

市販直後調査

2025年1月～2025年7月

総合製品情報概要

新発売

ランバート・イートン筋無力症候群治療剤 劇薬、処方箋医薬品^{注)} 薬価基準収載

ファダプス[®]錠10mg

FIRDAPSE[®] Tablets 10mg アミファンプリジンリン酸塩製剤

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 てんかん等の痙攣性疾患の患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 2.2 本剤の成分(アミファンプリジン)又は他のアミノピリジン系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者





開発の経緯	4
ファダプス[®]錠10mgの特徴	5
ドラッグインフォメーション	6
2. 禁忌	6
3. 組成・性状	6
4. 効能又は効果	6
6. 用法及び用量	6
7. 用法及び用量に関連する注意	6
8. 重要な基本的注意	7
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	7
10. 相互作用	7
11. 副作用	8
13. 過量投与	9
14. 適用上の注意	9
15. その他の注意	9
臨床成績	10
1. 日本人ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) 患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験 (LMS-005試験)	10
2. ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) 患者を対象とした第Ⅲ相投与中止試験及び長期投与試験 (LMS-002試験、海外データ)	18
3. ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) 患者を対象とした第Ⅲ相投与中止試験 (LMS-003試験、海外データ)	26
【参考資料】臨床試験で用いられた評価スケール	33
薬物動態	34
1. 血中濃度	34
2. 分布	41
3. 代謝	42
4. 排泄	43
5. トランスポーターへの影響	43
薬効薬理	44
1. 作用機序	44
2. <i>In vitro</i> 試験	45
3. 臨床薬理試験	47
安全性薬理試験及び毒性試験	48
安全性薬理試験	48
毒性試験	49
有効成分に関する理化学的知見	54
製剤学的事項	55
取扱い上の注意	56
包装	56
関連情報	56
主要文献	57
製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	58

ランバート・イートン筋無力症候群(Lambert-Eaton myasthenic syndrome : LEMS)は、神経筋接合部のシナプス前膜にあるP/Q型電位依存性カルシウムイオン(Ca^{2+})チャンネルに対する自己抗体の産生を特徴とする自己免疫疾患です。自己抗体により Ca^{2+} の神経への流入が阻害され、コリン作動性神経終末からシナプスへのアセチルコリンの放出が減少することで、神経筋伝達が減少すると考えられています。中核となる臨床症状として、四肢近位筋の筋力低下、自律神経障害、腱反射の低下がみられます。近位筋の筋力低下により、歩行や階段を上るなどのごく基本的な作業が困難となります。日常生活で車椅子が必要となる患者も報告されており¹⁾、LEMSはQOLに多大な影響を及ぼします。また、LEMS患者の50~70%に悪性腫瘍(うち80%以上が小細胞肺癌)を合併することが報告されており²⁻⁵⁾、小細胞肺癌を合併するLEMSでは、合併しないLEMSに比べて生存期間が短いことが報告されています⁶⁾。

LEMS治療の基本的な考え方は1998年のNewsom-DavisのLEMS治療アルゴリズム⁷⁾、これを発展させた2011年Titulaerら⁸⁾、2014年Evoliら⁹⁾、2018年Kitanosonoら¹⁰⁾により提唱されたものが基本となっており、その中で、アミファンプリジン(3,4-ジアミノピリジン)は治療の第一選択として推奨されています。欧州神経学会でもLEMSの対症療法第一選択として推奨され、2011年のCochraneレビューでは、アミファンプリジンと免疫グロブリン静注療法がエビデンスのあるLEMS治療として取り上げられています¹¹⁾。本邦で2022年に発行された「重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022」¹²⁾で推奨されている治療アルゴリズムでは、Kitanosonoらが提唱した治療のアルゴリズムがもとになっており、治療の第一選択は、悪性腫瘍の有無にかかわらず、アミファンプリジン(3,4-ジアミノピリジン)を使用することとされています。しかしながら、これまで本邦においてLEMS治療に保険適用となっているアミファンプリジンはありませんでした。

ファダプス[®]錠(以下本剤)は、アミファンプリジンリン酸塩を有効成分とする薬剤であり、電位依存性カリウムイオン(K^+)チャンネルを遮断することで、神経筋接合部におけるシナプス前終末の脱分極時間を延長し、シナプス間隙へのアセチルコリン放出の亢進を介して神経筋伝達を増強することにより、LEMS患者における筋力低下を改善すると考えられています。

海外においては、EUでは欧州医薬品庁(EMA)より2002年12月に希少疾病用医薬品の指定を受け、2009年12月に成人LEMS患者の対症療法薬として製造販売承認されています。米国では米食品医薬品局(FDA)より2009年11月に希少疾病用医薬品の指定を受け、2018年11月に成人LEMS患者の治療薬として製造販売承認され、その後2022年9月には6歳以上の小児LEMS患者への適応が追加されています。現在、EUの22カ国及び英国、米国、イスラエル、スイス、カナダで承認されています。

本邦では、ガイドファーマ株式会社がCatalyst Pharmaceuticals社より本剤の日本における開発・販売に関する権利を取得しました。日本人LEMS患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(LMS-005試験)において、本剤の有効性及び安全性が検討されました。本臨床試験の結果、並びに海外で実施した臨床試験(LMS-001試験、FIR-001試験、REN-002試験、HEP-001試験、QTC-002試験、LMS-002試験及びLMS-003試験)の結果を踏まえ、本邦では2024年9月に「ランバート・イートン筋無力症候群の筋力低下の改善」の効能又は効果で承認されました。なお、アミファンプリジンは2021年5月にLEMS治療に対する希少疾病用医薬品(R3薬)第515号として指定されています。



- 1** 本剤は本邦初となる、ランバート・イトン筋無力症候群 (LEMS) の筋力低下の改善を適応とした経口剤です。 (6頁)
- 2** 本剤は、電位依存性カリウムイオン (K⁺) チャネルを遮断することで、神経筋接合部におけるシナプス前終末の脱分極時間を延長し、シナプス間隙へのアセチルコリン放出の亢進を介して神経筋伝達を増強することにより、LEMS患者における筋力低下を改善すると考えられています。 (44頁)
- 3** LEMS患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (LMS-002試験) では、主要評価項目であるDay14におけるQMG総スコア (検証的な解析結果) 及びSGIスコアについて、本剤のプラセボに対する有効性が検証されました。
 - Day14におけるQMG総スコア及びSGIスコアの二重盲検期ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値)^{*1}はファダプス群で0.4及び-0.8、プラセボ群で2.2及び-2.6、両群間の差^{*1}は-1.7 (95%CI: -3.4~-0.0, p=0.0452^{*2}) 及び1.8 (95%CI: 0.7~3.0, p=0.0028^{*2,3}) であり、いずれも統計学的有意差が認められました。 (21頁)

特徴③の臨床成績には国内承認用法及び用量外のデータが含まれています。
- 4** 国内第Ⅲ相試験 (LMS-005試験) において、日本人LEMS患者に対する本剤の有効性及び安全性が検討されました。
 - 主要評価項目である治療期終了時 (visit 6) におけるQMG総スコアのベースライン (visit 3) からの変化量 (平均値±標準偏差) は-5.2±2.8でした。 (13頁)
- 5** 重大な副作用として、痙攣発作、過敏症反応があらわれることがあります。主な副作用 (10%以上) として、口の錯感覚、錯感覚が報告されています。電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

※1: 投与、時間 (Day8, Day14)、投与-時間交互作用及び二重盲検期のベースラインの各スコアを固定効果、患者を変量効果とした反復測定混合効果モデル
※2: permutation testによる対比較により算出。なお、両方の主要評価項目で優越性を示すことが試験の成功基準とされたため、多重性の調整は行われていない
※3: 名目上のp値

6. 用法及び用量

通常、成人にはアミファンプリジンとして初期用量1回5mgを1日3回経口投与する。患者の状態に応じて、1回投与量として5~30mgの範囲で適宜増減し、1日3~5回経口投与するが、増量は3日以上の間隔をあけて1日用量として5mgずつ行うこと。なお、1日用量は100mgを超えないこと。

ドラッグインフォメーション

「禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご注意ください。

2025年1月作成(第3版)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)




- 2.1 てんかん等の痙攣性疾患の患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 2.2 本剤の成分(アミファンプリジン)又は他のアミノピリジン系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1錠中にアミファンプリジンリン酸塩18.98mg (アミファンプリジンとして10mg)
添加剤	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸カルシウム

3.2 製剤の性状

色調・剤形	白色～類白色、円形の素錠(割線付き)		
外形	表面 	裏面 	側面 
大きさ・質量	直径(mm) 10	厚さ(mm) 3.3	質量(mg) 250
識別コード	211		

4. 効能又は効果

ランバート・イートン筋無力症候群の筋力低下の改善

6. 用法及び用量

通常、成人にはアミファンプリジンとして初期用量1回5mgを1日3回経口投与する。患者の状態に応じて、1回投与量として5～30mgの範囲で適宜増減し、1日3～5回経口投与するが、増量は3日以上の間隔をあけて1日用量として5mgずつ行うこと。なお、1日用量は100mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら1回用量及び投与回数を調節すること。



8. 重要な基本的注意

浮動性めまい、疲労、霧視、痙攣発作等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分説明すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 痙攣発作の既往歴のある患者[11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇することがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇することがある。[16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で母体毒性による二次的な影響と考えられる死産の増加が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にN-アセチル転移酵素(NAT)2により代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 三環系抗うつ薬 イミプラミン塩酸塩等 フェノチアジン系及びブチロフェノン系抗精神病薬 クロルプロマジン、ハロペリドール等 非定型抗精神病薬 リスペリドン等	痙攣発作のリスクが高まる可能性がある。	本剤と併用することにより、痙攣発作の閾値を低下させる。
コリン作動薬 アセチルコリン塩化物等	本剤及びこれらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤と併用することにより、コリン作動性作用を増大させる可能性がある。
コリンエステラーゼ阻害薬 ピリドスチグミン、リバスチグミン等	本剤及びこれらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。 中枢性のコリンエステラーゼ阻害薬では痙攣発作のリスクが高まる可能性があることに注意すること。	本剤と併用することにより、コリン作動性作用を増大させる可能性がある。 中枢性のコリンエステラーゼ阻害薬は痙攣発作の閾値を低下させる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 痙攣発作(頻度不明)

本剤は痙攣閾値を低下させ、痙攣発作を引き起こすおそれがある。特に痙攣発作の既往歴のある患者では注意深く観察を行うこと。痙攣発作を引き起こした場合には減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.1参照]

11.1.2 過敏症反応(頻度不明)

アナフィラキシー等の過敏症反応があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	3%以上10%未満	3%未満	頻度不明
血液およびリンパ系障害			貧血	
心臓障害		動悸	心房細動、頻脈	
耳および迷路障害			耳鳴	
眼障害		眼瞼下垂	眼瞼痙攣、複視、眼痛、霧視	白内障、視力障害
胃腸障害	口の錯感覚	悪心、腹痛、便秘、上腹部痛、下痢、口の感覚鈍麻、嘔吐	腹部不快感、腹部膨満、口内乾燥、口腔内潰瘍形成、胃炎、排便回数増加	嚥下障害、消化不良、胃腸障害、胃食道逆流性疾患
一般・全身障害および投与部位の状態		無力症、疲労	冷感、口腔内痛	胸部不快感、胸痛、悪寒、状態悪化、異常感、歩行障害、歩行不能、全身健康状態悪化、倦怠感、末梢腫脹、発熱
代謝および栄養障害				食欲減退、脱水、低ナトリウム血症
傷害、中毒および処置合併症			転倒	挫傷、頭部損傷、関節損傷、肋骨骨折
筋骨格系および結合組織障害		筋痙縮、筋肉痛	四肢痛	関節痛、背部痛、四肢不快感、運動性低下、筋骨格硬直
神経系障害	錯感覚	浮動性めまい、頭痛、注意力障害、振戦、異常感覚	アカシジア、コリン作動性症候群、健忘、味覚異常、不随意性筋収縮、筋力低下、感覚障害	片頭痛、記憶障害、運動障害、感覚鈍麻、平衡障害、傾眠、会話障害、ブレインフォグ、構語障害、灼熱感、嗜眠、意識消失、失語症、末梢性ニューロパチー
精神障害		不眠症	不安、譫妄、うつ病、怠惰、気分変化	錯乱状態、睡眠障害、ストレス
腎および尿路障害		頻尿		急性腎障害、腎結石症
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難	鼻漏	咳嗽、発声障害、呼吸不全、口腔咽頭痛、胸水、肺腫瘍、咽喉刺激感、鼻閉、急性呼吸不全、息詰まり、慢性閉塞性肺疾患、肺塞栓症、湿性咳嗽
皮膚および皮下組織障害		多汗症	接触性皮膚炎、そう痒症、蕁麻疹	発疹
血管障害		末梢冷感	ほてり、高血圧、レイノー現象	低血圧



	10%以上	3%以上10%未満	3%未満	頻度不明
臨床検査		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、体重減少	血圧上昇、心拍数増加、血中カリウム減少、酸素飽和度低下、体重増加

13. 過量投与

アミファンプリジンを360mg/日投与したランバート・イートン筋無力症候群患者において全身脱力、錯感覚、悪心、嘔吐、動悸、全身痙攣、及び上室性頻脈が発現した(外国人データ)。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 ボトル包装の薬剤はボトル開封後、使用の都度、レーヨンコイル(緩衝材)をボトル内に入れた状態でキャップをしっかり締めて保存するよう指導すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

がん原性：アミファンプリジンリン酸塩はラットで神経鞘腫の増加及び子宮内膜腫瘍の発現率上昇が認められた。

臨床成績

「禁忌を含む注意事項等情報」等は6～9頁をご参照ください。

1. 日本人ランバート・イートン筋無力症候群(LEMS)患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験(LMS-005試験)¹³⁾

13) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相長期投与試験(LMS-005試験)

(1) 試験概要

目的 日本人LEMS患者におけるファダプスの有効性を評価する。加えて長期投与時の安全性及び有効性を評価する。

試験デザイン 第Ⅲ相、多施設共同、単盲検(患者盲検)、非対照、長期投与試験

対象 17歳以上の日本人LEMS患者12例

主な選択基準：

- ・ 17歳以上の男性又は女性のLEMS患者
- ・ P/Q型電位依存性カルシウムチャネル抗体検査又は筋電図検査によりLEMSと診断された患者
- ・ スクリーニング時のQMG総スコアが8以上で、少なくとも介助や補助具を使用して歩行可能な患者(ただし、新規患者のみ)
- ・ 末梢性コリンエステラーゼ阻害薬^{*1}(例：ピリドスチグミン^{*1})の投与を受けている場合は、用量調節期開始日の前7日以上及び治療期終了までコリンエステラーゼ阻害薬^{*1}の投与量を一定に保つことができる患者
- ・ 許容される免疫抑制作用を持つ経口ステロイド剤(プレドニゾン^{*1}又はその他のコルチコステロイド^{*1})の投与を受けている場合、用量調節期開始日の前30日以上及び治療期終了まで投与量を一定に保つことができる患者

主な除外基準：

- ・ てんかん又は発作の既往がある患者(ただし、熱性痙攣発作は除外する)又は、現在、抗痙攣薬^{*1}を服用中である患者
- ・ 活動性の脳転移を有する患者
- ・ スクリーニング期開始日の3ヵ月前までに抗がん治療を完了していない患者
- ・ スクリーニング期開始日の前4週間以内に免疫抑制剤及び免疫調整療法(例：ミコフェノール酸^{*1}、アザチオプリン^{*1}、シクロスポリン^{*1}、免疫グロブリン静注^{*1})を使用、又は血漿分離交換法を実施した患者
- ・ スクリーニング期開始日の前7日以内にてんかん/発作の閾値を下げる事が知られている薬剤^{*1}を使用した患者
- ・ 選択的セロトニン再取り込み阻害薬クラスの抗うつ薬^{*1}及びトラマドール^{*1}を使用している患者で、スクリーニング期開始日の前90日以内に投与量を変更した患者

^{*1}：LEMSに対して本邦適応外

方法

本試験はスクリーニング期、用量調節期、治療期、継続治療期で構成された。薬物療法を行わない期間(プラセボ投与期間)を設けてベースラインを確立してからファダプスを投与し、有効性(症状の改善)及び安全性について評価した。

● 用量調節期(約10週間)

新規患者及び前治療薬の中止(ウォッシュアウト)に同意した既治療患者は、単盲検下(患者盲検)でプラセボを4日間投与し、プラセボ投与終了時にベースライン評価を行った。ファダプスを15mg/日(5mgを1日3回投与)から投与開始し、至適投与量まで漸増した。増量は原則3又は4日ごとに行い、増量幅は1日用量として5mgとした。1日投与量が80mg/日までは1日3～4回投与、最大単回投与量20mgとした。ただし、患者の安全性に問題がない場合は、患者の状態を十分に確認しながら最大100mg/日(最大単回投与量30mg又は1日最大5回投与)まで投与可とした。

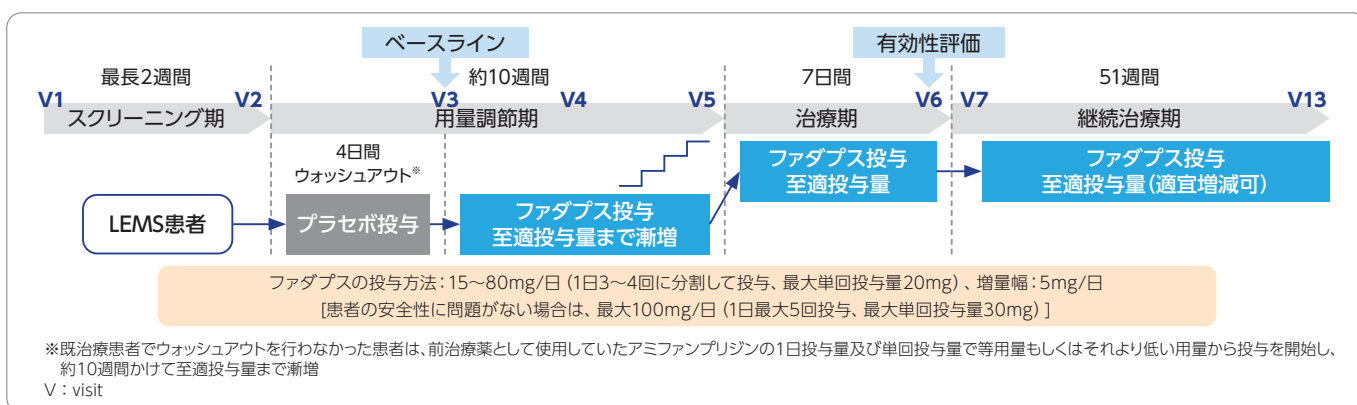
既治療患者でウォッシュアウトを行わなかった患者は、前治療薬として使用していたアミファンプリジンの1日投与量及び単回投与量で等用量もしくはそれより低い用量から投与を開始し、約10週間かけて至適投与量まで漸増した。

● 治療期(7日間)

用量調節期で設定した至適投与量のファダプスを7日間投与した。

● 継続治療期(51週間)

用量調節期で設定した至適投与量のファダプスを51週間投与した。なお、患者の状態によって投与量は適宜増減を可とした。





有効性評価項目

主要評価項目：治療期終了時 (visit 6、治療期7日目) におけるQMG総スコアのベースライン (visit 3) からの変化量

副次評価項目：治療期終了時 (visit 6、治療期7日目) におけるQMGサブスコアごとのベースライン (visit 3) からの変化量、治療期終了時 (visit 6、治療期7日目) におけるSGIスコアのベースライン (visit 3) からの変化量、治療期終了時 (visit 6、治療期7日目) におけるCGI-Iスコア

安全性評価項目

有害事象、副作用 など

解析計画

有効性解析対象集団は、ファダプスを1回以上投与された新規患者及びアミファンプリジンでの治療を中止した (4日間のウォッシュアウトを完了した) 既治療患者で、以下の項目を満たす患者とした。

- ・有効性評価項目のベースライン及び治療期治験薬投与終了後の測定値がある
- ・ベースラインのQMG総スコアが8以上、かつウォッシュアウトを行った既治療患者ではウォッシュアウト前後でQMG総スコアが3以上悪化した

安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与された患者とした。

主要評価項目において統計学的な検定は計画されなかった。

QMG : Quantitative Myasthenia Gravis (定量的重症筋無力症)

SGI : Subject Global Impression (主観的全般印象度)

CGI-I : Clinical Global Impression-Improvement (臨床全般印象度-改善度)

(2) 患者背景

有効性解析対象集団10例において、年齢(平均値±標準偏差)は60.7±15.9歳、男性の割合は70.0%(7例)でした。LEMSの罹病期間(平均値±標準偏差)は2180.5±2006.3日で、中央値(範囲)は1503.0(17~4914)日でした。LEMS診断の根拠は電位依存性カルシウムチャンネル(VGCC)抗体陽性が90.0%(9例)、筋電図(EMG)検査結果が90.0%(9例)で、このうち80.0%(8例)は両方によって診断されていました。スクリーニング時のQMG総スコア(平均値±標準偏差)は12.3±2.9で、中央値(範囲)は12.0(9~17)でした。有効性解析対象集団の10例はいずれも他のアミファンプリジン製剤による前治療が行われていない新規患者(アミファンプリジンを過去に使用し治験前には中断していた2例を含む)でした。

	n=10
年齢(歳)(同意取得時)	
平均値±標準偏差	60.7±15.9
中央値(範囲)	63.5(25~81)
性別, n(%)	
男性	7(70.0)
女性	3(30.0)
身長(cm)	
平均値±標準偏差	161.05±8.98
中央値(範囲)	162.20(147.6~173.6)
体重(kg)(スクリーニング時)	
平均値±標準偏差	59.77±9.94
中央値(範囲)	57.15(46.6~79.8)
既往歴の有無, n(%)	
なし	5(50.0)
あり	5(50.0)
合併症の有無, n(%)	
なし	0
あり	10(100.0)
LEMSの罹病期間(日)	
平均値±標準偏差	2180.5±2006.3
中央値(範囲)	1503.0(17~4914)
LEMS診断の根拠 ^{※1} , n(%)	
VGCC抗体	9(90.0)
EMG検査結果	9(90.0)
両方	8(80.0)
QMG総スコア(スクリーニング時)	
平均値±標準偏差	12.3±2.9
中央値(範囲)	12.0(9~17)
前治療薬(アミファンプリジン)の有無, n(%)	
なし ^{※2}	10(100.0)
あり	0
前治療薬(アミファンプリジン以外)の有無, n(%)	
なし	1(10.0)
あり	9(90.0)
LEMS患者分類, n(%)	
新規患者	10(100.0)
既治療患者	0

VGCC：電位依存性カルシウムチャンネル、EMG：筋電図

※1：VGCC抗体は陽性、EMG検査結果は異常所見ありの患者を集計

※2：アミファンプリジンを過去に使用し治験前には中断していた2例を含む



(3) 有効性

治療期終了時 (visit 6) におけるQMG総スコアのベースライン (visit 3) からの変化量 (主要評価項目)

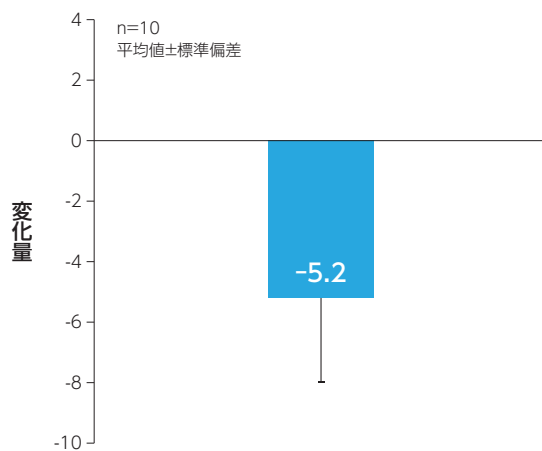
QMG総スコア (平均値±標準偏差) はベースライン (visit 3) で 13.2 ± 3.1 であったのに対し、治療期終了時 (visit 6) では 8.0 ± 2.7 となり、治療期終了時 (visit 6) におけるベースライン (visit 3) からの変化量は -5.2 ± 2.8 でした。

QMG総スコアが2ポイント以上低下した患者は10例中9例、3ポイント以上低下した患者は8例でした。

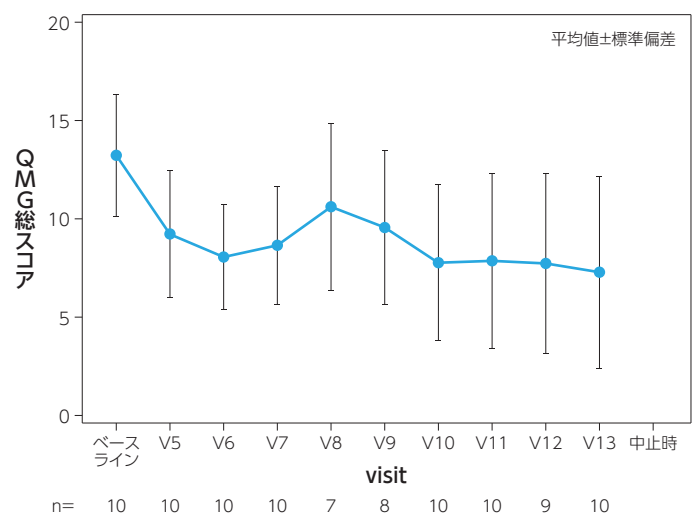
測定時点	統計量	測定値	変化量
ベースライン (visit 3)	平均値±標準偏差	13.2 ± 3.1	—
	中央値(範囲)	13.5(8~18)	—
治療期終了時 (visit 6)	平均値±標準偏差	8.0 ± 2.7	-5.2 ± 2.8
	中央値(範囲)	8.0(4~14)	$-5.5(-10 \sim -1)$

ベースライン (visit 3) : n=10
治療期終了時 (visit 6) : n=10

治療期終了時 (visit 6) におけるQMG総スコアのベースライン (visit 3) からの変化量



試験期間全体のQMG総スコアの推移



QMGスコアの詳細については33頁の【参考資料】臨床試験で用いられた評価スケールをご参照ください。

治療期終了時(visit 6)におけるQMGサブスコアごとのベースライン(visit 3)からの変化量(副次評価項目)

治療期終了時(visit 6)におけるQMGサブスコアごとのベースライン(visit 3)からの変化量は以下のとおりでした。

治療期終了時(visit 6)におけるQMGサブスコアごとのベースライン(visit 3)からの変化量

項目	測定時点	測定値(平均値±標準偏差)	変化量(平均値±標準偏差)
右方視、左方視時の複視出現までの時間(秒)	ベースライン(visit 3)	1.0±1.4	—
	治療期終了時(visit 6)	0.6±0.8	-0.4±0.7
上方視時の眼瞼下垂出現までの時間(秒)	ベースライン(visit 3)	0.9±1.2	—
	治療期終了時(visit 6)	0.5±1.0	-0.4±0.7
顔面筋力	ベースライン(visit 3)	0.3±0.5	—
	治療期終了時(visit 6)	0.0±0.0	-0.3±0.5
100ccの水の飲み込み	ベースライン(visit 3)	0.2±0.4	—
	治療期終了時(visit 6)	0.0±0.0	-0.2±0.4
1~50まで数え、構音障害が出現するまで	ベースライン(visit 3)	0.4±1.0	—
	治療期終了時(visit 6)	0.0±0.0	-0.4±1.0
座位で上肢90°挙上可能な時間(秒)	右	ベースライン(visit 3)	1.6±0.7
		治療期終了時(visit 6)	0.9±0.7
	左	ベースライン(visit 3)	1.6±0.7
		治療期終了時(visit 6)	0.9±0.7
%FVC*	ベースライン(visit 3)	0.0±0.0	—
	治療期終了時(visit 6)	0.0±0.0	0.0±0.0
握力(kg)	利き手	ベースライン(visit 3)	1.3±0.7
		治療期終了時(visit 6)	1.1±0.3
	反対側の手	ベースライン(visit 3)	1.1±0.6
		治療期終了時(visit 6)	0.7±0.7
臥位で頭部45°挙上可能な時間(秒)	ベースライン(visit 3)	1.5±0.7	—
	治療期終了時(visit 6)	0.9±0.6	-0.6±0.7
臥位で下肢45°挙上可能な時間(秒)	右	ベースライン(visit 3)	1.6±0.8
		治療期終了時(visit 6)	1.2±1.0
	左	ベースライン(visit 3)	1.7±0.8
		治療期終了時(visit 6)	1.2±0.9
座位で上肢90°挙上可能な時間(秒) 左右の合計	ベースライン(visit 3)	3.2±1.3	—
	治療期終了時(visit 6)	1.8±1.5	-1.4±1.4
臥位で下肢45°挙上可能な時間(秒) 左右の合計	ベースライン(visit 3)	3.3±1.6	—
	治療期終了時(visit 6)	2.4±1.8	-0.9±0.7

ベースライン(visit 3) : n=10

治療期終了時(visit 6) : n=10

*努力肺活量/予測肺活量×100



治療期終了時 (visit 6) におけるSGIスコアのベースライン (visit 3) からの変化量 (副次評価項目)

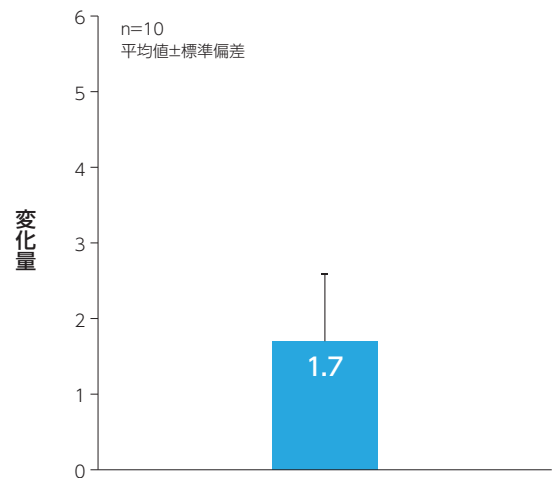
SGIスコア(平均値±標準偏差)はベースライン(visit 3)で 2.8 ± 1.4 であったのに対し、治療期終了時(visit 6)では 4.5 ± 1.0 となり、治療期終了時(visit 6)におけるベースライン(visit 3)からの変化量は 1.7 ± 0.9 でした。

各患者のスコアの分布は、ベースライン(visit 3)では1(ひどい・非常に不満)~6(満足)であったのに対し、治療期終了時(visit 6)では3(はっきりしない・どちらでもない)~6(満足)でした。

治療期終了時 (visit 6) におけるSGIスコアのベースライン (visit 3) からの変化量

測定時点	統計量	測定値	変化量
ベースライン (visit 3)	平均値±標準偏差	2.8 ± 1.4	—
	中央値(範囲)	3.0(1~6)	—
治療期終了時 (visit 6)	平均値±標準偏差	4.5 ± 1.0	1.7 ± 0.9
	中央値(範囲)	4.0(3~6)	2.0(0~3)

ベースライン(visit 3) : n=10
治療期終了時(visit 6) : n=10

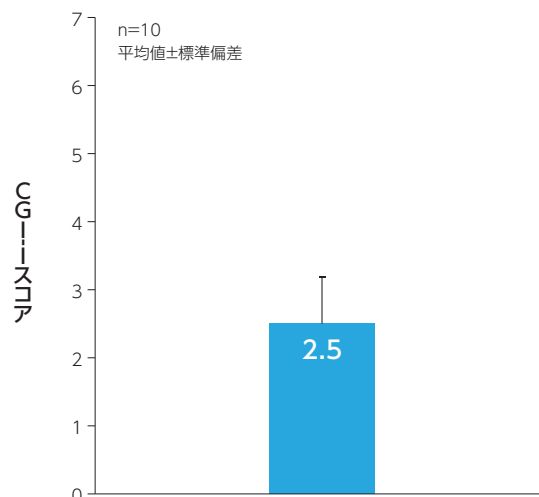


SGIスコアの詳細については33頁の【参考資料】臨床試験で用いられた評価スケールをご参照ください。

治療期終了時 (visit 6) におけるCGI-Iスコア (副次評価項目)

治療期終了時(visit 6)におけるCGI-Iスコア(平均値±標準偏差)は 2.5 ± 0.7 であり、各患者のスコアは1(著明改善)、2(中等度改善)、3(軽度改善)のいずれかでした。

治療期終了時 (visit 6) におけるCGI-Iスコア



CGI-Iスコアの詳細については33頁の【参考資料】臨床試験で用いられた評価スケールをご参照ください。

(4) 安全性

■有害事象及び副作用

有害事象の発現率は100%(12/12例)でした。主な有害事象(2例以上で発現)は、せつ、不眠症、異常感覚、白内障、下痢、発熱が各2例(16.7%)でした。

副作用は41.7%(5/12例)に認められ、異常感覚が2例(16.7%)、錯感覚、感覚障害、腹痛、上腹部痛、便秘、排便回数増加、多汗症、頻尿が各1例(8.3%)でした。

重篤な有害事象は2例で2件(COVID-19、意識変容状態)認められ、いずれも治験薬との関連性なしと判断されました。

投与中止に至った有害事象は1例で1件(嚥下障害)認められ、治験薬との関連性なしと判断されました。

本試験において、死亡は認められませんでした。

主な有害事象(2例以上で発現)

	n=12
いずれかの有害事象	12(100.0)
せつ	2(16.7)
不眠症	2(16.7)
異常感覚	2(16.7)
白内障	2(16.7)
下痢	2(16.7)
発熱	2(16.7)

発現例数(%)
MedDRA/J Ver. 24.0

副作用

	n=12
いずれかの副作用	5(41.7)
異常感覚	2(16.7)
錯感覚	1(8.3)
感覚障害	1(8.3)
腹痛	1(8.3)
上腹部痛	1(8.3)
便秘	1(8.3)
排便回数増加	1(8.3)
多汗症	1(8.3)
頻尿	1(8.3)

発現例数(%)
MedDRA/J Ver. 24.0



2. ランバート・イートン筋無力症候群(LEMS)患者を対象とした第Ⅲ相投与中止試験及び長期投与試験(LMS-002試験、海外データ)^{14,15)}

14) 承認時評価資料：第Ⅲ相投与中止試験及び長期投与試験(LMS-002試験)

15) Oh SJ et al. Muscle Nerve 2016; 53(5): 717-725.

利益相反：著者にCatalyst Pharmaceuticals社のコンサルタント及び特別顧問、Catalyst Pharmaceuticals社より研究支援及び謝礼金の支払いを受けた者、LMS-002試験(BioMarin Pharmaceutical社)の運営委員会で謝礼金を受けた者、BioMarin Pharmaceutical社のLEMSレジストリ出版諮問委員会及び科学諮問委員会、BioMarin Pharmaceutical社より研究支援を受けた者が含まれる。

本試験は承認時に評価されたため、一部国内承認用法及び用量外のデータが含まれています。

(1) 試験概要

目的 LEMS患者におけるファダプスの有効性及び安全性(長期安全性を含む)を評価する。

試験デザイン 第Ⅲ相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、投与中止試験及び非盲検長期投与試験

対象 18歳以上のLEMS患者53例(うち二重盲検移行例38例)

主な選択基準：

- ・ 18歳以上のLEMS患者
- ・ 診断基準に従ってLEMSと診断され、後天的(典型的)な近位筋力低下が記録されており、以下のいずれかが認められた患者
 - － 神経伝導所見(検討した筋肉における複合筋活動電位が最大随意収縮後に少なくとも2倍に増加)
 - － P/Q型電位依存性カルシウムチャネル抗体陽性
- ・ LEMSの対症療法の前治療がない場合、QMG総スコアが5以上の患者
- ・ スクリーニングの少なくとも3ヵ月(90日間)前までに抗がん治療を完了した患者

主な除外基準：

- ・ てんかん又は痙攣発作(熱性発作を除く)の既往を有する患者
- ・ 既知の活動性脳転移を有する患者
- ・ てんかんの閾値を低下させることが知られている薬剤が使用されている患者
- ・ コントロールされない喘息の既往を有する患者
- ・ スクリーニング前90日以内の免疫グロブリンG^{*1}の静脈内投与、血漿交換、又は免疫吸着の使用

※1：LEMSに対して本邦適応外

方法

本試験はスクリーニング期、パート1[非盲検導入期]、パート2[二重盲検投与中止期]、パート3[二重盲検投与期]、パート4[非盲検長期投与期]+LMS-002EXT試験で構成された。

● パート1[非盲検導入期] (7～91日間)

すべての患者にファダプスを投与し、7日から91日間かけて用量を調節した。各患者の用量は治験担当医師の判断で決められ、15～80mg/日(最大単回投与量20mg)を3～4回に分けて投与した。非盲検導入期前にアミファンプリジンによる治療歴がある患者では当該用量以下の用量で投与を開始することとされ、アミファンプリジンによる治療歴のない患者では15mg/日(5mgを1日3回投与)から開始して漸増し、パート2への登録前にすべての患者で30～80mg/日(最大単回投与量20mg)まで増量した。なお、パート2での割り付け直前の7日間は同じ用量及び用法で投与した。

● パート2[二重盲検投与中止期] (Day1～7)

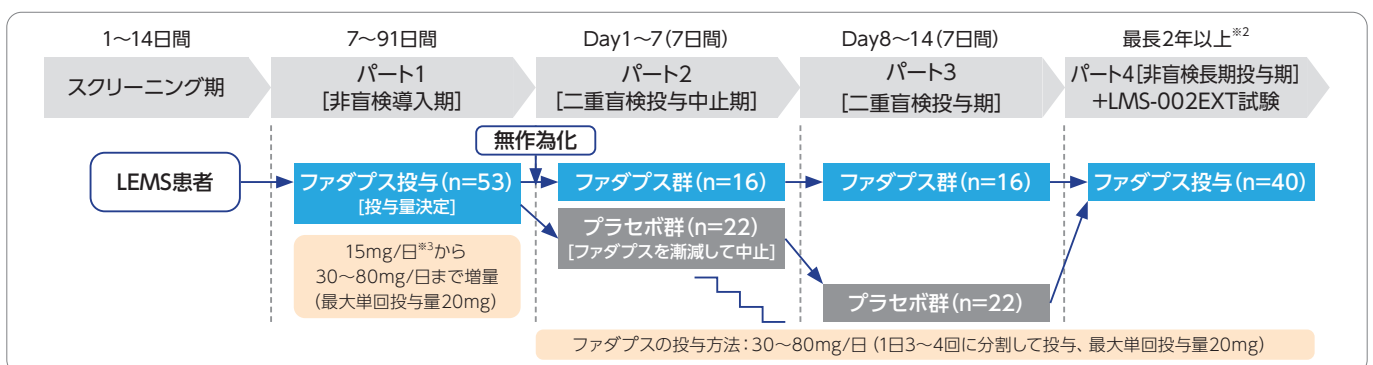
パート1終了時にファダプス群又はプラセボ群(ファダプスの投与を漸減後中止する群)に無作為に割り付けた。ファダプス群ではファダプスをパート1で決定した用量で7日間投与した。プラセボ群では、ファダプスに加えてプラセボ錠を併せて投与し、7日間かけてプラセボ錠の割合を増やし、Day7にすべての錠剤をプラセボ錠に置き換えた。

● パート3[二重盲検投与期] (Day8～14)

ファダプス群ではパート2と同じ用量でさらに7日間投与を継続した。プラセボ群ではプラセボを7日間継続投与した。

● パート4[非盲検長期投与期]+LMS-002EXT試験(最長2年以上^{*2})

治験担当医師の評価に基づいて各患者で決定した投与量(30～80mg/日)のファダプスを1日3～4回(最大単回投与量20mg)に分けて最長2年以上投与した。



※2：LMS-002試験において2年間のフォローアップが完了したLEMS患者におけるファダプスの非盲検投与継続試験(LMS-002EXT試験)を含む

※3：アミファンプリジンによる治療歴のある患者では、同量もしくはそれ以下から開始



有効性評価項目

主要評価項目：Day14(パート3の最終日)におけるQMG総スコアの二重盲検期ベースライン(パート2のDay1)からの変化量(検証的な解析結果)及びSGIスコアの二重盲検期ベースライン(パート2のDay1)からの変化量

副次評価項目：Day14(パート3の最終日)におけるCGI-Iスコア、Day14(パート3の最終日)におけるT25FW歩行スピードの二重盲検期ベースライン(パート2のDay1)からの変化量

安全性評価項目

有害事象、副作用 など

解析計画

有効性の主要な解析対象集団は、無作為割り付けされ、パート2で治験薬を少なくとも1回投与され、ベースライン評価後に少なくとも1回有効性が評価されたすべての患者とした。安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも1回投与され、投与後の安全性評価が行われたすべての患者とした。

主要評価項目であるDay14におけるQMG総スコア及びSGIスコアの二重盲検期ベースラインからの変化量については、反復測定混合効果モデル(MMRM)により解析した。投与、時間(Day8、Day14)、投与-時間交互作用及び二重盲検期のベースラインの各スコアを固定効果、患者を変数効果とした。時間効果を仮定するモデルは患者間で無作為とした。投与間の比較に対応するp値はpermutation testを用いて求めた。なお、両方の主要評価項目で優越性を示すことが試験の成功基準とされたため、多重性の調整は行われなかった。

副次評価項目であるDay14におけるCGI-Iスコアは主要評価項目に対して使用した混合効果モデルとほぼ同一のモデル(ベースライン値に対する共変量は含まない)を使って解析した。

Day14におけるT25FW歩行スピードの二重盲検期ベースラインからの変化量は主要評価項目に対して使用した混合効果モデル(共変量として二重盲検期ベースラインのT25FW歩行スピードを用いた)により解析した。

QMG：Quantitative Myasthenia Gravis(定量的重症筋無力症)

SGI：Subject Global Impression(主観的全般印象度)

CGI-I：Clinical Global Impression-Improvement(臨床全般印象度-改善度)

T25FW：Timed-25-Foot Walk(25フィート歩行)

6. 用法及び用量

通常、成人にはアミファンプリジンとして初期用量1回5mgを1日3回経口投与する。患者の状態に応じて、1回投与量として5~30mgの範囲で適宜増減し、1日3~5回経口投与するが、増量は3日以上の間隔をあけて1日用量として5mgずつ行うこと。なお、1日用量は100mgを超えないこと。

(2) 患者背景

二重盲検期(パート2及びパート3)に組み入れられた38例において、患者の年齢(平均値±標準偏差)は51.5±15.30歳、女性の割合は60.5%(23例)、非ヒスパニック又は非ラテン系の割合は89.5%(34例)でした。

自己免疫性のLEMSは84.2%(32例)、腫瘍随伴性のLEMSは15.8%(6例)であり、罹病期間の中央値(範囲)は1.90(0.1~21.5)年でした。電位依存性カルシウムチャンネル抗体陽性であったのは92.1%(35例)でした。

QMG総スコアの中央値(範囲)はスクリーニング時で10.0(2~21)、パート2 Day1で6.0(0~13)でした。

26.3%(10例)の患者(ファダプス群18.8%、プラセボ群31.8%)が、治験組み入れ直前にLEMS治療のためにアミファンプリジン(遊離塩基又はリン酸塩)が投与されていました。これらの患者において、組み入れ直前のアミファンプリジンの投与期間の中央値(範囲)は516(166~5700)日でした。

また、84.2%(32例)の患者がLEMSに対する最善と考えられる治療薬を投与されていました。治療薬の初回投与時、ピリドスチグミン臭化物が36.8%(14例)、メチルプレドニゾロンが26.3%(10例)に投与されていました。

	ファダプス群 (n=16)	プラセボ群 (n=22)	全体 (n=38)
年齢(歳)			
平均値±標準偏差	51.6±12.05	51.5±17.57	51.5±15.30
中央値(範囲)	53.0(25~67)	56.5(21~88)	54.0(21~88)
性別, n(%)			
男性	7(43.8)	8(36.4)	15(39.5)
女性	9(56.3)	14(63.6)	23(60.5)
人種, n(%)			
ヒスパニック又はラテン系	3(18.8)	0	3(7.9)
非ヒスパニック又は非ラテン系	12(75.0)	22(100)	34(89.5)
不明	1(6.3)	0	1(2.6)
身長(cm)			
平均値±標準偏差	169.77±9.885	165.96±9.907	167.57±9.947
中央値(範囲)	169.00(153.0~185.4)	164.00(153.0~187.0)	166.25(153.0~187.0)
体重(kg)			
平均値±標準偏差	82.73±18.712	71.56±18.774	76.27±19.319
中央値(範囲)	82.75(57.0~125.0)	66.45(50.0~128.8)	73.80(50.0~128.8)
既往歴 あり, n(%)	11(68.8)	18(81.8)	29(76.3)
合併症 あり, n(%)	16(100)	18(81.8)	34(89.5)
LEMSの診断, n(%)			
自己免疫性	13(81.3)	19(86.4)	32(84.2)
腫瘍随伴性	3(18.8)	3(13.6)	6(15.8)
LEMSの罹病期間(年)			
平均値±標準偏差	6.52±7.508	3.43±4.238	4.73±5.952
中央値(範囲)	2.25(0.7~21.5)	1.55(0.1~13.7)	1.90(0.1~21.5)
LEMS診断の根拠, n(%)			
VGCC抗体	15(93.8)	20(90.9)	35(92.1)
QMG総スコア(スクリーニング時)			
平均値±標準偏差	10.6±3.56	9.9±4.15	10.2±3.88
中央値(範囲)	10.0(6~17)	10.0(2~21)	10.0(2~21)
QMG総スコア(パート2 Day1)			
平均値±標準偏差	6.4±3.22	5.8±4.01	6.1±3.66
中央値(範囲)	6.0(2~13)	5.5(0~12)	6.0(0~13)
前治療薬(アミファンプリジン ^{※1})の有無(組み入れ直前), n(%)			
なし	13(81.3)	15(68.2)	28(73.7)
あり	3(18.8)	7(31.8)	10(26.3)
投与期間(日) ^{※2}			
平均値±標準偏差	2143.3±3080.16	1287.1±1525.73	1544.0±1957.36
中央値(範囲)	365(365~5700)	630(166~4457)	516(166~5700)
LEMSに対する最善と考えられる治療薬の投与(初回投与時), n(%)			
ピリドスチグミン臭化物	13(81.3)	19(86.4)	32(84.2)
メチルプレドニゾロン	5(31.3)	9(40.9)	14(36.8)
	5(31.3)	5(22.7)	10(26.3)

VGCC：電位依存性カルシウムチャンネル

※1：遊離塩基又はリン酸塩

※2：前治療薬(アミファンプリジン)ありの患者



(3) 有効性

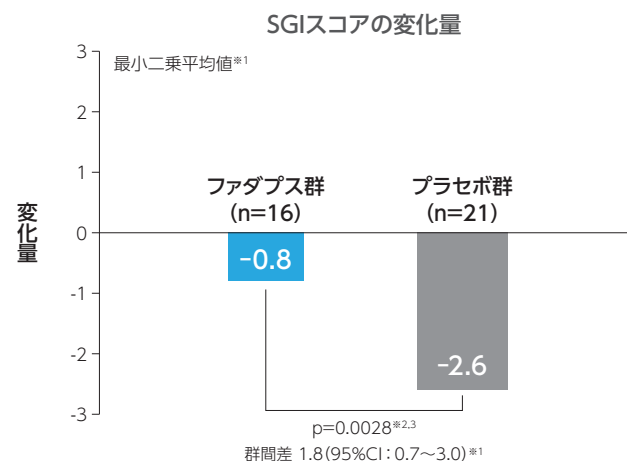
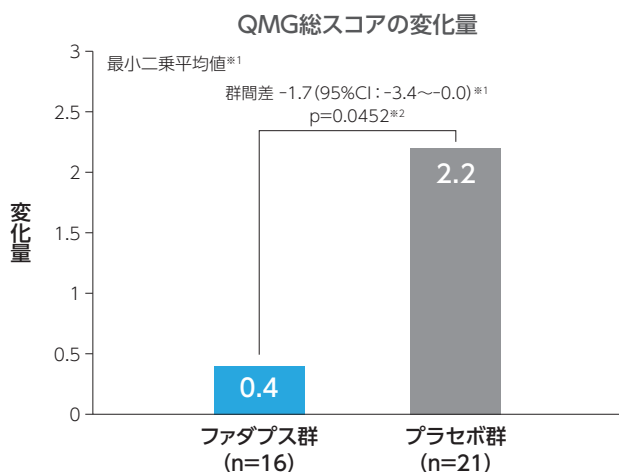
Day14におけるQMG総スコアの二重盲検期ベースラインからの変化量(検証的な解析結果)及びSGIスコアの二重盲検期ベースラインからの変化量(主要評価項目)

Day14におけるQMG総スコアの二重盲検期ベースラインからの変化量(最小二乗平均値)はファダプス群で0.4、プラセボ群で2.2でした^{*1}。両群間の差は-1.7^{*1}(95%CI: -3.4~-0.0^{*1}, p=0.0452^{*2})であり、統計学的有意差が認められました。

Day14におけるSGIスコアの二重盲検期ベースラインからの変化量(最小二乗平均値)はファダプス群で-0.8、プラセボ群で-2.6でした^{*1}。両群間の差は1.8^{*1}(95%CI: 0.7~3.0^{*1}, p=0.0028^{*2,3})であり、統計学的有意差が認められました。

評価項目	ファダプス群 n=16	プラセボ群 n=21
QMG総スコア		
ベースライン値(平均値±標準偏差)	6.4±3.22	5.6±3.99
ベースラインからの変化量(最小二乗平均値) ^{*1}	0.4	2.2
ベースラインからの変化量: プラセボとの差(95%CI) ^{*1}	-1.7(-3.4~-0.0)	
p値 ^{*2}	0.0452	
SGIスコア		
ベースライン値(平均値±標準偏差)	5.6±1.26	5.9±1.22
ベースラインからの変化量(最小二乗平均値) ^{*1}	-0.8	-2.6
ベースラインからの変化量: プラセボとの差(95%CI) ^{*1}	1.8(0.7~3.0)	
p値 ^{*2,3}	0.0028	

Day14におけるQMG総スコア及びSGIスコアの二重盲検期ベースラインからの変化量



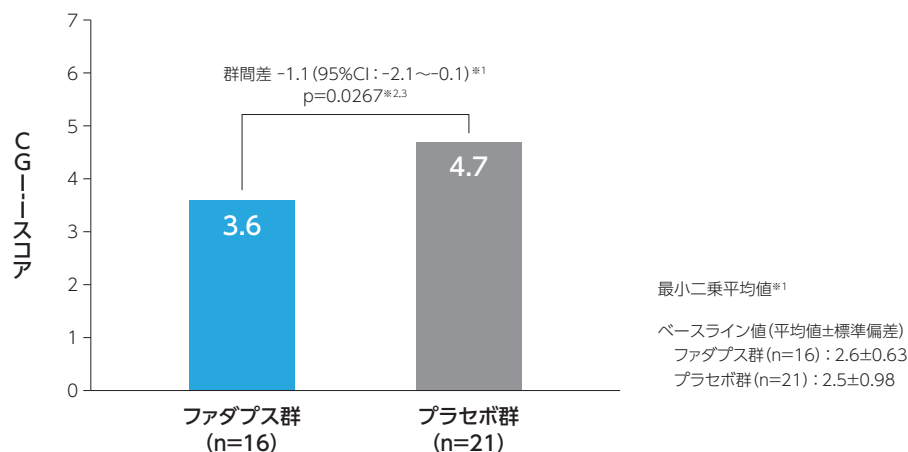
※1: 投与、時間(Day8、Day14)、投与-時間交互作用及び二重盲検期のベースラインの各スコアを固定効果、患者を変量効果とした反復測定混合効果モデル
 ※2: permutation testによる対比較により算出。なお、両方の主要評価項目で優越性を示すことが試験の成功基準とされたため、多重性の調整は行われていない
 ※3: 名目上のp値

QMGスコア及びSGIスコアの詳細については33頁の「【参考資料】臨床試験で用いられた評価スケール」をご参照ください。

Day14におけるCGI-Iスコア (副次評価項目)

Day14におけるCGI-Iスコア(最小二乗平均値)はファダプス群で3.6、プラセボ群で4.7でした^{※1}。両群間の差は-1.1^{※1}(95%CI: -2.1~-0.1^{※1}, p=0.0267^{※2,3})であり、統計学的有意差が認められました。

Day14におけるCGI-Iスコア

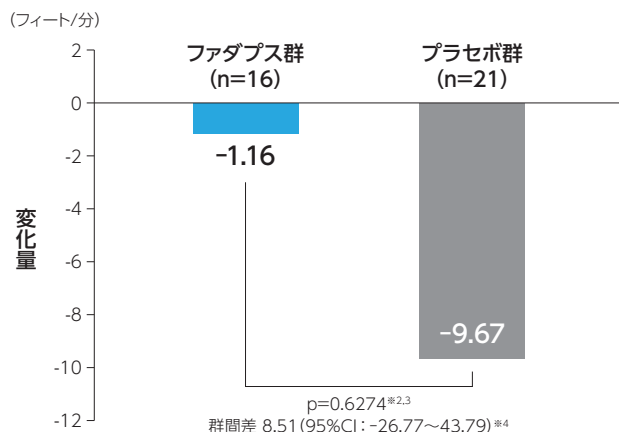


CGI-Iスコアの詳細については33頁の【参考資料】臨床試験で用いられた評価スケールをご参照ください。

Day14におけるT25FW歩行スピードの二重盲検期ベースラインからの変化量 (副次評価項目)

Day14におけるT25FW歩行スピードの二重盲検期ベースラインからの変化量(最小二乗平均値)はファダプス群で-1.16フィート/分、プラセボ群で-9.67フィート/分でした^{※4}。両群間の差は8.51^{※4}(95%CI: -26.77~43.79^{※4}, p=0.6274^{※2,3})でした。

Day14におけるT25FW歩行スピードの二重盲検期ベースラインからの変化量



T25FW

Multiple Sclerosis Functional Compositeの構成要素の一つであり、T25FW(National Multiple Sclerosis Society)に基づいて定量的な移動機能と脚機能の性能を評価する。患者は、明確に表示された25フィートのコースを可能な限り迅速かつ安全に歩行するよう指示される。少なくとも5分間の休息後、T25FWを繰り返す。患者は、杖、松葉杖、歩行器などの補助器具を使用することができる。T25FWでは、2回の歩行の平均速度(フィート/分)を測定した。

最小二乗平均値^{※4}

ベースライン値 (平均値±標準偏差)
ファダプス群 (n=16): 254±126
プラセボ群 (n=21): 255±111

※1: 投与、時間 (Day8, Day14) 及び投与-時間交互作用を固定効果、患者を変量効果とした反復測定混合効果モデル

※2: permutation testによる対比較により算出

※3: 名目上のp値

※4: 投与、時間 (Day8, Day14)、投与-時間交互作用及び二重盲検期のベースラインのT25FW歩行スピードを固定効果、患者を変量効果とした反復測定混合効果モデル



(4) 安全性

■有害事象及び副作用

パート1 [非盲検導入期]

有害事象の発現率は71.7% (38/53例) でした。主な有害事象 (発現率 \geq 5%) は口の錯感覚が21例 (39.6%)、錯感覚が18例 (34.0%)、下痢、悪心、頭痛が各5例 (9.4%)、便秘、口の感覚鈍麻、浮動性めまい、鼻咽頭炎、上気道感染、筋痙縮、四肢痛、不眠症、転倒が各3例 (5.7%) でした。

副作用の発現率は62.3% (33/53例) でした。主な副作用 (発現率 \geq 5%) は、口の錯感覚が21例 (39.6%)、錯感覚が16例 (30.2%)、悪心が5例 (9.4%)、下痢、口の感覚鈍麻、浮動性めまい、頭痛が各3例 (5.7%) でした。

重篤な有害事象が3例で3件報告され [呼吸不全、肺塞栓症、尿路結石 (腎疝痛) の悪化]、いずれも治験薬との関連性なしと判断されました。

投与中止に至った有害事象は4例で報告され (呼吸不全、腹痛、下痢、嘔吐、眼痛、眼瞼下垂、疲労、怠惰、不随意性筋収縮、錯感覚、口の錯感覚、末梢冷感、上腹部痛が各1例に1件、四肢痛が1例に2件)、このうち呼吸不全は治験薬との関連性なしと判断されました。

本試験パート1において、死亡は認められませんでした。

主な有害事象 (発現率 \geq 5%)

	n=53
いずれかの有害事象	38 (71.7)
口の錯感覚	21 (39.6)
錯感覚	18 (34.0)
下痢	5 (9.4)
悪心	5 (9.4)
頭痛	5 (9.4)
便秘	3 (5.7)
口の感覚鈍麻	3 (5.7)
浮動性めまい	3 (5.7)
鼻咽頭炎	3 (5.7)
上気道感染	3 (5.7)
筋痙縮	3 (5.7)
四肢痛	3 (5.7)
不眠症	3 (5.7)
転倒	3 (5.7)

発現例数 (%)
MedDRA/J Ver. 13.1

主な副作用 (発現率 \geq 5%)

	n=53
いずれかの副作用	33 (62.3)
口の錯感覚	21 (39.6)
錯感覚	16 (30.2)
悪心	5 (9.4)
下痢	3 (5.7)
口の感覚鈍麻	3 (5.7)
浮動性めまい	3 (5.7)
頭痛	3 (5.7)

発現例数 (%)
MedDRA/J Ver. 13.1

パート2[二重盲検投与中止期]

有害事象の発現率はファダプス群では37.5% (6/16例)、プラセボ群では13.6% (3/22例)でした。主な有害事象(ファダプス群で発現率 \geq 5%)は頭痛がファダプス群で2例(12.5%)、プラセボ群で0例(0%)、皮下組織膿瘍、上気道感染、浮動性めまい、下痢、胸痛、季節性アレルギー、口腔咽頭痛、紅斑がファダプス群で各1例(6.3%)、プラセボ群で各0例(0%)でした。副作用の発現率はファダプス群では0% (0/16例)、プラセボ群では4.5% (1/22例) (筋肉痛)でした。本試験パート2において、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡は認められませんでした。

主な有害事象(ファダプス群で発現率 \geq 5%)

	ファダプス群 (n=16)	プラセボ群 (n=22)	全体 (n=38)
いずれかの有害事象	6(37.5)	3(13.6)	9(23.7)
頭痛	2(12.5)	0	2(5.3)
皮下組織膿瘍	1(6.3)	0	1(2.6)
上気道感染	1(6.3)	0	1(2.6)
浮動性めまい	1(6.3)	0	1(2.6)
下痢	1(6.3)	0	1(2.6)
胸痛	1(6.3)	0	1(2.6)
季節性アレルギー	1(6.3)	0	1(2.6)
口腔咽頭痛	1(6.3)	0	1(2.6)
紅斑	1(6.3)	0	1(2.6)

発現例数 (%)
MedDRA/J Ver. 13.1

副作用

	ファダプス群 (n=16)	プラセボ群 (n=22)
いずれかの副作用	0	1(4.5)
筋肉痛	0	1(4.5)

発現例数 (%)
MedDRA/J Ver. 13.1

パート3[二重盲検投与期]

有害事象の発現率はファダプス群では18.8% (3/16例)、プラセボ群では27.3% (6/22例)でした。主な有害事象(ファダプス群で発現率 \geq 5%)は鼻咽頭炎、外耳炎、尿路感染がファダプス群で各1例(6.3%)、プラセボ群で各0例(0%)でした。副作用の発現率はファダプス群では0% (0/16例)、プラセボ群では9.1% (2/22例)でした。プラセボ群で認められた副作用は血中クレアチンホスホキナーゼ増加、無力症、重感が各1例(4.5%)でした。本試験パート3において、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡は認められませんでした。

主な有害事象(ファダプス群で発現率 \geq 5%)

	ファダプス群 (n=16)	プラセボ群 (n=22)	全体 (n=38)
いずれかの有害事象	3(18.8)	6(27.3)	9(23.7)
鼻咽頭炎	1(6.3)	0	1(2.6)
外耳炎	1(6.3)	0	1(2.6)
尿路感染	1(6.3)	0	1(2.6)

発現例数 (%)
MedDRA/J Ver. 13.1

副作用

	ファダプス群 (n=16)	プラセボ群 (n=22)
いずれかの副作用	0	2(9.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1(4.5)
無力症	0	1(4.5)
重感	0	1(4.5)

発現例数 (%)
MedDRA/J Ver. 13.1



パート4[非盲検長期投与期]及びLMS-002EXT試験*1

有害事象の発現率は87.5% (35/40例) でした。主な有害事象 (発現率 \geq 5%) は、背部痛が8例 (20.0%)、上気道感染が5例 (12.5%)、鼻咽頭炎、尿路感染、筋痙縮、下痢、肝酵素上昇、白内障が各4例 (10.0%)、気管支炎、副鼻腔炎、ウイルス感染、便秘、胃食道逆流性疾患、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、無力症、末梢性浮腫、高血圧、呼吸困難、転倒が各3例 (7.5%)、慢性副鼻腔炎、インフルエンザ、骨減少症、骨粗鬆症、四肢痛、上腹部痛、悪心、口の錯感覚、緑内障、眼充血、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、浮動性めまい、疼痛、発熱、発疹、リンパ節症、高コレステロール血症、甲状腺機能低下症が各2例 (5.0%) でした。副作用の発現率は27.5% (11/40例) でした。主な副作用 (発現率 \geq 5%) は、口の錯感覚、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、浮動性めまい、呼吸困難が各2例 (5.0%) でした。

重篤な有害事象は10例で23件報告され、このうち治験薬との関連性ありと判断されたものは、肝酵素上昇が1例に2件及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が1例に1件でした。

投与中止に至った有害事象は2例で報告され (アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、小細胞肺癌)、いずれも治験薬との関連性なしと判断されました。

死亡は1例 (小細胞肺癌) 報告され、本事象はファダプスとの関連性なしと判断されました。

*1: LMS-002EXT試験: LMS-002試験において2年間のフォローアップが完了したLEMS患者におけるファダプスの非盲検投与継続試験

主な有害事象 (発現率 \geq 5%)

n=40		n=40	
いずれかの有害事象	35 (87.5)	転倒	3 (7.5)
背部痛	8 (20.0)	慢性副鼻腔炎	2 (5.0)
上気道感染	5 (12.5)	インフルエンザ	2 (5.0)
鼻咽頭炎	4 (10.0)	骨減少症	2 (5.0)
尿路感染	4 (10.0)	骨粗鬆症	2 (5.0)
筋痙縮	4 (10.0)	四肢痛	2 (5.0)
下痢	4 (10.0)	上腹部痛	2 (5.0)
肝酵素上昇	4 (10.0)	悪心	2 (5.0)
白内障	4 (10.0)	口の錯感覚	2 (5.0)
気管支炎	3 (7.5)	緑内障	2 (5.0)
副鼻腔炎	3 (7.5)	眼充血	2 (5.0)
ウイルス感染	3 (7.5)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (5.0)
便秘	3 (7.5)	浮動性めまい	2 (5.0)
胃食道逆流性疾患	3 (7.5)	疼痛	2 (5.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.5)	発熱	2 (5.0)
無力症	3 (7.5)	発疹	2 (5.0)
末梢性浮腫	3 (7.5)	リンパ節症	2 (5.0)
高血圧	3 (7.5)	高コレステロール血症	2 (5.0)
呼吸困難	3 (7.5)	甲状腺機能低下症	2 (5.0)

発現例数 (%)
MedDRA/J Ver. 13.1

主な副作用 (発現率 \geq 5%)

n=40	
いずれかの副作用	11 (27.5)
口の錯感覚	2 (5.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.0)
肝酵素上昇	2 (5.0)
浮動性めまい	2 (5.0)
呼吸困難	2 (5.0)

発現例数 (%)
MedDRA/J Ver. 13.1

3. ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) 患者を対象とした 第Ⅲ相投与中止試験 (LMS-003試験、海外データ)^{16,17)}

16) 承認時評価資料：第Ⅲ相投与中止試験 (LMS-003試験)

17) Shieh P et al. J Clin Neuromuscul Dis 2019; 20(3): 111-119.

本試験は承認時に評価されたため、一部国内承認用法及び用量外のデータが含まれています。

(1) 試験概要

目的 LEMS患者におけるファダプスの有効性、安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン 第Ⅲ相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、投与中止試験

対象 本試験開始前に拡大アクセスプログラム (EAP-001試験) においてファダプスを非盲検下で投与されていた18歳以上のLEMS患者26例

主な選択基準：

- ・ 18歳以上の男性又は女性のLEMS患者
- ・ LEMS患者で、登録前に少なくとも7日間安定した用量のアミファンプリジンリン酸塩を投与された患者
- ・ 抗体検査又は筋電図検査でLEMSと診断された患者
- ・ スクリーニングの少なくとも3ヵ月 (90日間) 前までに抗がん治療を完了した患者
- ・ 末梢性作用型コリンエステラーゼ阻害薬^{*1} (例：ピリドスチグミン^{*1}) が投与されている場合、無作為割り付けの少なくとも7日前から試験終了時まで安定した用量のコリンエステラーゼ阻害薬^{*1} が投与された患者
- ・ 許容される経口免疫抑制薬 (プレドニゾン^{*1}又は他のコルチコステロイド^{*1}) の投与を受けている場合、無作為割り付けの少なくとも30日前から試験終了時まで安定した用量が投与された患者

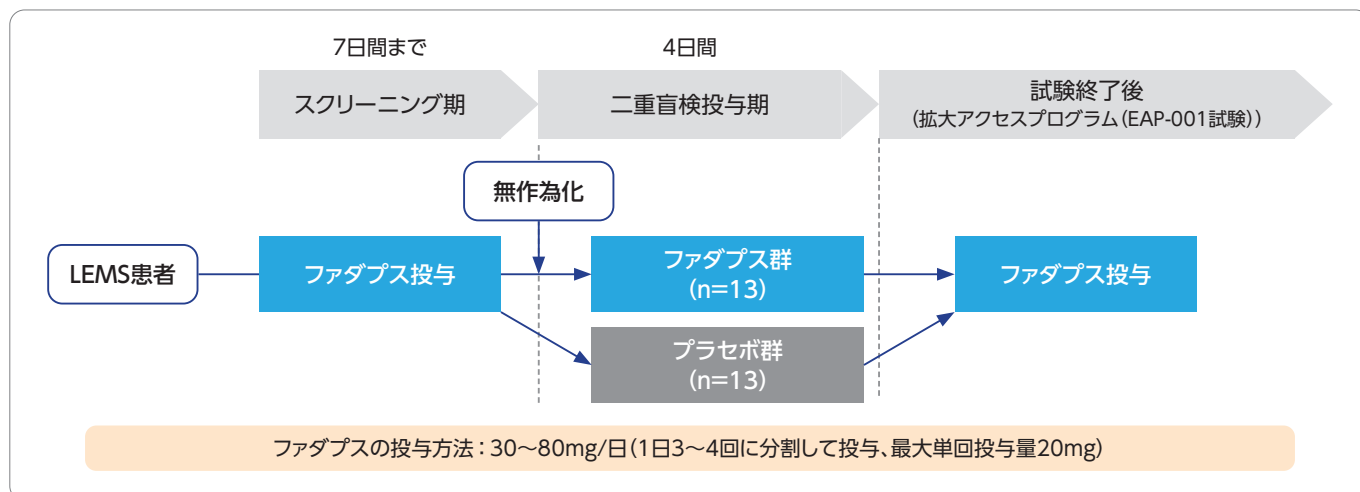
主な除外基準：

- ・ スクリーニング前12ヵ月以内に心電図検査で臨床的に意味のある補正したQT間隔 (QTc) の延長がみられた患者
- ・ 発作性疾患を有する患者
- ・ 活動性脳転移を有する患者
- ・ スクリーニング前3週間以内に免疫調節 (例：ミコフェノール酸塩^{*1}、アザチオプリン^{*1}、シクロスポリン^{*1}) の治療を中止できなかった患者
- ・ 歩くことができない患者

※1：LEMSに対して本邦適応外

方法

スクリーニング期に非盲検下で患者に至適用量のファダプスを少なくとも1週間投与した後、患者をファダプス群 (ファダプスの投与を継続する群) 又はプラセボ群に1:1の割合で無作為に割り付けし、試験薬を4日間投与した。ファダプスの投与量は30～80mg/日 (最大単回投与量20mg) とし、神経筋に対する効果及び忍容性に基づいて3～4回に分けて投与した。試験終了後は、ファダプスを非盲検下で投与する拡大アクセスプログラム (EAP-001試験) に復帰することを可とした。





有効性評価項目

主要評価項目：Day4におけるQMG総スコア及びSGIスコアのベースラインからの変化量(検証的な解析結果)

副次評価項目：Day4におけるCGI-Iスコア

探索的評価項目：Day4における3TUGの平均時間がDay0から20%以上又は30%以上増加した患者の割合、Day4における患者の最も不快と感じる症状のベースラインからの変化量、Day4におけるQMG四肢ドメインのスコアのベースラインからの変化量

安全性評価項目

有害事象、副作用 など

解析計画

有効性の主要な解析対象集団は、無作為割り付けされ、治験薬(アミファンプリジジンリン酸塩又はプラセボ)を少なくとも1回投与され、投与後に少なくとも1回有効性が評価されたすべての患者とした。

安全性解析対象集団は、無作為割り付けされ、治験薬(アミファンプリジジンリン酸塩又はプラセボ)を少なくとも1回投与されたすべての患者とした。

主要評価項目であるDay4におけるQMG総スコア及びSGIスコアのベースラインからの変化量については、QMG総スコア及びSGIスコアのベースラインからの変化量を反応としてモデル化し、投与群とベースラインのQMG総スコア及びSGIスコアを固定効果項として解析した。副次評価項目であるDay4におけるCGI-Iスコアについてはウィルコクソンの順位和検定により解析した。

探索的評価項目であるDay4における3TUGの平均時間がDay0から20%以上又は30%以上増加した患者の割合については両側フィッシャー直接確率検定、Day4における患者の最も不快と感じる症状のベースラインからの変化量及びDay4におけるQMG四肢ドメインのスコアのベースラインからの変化量についてはウィルコクソンの順位和検定により解析した。

QMG：Quantitative Myasthenia Gravis (定量的重症筋無力症)

SGI：Subject Global Impression (主観的全般印象度)

CGI-I：Clinical Global Impression-Improvement (臨床全般印象度-改善度)

3TUG：Triple Timed Up and Go

6. 用法及び用量

通常、成人にはアミファンプリジジンとして初期用量1回5mgを1日3回経口投与する。患者の状態に応じて、1回投与量として5～30mgの範囲で適宜増減し、1日3～5回経口投与するが、増量は3日以上の間隔をあけて1日用量として5mgずつ行うこと。なお、1日用量は100mgを超えないこと。

(2) 患者背景

投与期を完了した26例において、患者の年齢(平均値±標準偏差)は54.2±12.30歳、女性の割合は61.5%(16例)、非ヒスパニック又は非ラテン系の割合は80.8%(21例)でした。

本試験に組み入れられたすべての患者は、LEMS治療のためにアミファンプリジンリン酸塩が投与されていました(本試験開始前に拡大アクセスプログラム(EAP-001試験)においてファダプスを非盲検下で投与されていた患者が本試験の対象)。

各群53.8%(各群7例)では、組入れ前にLEMS治療のためにピリドスチグミン臭化物が投与され、各群の23.1%(各群3例)ではプレドニゾンが投与されていました。また、ファダプス群の7.7%(1例)では組入れ前にLEMS治療のために免疫グロブリンが静脈内投与され、プラセボ群の15.4%(2例)ではLEMSに関連する呼吸器障害で酸素療法を受けていました。

	ファダプス群 (n=13)	プラセボ群 (n=13)	全体 (n=26)
年齢(歳)			
平均値±標準偏差	54.9±11.51	53.4±13.46	54.2±12.30
中央値(範囲)	59.0(33~71)	52.0(31~75)	55.5(31~75)
性別, n(%)			
男性	6(46.2)	4(30.8)	10(38.5)
女性	7(53.8)	9(69.2)	16(61.5)
人種, n(%)			
ヒスパニック又はラテン系	4(30.8)	1(7.7)	5(19.2)
非ヒスパニック又は非ラテン系	9(69.2)	12(92.3)	21(80.8)
前治療薬(アミファンプリジンリン酸塩), n(%)	13(100.0)	13(100.0)	26(100.0)
前治療(アミファンプリジンリン酸塩以外), n(%)			
ピリドスチグミン臭化物	7(53.8)	7(53.8)	14(53.8)
プレドニゾン	3(23.1)	3(23.1)	6(23.1)
免疫グロブリン静脈内投与	1(7.7)	0	1(3.8)
酸素療法 ^{*1}	0	2(15.4)	2(7.7)

*1: LEMSに関連する呼吸器障害に対する治療



(3) 有効性

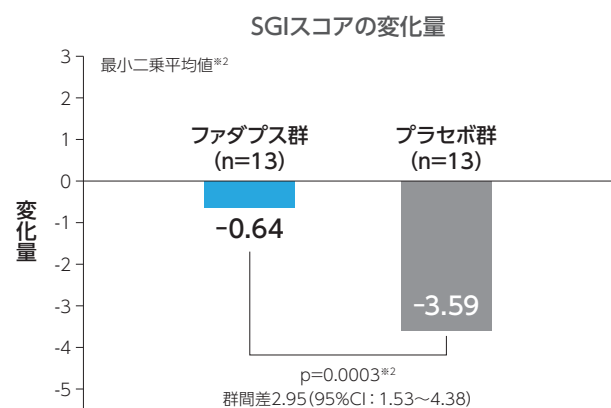
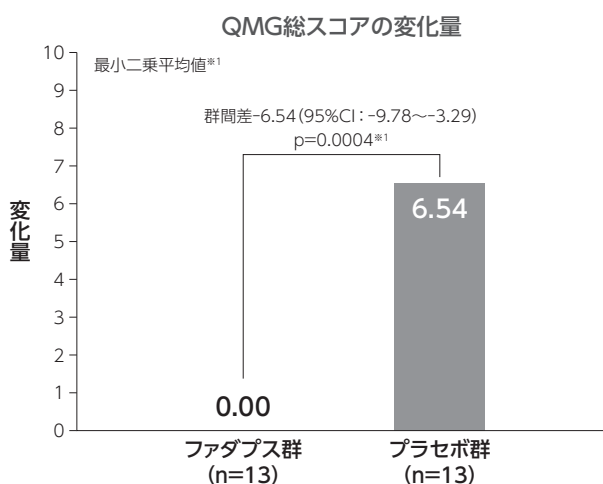
Day4におけるQMG総スコア及びSGIスコアのベースラインからの変化量 (主要評価項目、検証的な解析結果)

Day4におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値^{*1})はファダプス群で0.00、プラセボ群で6.54でした。両群間の差は-6.54(95%CI: -9.78~-3.29, p=0.0004^{*1})であり、統計学的有意差が認められました。

Day4におけるSGIスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値^{*2})は、ファダプス群で-0.64、プラセボ群で-3.59でした。両群間の差は2.95(95%CI: 1.53~4.38, p=0.0003^{*2})であり、統計学的有意差が認められました。

評価項目	ファダプス群 (n=13)	プラセボ群 (n=13)
QMG総スコア		
ベースライン値(平均値±標準偏差)	7.8±4.20	8.5±5.43
ベースラインからの変化量(最小二乗平均値 ^{*1})	0.00	6.54
ベースラインからの変化量: プラセボ群との差(95%CI)	-6.54(-9.78~-3.29)	
p値 ^{*1}	0.0004	
SGIスコア		
ベースライン値(平均値±標準偏差)	6.1±0.86	5.8±0.90
ベースラインからの変化量(最小二乗平均値 ^{*2})	-0.64	-3.59
ベースラインからの変化量: プラセボ群との差(95%CI)	2.95(1.53~4.38)	
p値 ^{*2}	0.0003	

Day4におけるQMG総スコア及びSGIスコアのベースラインからの変化量



※1: QMG総スコアのベースラインからの変化量を反応としてモデル化し、投与群とベースラインのQMG総スコアを固定効果項とした

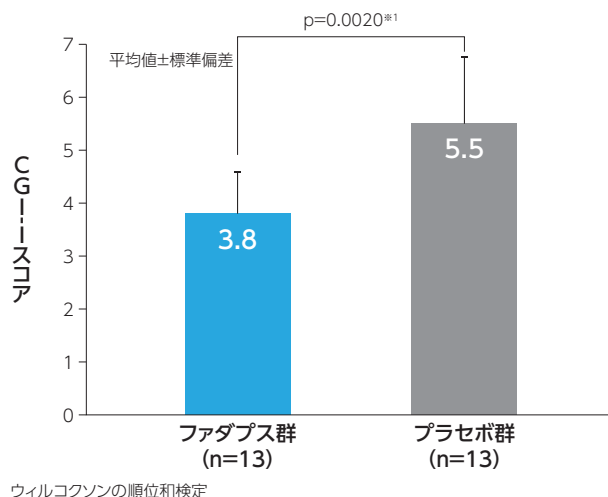
※2: SGIスコアのベースラインからの変化量を反応としてモデル化し、投与群とベースラインのSGIスコアを固定効果項とした

QMGスコア及びSGIスコアの詳細については33頁の【参考資料】臨床試験で用いられた評価スケールをご参照ください。

Day4におけるCGI-Iスコア (副次評価項目)

Day4におけるCGI-Iスコア (平均値±標準偏差)はファダプス群で3.8±0.80であり、プラセボ群 (5.5±1.27)に比べて有意に低値でした ($p=0.0020^{*1}$ 、ウィルコクソンの順位和検定)。

Day4におけるCGI-Iスコア



ウィルコクソンの順位和検定

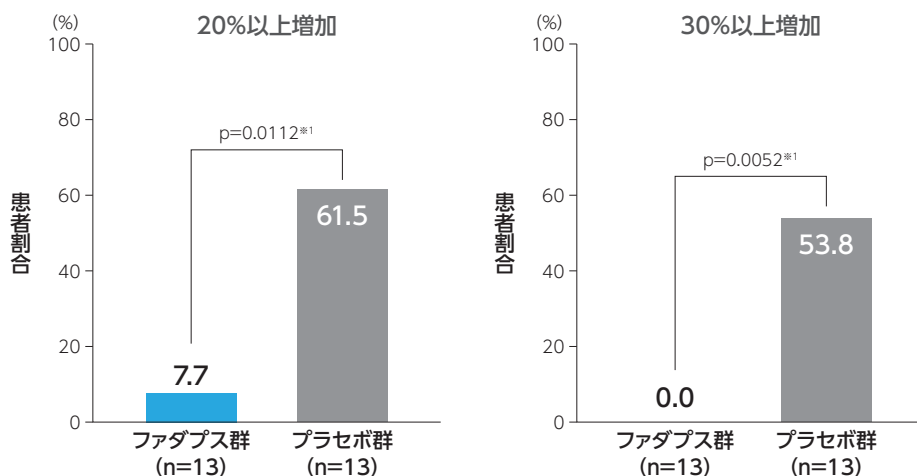
CGI-Iスコアの詳細については33頁の【参考資料】臨床試験で用いられた評価スケールをご参照ください。

Day4における3TUGの平均時間がDay0から20%以上又は30%以上増加した患者の割合 (探索的評価項目)

Day4において3TUGの平均時間がDay0から20%以上増加した患者の割合は、ファダプス群では7.7%であり、プラセボ群 (61.5%)に比べて有意に低値でした ($p=0.0112^{*1}$ 、両側フィッシャー直接確率検定)。

Day4において3TUGの平均時間がDay0から30%以上増加した患者の割合は、ファダプス群では0.0%であり、プラセボ群 (53.8%)に比べて有意に低値でした ($p=0.0052^{*1}$ 、両側フィッシャー直接確率検定)。

Day4における3TUGの平均時間がDay0から20%以上又は30%以上増加した患者の割合



3TUG

TUG評価とは、背もたれのまっすぐなアームチェア (座面高18インチ) から立ち上がり、3メートル歩き、振り返り、歩いて戻り、椅子に座ることを要求する機能的移動性試験である。これを改良したものが3TUGで、当該評価を3回繰り返すのに必要な時間を測定する。同様の歩行テストでは、測定時間が20%以上増加した場合を臨床的に有意な変化としており、この指標を評価項目におけるレスポンドの定義とした。

両側フィッシャー直接確率検定

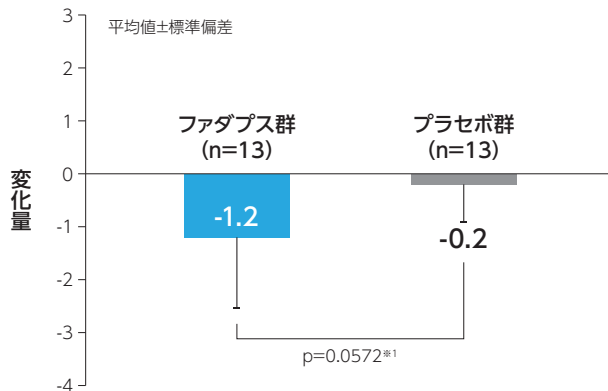
*1: 名目上のp値



Day4における患者の最も不快と感じる症状のベースラインからの変化量(探索的評価項目)

患者の最も不快と感じる症状の質問について、Day4におけるベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、ファダプス群では -1.2 ± 1.34 、プラセボ群では -0.2 ± 0.73 でした($p=0.0572^{*1}$ 、ウィルコクソンの順位和検定)。

Day4における患者の最も不快と感じる症状のベースラインからの変化量



患者の最も不快と感じる症状の質問

患者は治療に対する自身の満足度を測る尺度として、最も不快と感じるLEMS関連症状を特定した。患者に治療前又は休業中に最も不快と感じる症状とその程度を4段階で思い出させることによって評価した。盲検下で治験薬を投与した後、患者が以前に評価した症状について、24時間以内の症状を同じ4段階で評価した。

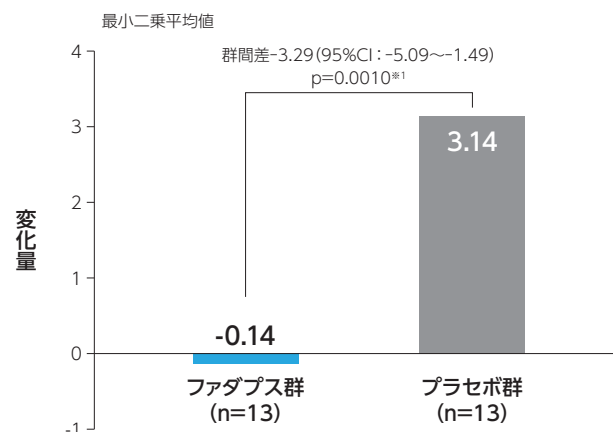
ウィルコクソンの順位和検定

ベースライン値(平均値±標準偏差)
ファダプス群(n=13): 2.8 ± 0.38
プラセボ群(n=13): 2.8 ± 0.55

Day4におけるQMG四肢ドメインのスコアのベースラインからの変化量(探索的評価項目)

Day4におけるQMG四肢ドメインのスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)はファダプス群で -0.14 、プラセボ群で 3.14 でした。両群間の差は -3.29 (95%CI: $-5.09 \sim -1.49$, $p=0.0010^{*1}$ 、ウィルコクソンの順位和検定)であり、両群間で有意な差が認められました。

Day4におけるQMG四肢ドメインのスコアのベースラインからの変化量



ウィルコクソンの順位和検定

ベースライン値(平均値±標準偏差)
ファダプス群(n=13): 3.9 ± 3.23
プラセボ群(n=13): 4.5 ± 2.90

※1: 名目上のp値

(4) 安全性

■有害事象及び副作用

有害事象の発現率はファダプス群では23.1% (3/13例)、プラセボ群では76.9% (10/13例) でした。ファダプス群で発現した有害事象は背部痛、四肢痛、頭痛が各1例 (7.7%) であり、プラセボ群における主な有害事象 (2例以上で発現) は筋力低下が5例 (38.5%)、疲労が4例 (30.8%)、口内乾燥、無力症、熱感、四肢不快感、筋痙縮、平衡障害が各2例 (15.4%) でした。

副作用について、ファダプス群では発現が認められず (0/13例)、プラセボ群での発現率は69.2% (9/13例) でした。プラセボ群の主な副作用 (2例以上で発現) は疲労、筋力低下が各4例 (30.8%)、口内乾燥、無力症、熱感、四肢不快感、筋痙縮、平衡障害が各2例 (15.4%) でした。

本試験において、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡は認められませんでした。

主な有害事象 (ファダプス群で発現、プラセボ群の2例以上で発現)

	ファダプス群 (n=13)	プラセボ群 (n=13)
いずれかの有害事象	3 (23.1)	10 (76.9)
背部痛	1 (7.7)	0
四肢痛	1 (7.7)	0
頭痛	1 (7.7)	0
筋力低下	0	5 (38.5)
疲労	0	4 (30.8)
口内乾燥	0	2 (15.4)
無力症	0	2 (15.4)
熱感	0	2 (15.4)
四肢不快感	0	2 (15.4)
筋痙縮	0	2 (15.4)
平衡障害	0	2 (15.4)

発現例数 (%)
MedDRA/J Ver.13.1

主な副作用 (プラセボ群の2例以上で発現)

	ファダプス群 (n=13)	プラセボ群 (n=13)
いずれかの副作用	0	9 (69.2)
疲労	0	4 (30.8)
筋力低下	0	4 (30.8)
口内乾燥	0	2 (15.4)
無力症	0	2 (15.4)
熱感	0	2 (15.4)
四肢不快感	0	2 (15.4)
筋痙縮	0	2 (15.4)
平衡障害	0	2 (15.4)

発現例数 (%)
MedDRA/J Ver.13.1



【参考資料】臨床試験で用いられた評価スケール

■ QMGスコア¹⁸⁾

QMGスコアは、重症筋無力症及びLEMS患者における典型的な筋肉群の機能の定量的測定に基づく標準化された臨床尺度である。

QMGスコアは、顔面筋力、飲み込み、握力、手足を伸ばした状態で維持できる時間など13項目から成る医師による評価尺度であり、各項目0～3点、合計0～39点で評価する。

重症筋無力症の患者では、3ポイント以上の低下で臨床的改善が認められると判断されているが、LEMSの患者では、重症筋無力症の患者に比べて眼瞼下垂の程度が重篤ではないことから、一般に2ポイント以上の変化が臨床的に有意な変化とされている¹⁹⁾。

■ SGIスコア²⁰⁾

SGIスコアは、治験薬の効果の全般的印象を被験者本人が評価する7段階評価尺度である。

(1：ひどい・非常に不満、2：やや不満、3：はっきりしない・どちらでもない、4：少し満足、5：ほぼ満足、6：満足、7：とても満足)

■ CGI-Iスコア^{21,22)}

CGI-Iスコアは、医師がベースラインからの症状の改善又は悪化を臨床評価するための臨床評価尺度であり、症状、行動、機能的な能力の変化に基づき7段階で評価する。

(1：著明改善、2：中等度改善、3：軽度改善、4：不変、5：軽度悪化、6：中等度悪化、7：著明悪化)

QMG：Quantitative Myasthenia Gravis (定量的重症筋無力症)

SGI：Subject Global Impression (主観的全般印象度)

CGI-I：Clinical Global Impression-Improvement (臨床全般印象度-改善度)

1. 血中濃度

■健康成人(外国人データ)²³⁾

●単回経口投与

健康成人に本剤5、10、20又は30mg(アミファンプリジンとしての投与量)を単回漸増経口投与したとき、本剤は投与後0.63～1.38時間(中央値)で C_{max} に達しました。代謝が速いヒト(RA)、及び代謝が遅いヒト(SA)ともに、血漿中アミファンプリジン濃度は投与量の増加とともに線形的に増加しました。

いずれの用量においてもSAではRAと比較して C_{max} 及び AUC_{0-inf} が有意に高く(いずれも $p < 0.0001$)、 $t_{1/2}$ が有意に延長しました(いずれも $p < 0.001$) (対応のないstudentのt検定)。

外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときのアミファンプリジンの薬物動態パラメータ

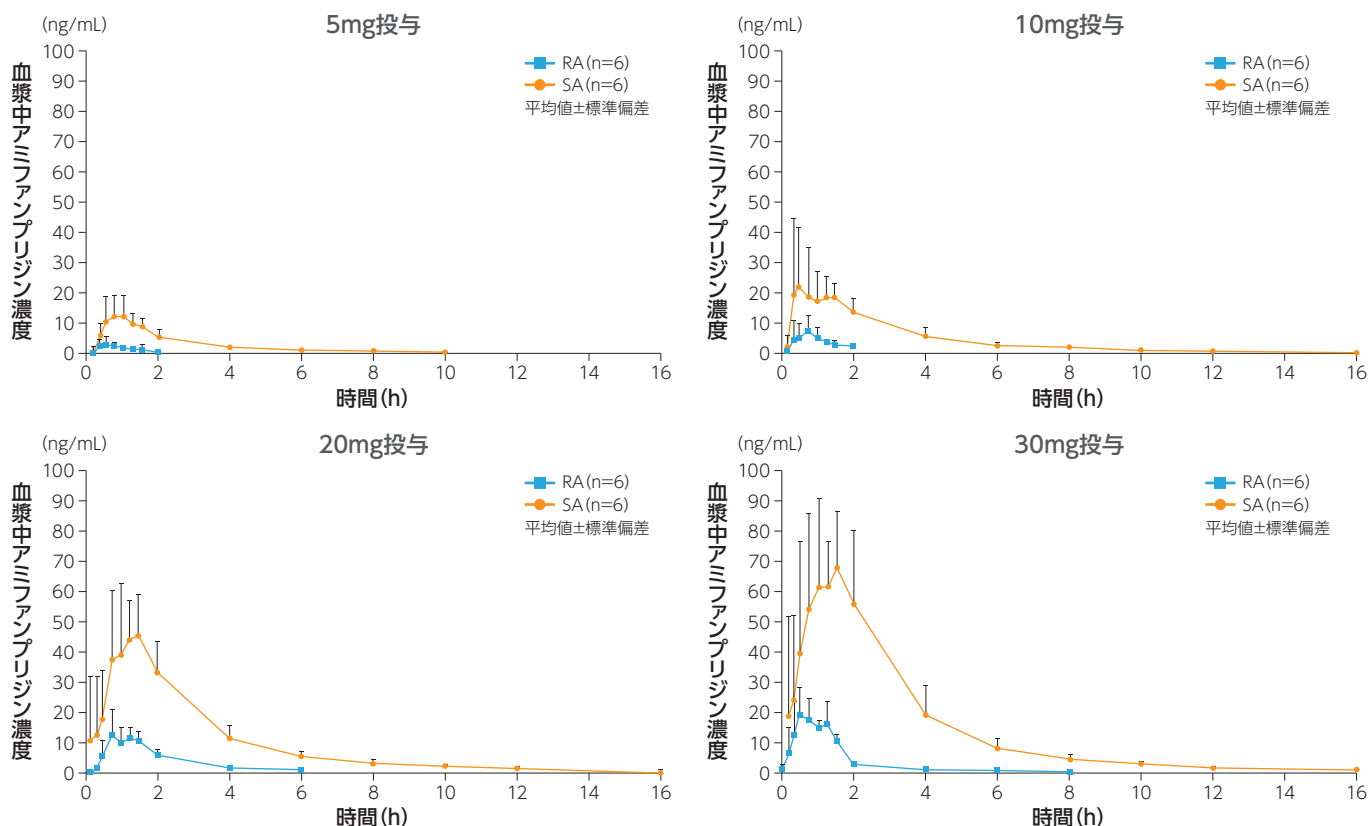
投与量 ^{※1}	NAT2遺伝子型	AUC_{0-inf}^a (ng·h/mL)	C_{max}^a (ng/mL)	t_{max}^b (h)	$t_{1/2}^c$ (h)
5mg	RA (n=6)	3.57±0.585	3.98±1.71	0.63(0.50~1.50)	0.603±0.304
	SA (n=6)	32.1±7.34	17.9±4.43	0.75(0.50~1.50)	2.22±0.855
10mg	RA (n=6)	11.1±1.90	9.91±5.28	0.75(0.33~1.50)	1.21±0.279
	SA (n=6)	68.9±12.8	34.4±21.6	1.38(0.33~1.50)	2.60±0.688
20mg	RA (n=6)	26.2±2.62	16.2±4.56	0.88(0.75~1.50)	1.23±0.309
	SA (n=6)	146±31.4	56.7±16.1	1.25(0.17~1.50)	2.93±0.588
30mg	RA (n=6)	45.2±6.44	25.5±7.17	0.75(0.33~1.50)	1.65±0.634
	SA (n=6)	234±44.7	89.6±9.05	1.25(0.75~2.00)	3.11±0.572

a: 平均値±標準偏差 b: 中央値(範囲)

AUC_{0-inf} : 時間0から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 C_{max} : 最高血漿中濃度、 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期

※1: アミファンプリジンとしての投与量

外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中アミファンプリジン濃度推移





外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときのアミファンプリジンの薬物動態パラメータ (SAとRAの比)

投与量 ^{※1}	最小二乗幾何平均値の比(95%CI) [SA/RA]		
	AUC _{0-inf}	C _{max}	t _{1/2}
5mg	8.84 (7.41~10.6) p<0.0001	4.72 (3.21~6.95) p<0.0001	3.85 (2.81~5.29) p<0.0001
10mg	6.14 (5.14~7.33) p<0.0001	3.38 (2.29~4.98) p<0.0001	2.13 (1.55~2.93) p=0.0004
20mg	5.49 (4.62~6.53) p<0.0001	3.45 (2.35~5.09) p<0.0001	2.41 (1.78~3.27) p<0.0001
30mg	5.14 (4.32~6.11) p<0.0001	3.62 (2.46~5.34) p<0.0001	1.96 (1.44~2.66) p=0.0008

対応のないstudentのt検定

AUC_{0-inf}: 時間0から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血漿中濃度、t_{1/2}: 消失半減期

※1: アミファンプリジンとしての投与量

6. 用法及び用量

通常、成人にはアミファンプリジンとして初期用量1回5mgを1日3回経口投与する。患者の状態に応じて、1回投与量として5~30mgの範囲で適宜増減し、1日3~5回経口投与するが、増量は3日以上の間隔をあけて1日用量として5mgずつ行うこと。なお、1日用量は100mgを超えないこと。

16. 薬物動態(一部抜粋)

16.4 代謝

アミファンプリジンは主にNAT2により、N-(4-aminopyridin-3-yl) acetamide (3-N-アセチル体)に代謝される。なお、NAT2には遺伝子多型(rapid acetylator (RA)、intermediate acetylator (IM) 又はslow acetylator (SA))が存在し、日本人でのSAの割合は10%程度である。[10. 参照]

●反復経口投与

健康成人に本剤20mg(アミファンプリジンとしての投与量)を4時間間隔で1日4回反復投与したところ、投与後1日以内に定常状態に達し、反復投与による蓄積はみられませんでした。

SAではRAと比較してC_{max}及びAUC_{0-4h}が有意に高値でした(p=0.0013及びp<0.0001)(対応のないstudentのt検定)。

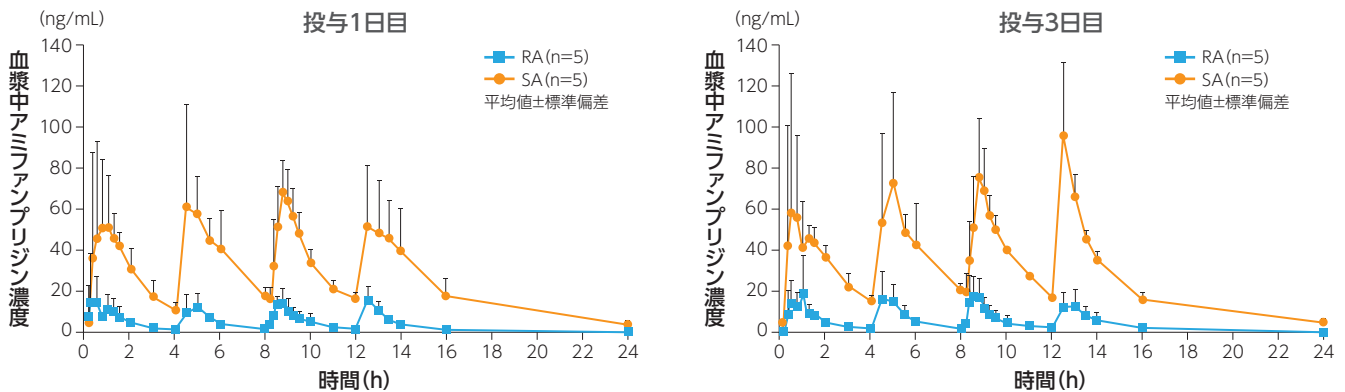
外国人健康成人に本剤20mg^{※1}を4時間間隔で1日4回反復投与^{※2}したときのアミファンプリジンの薬物動態パラメータ

NAT2遺伝子型	AUC _{0-4h} ^a (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} ^a (ng・h/mL)	C _{max} ^a (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	t _{1/2} ^a (h)
RA(n=5)	22.6±10.0	31.9±10.1	13.6±6.60	0.75(0.50~1.50)	1.95±0.723
SA(n=5)	133±21.9	190±33.4	72.5±43.9	1.25(0.50~2.00)	3.24±1.03

a: 平均値±標準偏差 b: 中央値(範囲)

AUC_{0-4h}: 投与間隔(0~4時間)の血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-inf}: 時間0から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血漿中濃度、t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期

外国人健康成人に本剤20mg^{※1}を4時間間隔で1日4回反復投与^{※2}したときの血漿中アミファンプリジン濃度推移



外国人健康成人に本剤20mg^{※1}を4時間間隔で1日4回反復投与^{※2}したときのアミファンプリジンの薬物動態パラメータ (SAとRAの比)

最小二乗幾何平均値の比(95%CI)[SA/RA]		
AUC _{0-4h}	C _{max}	t _{1/2}
5.16(3.77~7.06) p<0.0001	3.45(2.03~5.87) p=0.0013	1.26(1.00~1.59) p=0.0977

対応のないstudentのt検定

AUC_{0-4h}: 投与間隔(0~4時間)の血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血漿中濃度、t_{1/2}: 消失半減期

※1: アミファンプリジンとしての投与量

※2: 3日間反復投与後4日目1回目投与後



■LEMS患者(外国人データ)²⁴⁾

ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) 患者に本剤20mg (アミファンプリジンとしての投与量) を1日3又は4回食事とともに反復経口投与したとき、2日目では投与後0.50～1.50時間 (中央値) でC_{max}に達しました。2日目のC_{max} (平均値) は代謝が速いヒト (RA) で26.6ng/mL、代謝が中間のヒト (IM) で54.5ng/mL、代謝が遅いヒト (SA) で108ng/mLでした。2日目のAUC_{0-4h} (平均値) はRAで58.2ng・h/mL、IMで92.7ng・h/mL、SAで197ng・h/mLでした。

外国人LEMS患者に本剤20mg^{※1}を投与したときのアミファンプリジンの薬物動態パラメータ

2日目			
NAT2遺伝子型	AUC _{0-4h} ^a (ng・h/mL)	C _{max} ^a (ng/mL)	t _{max} ^b (h)
RA (n=3)	58.2±43.6	26.6±19.3	0.50 (0.50～1.50)
IM (n=7)	92.7±71.1	54.5±29.6	0.50 (0.25～4.00)
SA (n=18)	197±69.4	108±67.1	1.50 (0.25～4.00)

a: 平均値±標準偏差 b: 中央値 (範囲)

AUC_{0-4h}: 投与間隔 (0～4時間) の血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血漿中濃度、t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間

※1: アミファンプリジンとしての投与量

16. 薬物動態 (一部抜粋)

16.4 代謝

アミファンプリジンは主にNAT2により、N-(4-aminopyridin-3-yl) acetamide (3-N-アセチル体) に代謝される。なお、NAT2には遺伝子多型 (rapid acetylator (RA)、intermediate acetylator (IM) 又はslow acetylator (SA)) が存在し、日本人でのSAの割合は10%程度である。[10. 参照]

■ 食事の影響 (健康成人、外国人データ)²⁵⁾

2期クロスオーバー法により、健康成人に本剤20mg (アミファンプリジンとしての投与量) を高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、絶食下投与時と比較してC_{max}は43.7%低下し、AUC_{0-inf}は17.7%低下しました。t_{max} (中央値 (範囲)) 及びt_{1/2} (平均値±標準偏差) は絶食下投与時でそれぞれ0.500 (0.25~1.50) 及び2.50±0.730、高脂肪食摂取後投与時でそれぞれ1.00 (0.50~4.00) 及び2.28±0.704でした。

本剤20mg^{*1}を絶食下及び高脂肪食摂取後に投与したときのアミファンプリジンの薬物動態パラメータ

	AUC _{0-inf} ^a (ng·h/mL)	C _{max} ^a (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	t _{1/2} ^a (h)
絶食下投与 (n=45)	117±76.6	59.1±34.4	0.500 (0.25~1.50)	2.50±0.730
高脂肪食摂取後投与 (n=46)	109±76.4	40.6±31.3	1.00 (0.50~4.00)	2.28±0.704

a: 平均値±標準偏差 b: 中央値 (範囲)

AUC_{0-inf}: 時間0から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血漿中濃度、t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期

本剤20mg^{*1}を絶食下及び高脂肪食摂取後に投与したときの
アミファンプリジンの薬物動態パラメータ (高脂肪食摂取後投与と絶食下投与の比)

幾何平均値の比 (90%CI) [高脂肪食摂取後投与/絶食下投与]	
AUC _{0-inf}	C _{max}
82.3% (76.0%~89.2%)	56.3% (47.0%~67.5%)

AUC_{0-inf}: 時間0から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血漿中濃度

*1: アミファンプリジンとしての投与量



■腎機能障害患者(外国人データ)²⁶⁾

腎機能正常被験者、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者^{※1}に本剤10mg(アミファンプリジンとしての投与量)を単回経口投与したとき、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者におけるAUC_{0-inf}は、腎機能正常被験者と比較してSAの被験者ではそれぞれ1.3、2.1及び1.9倍、RAの被験者ではそれぞれ1.5、1.4及び3.0倍に上昇しました。C_{max}(平均値±標準偏差)は腎機能正常被験者のRA及びSAで7.65±3.233ng/mL及び38.63±9.155ng/mLであったのに対し、軽度の腎機能障害被験者では11.08±4.686ng/mL及び33.48±13.104ng/mL、中等度の腎機能障害被験者では8.33±2.739ng/mL及び52.53±5.163ng/mL、重度の腎機能障害被験者では9.48±5.299ng/mL及び44.05±12.877ng/mLでした。

なお、見かけの経口クリアランス(CL/F)(平均値±標準偏差)はRAでは腎機能正常被験者、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者において1077±290L/h、667±133L/h、865±283L/h及び586±350L/hであったのに対し、SAでは173.8±34.7L/h、137.3±48.5L/h、80.4±10.7L/h及び90.9±28.8L/hでした。

腎機能正常被験者及び腎機能障害被験者に本剤10mg^{※2}を単回経口投与したときの アミファンプリジンの薬物動態パラメータ

腎機能	NAT2 遺伝子型	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^c (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	CLr (L/h)	λz (1/h)
正常	RA(n=4)	10.73±0.204 ^a	7.65±3.233	0.500 (0.250~0.517)	1.627±0.7485	1077±290	31.57±6.68	0.59±0.237 ^a
	SA(n=4)	59.07±10.278	38.63±9.155	0.50 (0.23~0.50)	2.711±1.2601	173.8±34.7	31.02±11.27	0.29±0.096
軽度	RA(n=4)	16.05±3.461 ^a	11.08±4.686	0.500 (0.500~2.000)	1.863±0.2509	667±133	18.74±5.61	0.38±0.067 ^a
	SA(n=4)	81.29±33.371	33.48±13.104	1.00 (0.50~1.02)	2.945±0.3239	137.3±48.5	13.77±2.76	0.24±0.028
中等度	RA(n=4)	14.34±6.801 ^a	8.33±2.739	0.500 (0.500~0.533)	1.717±0.6281	865±283	9.58±5.09	0.46±0.196 ^a
	SA(n=4)	126.06±17.510	52.53±5.163	0.50 (0.48~0.50)	3.885±0.3163	80.4±10.7	10.43±5.93	0.18±0.015
重度	RA(n=4)	11.9, 53.6 ^b	9.48±5.299	0.500 (0.250~1.000)	1.637±1.1688 ^a	586±350 ^a	8.41±0.68	0.24, 0.95 ^b
	SA(n=4)	118.60±37.119	44.05±12.877	0.63 (0.50~0.75)	3.174±1.0745	90.9±28.8	5.14±0.94	0.24±0.087

平均値±標準偏差

a: n=3 b: n=2、個別値 c: 中央値(範囲)

AUC_{0-inf}: 時間0から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血漿中濃度、t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期、CL/F: 見かけの経口クリアランス、CLr: 腎クリアランス、λz: 終末相の見かけの消失速度定数

※1: 腎機能正常: CLr 80mL/分超、軽度腎機能障害: CLr 50~80mL/分、中等度腎機能障害: CLr 30~50mL/分、重度腎機能障害: CLr 30mL/分未満

※2: アミファンプリジンとしての投与量

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

9.2 腎機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇することがある。[16.6.1 参照]

■肝機能障害患者(外国人データ)²⁷⁾

中等度肝機能障害被験者(Child-Pugh分類B)に本剤10mgを単回経口投与したとき、肝機能正常被験者と比較して、IMの中等度肝機能障害被験者では、 C_{max} は1.4倍、 AUC_{0-inf} は1.7倍に上昇しました。 $t_{1/2}$ (平均値±標準偏差)はIMの肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害被験者においてそれぞれ 1.97 ± 0.53 及び 1.78 ± 0.85 、SAの肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害被験者においてそれぞれ 2.78 ± 1.12 及び 3.05 ± 0.87 でした。

肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害被験者に本剤10mg^{**1}を単回経口投与したときの アミファンプリジンの薬物動態パラメータ

NAT2 遺伝子型	肝機能	AUC_{0-inf} (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
IM	正常(n=4)	33.63 ± 24.20	19.72 ± 9.34	1.97 ± 0.53
	中等度(n=3)	51.46 ± 29.59	29.92 ± 18.94	1.78 ± 0.85
SA	正常(n=5)	61.66 ± 21.20	33.43 ± 12.11	2.78 ± 1.12
	中等度(n=4)	67.85 ± 28.68^a	37.96 ± 18.43	3.05 ± 0.87^a

平均値±標準偏差

a: n=3

AUC_{0-inf} : 時間0から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 C_{max} : 最高血漿中濃度、 $t_{1/2}$: 消失半減期

**1: アミファンプリジンとしての投与量

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

9.3 肝機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇することがある。[16.6.2 参照]



2. 分布

■血漿タンパク結合率 (*in vitro*)²⁸⁾

[¹⁴C]アミファンプリジン濃度0.3、1、3及び10 μ mol/Lにおいて、ヒト血漿タンパク結合率(平均値 \pm 標準偏差)は、それぞれ11.5 \pm 1.6%、11.4 \pm 0.2%、8.76 \pm 0.99%及び12.0 \pm 2.1%でした。

■組織移行性(ラット)²⁹⁾

ラットに[¹⁴C]アミファンプリジンリン酸塩25mg/kg(アミファンプリジン遊離塩基として13.2mg/kg)を単回経口投与したとき、投与後168時間までの各組織における放射能濃度は以下のとおりでした。

ラットに[¹⁴C]アミファンプリジンリン酸塩25mg/kgを単回経口投与したときの各組織における放射能濃度

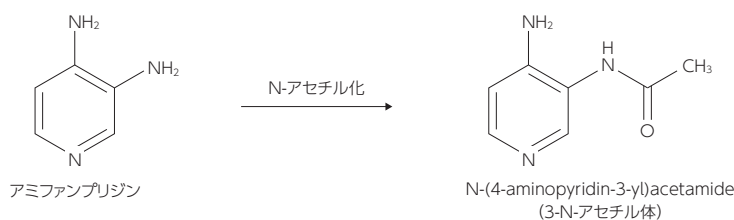
組織/器官 ^a	放射能濃度(μ g equivalent/g)						
	0.25時間	2時間	4時間	8時間	24時間	72時間	168時間
雄							
血液	0.444	1.11	0.473	0.143	BLQ	BLQ	BLQ
脳	BLQ	0.191	0.259	0.087	BLQ	BLQ	BLQ
脊髄	0.075	0.128	0.159	0.070	BLQ	BLQ	BLQ
眼球(水晶体)	0.056	0.250	0.365	0.254	BLQ	BLQ	BLQ
腎臓(皮質)	2.82	4.07	3.42	0.531	0.082	BLQ	BLQ
肝臓	4.86	5.39	1.79	0.577	0.082	0.056	BLQ
肺	0.624	1.59	0.233	0.121	BLQ	BLQ	BLQ
心臓	0.791	2.09	0.669	0.216	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	0.970	2.72	1.06	0.294	0.101	BLQ	BLQ
副腎	0.734	3.51	3.93	1.63	0.116	BLQ	BLQ
膵臓	0.747	3.77	1.48	0.460	0.075	BLQ	BLQ
下垂体	0.588	5.29	3.16	1.03	BLQ	BLQ	BLQ
甲状腺	1.16	5.58	2.19	1.09	0.146	BLQ	BLQ
精巣	0.134	1.16	1.14	0.737	0.084	BLQ	BLQ
食道	0.707	1.77	0.610	0.406	0.230	BLQ	BLQ
胃	4.93	4.11	4.04	1.95	0.099	BLQ	BLQ
小腸	4.38	5.45	6.19	0.400	0.160	0.079	BLQ
大腸	0.477	2.18	1.94	2.34	BLQ	BLQ	BLQ
膀胱	0.544	NS	3.09	0.385	BLQ	BLQ	BLQ
雌							
血液	0.819	2.35	1.05	0.156	BLQ	BLQ	BLQ
脳	BLQ	0.227	0.169	0.093	BLQ	BLQ	BLQ
脊髄	0.057	0.197	0.138	0.058	BLQ	BLQ	BLQ
眼球(水晶体)	BLQ	0.452	0.280	0.186	BLQ	BLQ	BLQ
腎臓(皮質)	6.10	13.7	14.1	0.927	0.103	BLQ	BLQ
肝臓	7.02	7.20	3.82	0.552	0.078	BLQ	BLQ
肺	0.486	1.72	0.497	0.064	BLQ	BLQ	BLQ
心臓	1.42	3.87	1.42	0.184	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	1.82	5.42	2.27	0.283	BLQ	BLQ	BLQ
副腎	1.70	7.51	4.16	2.33	0.195	BLQ	BLQ
膵臓	1.19	5.49	3.20	0.420	0.093	BLQ	BLQ
下垂体	1.15	8.33	3.14	0.536	BLQ	BLQ	BLQ
甲状腺	1.24	6.01	2.88	3.66	0.223	0.419	0.444
卵巣	0.884	3.48	1.60	0.219	0.103	BLQ	BLQ
食道	2.18	5.79	6.79	NS	0.056	0.130	0.053
胃	19.2	6.34	7.06	1.94	BLQ	BLQ	BLQ
小腸	10.1	4.52	2.94	0.484	0.165	BLQ	BLQ
大腸	0.464	6.01	4.62	0.158	0.140	BLQ	BLQ
膀胱	0.480	2.67	2.54	0.213	0.066	BLQ	BLQ

a: 主な組織/器官のみ集計した
BLQ: 定量限界以下、NS: 組織摘出せず

3. 代謝

■代謝

アミファンプリジンは主にNAT2により、N-(4-aminopyridin-3-yl)acetamide (3-N-アセチル体)に代謝されます³⁰⁾。なお、NAT2には遺伝子多型 (rapid acetylator (RA)、intermediate acetylator (IM) 又はslow acetylator (SA)) が存在し、日本人でのSAの割合は10%程度とされています³¹⁾。



NAT : N-アセチル化転移酵素

■代謝に関与する酵素 (*in vitro*)³⁰⁾

[¹⁴C]アミファンプリジンの代謝に対するCYPの寄与について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討したところ、検出可能な代謝物は認められませんでした。

[¹⁴C]アミファンプリジンの代謝に対するFMO1、FMO3及びFMO5の寄与について、個々の組換えヒト酵素を発現して検討したところ、これらの酵素は[¹⁴C]アミファンプリジンの代謝に寄与しないことが示されました。

ヒト肝S9画分とアセチル補酵素Aを補因子として用いた検討により、[¹⁴C]アミファンプリジンの単一の代謝物が認められ、代謝物はN-(4-aminopyridin-3-yl)acetamide (3-N-アセチル体)として同定されました。

[¹⁴C]アミファンプリジンの代謝に対する各N-アセチル転移酵素 (NAT1、NAT2) の寄与について、個々の組換えヒト酵素を発現して検討しました。[¹⁴C]アミファンプリジンリン酸塩50 μ Mと60分間インキュベートしたときの3サンプルにおける3-N-アセチル体の総放射能に対する割合は、NAT1ではそれぞれ13.2%、12.1%及び14.2%、NAT2ではそれぞれ98.3%、98.9%及び99.1%でした。

CYP : チトクロームP450、FMO : フラビン含有モノオキシゲナーゼ

■CYP誘導作用及び阻害作用

(1) ヒト肝細胞でのCYP誘導作用 (*in vitro*)³²⁾

アミファンプリジンリン酸塩30 μ mol/Lを3例の異なるドナー由来のヒト肝細胞の培養液中で72時間インキュベートしたときの酵素活性^{※1)}は、CYP1A2で1.7%、1.6%及び1.8%、CYP2B6で0.9%、0.9%及び1.1%、CYP3A4で1.0%、1.1%及び1.1%であり、mRNA発現量^{※1)}はCYP1A2で1.03%、0.616%及び0.958%、CYP2B6で1.03%、1.06%及び1.10%、CYP3A4で0.871%、0.631%及び0.834%、UGT1A1で1.13%、0.736%及び1.28%でした。

※1 陽性対照を100%として、陽性対照に対する誘導レベルをパーセントで示した

(2) ヒト肝ミクロソームでのCYP阻害作用 (*in vitro*)³³⁾

アミファンプリジンリン酸塩 (0.1、0.3、1、3、10及び30 μ mol/L) 存在下及び非存在下で、CYP特異的のプローブ基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4に対するアミファンプリジンのIC₅₀値は、NADPHの存在有無によらず、いずれも30 μ mol/L超でした。

NADPH : β -ニコチンアミダアデニンジヌクレオチド2'-リン酸

16. 薬物動態 (一部抜粋)

16.4 代謝

アミファンプリジンは主にNAT2により、N-(4-aminopyridin-3-yl)acetamide (3-N-アセチル体)に代謝される。なお、NAT2には遺伝子多型 (rapid acetylator (RA)、intermediate acetylator (IM) 又はslow acetylator (SA)) が存在し、日本人でのSAの割合は10%程度である。[10. 参照]



4. 排泄(外国人データ)²⁵⁾

2期クロスオーバー法により、健康成人に本剤20mg(アミファンプリジンとしての投与量)を絶食下及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、投与後24時間以内に投与量の平均19%が未変化体のアミファンプリジンとして、74.0~81.7%がN-(4-aminopyridin-3-yl)acetamide(3-N-アセチル体)として尿中に排泄されました。

これらの結果から、本剤は投与後24時間以内に、投与量の93.2%~100%が未変化体又は代謝物として尿中に排泄されることが示されました。

5. トランスポーターへの影響(*in vitro*)³⁴⁾

アミファンプリジンリン酸塩(30 μ mol/L)のヒト取り込みトランスポーターであるOCT1、OCT2、OAT1、OAT3、OATP1B1及びOATP1B3に対する阻害率^{※1、※2}はそれぞれ14.1%、-1.84%、-2.67%、4.24%、8.87%及び16.8%であり、ヒトの排出トランスポーターであるBSEP及びBCRPに対する阻害率^{※1、※3}は8.08%及び2.20%でした。

N-(4-aminopyridin-3-yl)acetamide(3-N-アセチル体)(40 μ mol/L)のOCT1、OCT2、OAT1、OAT3、OATP1B1及びOATP1B3に対する阻害率^{※1、※2}はそれぞれ15.2%、-14.1%、3.96%、11.4%、14.2%及び-13.2%、BSEP及びBCRPに対する阻害率^{※1、※3}は-9.58%及び-1.32%、P-gpに対する阻害率^{※1、※4}は6.89%でした。

※1 溶媒対照(0.5%ジメチルスルホキシド)における基質輸送との比較(n=3での平均値)

※2 輸送体の取り込み試験系にはMDCK-II細胞の単層を用いた

※3 BSEPの試験系にはSf9膜小胞、BCRPの試験系にはCaco-2細胞の単層を用いた

※4 P-gp輸送の試験系にはMDCK-MDR1細胞の単層を用いた

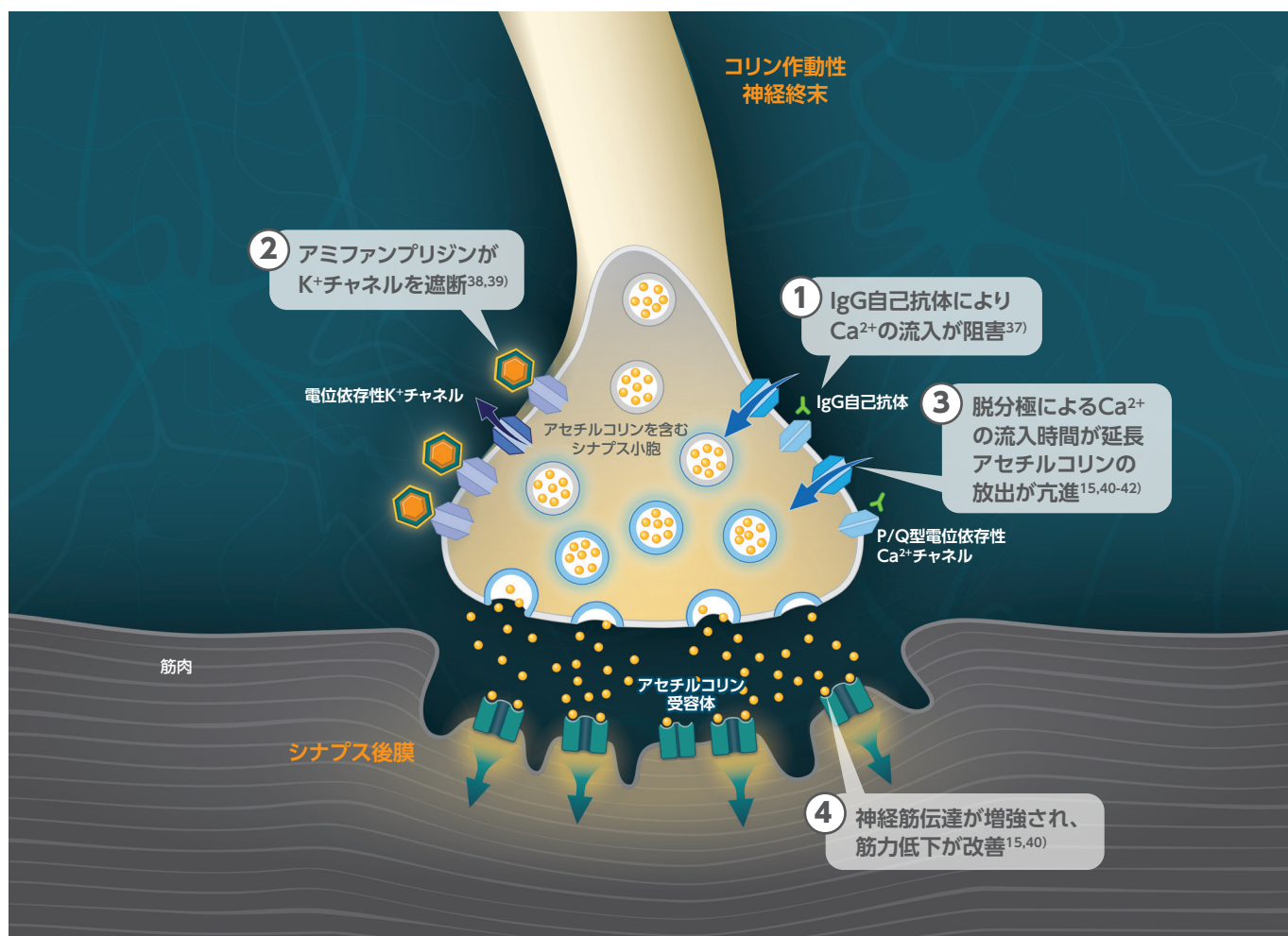
OCT:有機カチオントランスポーター、OAT:有機アニオントランスポーター、OATP:有機アニオン輸送ポリペプチド、BSEP:胆汁酸塩排出ポンプ、BCRP:乳がん耐性タンパク、P-gp:P-糖タンパク質

1. 作用機序

ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) は、神経筋接合部のシナプス前膜にあるP/Q型電位依存性カルシウムイオン (Ca^{2+}) チャンネル (VGCC) に対する免疫グロブリンG (IgG) 自己抗体が産生される自己免疫疾患であり、この自己抗体により Ca^{2+} の神経への流入が阻害され、コリン作動性神経終末からシナプスへのアセチルコリンの放出が減少することで、神経筋伝達障害が考えられています。

アミファンプリジンは電位依存性カリウムイオン (K^+) チャンネルを遮断することで、神経筋接合部におけるシナプス前終末の脱分極時間を延長し、シナプス間隙へのアセチルコリン放出の亢進を介して神経筋伝達を増強することにより、LEMS患者における筋力低下を改善すると考えられています^{35,36)}。

アミファンプリジンの作用機序





2. In vitro試験

■ヒトKv1.7チャンネルに対するアミファンプリジンリン酸塩の阻害作用³⁸⁾

ヒトKv1.7チャンネルを一過性に発現させたチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞において、アミファンプリジンリン酸塩のヒトKv1.7チャンネル電流を50%阻害する濃度(IC₅₀値)は338.4 μ mol/Lであり、主代謝物である3-N-アセチル体のIC₅₀値は3000 μ mol/L超でした。

ヒトKv1.7チャンネルに対するアミファンプリジンリン酸塩及び3-N-アセチル体の阻害作用

被験物質	濃度(μ mol/L)	阻害率(%) 平均値 \pm 標準偏差	IC ₅₀ (μ mol/L)
アミファンプリジンリン酸塩 (各n=2)	1	0.5 \pm 0.2	338.4
	10	3.7 \pm 1.1	
	30	10.6 \pm 1.3	
	100	23.9 \pm 0.6	
	300	50.2 \pm 4.2	
	1000	74.2 \pm 0.1	
	3000	81.0 \pm 0.1	
3-N-アセチル体 (各n=2)	100	1.0 \pm 0.1	>3000
	1000	2.8 \pm 0.8	
	3000	8.4 \pm 1.8	

方法 ヒトKv1.7チャンネルを一過性に発現させたCHO細胞において、アミファンプリジンリン酸塩を1、10、30、100、300、1000及び3000 μ mol/L、3-N-アセチル体を100、1000及び3000 μ mol/L添加したときの、ヒトKv1.7チャンネル電流を測定した。

■各種ヒトK⁺チャンネルに対するアミファンプリジニン酸塩の阻害作用³⁹⁾

各種ヒトK⁺チャンネルを発現させたヒト胎児腎臓(HEK)293細胞又はチャイニーズハムスター卵巣(CHO)において、ヒトKv1.1、Kv1.2、Kv1.3、Kv1.4及びKv1.5チャンネル電流に対するアミファンプリジニン酸塩のIC₅₀値は、それぞれ767.5、1278.8、524.8、1860.3及び490.8μmol/Lでした。3-N-アセチル体のIC₅₀値は、いずれのヒトK⁺チャンネル電流に対しても3000μmol/L超でした。

各種ヒトK⁺チャンネルに対するアミファンプリジニン酸塩及び3-N-アセチル体の阻害作用

K ⁺ チャンネル	被験物質	濃度(μmol/L)	阻害率(%) 平均値±標準偏差	IC ₅₀ (μmol/L)
ヒトKv1.1チャンネル	アミファンプリジニン酸塩 (各n=2)	1	1.4±5.0	767.5
		10	4.6±1.6	
		30	8.9±4.9	
		100	22.1±3.2	
		300	37.6±1.4	
		1000	53.6±1.8	
	3-N-アセチル体 (各n=2)	100	1.6±0.8	>3000
		1000	0.5±2.0	
		3000	4.0±3.6	
ヒトKv1.2チャンネル	アミファンプリジニン酸塩 (各n=2)	1	0.8±1.1	1278.8
		10	-0.1±1.5	
		30	-3.4±5.1	
		100	6.4±7.4	
		300	24.3±1.8	
		1000	43.3±0.7	
	3-N-アセチル体 (各n=2)	100	68.6±4.8	>3000
		1000	-2.2±2.7	
		3000	5.0±5.7	
ヒトKv1.3チャンネル	アミファンプリジニン酸塩 (各n=2)	1	0.1±1.6	524.8
		10	7.4±3.2	
		30	3.8±1.7	
		100	19.0±0.5	
		300	43.2±6.9	
		1000	61.2±10.0	
	3-N-アセチル体 (各n=2)	3000	79.7±1.5	>3000
		100	-2.0±1.8	
		1000	-0.1±3.2	
ヒトKv1.4チャンネル	アミファンプリジニン酸塩 (各n=2)	3000	19.5±3.9	1860.3
		1	-1.8±2.0	
		10	3.8±0.6	
		30	-0.5±4.6	
		100	0.0±1.8	
		300	12.1±2.6	
	3-N-アセチル体 (各n=2)	1000	24.4±4.7	>3000
		3000	69.2±1.4	
		100	7.1±4.8	
ヒトKv1.5チャンネル	アミファンプリジニン酸塩 (各n=2)	1000	13.6±0.3	490.8
		1	0.8±2.7	
		10	6.2±2.0	
		30	8.7±5.2	
		100	30.4±3.5	
		300	39.3±2.7	
	3-N-アセチル体 (各n=2)	1000	59.8±8.6	>3000
		3000	77.8±2.2	
		100	-0.3±0.2	
		1000	4.5±4.3	>3000
		3000	2.7±4.7	
		3000	2.7±4.7	

方法 ヒトKv1.1、Kv1.2及びKv1.4チャンネルを発現させたHEK293細胞と、ヒト1.3及びKv1.5チャンネルを発現させたCHO細胞に、アミファンプリジニン酸塩を1、10、30、100、300、1000及び3000μmol/L、3-N-アセチル体を100、1000及び3000μmol/L添加したときの、各種ヒトK⁺チャンネル電流を測定した。



3. 臨床薬理試験

■QT間隔に及ぼす影響(海外データ)⁴³⁾

代謝の遅い(SA)健康被験者に本剤30mg(52例)、本剤60mg(50例)、プラセボ(51例)及びモキシフロキサシン400mg(陽性対照)(51例)を単回経口投与したときのQTcFのベースラインからの変化量は、本剤30mgで-0.8ms、本剤60mgで0.6ms、プラセボで-2.1ms、モキシフロキサシン400mgで3.7msでした。

方法 4群クロスオーバー試験

代謝の遅い(SA)健康被験者を対象に、ファダプス30mg(52例)、ファダプス60mg(50例)、プラセボ(51例)及びモキシフロキサシン400mg(陽性対照)(51例)のいずれかを4日間隔で投与し(Day1に最初の治験薬を投与し、Day5、9、13に残りの治験薬を投与)、心電図検査を行った。

6. 用法及び用量

通常、成人にはアミファンプリジンとして初期用量1回5mgを1日3回経口投与する。患者の状態に応じて、1回投与量として5~30mgの範囲で適宜増減し、1日3~5回経口投与するが、増量は3日以上の間隔をあけて1日用量として5mgずつ行うこと。なお、1日用量は100mgを超えないこと。

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験⁴⁴⁻⁴⁹⁾

試験項目	動物種／細胞種	投与量 投与経路	結果
心血管系	hERG K ⁺ 電流	CHO-K1細胞 0.3、3及び30μmol/L	0.3、3及び30μmol/LでのhERG K ⁺ 電流に対する平均阻害率は、それぞれ0%、3%及び4%であった。
	hERG K ⁺ 電流	CHO-K1細胞 3-N-アセチル体 0.01~100μmol/L	IC ₅₀ 値=39μmol/L
	活動電位持続時間	ウサギプルキンエ線維 0.1、1、10、30、100μmol/L	1Hzと0.2Hzの刺激後、30及び100μmol/Lの濃度で50%及び90%再分極時の活動電位持続時間 (APD ₅₀ 及びAPD ₉₀)が延長し、0.2Hz刺激時にAPD ₉₀ がそれぞれ18%及び40%延長した。
	血行動態及び心電図パラメータ (テレメトリー法)	イヌ 0.05、0.15、0.50mg/kg (アミファンプリジン遊離塩基として0.03、0.08、0.26mg/kg) 経口投与	0.50mg/kgでPR間隔が8%短縮した。 0.15又は0.50mg/kgで共変量で補正した総平均動脈圧が7%上昇した。
中枢神経系	神経行動学的パラメータ (Irwin変法)	ラット 0.3、5、10、20、40mg/kg 単回経口投与	20及び40mg/kgで投与後1時間での自発運動が消失した動物数の増加、40mg/kgで投与後2時間での指アプローチに対する反応の増加、10mg/kgで投与後30分での立ち上がり回数の減少がみられた。
呼吸系	一回換気量、呼吸数、分時換気量 (プレチスモグラフィ)	ラット 0.1、3、10mg/kg (アミファンプリジン遊離塩基として0.058、1.58、5.27mg/kg) 単回経口投与	一回換気量、呼吸数及び分時換気量に、本薬に関連した変化はみられなかった。



毒性試験

■ 単回投与毒性試験⁵⁰⁻⁵⁵⁾

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	致死量 (mg/kg)	結果
マウス (雌雄各5例/群)	経口	アミファンプリジン遊離塩基として0、1.3、5.3、13.2 (アミファンプリジンリン酸塩として0、2.5、10、25)	52.6 ^{※1)}	死亡、毒性変化、体重及び体重増加量の対照群との差、剖検での肉眼的異常は認められなかった。
マウス (雌雄各5例/群)	静脈内	アミファンプリジン遊離塩基として0、1.3、5.3、13.2 (アミファンプリジンリン酸塩として0、2.5、10、25)	雄：13.2 雌：>13.2	13.2mg/kg群で雄2例に死亡が認められた。 13.2mg/kg群で痙攣、痙攣性運動、流涎、過度の身づくろい、不安定歩行、前肢・頭部の動揺が認められた。
ラット (雌雄各5例/群)	経口	アミファンプリジン遊離塩基として0、1.3、5.3、13.2 (アミファンプリジンリン酸塩として0、2.5、10、25)	>13.2	13.2mg/kg群で活動亢進、過度の身づくろいが認められた。
ラット (雌雄各2～5例/群)	経口	アミファンプリジン遊離塩基として0、2.5、10、25、50	50	50mg/kg群で雌1例に死亡が認められた。 50mg/kg群で流涎、過度の身づくろい、前肢の動揺、立毛、振戦、興奮性亢進、四肢の蒼白が認められた。 25mg/kg群で流涎、過度の身づくろい、前肢の動揺、半閉眼が認められた。
ラット (雌雄各5例/群)	静脈内	アミファンプリジン遊離塩基として0、1.3、5.3、13.2 (アミファンプリジンリン酸塩として0、2.5、10、25)	13.2	13.2mg/kg群で雌雄各2例に死亡が認められた。 13.2mg/kg群で痙攣、流涎、行動抑制が認められた。 5.3mg/kg群で不規則呼吸、立毛、前肢の動揺、流涎、行動抑制が認められた。
イヌ (雌雄各2例/群)	経口	アミファンプリジン遊離塩基として1.0、2.0、3.0 mg/kg/日、1日3回 (アミファンプリジンリン酸塩として1.9、3.8、5.7 mg/kg/日、1日3回)	—	3.0mg/kg/日群で浅速呼吸、咳、嘔吐、斜視、振戦が認められた。 1.0mg/kg/日群で流涎、下痢が認められた。

※1：予備試験の結果に基づく

■反復投与毒性試験⁵⁶⁻⁶⁵⁾

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見等
ラット (雌雄各5例/群)	経口 1日3回 7日間	アミファンプリジン遊離塩基として 0、0.53、5.3、15.8、31.6 (アミファンプリジンリン酸塩として 0、1、10、30、60)	—	31.6mg/kg/日群で活動亢進、振戦、心臓重量の微減が認められた。 15.8mg/kg/日以上の群で流涎が認められた。 5.3mg/kg/日以上の群で過度の身づくろいが認められた。 0.53mg/kg/日以上の群で胃に暗い部分が認められた。
ラット (雌雄各5例/群)	経口 1日3回 21日間	アミファンプリジン遊離塩基として 0、39.5、78.9、157.9	—	78.9mg/kg/日群及び157.9mg/kg/日群で赤色の口腔内分泌、神経筋不安定性(攣縮、動揺及び跳躍)、異常姿勢が認められた。 39.5mg/kg/日群で攣縮、穴掘り行動が認められた。 (157.9mg/kg/日群は投与1日目に、その他の投与群は投与2日目に投与を中止した)
ラット (雌雄各10例/群)	経口 1日3回 4週間	アミファンプリジン遊離塩基として 0、4.0、12.6、39.5 (アミファンプリジンリン酸塩として 0、7.5、24、75)	12.6	39.5mg/kg/日群で過度の身づくろい、活動亢進が認められた。 12.6mg/kg/日群及び39.5mg/kg/日群で流涎が認められた。 雌では用量に依存した比重の減少を伴う尿量増加が認められた。39.5mg/kg/日群の雌では体重増加、肝臓及び腎臓の絶対/相対重量の増加が認められた。
ラット (雌雄各21例/群) ^{※1}	経口 1日3回 4週間	アミファンプリジン遊離塩基として 0、4.0、12.6、39.5 (アミファンプリジンリン酸塩として 0、7.5、24、75)	—	12.6mg/kg/日群及び39.5mg/kg/日群で流涎が認められ、雌では用量に関連した体重増加が認められた。
ラット (毒性群：雌雄各15例/群、 トキシコキネティクス群： 雌雄各19例/群) ^{※2}	経口 1日3回 13週間	アミファンプリジン遊離塩基として 0、4.0、11.9、39.5 (アミファンプリジンリン酸塩として 0、7.5、22.5、75)	11.9	39.5mg/kg/日群で瀕死、透明な口腔内分泌物、前肢のパドリング、触覚過敏、腫瘍、乳腺腫瘍、肝臓、副腎及び唾液腺(下顎)の絶対/相対重量の増加、唾液腺(下顎)の肥大が認められた。 11.9mg/kg/日群で腫瘍が認められた。
ラット (雌雄各20例/群)	経口 1日3回 26週間	アミファンプリジン遊離塩基として 0、3.9、11.8、39.5	11.8	39.5mg/kg/日群で四肢のパドリング、攣縮、振戦、呼吸困難、頻呼吸、浅速呼吸、唾液腺(下顎)の腺房細胞肥大が認められた。
イヌ (雌雄各1例)	経口 1日3回 14日間	アミファンプリジン遊離塩基として4.0 (アミファンプリジンリン酸塩として 7.5)	—	重度の振戦、体後部硬直、流涎、なめずり、結膜炎、体重減少などが認められた。
イヌ (雌雄各4例/群)	経口 1日3回 4週間	アミファンプリジン遊離塩基として 0、1.0、3.0、4.0 (アミファンプリジンリン酸塩として 0、1.9、5.7、7.5)	1.0	4.0mg/kg/日群で雄2例に死亡が認められた。 4.0mg/kg/日群で攣縮、振戦、流涎、筋緊張亢進、運動障害、知覚過敏、浅速呼吸、不安行動、攻撃性、筋緊張、後肢硬直、体重減少、水晶体後囊、硝子体内の白色フィラメント、赤血球数減少、ヘモグロビン濃度減少、血中血球容積減少、空腸の暗色部、十二指腸に蒼白な隆起、舌及び骨格筋に筋肉再生、心臓のうっ血が認められた。 3.0mg/kg/日群で4.0mg/kg/日群と同様の一般状態変化(攣縮は認められない)、筋緊張、後肢硬直、体重減少、水晶体後囊、硝子体内の白色フィラメント、十二指腸に蒼白な隆起、胸腺リンパ節の腫大と暗色化、舌及び骨格筋に筋肉再生が認められた。 1.0mg/kg/日群で流涎、筋緊張、後肢硬直、体重減少、胃及び十二指腸に暗色の隆起、空腸に暗色の隆起、骨格筋の変性、舌に筋肉再生が認められた。 なお、用量に関連する尿量の減少が認められた。 また、胃及び空腸のうっ血、腎臓の鉱質沈着、胸腺のアポトーシス、リンパ節の組織球増加症が各群で散在性にみられた。

※1：0mg/kg/日群は雌雄各14例

※2：トキシコキネティクス群の0mg/kg/日群は雌雄各4例



動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見等
イヌ (雌雄各3例/群)	経口 1日3回 4週間	アミファンプリジン遊離塩基として 0、0.5、1.3、3.3 (アミファンプリジンリン酸塩として 0、1.0、2.5、6.25)	—	3.3mg/kg/日群で行動抑制、筋緊張亢進、振戦、不安行動、浅速呼吸、流涎過多、虚脱、不全麻痺、平衡感覚喪失、攻撃性、呼吸困難、運動協調性の低下、後肢硬直、液状便、強直性痙攣、肝臓重量の増加、ミオパチー、軽微な肺胞組織球症が認められた。 1.3 mg/kg/日群で振戦、行動抑制、呼吸困難、不全麻痺、後肢硬直、ミオパチー、軽微な肺胞組織球症が認められた。 0.5mg/kg/日群で振戦、行動抑制、活動性低下、ミオパチー、軽度の多巣性心筋炎が認められた。 また、ほぼ全例で軽微な体重減少が認められた。
イヌ (雌雄各4例/群)	経口 1日3回 9カ月間 (39週間)	アミファンプリジン遊離塩基として 0、0.53、1.0、2.0	0.53	くしゃみ、振戦、痙攣、流涎、口なめずり、斜視が認められ、これらは2.0mg/kg/日群及び1.0mg/kg/日群で多く認められた。 2.0mg/kg/日群で痙攣様の動き(振戦)、2.0mg/kg/日群及び1.0mg/kg/日群で痙攣が認められた。 浅速呼吸は用量に関連して認められた。 2.0mg/kg/日群及び1.0mg/kg/日群では対照群と比較して唾液腺重量が高値であった。

■ 遺伝毒性試験⁶⁶⁻⁷⁰⁾

試験の種類	菌種/細胞種	投与量又は濃度	結果
復帰突然変異	ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA102、TA1535、 TA1537)	50、150、500、1500、5000 μ g/プレート	変異原性を示さなかった。
	ネズミチフス菌 (TA98、TA1538)	50、150、500、1500、5000 μ g/プレート	変異原性を示さなかった。
マウスリンフォーマTK	L5178Y TK+/-マウスリンパ腫細胞	3時間処理：700.3、910.3、1183.4、 1538.5、2000 μ g/mL 24時間処理：592.6、888.9、1333.3、 2000、3000 μ g/mL	3時間処理において突然変異の誘発は認められなかった。 24時間処理において、3000 μ g/mL群で弱い細胞毒性(相対総増殖率48.6%)とともに突然変異頻度の増加(自然突然変異体数の2.8倍)が認められた。2000 μ g/mL群で、細胞毒性(相対的総成長率52.7%)と突然変異頻度の増加(自然突然変異体数の1.8倍)に加えて小コロニー出現頻度のわずかな増加が認められた。
不定期DNA合成	ラット肝細胞 (単回経口投与、投与後2~4時間及 び12~16時間に肝臓採取)	アミファンプリジンリン酸塩として20、40 mg/kg	不定期DNA合成を誘発しなかった。
小核 (<i>in vivo</i>)	ラット骨髓由来の小核多染性赤血球 (1日1回3日間反復投与、最終投与の 約24時間後に大腿骨骨髓抽出)	アミファンプリジンリン酸塩として20、40、 80mg/kg/日	染色体異常を誘発しなかった。

■がん原性試験^{71,72)}

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	結果
トランスジェニックマウス (雌雄各25例/群)	経口 26週	アミファンプリジン遊離塩基 として0、3、10、30	—	3mg/kg/日群の雄1例、30mg/kg/日群の雌1例に死亡が認められた。 本薬に関連した肉眼的及び病理組織学的所見(腫瘍性及び非腫瘍性)は認められなかった。
ラット (雌雄各60例/群)	経口 104週	アミファンプリジン遊離塩基 として0、8、25、55	雄：8 雌：<8	8mg/kg/日、25mg/kg/日及び55mg/kg/日群の投与期間終了時までの生存率は、雄でそれぞれ67%、73%及び72%(対照群は47%)、雌でそれぞれ65%、60%及び73%(対照群は48%)であった。 頭部、頸部、心臓及び雌の生殖器の様々な軟部組織に良性及び悪性の神経鞘腫が認められた。8mg/kg/日、25mg/kg/日及び55mg/kg/日群の良性及び悪性の神経鞘腫の発生頻度は60例又は59例中、雄ではそれぞれ0例、3例及び2例(対照群は0例)、雌ではそれぞれ2例、2例及び4例(対照群は0例)であった。 雌の8mg/kg/日、25mg/kg/日及び55mg/kg/日群における子宮内膜腫瘍(癌腫及び腺腫)の発生頻度は、60例又は59例中、それぞれ4例(1例の扁平上皮癌を含む)、13例及び10例(1例の良性腺腫を含む)であった(対照群は0例)。27例中23例は投与100週日以降に、4例は投与86~99週目に認められた。

■生殖発生毒性試験⁷³⁻⁷⁵⁾

試験の種類	動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見等
受胎能・ 初期胚発生	ラット (雌雄各25 例/群)	経口 1日3回 雄：交配前4週間、交 配期間中2週間及 び交配後は剖検 前日までの4週間 雌：交配前2週間、交 配期間中2週間及 び妊娠17日まで	アミファンプリジン 遊離塩基として 0、3.9、12.0、39.6	雄親及び雌親の 生殖：39.6 胎児発生：39.6	親動物の肉眼的観察、生殖指標、性周期、帝王切開パラメータ、雄生殖器重量及び精子運動性/濃度に、本薬に関連した影響は認められなかった。 胎児の生存率、体重に影響は認められず、胎児の外表、内臓及び骨格の奇形(変異及び異常)も生じなかった。 39.6mg/kg/日群の雄で口周囲及び四肢の攣縮、過度の身づくろいが認められた。 39.6mg/kg/日群の雌で体重増加量の減少、39.6mg/kg/日群及び12.0mg/kg/日群の雌で摂餌量の減少がみられた。
胚・胎児発生	ウサギ (雌各25 例/群)	経口 1日3回 妊娠7~20日	アミファンプリジン 遊離塩基として 0、4.74、15.9、30	母動物：15.9 胎児発生：30	30mg/kg/日群で5例に死亡が認められた。 母体の肉眼的異常や胎児の外表並びに内臓及び骨格の奇形(変異及び異常)に本薬に関連した影響は認められなかった。 30mg/kg/日群で全身振戦、頭部反転動作、激しい旋回行動、体重、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。 30mg/kg/日群及び15.9mg/kg/日群で軽度の口周囲の攣縮、過度のなめずり/身づくろい、前肢のミオクローヌス性痙攣、糞便の異常及び異常呼吸の発現率増加が認められた。
出生前・出生後 の発育	ラット (雌各25 例/群)	経口 1日3回 妊娠6日~分娩~ 授乳20日	アミファンプリジン 遊離塩基として 0、3.9、12.0、39.6	母体：12.0 出生前及び 出生後：3.9	F ₀ 母動物の39.6mg/kg/日群で過度の咀嚼、身づくろい、なめずり、攣縮、斜視、強直性痙攣、摂餌量の減少が認められた。 F ₀ 母動物の12.0mg/kg/日群で過度の身づくろい、引っ掻き行動、活動性低下、斜視が認められた。 死産児を有する母動物の割合は、3.9mg/kg/日群、12.0mg/kg/日群及び39.6mg/kg/日群でそれぞれ8.0%、16.7%及び20%であり(対照群は4.0%)、12.0mg/kg/日群及び39.6mg/kg/日群で背景対照と比較して増加した。また、それらの群の死産児数の平均値は対照群よりそれぞれ269%及び75%高かった。 F ₁ 動物の39.6mg/kg/日群(雄)で体重の減少が認められた。 F ₁ 動物の神経学的指標、受胎能、交配及び胚・胎児発生に本薬に関連する影響は認められなかった。



■ その他の毒性試験⁷⁶⁻⁷⁹⁾

試験の種類	動物種/菌種	投与経路 投与期間	投与量	結果
薬物弁別法による 依存性試験	ラット (雄9例)	腹腔内 単回	アミファンプリジン遊離塩基として0mg/kg、0.25mg/kg、0.75mg/kg、2.5mg/kg	コカイン10mg/kgによる薬物弁別に対して般化しない。 (2.5mg/kg群の1例でのみ部分的般化を示した)
薬物自己投与法による 依存性試験	ラット (雄6～7例/群)	静脈内	アミファンプリジンリン酸塩として0mg/kg、0.025mg/kg、0.075mg/kg、0.25mg/kg	コカインの自己投与行動を示すラットに対して自己投与を誘発しなかった。
身体依存性試験	ラット (雄10例/群)	経口28日間 + 休薬14日間	アミファンプリジンリン酸塩として0mg/kg/日、7.5mg/kg/日、24mg/kg/日、75mg/kg/日	退薬症状の発現に関連する生理学的、運動学的及び神経行動学的パラメータの変化は認められなかった。
代謝物の復帰突然変異	ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537)	—	4-アミノ-3-ニトロピリジン 5～5000μg/プレート	変異原性を示さなかった。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アミファンプリジンリン酸塩 (Amifampridine Phosphate)

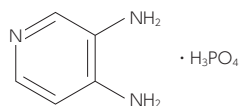
化学名：Pyridine-3,4-diamine monophosphate

分子式： $C_5H_7N_3 \cdot H_3PO_4$

分子量：207.12

性状：白色の結晶性の粉末で、水に溶けやすく、エタノールに極めて溶けにくく、メタノール又は酢酸に溶けにくい。アミファンプリジンリン酸塩1%水溶液のpHは4.4である。

化学構造式：



融点：225～231℃



製剤の各種条件下における安定性⁸⁰⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ボトル包装	36ヵ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH	ボトル包装	6ヵ月	規格内
光安定性試験	—	ICH Photostability	—	規格内

測定項目：性状、溶出性、定量法(含量)、純度試験(類縁物質)、水分(KF) 等
ボトル包装：ポリエチレンボトル、ポリプロピレンキャップ

取扱い上の注意／包装／関連情報

取扱い上の注意

ボトル包装の薬剤はボトル開封後もレーヨンコイル(緩衝材)をボトル内に入れた状態でキャップをしっかり締めて保存すること。

規制区分：劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

貯 法：室温保存

有効期間：ボトル包装：3年

包装

240錠(ポリエチレンボトル、バラ)

関連情報

承認番号：30600AMX00255000

承認年月：2024年9月

国際誕生年月：2009年12月

薬価基準収載年月：2024年11月

販売開始年月：2025年1月

再審査期間：2024年9月～2034年9月

再審査期間満了年月：2034年9月(10年)

承認条件：

- ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。



- 1) Maddison P et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70(2): 212-217.
- 2) O'Neill JH et al. Brain 1988; 111 (Pt3): 577-596.
- 3) Nakano YK et al. Neurology 2002; 59(11): 1773-1775.
- 4) 本村政勝. 臨床神経 1999; 39(12): 1237-1239.
- 5) Titulaer MJ et al. J Clin Oncol 2008; 26(26): 4276-4281.
- 6) Wirtz PW et al. Neurology 2004; 63(2): 397-398.
- 7) Newsom-Davis J. Ann N Y Acad Sci 1998; 841: 817-822.
- 8) Titulaer MJ et al. Lancet Neurol 2011; 10(12): 1098-1107.
- 9) Evoli A et al. Neurol Sci 2014; 35(4): 515-520.
- 10) 北之園寛子ら. Brain Nerve 2018; 70(4): 341-355.
- 11) Keogh M et al. Cochrane Database Syst Rev 2011; (2): CD003279.
- 12) 日本神経学会 監. 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会 編: 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022, 2022. 南江堂.
- 13) 承認時評価資料: 国内第Ⅲ相長期投与試験(LMS-005試験)
- 14) 承認時評価資料: 第Ⅲ相投与中止試験及び長期投与試験(LMS-002試験)
- 15) Oh SJ et al. Muscle Nerve 2016; 53(5): 717-725.
- 16) 承認時評価資料: 第Ⅲ相投与中止試験(LMS-003試験)
- 17) Shieh P et al. J Clin Neuromuscul Dis 2019; 20(3): 111-119.
- 18) Barohn RJ et al. Ann N Y Acad Sci 1998; 841: 769-772.
- 19) Sanders DB et al. Neurology 2000; 54(3): 603-607.
- 20) Farrar JT et al. Pain 2001; 94(2): 149-158.
- 21) Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976, Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare.
- 22) Busner J et al. Compr Psychiatry 2009; 50(3): 257-262.
- 23) 承認時評価資料: 健康成人における単回及び反復経口投与試験(FIR-001試験)
- 24) 承認時評価資料: LEMS患者における薬物動態(LMS-002試験)
- 25) 承認時評価資料: 食事の影響の検討(LMS-001試験)
- 26) 承認時評価資料: 腎機能障害被験者における薬物動態(REN-002試験)
- 27) 承認時評価資料: 肝機能障害被験者における薬物動態(HEP-001試験)
- 28) 承認時評価資料: タンパク結合率及び血液-血漿分配の検討(BMN125-10-041)
- 29) 承認時評価資料: ラットでの組織内分布の検討(BMN125-10-005)
- 30) 承認時評価資料: 代謝に関するCYP、NAT、FMOの役割の評価(BMN125-10-040)
- 31) 生物薬剤学. 朝倉書店; 2011. p66
- 32) 承認時評価資料: ヒト肝細胞でのCYP誘導能の検討(BMN125-10-053)
- 33) 承認時評価資料: ヒト肝ミクロソームでのCYP阻害能の検討(BMN125-10-054)
- 34) 承認時評価資料: ヒト取り込み及び排出トランスポーター阻害剤としての評価(BMN125-12-008)
- 35) Thomsen RH et al. J Pharmacol Exp Ther 1983; 227(1): 260-265.
- 36) Vohra MM, Pradhan SN. Arch Int Pharmacodyn Ther 1964; 150(3-4): 413-424.
- 37) Tarr TB et al. Mol Neurobiol 2015; 52(1): 456-463.
- 38) 承認時評価資料: ヒトKv1.7チャンネルに対する阻害作用の検討(BMN125-10-111)
- 39) 承認時評価資料: 各種ヒトK⁺チャンネルに対する阻害作用の検討(BMN125-10-112)
- 40) Lindquist S, Stangel M. Neuropsychiatr Dis Treat 2011; 7: 341-349.
- 41) Verschuuren J et al. Handb Clin Neurol 2016; 133: 447-466.
- 42) Kirsch GE, Narahashi T. Biophys J 1978; 22(3): 507-512.
- 43) 承認時評価資料: 臨床用量及び臨床を超える用量における心電図への影響(QTC-002試験)
- 44) 承認時評価資料: CHO-K1細胞のhERG K⁺電流に及ぼす影響(1711/AGE/03)
- 45) 承認時評価資料: CHO-K1細胞のhERG K⁺電流に及ぼす3-N-アセチル体の影響(100014186)
- 46) 承認時評価資料: ウサギプルキンエ線維の活動電位に及ぼす影響(1710/AGE/03)
- 47) 承認時評価資料: テレメトリー送信器埋込みイヌにおける心血管系に及ぼす影響(BMN125-10-059)
- 48) 承認時評価資料: ラットにおける行動試験(20070139PGR)
- 49) 承認時評価資料: ラットにおける呼吸系に及ぼす影響(BMN125-10-058)
- 50) 承認時評価資料: マウスにおける単回経口投与毒性試験(MDS 266/005)
- 51) 承認時評価資料: マウスにおける単回静脈内投与毒性試験(MDS 266/007)
- 52) 承認時評価資料: ラットにおける単回経口投与毒性試験(MDS 266/004)
- 53) 承認時評価資料: ラットにおける単回経口投与毒性試験(MDS 266/012)
- 54) 承認時評価資料: ラットにおける単回静脈内投与毒性試験(MDS 266/006)
- 55) 承認時評価資料: イヌにおける経口投与MTD試験(S12300)
- 56) 承認時評価資料: ラットにおける7日間反復経口投与毒性予備試験(MDS 266/011)
- 57) 承認時評価資料: ラットにおける21日間反復経口投与毒性試験(S12741)
- 58) 承認時評価資料: ラットにおける4週間反復経口投与毒性試験及び2週間回復性試験(MDS 266/013)
- 59) 承認時評価資料: ラットにおける4週間反復経口投与毒性試験(MDS AA40848)
- 60) 承認時評価資料: ラットにおける13週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験(BMN125-10-055)
- 61) 承認時評価資料: ラットにおける26週間反復投与毒性試験及び4週間回復性試験(S12033)
- 62) 承認時評価資料: イヌにおける14日間経口投与MTD試験(MDS 266/010)
- 63) 承認時評価資料: イヌにおける4週間反復経口投与毒性試験(MDS 266/014)
- 64) 承認時評価資料: イヌにおける4週間反復経口投与毒性試験及び2週間回復性試験(MDS AA40847)
- 65) 承認時評価資料: イヌにおける9ヵ月間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験(S12032)
- 66) 承認時評価資料: 細菌を用いる復帰突然変異試験(IPL-R 010310)
- 67) 承認時評価資料: 細菌を用いる復帰突然変異試験(IPL-R 010506)
- 68) 承認時評価資料: L5178Y細胞を用いるマウスリンフォーマTK試験(IPL-R 010515)
- 69) 承認時評価資料: ラットにおける不定期DNA合成試験(IPL-R 020404)
- 70) 承認時評価資料: ラットにおける小核試験(IPL-R 010417)
- 71) 承認時評価資料: Tgマウスにおける26週間反復混餌投与がん原性試験(20199225)
- 72) 承認時評価資料: ラットにおける104週間反復混餌投与がん原性試験(8264515)
- 73) 承認時評価資料: ラットにおける受胎能及び初期胚発生並びに胚・胎児に関する経口投与試験(BMN125-13-012)
- 74) 承認時評価資料: ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験(BMN125-13-015)
- 75) 承認時評価資料: ラットにおける出生前及び出生後発生並びに母体の機能に関する経口投与試験(BMN125-13-025)
- 76) 承認時評価資料: ラットにおける薬物弁別法による依存性試験(VPT5604)
- 77) 承認時評価資料: ラットにおける薬物自己投与法による依存性試験(VPT5336)
- 78) 承認時評価資料: ラットにおける身体依存性試験(VPT5401)
- 79) 承認時評価資料: 4-アミノ-3-ニトロピリジンの細菌を用いた復帰突然変異試験(IPL-080408)
- 80) 承認時評価資料: 製剤の安定性

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元(輸入) :

ガイドファーマ株式会社

〒530-0005 大阪市北区中之島二丁目2番7号

文献請求先及び問い合わせ先 :

ガイドファーマ株式会社 くすり相談窓口

〒530-0005 大阪市北区中之島二丁目2番7号

TEL 0120-671-611



