢酸塩 20 mg 連日皮下注射群（ $n=350$ ）の 4 群に分け、2 年間の投与が行われた。2 年時点での EDSS で評価した 12 週持続する身体障害の進行が認められた患者の割合は、プラセボ群で 17%、1 日 2 回投与群で 13%、1 日 3 回投与群で 13%、グラチラマー酢酸塩群で 16% であり、プラセボ群と比較して 1 日 2 回投与群で 21%（ $p=0.25$ ）、1 日 3 回投与群で 24%（ $p=0.20$ ）、グラチラマー酢酸塩群で 7%（ $p=0.70$ ）それぞれ減少したが、いずれの群においても統計学的有意差は認められなかった。DEFINE 試験の結果と異なりフマル酸ジメチルによる明らかな身体障害の進行防止効果が認められな

かった原因として、身体障害の進行が認められた患者の割合がプラセボ群で少なかったことが指摘されている。

c. DEFINE 試験と CONFIRM 試験の併合解析⁵⁾

事前に計画された DEFINE 試験と CONFIRM 試験の併合解析によって、プラセボ群 ($n=771$)、フマル酸ジメチル 240 mg の 1 日 2 回投与群 ($n=769$) と 1 日 3 回投与群 ($n=761$) の 3 群における投与 2 年時点での身体障害の進行が EDSS で評価された。12 週持続する身体障害の進行が認められた患者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群で 22%、1 日 2 回投与群で 15%、1 日 3 回投与群で 16% であり、プラセボ群と比較して 1 日 2 回投与群で 32% ($p=0.0034$)、1 日 3 回投与群で 30% ($p=0.0059$)、それぞれ有意に減少した。また、24 週持続する身体障害の進行が認められた患者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群で 15%、1 日 2 回投与群で 11%、1 日 3 回投与群で 10% であり、プラセボ群と比較して 1 日 2 回投与群で 29% ($p=0.0278$)、1 日 3 回投与群で 32% ($p=0.0177$)、それぞれ有意に減少した。

d. ENDORSE 試験³⁾

フマル酸ジメチルの長期の有効性と安全性を検証するために DEFINE 試験と CONFIRM 試験を完了した 2,079 人の RRMS 患者のうち、1,736 人を登録して行われた 12 年間の延長試験である。フマル酸ジメチル 240 mg の 1 日 2 回投与群 ($n=501$) と 1 日 3 回投与群であった患者 ($n=502$) には継続してフマル酸ジメチルの投与が³⁾、プラセボ群あるいはグラチラマー酢酸塩群であった患者にはフマル酸ジメチル 240 mg を 1 日 2 回 (それぞれ $n=249$, $n=118$) もしくは 1 日 3 回 (それぞれ $n=248$, $n=118$) の投与が行われ、投与開始 5 年後 (先行試験 2 年間、ENDORSE 試験 3 年間) までの解析結果が報告されている。それによると、投与開始 5 年後における EDSS で評価した 24 週持続する身体障害の進行が認められた患者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、1 日 2 回の継続投与群では 18.6%、プラセボ/1 日 2 回投与群では 21.1%、グラチラマー酢酸塩/1 日 2 回投与群では 25.7% であり、1 日 2 回の継続投与群で最も低かった。

e. APEX 試験⁴⁾

アジア太平洋および東欧諸国の RRMS 患者を対象として、フマル酸ジメチルの有効性と安全性を検討したプラセボ対照試験である。本試験は 24 週間の無作為化二重盲検投与期 (パート 1) とその完了後に最長 4.5 年間の長期安全性非盲検投与期 (パート 2) に分けて実施された。パート 1 ではプラセボ群 ($n=113$, うち日本人 $n=58$) と実薬群 ($n=111$, うち日本人 $n=56$) の 2 群に分けて投与が行われ、ベースライン、12 週目、24 週目の EDSS が評価された。その結果、プラセボ群における平均 EDSS はそれぞれ 1.91, 1.93, 1.90 であったのに対して、実薬群における EDSS はそれぞれ 2.17, 2.14, 2.10 であり、ベースラインからの平均変化量は両群ともに極めて小さく、両群間で差が認められなかった。EDSS で評価した身体障害の進行抑制効果について、日本人患者のみのデータは公表されていない。

2. PPMS および SPMS

SPMS を対象としたフマル酸ジメチル 240 mg の 1 日 2 回投与の有効性を検討するプラセボ対照第 3 相試験 (INSPIRE) が海外で実施されたが、早期に中止となったため、障害の進行防止効果を検証した成績はない。

PPMS における障害の進行防止効果は検証されていない。

3. その他の中枢神経系炎症性脱髄疾患

MS 以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患における障害の進行防止効果は検証されていない。

文献

- 1) Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012 ; 367(12) : 1098-1107.
- 2) Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012 ; 367(12) : 1087-1097.
- 3) Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis : Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler*, 2017 ; 23(2) : 253-265.
- 4) 申請資料概要 : テクフィデラカプセル 120 mg・テクフィデラカプセル 240 mg に関する資料. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構.
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20161208003/index.html>
- 5) Viglietta V, Miller D, Bar-Or A, et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis : integrated analysis of the phase 3 trials. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015 ; 2(2) : 103-118.

検索式・参考にした参考にした二次資料

検索式 : 検索期間

PubMed 検索 : 1990/01/01~2017/07/31

- #1 Search ("Demyelinating Diseases" [Mesh] OR "demyelinating disease") OR ("multiple sclerosis" [Mesh] OR "multiple sclerosis") OR ("neuromyelitis optica" [Mesh] OR "neuromyelitis optica") OR "Balo's concentric sclerosis" OR ("diffuse cerebral sclerosis of schilder" [Mesh] OR "diffuse cerebral sclerosis of schilder" OR "balo's disease") OR "acute demyelinating encephalomyelitis" OR ("myelitis, transverse" [Mesh] OR "transverse myelitis") OR "acute transverse myelitis" OR "combined central and peripheral demyelination" OR ("optic neuritis" [Mesh] OR "optic neuritis") 109,777
- #2 Search "Fumarates" [Mesh] OR "Dimethyl Fumarate" [Mesh] OR "dimethyl fumarate" or "fumaric acid esters" OR BG12 OR tecfidera 4,583
- #3 Search disability OR development OR develop* OR progression OR progressi* 4,933,342
- #4 Search modifying OR delayed OR prevent* OR prevention OR preventive OR prophylaxis OR chemoprevention 2,522,545
- #5 Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 114
重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索 : 1990/01/01~2017/07/31

- #1 (脱髄疾患/TH or 脱髄疾患/AL) or (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) or (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL) or バロー同心円硬化症/AL or (脳硬化症-びまん性/TH or バロー病/AL) or (脳脊髄炎-急性散在性/TH or 急性散在性脳脊髄炎/AL) or ("脊髄炎-横断"/TH or 急性横断性脊髄炎/AL) or 中枢末梢連合脱髄症/AL or ("視神経炎"/TH or 特発性視神経炎/AL) 28,420
- #2 "Dimethyl Fumarate"/TH or Fumarates/TH or フマル酸ジメチル/AL or フマル酸エステル/AL or フマル酸/AL or BG12/AL or テクフィデラ/AL or tecfidera/AL 1,537
- #3 #1 and #2 33
- #4 (#3) and (DT=1990 : 2017 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 30
重要な文献をハンドサーチで追加した。

フマル酸ジメチルはどのように使用するか?

回答

MSの再発予防および身体的障害の進行抑制を目的に、1回120mg 1日2回（朝、夕食後）から経口投与を開始し、1週間後に1回240mg 1日2回に増量する。潮紅、消化器系副作用等が認められた場合には、1か月程度の期間1回120mg 1日2回投与に減量することができる。なお、1回240mg 1日2回投与への再増量に対して忍容性が認められない場合は投与を中止する。

背景・目的

フマル酸ジメチルは、RRMSの再発予防および身体的障害の進行抑制に適用する^{1,2)}。投与初期に胃腸症状（嘔気、胃痛、下痢など）や潮紅、掻痒などの副作用が高頻度で生じることがわかっており³⁾、対応が必要である。clinically isolated syndrome (CIS)に適用することのメリットは検証されていない。小児に対する安全性は確立していない⁴⁾。

解説・エビデンス

1. フマル酸ジメチルの適用⁵⁾

RRMSの確定診断が適用に必要である。進行型MSに対する本剤の有効性および安全性は確立していない⁶⁾。ほかの炎症性脱髄疾患〔視神経脊髄炎スペクトラム (neuromyelitis optica spectrum disorders : NMOSD) や急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM) など〕への有効性は検証されておらず⁷⁾、MS以外の疾患の再発予防に適用しない。

2. フマル酸ジメチル投与開始前の検査等の実施⁸⁾

①全血球数（リンパ球を含む）の測定

投与開始前のリンパ球数は $1,000/\text{mm}^3$ 以上あるのが望ましい。

②腎機能検査ならびに肝機能検査

投与中の急性腎不全、肝機能障害に適切に対応するため、投与前の検査値を把握しておく。重度の腎障害、重度の肝障害のある患者への投与は慎重投与となっている。

③ベースラインの基準となるMRIの撮影（初回投与前3か月以内）

フマル酸ジメチルの効果が明らかになるまで10週以上かかることがあり、投与初期の活動性の評価にMRIを用いる。

3. フマル酸ジメチルの用法・用量に関連する注意⁸⁾

①1回120mg 1日2回投与における、本剤の有効性は認められていない。副作用により1か月以上経過しても1回240mg 1日2回投与に忍容性が認められない場合は他剤への変更を

考慮する。高脂肪、高蛋白の食事直後に服用すると副作用が軽減されることが報告されている⁹⁾。1回 120 mg 1日 1回夕食直後から開始し、120 mg ずつ1週ごとに増量することで副作用が軽減されることも報告されている¹⁰⁾。

- ②MSに対する疾患修飾薬は単剤治療が推奨されている^{1,2)}。また、本剤についてほかの疾患修飾薬と併用した際の有効性および安全性に関する体系的な検討は行われていない。
- ③抗腫瘍剤または免疫抑制剤と併用した場合、免疫系の相加的な抑制作用により、感染症等のリスクが増大する可能性がある。再発時などで経口ステロイド剤と併用する場合は極力短期間の併用とし、長期間の併用は行わない。

4. フマル酸ジメチル投与中の検査・観察⁸⁾

- ①全血球数（リンパ球を含む）の測定（少なくとも3か月に1回）
- ②腎機能検査および肝機能検査（定期的に）
- ③進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy：PML）の発症リスクが高まる可能性があるため¹¹⁾、リンパ球数をモニタリングし、以下の対応を行う。
 - （ア）6か月以上継続して、500/mm³未満：投与中止を考慮する。
 - （イ）6か月以上継続して、500/mm³以上800/mm³未満：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。
- ④疾患活動性の評価を目的に、投与中は定期的（少なくとも6か月～1年ごと）にMRIを撮像することが望ましい。また、PMLの早期発見を目的として、リスクのある患者（リンパ球数が800/mm³未満、50歳以上）では少なくとも3か月～6か月ごとのMRI撮像が勧められる。

5. 他剤からのフマル酸ジメチルへの切り替えに関する注意

- ①ほかのベースライン治療薬で効果が不十分な場合にフマル酸ジメチルに切り替えるメリットは大きい^{1,2)}。
- ②フマル酸ジメチルの効果発現までに10週以上かかることがあるため、前薬中止後の再発に注意が必要である^{12,13)}。また、他剤中止に伴いMSの活動性が著しく高まることもあり¹⁴⁻¹⁶⁾、リンパ球数等に注意しながら速やかにフマル酸ジメチルの投与を開始するとともに、MRIでの病勢評価が必要である。

文献

- 1) Ingwersen J, Aktas O, Hartung HP. Advances in and algorithms for the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*, 2016；13(1)：47–57.
- 2) Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 2014；27(3)：246–259.
- 3) Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo–controlled phase 3 study of oral BG–12 for relapsing multiple sclerosis. *New Eng J Med*, 2012；367(12)：1098–1107.
- 4) Makhani N, Schreiner T. Oral dimethyl fumarate in children with multiple sclerosis：A dual–center study. *Ped Neurol*, 2016；57：101–104.
- 5) バイオジェン・ジャパン(株) 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年12月。
- 6) Strassburger–Krogias K, Ellrichmann G, Krogias C, et al. Fumarate treatment in progressive forms of multiple sclerosis：first results of a single–center observational study. *Ther Adv Neurol Disord*, 2014；7(5)：232–238.
- 7) Yamout BI, Beaini S, Zeineddine MM, et al. Catastrophic relapses following initiation of dimethyl fumarate in two patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 2017；23(9)：1297–1300.
- 8) 藤原一男監. テクフィデラ[®]カプセル 120 mg テクフィデラ[®]カプセル 240 mg 適正使用ガイド. バイオジェン・ジャパン(株), 2017.
- 9) Phillips JT, Hutchinson M, Fox R, et al. Managing flushing and gastrointestinal events associated with delayed–release dimethyl fumarate: Experiences of an international panel. *Mult Scler Relat Disord*, 2014；3(4)：513–519.

- 10) Theodore Phillips J, Erwin AA, Agrella S, et al. Consensus management of gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: A Delphi Study. *Neurol Ther*, 2015 ; 4(2) : 137-146.
- 11) Berger JR. Classifying PML risk with disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord*, 2017 ; 12 : 59-63.
- 12) Spelman T, Mekhael L, Burke T, et al. Risk of early relapse following the switch from injectables to oral agents for multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2016 ; 23(4) : 729-736.
- 13) Zurawski J, Flinn A, Sklover L, et al. Relapse frequency in transitioning from natalizumab to dimethyl fumarate : assessment of risk factors. *J Neurol*, 2016 ; 263(8) : 1511-1517.
- 14) Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, et al. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol*, 2016 ; 73(7) : 790-794.
- 15) Havla JB, Pellkofer HL, Meinl I, et al. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Arch Neurol*, 2012 ; 69(2) : 262-264.
- 16) Gonzalez-Suarez I, Rodriguez de Antonio L, Orviz A, et al. Catastrophic outcome of patients with a rebound after natalizumab treatment discontinuation. *Brain Behav*, 2017 ; 7(4) : e00671.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2017/07/31

- #1 Search ("Demyelinating Diseases" [Mesh] OR "demyelinating disease") OR ("multiple sclerosis" [Mesh] OR "multiple sclerosis") OR ("neuromyelitis optica" [Mesh] OR "neuromyelitis optica") OR "Balo's concentric sclerosis" OR ("diffuse cerebral sclerosis of schilder" [Mesh] OR "diffuse cerebral sclerosis of schilder" OR "balo's disease") OR "acute demyelinating encephalomyelitis" OR ("myelitis, transverse" [Mesh] OR "transverse myelitis") OR "acute transverse myelitis" OR "combined central and peripheral demyelination" OR ("optic neuritis" [Mesh] OR "optic neuritis") 109,777
 - #2 Search ("Fumarates/administration and dosage" [Mesh] OR "Fumarates/therapeutic use" [Mesh]) OR ("Dimethyl Fumarate/administration and dosage" [Mesh] OR "Dimethyl Fumarate/therapeutic use" [Mesh]) 1,243
 - #3 Search "Fumarates" [Mesh] OR "Dimethyl Fumarate" [Mesh] OR "dimethyl fumarate" or "fumaric acid esters" OR BG12 OR tecfidera 4,583
 - #4 Search assessment [tiab] OR switch [tiab] OR concomitant [tiab] OR pediatric* [tiab] OR paediatric* [tiab] OR children [tiab] OR child [tiab] 2,114,104
 - #5 Search #3 and #4 181
 - #6 Search #2 or #5 1,342
 - #7 Search #1 and #6 208
 - #8 Search #1 and #6 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2017/07/31 ; Humans ; English ; Japanese 172
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2017/07/31

- #1 (脱髄疾患/TH or 脱髄疾患/AL) or (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) or (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL) or (バロー同心円硬化症/AL or (脳硬化症-びまん性/TH or バロー病/AL) or (脳脊髄炎-急性散在性/TH or 急性散在性脳脊髄炎/AL) or ("脊髄炎-横断"/TH or 急性横断性脊髄炎/AL) or 中枢末梢連合脱髄症/AL or ("視神経炎"/TH or 特発性視神経炎/AL) 28,420
 - #2 "Dimethyl Fumarate"/TH or Fumarates/TH or フマル酸ジメチル/AL or フマル酸エステル/AL or フマル酸/AL or BG12/AL or テクフィデラ/AL or tecfidera/AL 1,537
 - #3 #1 and #2 33
 - #4 (#3) and (DT=1990 : 2017 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 30
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

フマル酸ジメチルにはどのような副作用があるか？

回答

フマル酸ジメチル投与時に下記の副作用がある。

投与初期に多い副作用として、潮紅とその他の皮膚症状（掻痒、あかみ、灼熱感）、消化器系症状（下痢、腹痛、悪心）があり、重篤な副作用として、リンパ球減少、白血球減少、PML、感染症、急性腎不全、肝機能障害、アナフィラキシーがある。

フマル酸ジメチルの妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。

フマル酸ジメチル投与中は授乳を中止する。

背景・目的

海外での大規模臨床試験において、高頻度に出現した副作用は潮紅と消化器系症状である。これらの副作用により、約 10% の患者が治療中止になった。重篤な副作用として PML が報告されている。

妊娠中の投与における本剤の安全性は確立されていない。また、本剤内服中は授乳を中止する。

解説・エビデンス

1. 潮紅

潮紅とは、顔やからだの赤みができることで、かゆみ、灼熱感をともなうこともある。潮紅は、海外での大規模臨床試験において高頻度に出現した副作用で、出現率は DEFINE 試験¹⁾では 38%、CONFIRM 試験²⁾では 31%、APEX 試験パート 1³⁾では 22% である。潮紅の発現は投与開始から 1 か月間が最も多く、約 30% に認められるが、その後、徐々に発現率は低下する⁴⁾。とくに投与初期 1 週間の発現が多く、約 1 時間で消失する。食事と一緒に内服することや、本剤の内服 30 分前にアスピリン 325 mg を内服⁵⁾すること、抗アレルギー剤（ジフェンヒドラミン塩酸塩、ロラタジン）を併用することにより潮紅を軽減できる⁶⁾。

また、1 か月程度本剤を 1 回 120 mg 1 日 2 回に減量し再増量することで、継続することができる場合もある^{7,8)}。潮紅や消化器系症状を呈した患者のうち、約 60% は本剤を中止することなく継続できた⁷⁾。

2. 消化器系症状

消化器症状は上部消化管症状が多く悪心、嘔吐、下痢、上腹部痛、消化不良などである。DEFINE 試験¹⁾と CONFIRM 試験²⁾、APEX 試験パート 1³⁾において、消化器症状出現率は、それぞれ、下痢 15%、13%、10%、悪心 13%、11%、10%、上腹部痛は DEFINE 試験、CONFIRM 試験ともに 10%、DEFINE 試験では腹痛 11%、APEX 試験では 7%、嘔吐は

DEFINE 試験では 10%, APEX 試験では 5% であった。消化器症状は投与初期の 1 か月間に多く、徐々に軽減する。空腹時に本剤を内服すると消化器症状がでやすいため、食事と一緒に内服することが薦められる⁹⁾。また、対症療法（プロトンポンプ阻害薬、消化管運動機能改善薬、止痢薬）で軽減できる可能性がある⁴⁾。また、1 か月程度本剤を 1 回 120 mg 1 日 2 回に減量し再増量することで、継続することができる場合もある^{7,8)}。

3. リンパ球減少、白血球減少

DEFINE 試験¹⁾、CONFIRM 試験²⁾、ENDORSE 試験⁷⁾において、フマル酸ジメチル 240 mg 1 日 2 回投与群の白血球数はベースラインから 11% 減少した。白血球減少の主な原因はリンパ球減少で、本剤投与後 4~48 週に平均リンパ球数が約 30% 減少し、その後横ばいとなったが、61% の患者ではリンパ球数は基準値下限 ($910/\text{mm}^3$) 以上を維持していた。リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満になる発現率は 7% であった¹¹⁾。

中等度から重度かつ長期のリンパ球減少によって PML の発症リスクが高まる可能性があるため、本剤投与中は少なくとも 3 か月に 1 回はリンパ球を含む全血球数の測定を行い、リンパ球数をモニタリングする。本剤投与中に 6 か月以上継続してリンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 未満の場合、投与を中止する。またリンパ球数が 6 か月以上継続して $500/\text{mm}^3$ 以上 $800/\text{mm}^3$ 未満の場合は治療上の有益性と危険性を慎重に考慮して継続の可否を判断する¹²⁾。

4. PML

2017 年 9 月現在、全世界でフマル酸ジメチルを投与されている患者のうち 5 例の PML が報告されており¹³⁻¹⁷⁾、PML の発生頻度は 2017 年 4 月 30 日の時点での海外のフマル酸ジメチルの投与症例数 26 万人以上からすると、1 万人に 0.19 人以下の頻度と推測される¹⁸⁾。これまでの症例報告から、PML 発症は 50 歳以上で、5 例のうち 4 例は末梢血リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満であった。したがって、重度かつ長期のリンパ球減少は PML のリスクが高くなる可能性があるため、6 か月以上リンパ球 $500/\text{mm}^3$ 未満が継続する場合には本剤を中止する。PML を示唆するような MRI の画像所見や臨床症状（片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害など）が現れた場合には、本剤の投与を中断し、髄液検査の実施など、適切な処置を行う必要がある⁸⁾。

5. その他

頻度不明であるが、重篤なサイトメガロウイルス感染、ヘルペスウイルス感染などの感染症、急性腎不全、肝機能障害、アナフィラキシーがある。これらの異常が認められた場合には本剤を中止し、適切な処置を行う必要がある¹²⁾。

6. 妊婦・胎児への影響

本邦の添付文書では、「妊娠また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。妊娠中の投与の安全性は確立されていない。」と記載されている¹²⁾。

患者が妊娠を希望した場合、妊娠前にあらかじめ数日ないし数週の休薬期間が必要である¹⁹⁾。動物実験において、本剤を高濃度投与した場合、胎盤への移行、自然流産の増加、胎仔の低体重、骨化の遅延が認められた。一方、臨床試験、市販後調査での妊娠中本剤の曝露症例の結果では、自然流産や先天性異常へのリスクや妊孕性への影響はなかった²⁰⁾。米国 FDA 胎

児毒性カテゴリー C*に分類されているが³, オーストラリア医薬品評価委員会・先天性異常部会による分類ではカテゴリー B1 (妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが, この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。動物を用いた研究では, 胎仔への障害の発生が増加したという証拠は示されていない) に分類されている²¹⁾。

母乳への安全性については明らかではないが, フマル酸ジメチルの分子量は 129Da と小さいため, 母乳へ移行すると考えられている²²⁾。したがって, フマル酸ジメチルを投与する際には授乳を中止する¹²⁾。

* : FDA では, 2015 年 6 月 30 日をもって個々の医薬品でのカテゴリー分類 (A, B, C, D, X) の表記を廃止した。

文献

- 1) Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012 ; 367(12) : 1098-1107.
- 2) Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012 ; 367(12) : 1087-1097.
- 3) Saida T, Yamamura T, Kondo T, et al. Placebo-controlled phase 3 study of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing multiple sclerosis from Asia-Pacific and other countries. *Mult Scler*, 2016 ; 22(S3) : pp280.
- 4) Phillips JT, Selmaj K, Gold R, et al. Clinical significance of gastrointestinal and flushing events in patients with multiple sclerosis treated with delayed-release dimethyl fumarate. *Int J MS Care*, 2015 ; 17(5) : 236-243.
- 5) O'gorman J, Russell HK, Li J, et al. Effect of aspirin pretreatment or slow dose titration on flushing and gastrointestinal events in healthy volunteers receiving delayed-release dimethyl fumarate. *Clin Ther*, 2015 ; 37(7) : 1402-1419.
- 6) Dubey D, Kieseier BC, Hartung HP, et al. Dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis : rationale, mechanisms of action, pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Rev Neurother*, 2015 ; 15(4) : 339-346.
- 7) 医薬品医療機器総合機構, テクフィデラカプセル 120 mg, 同カプセル 240 mg 審査報告書, 2016.
- 8) 藤原一男監. テクフィデラ®カプセル 120 mg テクフィデラ®カプセル 240 mg 適正使用ガイド. バイオジェン・ジャパン(株), 2017.
- 9) Phillips JT, Hutchinson M, Fox R, et al. Managing flushing and gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: experiences of an international panel. *Mult Scler Relat Disord*, 2014 ; 3(4) : 513-519.
- 10) Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler*, 2017 ; 23(2) : 253-265.
- 11) Fox RJ, Chan A, Gold R, et al. Characterizing absolute lymphocyte count profiles in dimethyl fumarate-treated patients with MS: Patient management considerations. *Neurol Clin Pract*, 2016 ; 6(3) : 220-229.
- 12) バイオジェン・ジャパン(株) 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年12月.
- 13) Rosenkranz T, Novas M, Terborg C. PML in a patient without lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *N Engl J Med*, 2015 ; 372(15) : 1476-1478.
- 14) Nieuwkamp DJ, Murk JL, van Oosten BW, et al. PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. *N Engl J Med*, 2015 ; 372(15) : 1474-1476.
- 15) Bartsch T, Rempe T, Wrede A, et al. Progressive neurologic dysfunction in a psoriasis patient treated with dimethyl fumarate. *Ann Neurol*, 2015 ; 78(4) : 501-514.
- 16) Lehmann-Hork K, Penkert H, Grein P, et al. PML during dimethyl fumarate treatment of multiple sclerosis: How dose lymphocytopenia matter? *Neurology*, 2016 ; 87(4) : 440-441.
- 17) Baharnoori M, Lyons J, Dastagir A, et al. Nonfatal PML in a patient with multiple sclerosis treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016 ; 3(5) : e274.
- 18) 鬼塚康弘, 平松且稔, 長谷昌知, 他. フマル酸ジメチル(テクフィデラ®)の総論 Part 1 : 作用機序と多発性硬化症患者に対する有効性. *診療と新薬*, 2017 ; 54(9) : 873-882.
- 19) Fabian M. Pregnancy in the setting of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*, 2016 ; 22(3) : 837-850.
- 20) Gold R, Phillips JT, Havrdova E, et al. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy : Preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. *Neurol Ther*, 2015 ; 4(2) : 93-104.
- 21) Tecfidera Dimethyl Fumarate, an Australian Public Assessment Record (AusPAR) published by the Therapeutic Goods Administration (TGA), the Australian Government Department of Health, LtdPM-2012-00808-3-1 Final 22 October p1-87. 2013. (cited 14 Dec 2016). Available from : <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-dimethyl-fumarate-131022.pdf>
- 22) Thone J, Thiel S, Gold R, et al. Treatment of multiple sclerosis during pregnancy-safety considerations. *Expert Opin Drug Saf*, 2017 ; 16(5) : 523-534.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2017/07/31

- #1 Search ("Demyelinating Diseases" [Mesh] OR "demyelinating disease") OR ("multiple sclerosis" [Mesh] OR "multiple sclerosis") OR ("neuromyelitis optica" [Mesh] OR "neuromyelitis optica") OR "Balo's concentric sclerosis" OR ("diffuse cerebral sclerosis of schilder" [Mesh] OR "diffuse cerebral sclerosis of schilder" OR "balo's disease") OR "acute demyelinating encephalomyelitis" OR ("myelitis, transverse" [Mesh] OR "transverse myelitis") OR "acute transverse myelitis" OR "combined central and peripheral demyelination" OR ("optic neuritis" [Mesh] OR "optic neuritis") 109,777
 - #2 Search "Fumarates/adverse effects" [Mesh] OR "Dimethyl Fumarate/adverse effects" [Mesh] 449
 - #3 Search "Fumarates" [Mesh] OR "Dimethyl Fumarate" [Mesh] OR "dimethyl fumarate" or "fumaric acid esters" OR BG12 OR tecfidera 4583
 - #4 Search "Immunologic Factors/adverse effects" [Mesh] OR "Immunosuppressive Agents/adverse effects" [Mesh] OR "Immunosuppression/adverse effects" [Mesh] OR pregnancy OR lactation OR "progressive multifocal leukoencephalopathy" OR "Leukoencephalopathy, Progressive Multifocal" [Mesh] OR "JC virus" 963,138
 - #5 Search #3 and #4 147
 - #6 Search #2 or #5 523
 - #7 Search #1 and #6 105
 - #8 Search #1 and #6 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2017/07/31 ; Humans ; English ; Japanese 85
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2017/07/31

- #1 (脱髄疾患/TH or 脱髄疾患/AL) or (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) or (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL) or バロー同心円硬化症/AL or (脳硬化症-びまん性/TH or バロー病/AL) or (脳脊髄炎-急性散在性/TH or 急性散在性脳脊髄炎/AL) or ("脊髄炎-横断"/TH or 急性横断性脊髄炎/AL) or 中枢末梢連合脱髄症/AL or ("視神経炎"/TH or 特発性視神経炎/AL) 28,420
 - #2 "Dimethyl Fumarate"/TH or Fumarates/TH or フマル酸ジメチル/AL or フマル酸エステル/AL or フマル酸/AL or BG12/AL or テクフィデラ/AL or tecfidera/AL 1,537
 - #3 #1 and #2 33
 - #4 (#3) and (DT=1990:2017 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 30
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

資料 | 日本で使用可能な多発性硬化症治療薬(2018年改訂版*)

	インターフェロンβ-1b	インターフェロンβ-1a	グラチラマー酢酸塩
商品名	ベタフェロン®	アボネックス®	コパキソン®
日本での承認日	2000年9月	2006年7月	2015年9月
米国での承認日	1993年7月	1996年5月	1996年12月
欧州での承認日	1995年11月	1997年3月	2000年8月(英国)
主な作用機序	免疫調節作用	免疫調節作用	免疫調節作用
効能・効果	再発予防および進行抑制	再発予防	再発予防
投与経路	皮下注射	筋肉内注射	皮下注射
投与量・投与頻度	800万国際単位・隔日	30μg・週1回	20mg・1日1回
注意すべき副作用	インフルエンザ様症状 注射部位反応 (壊死・潰瘍を含む) 肝機能異常 白血球数・リンパ球数減少 抑うつ・自殺企図 間質性肺炎	インフルエンザ様症状 注射部位紅斑 肝機能異常 白血球数・リンパ球数減少 抑うつ・自殺企図 間質性肺炎	注射部位反応 注射直後反応 過敏性反応
併用禁忌薬	小柴胡湯	小柴胡湯	添付文書上記載なし
妊娠婦への投与	妊娠または妊娠している可能性のある女性には投与しない 早産リスク 出生児の低体重・低身長	妊娠または妊娠している可能性のある女性には投与しない 早産リスク 出生児の低体重・低身長	胎児への影響は低いと考えられるが、日本における妊婦・胎児への安全性は確立されていない 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には投与可能
位置づけ	ベースライン薬	ベースライン薬	ベースライン薬

	フィンゴリモド	ナタリズマブ	フマル酸ジメチル
商品名	イムセラ®・ジレニア®	タイサブリ®	テクフィデラ®
日本での承認日	2011年9月	2014年3月	2016年12月
米国での承認日	2010年9月	2004年11月	2013年3月
欧州での承認日	2011年3月	2006年6月	2014年1月
主な作用機序	二次リンパ組織から末梢血中へのリンパ球の移出を抑制	リンパ球の血液脳関門の通過を抑制	抗炎症作用 抗酸化作用
効能・効果	再発予防および身体的障害の進行抑制	再発予防および身体的障害の進行抑制	再発予防および身体的障害の進行抑制
投与経路	経口	点滴静注	経口
投与量・投与頻度	0.5mg・1日1回	300mg・4週に1回	120mg・1日2回で開始 1週間後に240mg・1日2回に増量
注意すべき副作用	初回投与時の徐脈性不整脈 感染症 (帯状疱疹・進行性多巣性白質脳症・クリプトコッカス感染症など) 肝機能異常 黄斑浮腫	投与時反応 過敏症 進行性多巣性白質脳症	潮紅・皮膚症状(掻痒、あかみ、灼熱感など) 消化器系症状(下痢・腹痛・悪心など) 肝機能障害 白血球数・リンパ球数減少 感染症(進行性多巣性白質脳症を含む) 急性腎不全 アナフィラキシー
併用禁忌薬	生ワクチン クラス Ia 抗不整脈剤 クラス III 抗不整脈剤	ほかの多発性硬化症治療薬または免疫抑制薬との併用はしない	添付文書上記載なし
妊娠婦への投与	妊娠または妊娠している可能性のある女性には投与しない 投与期間中および最終投与後2か月間は適切な避妊が必要 重篤な生殖毒性	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には投与可能 中止後の症状増悪 出生児の一過性血液学的異常	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には投与可能
位置づけ	第二選択薬	抗 JCV 抗体陰性：第二選択薬 抗 JCV 抗体陽性：第三選択薬	注釈

*：多発性硬化症：視神経脊髄炎診療ガイドライン2017¹⁾の巻末資料9にフマル酸ジメチルの情報を追加した。
注釈：日本においては2016年12月に承認されたばかりであり、臨床試験という限られた集団と短期間での安全性と有効性のデータしかない。また、海外では進行性多巣性白質脳症の発生も報告されており、日本における位置付けを現時点で決定することは時期尚早である。

■文献

- 1) 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). 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 東京, 医学書院: 2017