

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

ランバート・イートン筋無力症候群治療剤
アミファンプリジンリン酸塩製剤
劇薬、処方箋医薬品ファダプス®錠 10mg
FIRDAPSE®Tablets 10mg

剤形	素錠
製剤の規制区分	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）
規格・含量	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）
一般名	和名：アミファンプリジンリン酸塩（JAN） 洋名：Amifampridine Phosphate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年9月24日 薬価基準収載年月日：2024年11月20日 販売開始年月日：2025年1月15日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入）：ダイドーファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ダイドーファーマ株式会社 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 医療関係者向けホームページ https://medical.dydopharma.co.jp/

本 IF は 2025 年 1 月作成（第 2 版）の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	29
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	29
2. 製品の治療学的特性	2	10. 特定の背景を有する患者	29
3. 製品の製剤学的特性	2	11. その他	30
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	31
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	1. 警告内容とその理由	31
6. RMP の概要	3	2. 禁忌内容とその理由	31
II. 名称に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
1. 販売名	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
2. 一般名	4	5. 重要な基本的注意とその理由	31
3. 構造式又は示性式	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	33
5. 化学名（命名法）又は本質	4	8. 副作用	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
III. 有効成分に関する項目	5	10. 過量投与	35
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	35
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	12. その他の注意	35
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	IX. 非臨床試験に関する項目	36
IV. 製剤に関する項目	7	1. 薬理試験	36
1. 剤形	7	2. 毒性試験	36
2. 製剤の組成	7	X. 管理的事項に関する項目	44
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	1. 規制区分	44
4. 力価	7	2. 有効期間	44
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	3. 包装状態での貯法	44
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 取扱い上の注意	44
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	5. 患者向け資材	44
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	6. 同一成分・同効薬	44
9. 溶出性	8	7. 国際誕生年月日	44
10. 容器・包装	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	44
11. 別途提供される資材類	8	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	44
12. その他	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	44
V. 治療に関する項目	9	11. 再審査期間	44
1. 効能又は効果	9	12. 投薬期間制限に関する情報	45
2. 効能又は効果に関連する注意	9	13. 各種コード	45
3. 用法及び用量	9	14. 保険給付上の注意	45
4. 用法及び用量に関連する注意	11	XI. 文 献	46
5. 臨床成績	11	1. 引用文献	46
VI. 薬効薬理に関する項目	21	2. その他の参考文献	46
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21	XII. 参考資料	47
2. 薬理作用	21	1. 主な外国での発売状況	47
VII. 薬物動態に関する項目	24	2. 海外における臨床支援情報	53
1. 血中濃度の推移	24	XIII. 備 考	56
2. 薬物速度論的パラメータ	27	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	56
3. 母集団（ポピュレーション）解析	27	2. その他の関連資料	56
4. 吸 収	27		
5. 分 布	28		
6. 代 謝	28		
7. 排 泄	29		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
3,4-DAP	3,4-Diaminopyridine	3,4-ジアミノピリジン
4-AP	4-Aminopyridine	4-アミノピリジン
AE	Adverse event	有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APD	Action potential duration	活動電位持続時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-4h}	Area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval (0-4 hours)	投与間隔（0～4 時間）の血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement	臨床全般印象度－改善度
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity	臨床全般印象度－重症度
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent oral clearance	見かけのクリアランス
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチンクリアランス
CMAP	Compound muscle action potential	複合筋活動電位
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
ECG	Electrocardiogram	心電図
FAS	Full analysis set	－
FR	Fixed ratio	固定比率
FVC	Forced vital capacity	努力性肺活量
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
hERG	Human ether-á-go-go related gene	ヒト遅延型整流カリウムチャンネル遺伝子
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IM	intermediate acetylator	－
ITT	Intent to treat	－
LEMS	Lambert-Eaton myasthenic syndrome	ランバート・イートン筋無力症候群
mITT	modified Intent to treat	－
MMRM	Mixed-effects model repeated measures	反復測定混合効果モデル
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NAT	N-acetyltransferase	N-アセチル転移酵素
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporter polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
popPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PP	Per protocol	－
PV	Pharmacovigilance	医薬品安全性監視
QMG	Quantitative myasthenia gravis	定量的重症筋無力症
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔

略語	英語（省略なし）	日本語
RA	Rapid acetylator	－
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画書
SA	Slow acetylator	－
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SIG	Subject global impression	主観的全般印象度
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T25FW	Timed-25-foot walk	25 フィート歩行
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で認められた有害事象
TG	Transgenic	トランスジェニック
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
WO	Washout	ウォッシュアウト

－：該当する表記なし

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ファダプス®錠（一般名：アミファンプリジンリン酸塩；以下本剤）は電位依存性カリウム（K⁺）チャネル遮断薬である。

電位依存性 K⁺チャネルの遮断により、シナプス前膜が脱分極し、再分極が遅延又は阻害され、脱分極の延長によって緩徐な電位依存性カルシウム（Ca²⁺）チャネルの開口をもたらし、Ca²⁺の流入が増加する。細胞内 Ca²⁺の濃度の増加によって、アセチルコリンを含有するシナプス小胞のエキソサイトーシスが誘導されるため、シナプス間隙へのアセチルコリンの放出量が増加することにより、神経筋伝達が増強され、筋機能が改善することが期待される^{1),2)}。

ランバート・イートン筋無力症候群（Lambert-Eaton myasthenic syndrome；以下 LEMS）は極めてまれな、重度の衰弱性の神経筋障害であり、重症筋無力症と異なる電気生理学的特徴を有する疾患として 1956 年に最初に報告された。LEMS は、神経筋接合部（Neuromuscular junction；以下 NMJ）のシナプス前膜にある P/Q 型電位依存性 Ca²⁺チャネル（以下、VGCC）に対する免疫グロブリン G（IgG）自己抗体の産生を特徴とする自己免疫反応によって引き起こされる。この自己抗体により Ca²⁺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により、神経筋伝達が増強されると考えられている。LEMS の中核となる臨床症状は四肢近位筋の筋力低下、自律神経障害、腱反射の低下で、四肢筋力低下は近位筋から遠位筋へ、下肢から上肢へ進展することが多く、90%の症例で下肢筋力低下がみられる。アミファンプリジンは、その薬理作用から LEMS の神経筋障害による症状の改善に寄与することが期待される。

本剤は、2009 年 12 月に欧州医薬品庁（EMA）から Firdapse®の商品名で成人 LEMS 患者における対症療法として医薬品の製造販売承認を受けた。その後、2018 年 11 月に LEMS 患者の治療薬として米国食品医薬品局（FDA）から医薬品の製造販売が承認され、現在、米国に加え EU の 22 カ国及び英国、イスラエル、スイス、カナダで LEMS に対する治療薬として販売されている。また、サウジアラビアではコンパッショネートユースとして承認されている。さらに、2022 年 9 月には米国において 6 歳以上の小児 LEMS 患者への適応が追加され、2024 年 5 月に成人及び 45kg 以上の小児に関し最大 1 日投与量を 100mg までとする変更申請が承認された。ダイドファーマ株式会社は 2021 年 6 月に Catalyst Pharmaceuticals 社より、本剤の日本での開発・販売に関する権利を得た。本剤について本邦では 2021 年 5 月に LEMS 治療に対する希少疾病用医薬品として厚生労働省からの指定を受けており、加えて医療上必要性の高い医薬品として開発要請を受けている。

本剤の有効性及び安全性は主には海外で実施した LEMS 患者を対象とした 2 つの第Ⅲ相試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）と日本人 LEMS 患者を対象とした国内で実施した第Ⅲ相長期投与試験（LMS-005 試験）から評価した。さらにこれらの結果に加え、公表論文、症例報告などの情報から、有効性及び安全性を評価した結果、本剤は日本人 LEMS 患者の症状改善において有用な薬剤と判断し、医薬品製造販売承認申請を行い、2024 年 9 月 24 日に「ランバート・イートン筋無力症候群の筋力低下の改善」を効能又は効果として承認を取得した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、非特異的電位依存性 K⁺チャネル遮断薬である。

(「VI. 2. 薬理作用」参照)

(2) 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相試験 (LMS-005 試験) において、主要評価項目である治療期での本剤投与 7 日目における定量的重症筋無力症 (QMG) 総スコアのベースライン (用量調節期における本剤投与 1 日目 (本剤投与前)) からの変化量 (平均値±標準偏差) は-5.2 ±2.8 で、すべての患者で治療期終了時点の QMG 総スコアはベースラインより低下した。

(「V. 5. (4) 検証的試験」参照)

(3) 海外 LEMS 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (LMS-002 試験) において、主要評価項目である Day14 での QMG 総スコア及び主観的全般印象度 (SGI) スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は、本剤群でそれぞれ 0.4、-0.8、プラセボ群で 2.2、-2.6 であった。群間差の平均は、それぞれ-1.7 (95%信頼区間: -3.4, -0.0)、1.8 (95%信頼区間: 0.7, 3.0) であり、本剤群で統計学的に有意な差 ($p=0.0452^a$) 及び $p=0.0028^b$ 、反復測定混合効果モデル) が認められた。

a: 投与、時間、投与-時間交互作用及び二重盲検ベースライン QMG 総スコアを固定効果、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデルによる対比較 (Day14)

b: 投与、時間、投与-時間交互作用及び二重盲検ベースライン SGI スコアを固定効果、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデルによる対比較 (Day14)

(「V. 5. (4) 検証的試験」参照)

(4) 海外 LEMS 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (LMS-003 試験) において、主要評価項目である Day4 での QMG 総スコア及び SGI スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は、本剤群でそれぞれ 0.00、-0.64、プラセボ群で 6.54、-3.59 であった。群間差の平均は、それぞれ-6.54 (95%信頼区間: -9.78, -3.29)、2.95 (95%信頼区間: 1.53, 4.38) であり、本剤群で統計学的に有意な差 ($p=0.0004^a$) 及び $p=0.0003^b$ 、反復測定混合効果モデル) が認められた。

a: 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 を固定効果項とした。

b: 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 を固定効果項とした。

(「V. 5. (4) 検証的試験」参照)

(5) 重大な副作用として、痙攣発作、過敏症反応が報告されている。また、主な副作用として口の錯感覚、錯感覚が認められている。

(「VIII. 8. 副作用」参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は「ランバート・イートン筋無力症候群による筋力低下の改善」を予定効能・効果として 2021 年 5 月 4 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定 ((R3 薬) 第 515 号) を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・痙攣発作 ・過敏症反応 	<ul style="list-style-type: none"> ・呼吸障害 ・肝機能障害 ・心臓障害 	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査（全例調査）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ファダプス®錠 10mg

(2)洋名

FIRDAPSE®Tablets 10mg

(3)名称の由来

不明

2. 一般名

(1)和名(命名法)

アミファンプリジンリン酸塩 (JAN)

(2)洋名(命名法)

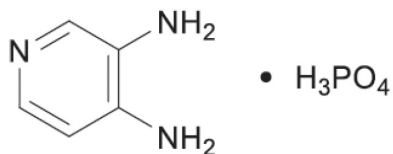
Amifampridine Phosphate (JAN)

amifampridine (r-INN)

(3)ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₅H₇N₃ · H₃PO₄

分子量 : 207.12

5. 化学名(命名法)又は本質

Pyridine-3,4-diamine monophosphate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

会社又は研究所コード : DAPP 又は 3,4-DAP phosphate、BMN-125

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・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。

(2) 溶解性

溶媒	本品 1g を溶かすに要する溶媒量 (mL)	溶解性
水	8	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	187	溶けにくい
氷酢酸	250	溶けにくい
メタノール	750	溶けにくい
エタノール	1000	極めて溶けにくい
N,N-ジメチルホルムアミド	1500	極めて溶けにくい

(20±5℃)

pH : 本品の 1 w/v%水溶液の pH は 4.4±0.2 (25℃) であった。

(3) 吸湿性

本品の吸湿性を動的な水蒸気吸着測定法により分析した。その結果、本品は 90%RH までに約 2%の水分が取り込まれ、わずかな吸湿性を示した。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点 : 225~231℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa1=11.8、pKa2=15.5

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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	ポリエチレン (ポリエチレンドラム)	48 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレン (ポリエチレンドラム)	6 ヶ月	規格内
光安定性試験	総照度として 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m ² 以上の光に暴露	ICH Photostability	—	規格内

測定項目：性状、含量、類縁物質、水分、乾燥減量、微生物限度

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法、定性反応（リン酸塩）

定 量 法：液体クロマトグラフィー



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

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)	厚さ (mm)	質量 (mg)
	10	3.3	250

(3) 識別コード

211

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ファダプス錠 10mg	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)	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の工程関連不純物

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

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 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH	ボトル包装	6 ヶ月	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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

<方法>パドル法：30 分間の溶出率 80%以上

<条件>試験液 0.01mol/L 塩酸 900mL 回転数 毎分 75 回転

<結果>92~101% (n=31)

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ボトル包装：キャップはチャイルドレジスタント機能付き。

(2)包 装

240 錠（ポリエチレンボトル、バラ）

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

ボトル包装：ポリエチレンボトル、アルミニウムインダクションシール、ポリプロピレンキャップ、レーヨン充填剤

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

2 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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)用法及び用量の設定経緯・根拠

<開始用量及び増量幅・増量方法>

アミファンプリジンはヒト生体内で主にアセチル化され、代謝酵素である N-アセチル転移酵素 (NAT) 2 の遺伝子多型により、その代謝速度には大きな個人差があることがわかっている。アミファンプリジンリン酸塩 20mg を単回経口投与した場合のアミファンプリジンの最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は、アセチル化速度が速い人 (Rapid Acetylator : RA) と遅い人 (Slow Acetylator : SA) では 3.5 倍及び 5.5 倍の差がみられる。このようにアミファンプリジンの曝露量には代謝による個人差があることから、患者ごとに最適な効果を得るためには、投与開始から至適投与量に達するまで、安全性を考慮しながら段階的に時間をかけて増量する必要がある。

海外のランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) 患者を対象とした臨床試験 (LMS-002 試験及び LMS-003 試験) の結果を基とした米国の成人での承認用量 (開始用量、増量方法) は、「開始用量 15～30mg/日 (3～4 回/日)、増量は 3～4 日ごとに 5mg/日」である。ただし、「腎機能障害患者、肝機能障害患者及び NAT2 の poor metabolizer (Slow Acetylator) については、15mg/日から開始すること」と規定されている。本剤の申請時点で日本国内では保険適応となっている NAT2 の遺伝子型の検査法がないため、NAT2 の遺伝子型を検査しアセチル化代謝能を確定した上で本剤の開始用量を決定することができない。そのため国内 LEMS 患者対象試験である LMS-005 試験では、LMS-002 試験及び LMS-003 試験を基に開始用量を 15mg/日、増量方法を原則 3～4 日ごとに 5mg/日と設定した。その結果、LMS-005 試験で安全性上の問題は認められなかったことから、本剤開始用量及び増量方法により、至適投与量を決定できると判断した。

<最大 1 日投与量>

海外の患者対象臨床試験 (LMS-002 試験及び LMS-003 試験) では、1 日投与量として 80mg/日までの安全性が確認されている。これらの結果を基に米国で承認された用法及び用量は、成人 LEMS 患者に対しては「1 日投与量は 80mg を超えないこと」である。

日本人 LEMS 患者にアミファンプリジン遊離塩基を投与した症例報告では、初回投与量が 5～39mg/日、最終的な維持量が 21～100mg/日であった。このことから、日本人の LEMS 患者では患者の状態によって 80mg/日を超える投与量が必要な場合があると考えられた。一方で、アミファンプリジン遊離塩基を高用量 (100mg/日) 投与時に痙攣発作を発現した症例が論文で報告されていることから^{3), 4)}、日本人 LEMS 患者を対象とした LMS-005 試験では最大 1 日投与量を 100mg までとし、安全性及び有効性を検討した。LMS-005 試験の結

果、80mg/日超の使用を制限すべき臨床上的問題はみられなかった。また、米国拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）及び市販後医薬品安全性監視（PV）データから、80mg/日超で発現した主な有害事象の発現割合は、80mg/日以下での発現割合と同程度か低く、さらに、80mg/日超投与時に発現した有害事象は、80mg/日以下投与時と大きな違いはなかった。加えて、アミファンプリジン遊離塩基を高用量で投与したときに痙攣発作が発現したとする論文報告があるものの、LMS-005 試験、米国拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）及び市販後 PV データでは、80mg/日超を投与された被験者や患者で痙攣発作を含む発作関連事象の報告はなかった。

アミファンプリジン遊離塩基を有効成分とする薬剤（販売名：Ruzurgi[®]）は、2019年に米国で6歳以上17歳未満のLEMS患者、2020年にカナダでは6歳以上のLEMS患者への適応で承認されている。体重45kg以上の患者に対する最大1日投与量は米国では100mg/日と規定され、100mg/日までの投与が許容されている。

これらのことから、日本人LEMS患者に本剤を投与する場合、安全性に十分配慮した上で最大1日投与量として100mgを使用可能と判断した。

<最大単回投与量>

アミファンプリジンリン酸塩30mgを単回投与時及び100mg/日投与時の薬物動態（PK）を検討した母集団薬物動態解析の結果、投与量を80mg/日から100mg/日にした場合、また単回投与量を20mgから30mgに変更した場合の血中動態はいずれも線形の範囲内であり、投与量が増えることによる蓄積はみられなかった。また、Thorough QTc 評価試験（QTC-002 試験）では、本剤の臨床用量（30mg）及び臨床用量を超える用量（60mg）を単回投与したときのQTc 間隔への影響を評価した。その結果、いずれの用量でもQTc 延長に対する影響は認められず、報告されたすべての有害事象は軽度又は中等度で、重度又は重篤な有害事象はみられなかった。これらの結果からLMS-005 試験では、80mg/日（最大単回投与量20mg、1日最大4回投与）投与時の被験者の安全性に問題がない場合は、被験者の状態を十分に確認しながら単回投与量として30mg（最大100mg/日）まで投与可とした。その結果、最大単回投与量30mgを投与された被験者に安全性上の問題はみられなかった。また、アミファンプリジン遊離塩基を有効成分とする薬剤（販売名：Ruzurgi[®]）では、最大1日投与量を100mg（分割回数：3回/日以上）として臨床試験を実施し、結果として米国で承認された最大単回投与量は30mgであった。

これらのことから、本剤を日本人LEMS患者に最大単回投与量30mg使用することに問題はないと判断した。

<投与回数（分割回数）>

海外臨床試験（LMS-002 試験及びLMS-003 試験）及びLMS-005 試験では80mg/日までは3～4回/日、LMS-005 試験では80mg/日（最大単回投与量20mg、1日最大4回投与）投与時の被験者の安全性に問題がない場合は1日5回分割まで可とした。アミファンプリジンリン酸塩20mgを健康成人被験者に投与した際の消失半減期は $1.8 \pm 1.9 \sim 2.5 \pm 0.730$ 時間（平均値±標準偏差）であり、20mgを4時間間隔で1日4回反復投与したときの血漿中濃度は、投与2回目から4回目で定常状態に到達することが確認された。LMS-005 試験では2名の被験者で1日5回投与された。限られた経験ではあるものの、1日5回投与された被験者に安全性上の問題はみられなかったことから、本剤を1日5回まで分割投与することは可能と考える。

4. 用法及び用量に関連する注意

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。

解説：

用量設定は個別に慎重な調整が必要となるため設定した。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

試験番号、開発の相	試験デザイン	対象	実施国(地域)	資料区分
DAPSEL 試験、第 I 相	パート 1：非盲検、単回投与試験 パート 2：二重盲検、無作為化、単回投与、2 剤 2 期クロスオーバー試験	健康成人男性 パート 1：5 例 パート 2：26 例	フランス	参考
LMS-001 試験、第 I 相	非盲検、無作為化、2 群 2 期クロスオーバー試験	健康成人男性及び女性 47 例	イギリス	評価
FIR-001 試験、第 I 相	パート 1：非盲検、用量漸増単回投与試験 パート 2：反復経口投与試験	健康成人男性及び女性 パート 1：12 例 パート 2：14 例	オランダ	評価
REN-002 試験、第 I 相	多施設共同、非盲検単回投与試験	腎機能正常被験者 腎機能障害被験者 32 例	チェコ、 スロバキア	評価
HEP-001 試験、第 I 相	非盲検、非無作為化、単回経口投与試験、アダプティブデザイン縮小試験	肝機能正常被験者 肝機能障害被験者 17 例	アメリカ	評価
QTC-002 試験、第 I 相	パート 1：無作為化、二重盲検、プラセボ対照、被験者内用量漸増単回投与試験 パート 2：単施設、二重盲検（モキシフロキサシンを除く）、無作為化、プラセボ対照、陽性対照、4 群クロスオーバー試験	健康男性及び女性被験者 パート 1：8 例 パート 2：52 例	イギリス	評価
LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験、 第 III 相	多施設共同試験 パート 1 導入期：非盲検 パート 2 二重盲検投与中止期：二重盲検、プラセボ対照、無作為化、投与中止 パート 3 二重盲検投与期：二重盲検、プラセボ対照、無作為化 パート 4 長期投与期及び投与継続試験：非盲検	LEMS 患者 53 例	フランス、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、ロシア、セルビア、スペイン、アメリカ	評価
LMS-003 試験、第 III 相	二重盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群間比較試験	LEMS 患者 26 例	アメリカ	評価
LMS-005 試験、第 III 相	非対照、単盲検、多施設共同、長期投与試験	LEMS 患者 12 例	日本	評価

V. 治療に関する項目

(2)臨床薬理試験

<Thorough QTc 評価試験 (QTC-002 試験：外国人データ)⁵⁾>

アセチル化が遅い (SA) 健康な被験者 51 例に本剤 30mg、本剤 60mg、プラセボ、モキシフロキサシン 400mg (陽性対照) 単回経口投与の 4 期クロスオーバーの Thorough QTc 試験を行った。その結果、本剤は臨床的に意味のある QTc 延長を示さなかった。

注) 本剤の承認用量のうち、最大単回投与量は 30mg である。

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第Ⅲ相臨床試験 (LMS-005 試験：日本人データ)⁶⁾

目的	<p><主要目的> 成人ランバート・イトン筋無力症候群 (LEMS) 患者に対するファダプス錠の有効性を評価する。</p> <p><副次目的> 成人 LEMS 患者に対するファダプス錠の長期投与時の安全性及び有効性を評価する。</p>
試験デザイン	非対照、単盲検、多施設共同、長期投与試験
対象	LEMS 患者 12 例
主な選択基準	<p>下記のすべての基準を満たす患者を選択した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 17 歳以上の男性又は女性の LEMS 患者 P/Q 型膜電位依存性 Ca²⁺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 本人又は女性パートナーが妊娠可能な場合、本人又は女性パートナーが妊娠しないよう適切に避妊することに同意した患者 試験の目的・内容、予測される薬効・薬理作用及び危険性などについて十分説明を受け、理解が得られた者で本人 (未成年の場合は本人及び被験者の保護責任者) からの自由意思による同意を文書で得られた患者 スクリーニング時の定量的重症筋無力症 (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 (但し、新規患者のみ) 末梢性コリンエステラーゼ阻害薬 (例：ピリドスチグミン) 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 (プレドニゾロン又はその他のコルチコステロイド) 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	<p>下記のいずれかに該当する場合、本試験から除外した。</p> <ol style="list-style-type: none"> てんかん又は発作の既往がある患者 (但し、熱性痙攣発作は除外する) 又は現在、抗痙攣薬を服用中である患者 活動性の脳転移を有する患者 脳腫瘍、子宮がん、神経鞘腫又は子宮内膜腫瘍の既往がある患者 スクリーニング期開始日の 3 ヶ月前までに抗がん治療を完了していない患者 妊娠中又は授乳中の女性 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、アザチオプリン、シクロスポリン、免疫グロブリン静注) を使用、又は血漿分離交換法を実施した患者 リツキシマブをスクリーニング期開始日の前 12 ヶ月以内に使用した患者 重度の腎機能障害の既往がある患者、又はスクリーニング時の検査結果 (クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満) 等で重度の腎機能障害が疑われる患者 重度の肝機能障害の既往がある患者、又はスクリーニング時の検査結果 [アラニントランスアミナーゼ (ALT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST) 又は総ビ

	<p>リルビンが施設基準値上限の 3 倍を超えている] 等で重度の肝機能障害が疑われる患者</p> <p>10) 同意取得日の前 1 ヶ月以内に他の治験薬の投与を受けていた患者、同意取得前までに他の治験が終了していない患者</p> <p>11) 治験薬 [治験薬以外の 3,4-ジアミノピリジン (アミファンプリジン) も含む] に対する過敏症がある患者又は過敏症が疑われる患者</p> <p>12) 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 (例: 三環系の抗うつ薬やブプロピオン、フェノチアジン系及びブチロフェノン系の抗精神病薬、並びにクロザピン、オランザピン、クエチアピンなどの抗精神病薬、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミンなどの中枢活性化コリンエステラーゼ阻害薬、メフロキン) を使用した患者</p> <p>13) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬クラスの抗うつ薬 (エスタロプラム、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミン) 及びトラマドール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</p> <p>14) その他治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者</p>
試験方法	<p>用量調節期 (約 10 週間): 本剤 15mg/日 (5mg を 1 日 3 回) から投与開始し、増量する場合には原則として 3 又は 4 日ごとに 1 日用量 5mg ずつ増量することとし、被験者ごとに本剤 15~100mg/日 (本剤 5~30mg/回を 1 日 3~5 回) の範囲で至適用量を決定した。</p> <p>治療期 (7 日間): 用量調節期で設定した至適投与量を 7 日間投与した。</p> <p>継続治療期 (51 週間): 至適投与量を 51 週間投与した。なお、被験者の状態によって投与量は適宜増減できることとした。</p>
主要評価項目	<p>主要評価項目: 治療期での本剤投与 7 日目における QMG 総スコアのベースライン [用量調節期における本剤投与 1 日目 (本剤投与前)] からの変化量</p>
副次評価項目	<p>副次的評価項目: 治療期での本剤投与 7 日目における QMG サブスコアごとのベースラインからの変化量、治療期での本剤投与 7 日目における主観的全般印象度 (SGI) スコアのベースラインからの変化量、治療期での本剤投与 7 日目における臨床全般印象度-改善度 (CGI-I) スコア</p>
解析計画	<p>解析対象集団</p> <p>1) 有効性解析対象集団 治験に組み入れられた被験者のうちファダプス錠を 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 (WO) を完了した] 既治療患者で、以下の項目を満たす被験者から構成した。 -有効性評価項目のベースライン及び治療期での本剤投与 7 日目の測定値がある -ベースライン時の QMG 総スコアが 8 以上、かつ既治療患者で WO を行った被験者では WO 前後で QMG 総スコアが 3 以上悪化した</p> <p>2) 安全性解析対象集団 治験に組み入れられた被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与された被験者から構成した。</p> <p>解析方法 有効性は有効性解析対象集団、安全性は安全性解析対象集団に対し、各評価項目のデータの要約及び一覧表を作成した。 連続データは、要約統計量 [例数、平均、標準偏差、最小値、中央値、最大値]、カテゴリカルデータは、頻度集計 (例数と割合) によって要約した。</p>

a) 有効性

<主要評価項目>

有効性解析対象集団における QMG 総スコアの平均値（標準偏差）は、ベースライン〔用量調節期における本剤投与 1 日目（本剤投与前）〕が 13.2（3.1）、治療期での本剤投与 7 日目が 8.0（2.7）で、主要評価項目である治療期での本剤投与 7 日目における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、-5.2（2.8）であった。すべての被験者で治療期での本剤投与 7 日目における QMG 総スコアはベースラインより低下し、LEMS の症状の改善が認められた。QMG 総スコアの低下の程度は-1~-10 と被験者により異なるものの、2 ポイント以上低下した被験者は 10 例中 9 例、3 ポイント以上低下した被験者は 8 例とその多くで臨床的に意味のある改善が認められた。

治療期での本剤投与 7 日目における QMG 総スコアのベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）
（最終解析時）

測定時期	統計量	測定値	変化量
ベースライン a)	N	10	—
	平均値±標準偏差	13.2±3.1	—
	中央値（最小値, 最大値）	13.5（8, 18）	—
治療期 7 日目	N	10	10
	平均値±標準偏差	8.0±2.7	-5.2±2.8
	中央値（最小値, 最大値）	8.0（4, 14）	-5.5（-10, -1）

統計学的な検定は計画されなかった。

a:用量調節期における本剤投与 1 日目（本剤投与前）

<副次的評価項目>

SGI スコアの平均値（標準偏差）は、ベースラインが 2.8（1.4）、治療期での本剤投与 7 日目が 4.5（1.0）で、副次的評価項目である治療期での本剤投与 7 日目における SGI スコアのベースラインからの変化量の平均値は 1.7（範囲：0~3）と治療効果に対する被験者本人の印象は改善していた。

治療期での本剤投与 7 日目における SGI スコアのベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）
（最終解析時）

測定時期	統計量	測定値	変化量
ベースライン a)	N	10	—
	平均値±標準偏差	2.8±1.4	—
	中央値（最小値, 最大値）	3.0（1, 6）	—
治療期 7 日目	N	10	10
	平均値±標準偏差	4.5±1.0	1.7±0.9
	中央値（最小値, 最大値）	4.0（3, 6）	2.0（0, 3）

統計学的な検定は計画されなかった。

a:用量調節期における本剤投与 1 日目（本剤投与前）

b) 安全性

副作用は、用量調節期、治療期及び継続治療期全体で 41.7%（5/12 例）に認められ、異常感覚 16.7%（2/12 例）、錯感覚、感覚障害、腹痛、上腹部痛、便秘、排便回数増加、多汗症及び頻尿がそれぞれ 8.3%（1/12 例）であった。

② 海外第三相二重盲検比較試験及び長期投与試験 (LMS-002 試験)、非盲検投与継続試験 (LMS-002EXT 試験) 7)

目的	ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) 患者におけるファダプス錠の有効性及び安全性並びに長期投与時の安全性を評価する。
治験デザイン	LMS-002 試験：多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化 (1:1)、投与中止試験 LMS-002EXT 試験：非盲検投与継続試験
対象	LEMS 患者 53 例
主な選択基準	次の選択基準が含まれるが、これらに限定されない。 1) 年齢 18 歳以上 2) 診断基準に従って LEMS と診断され、記録されている 3) LEMS の対症療法の前治療なしで QMG 総スコアが 5 以上 4) 現在 LEMS の治療を受けている被験者で LEMS に合致するいくつかの兆候及び症状がみられる 5) 現在 LEMS のアミファンプリジンによる治療を受けている被験者で、予測の 80% 以上の努力性肺活量 (FVC) で規定される正常な肺機能を有する 6) 現在 LEMS のアミファンプリジンによる治療を受けていない被験者で他の呼吸器疾患の病歴がなく FVC が予測の 60% 以上 7) 咳又は咳払いすることなく 4 オンスの水を飲むことができることで定義される正常な嚥下機能 (QMG の dimension でスコア 0) 8) スクリーニング時点で妊娠可能な女性は治験中の妊娠検査で陰性でなければならない 9) 全被験者に対する特別な併用療法の制限
主な除外基準	次の除外基準が含まれるが、これらに限定されない。 1) てんかん又は発作の既往 2) 既知の活動性脳転移 3) スクリーニング前 90 日以内の免疫グロブリン G の静脈内投与、血漿交換、又は免疫吸着の使用 4) 特定の基準に従った異常な心電図 (ECG) 所見 5) スクリーニング時の FVC 1500mL 未満 6) 重度腎機能障害の既往又はスクリーニング時の臨床検査における重度腎機能障害の所見、管理されていない喘息の既往 7) 特定の禁止された併用療法の使用
試験方法	本試験は 4 パートで構成される試験であった。 パート 1 (非盲検導入期)： 7~91 日間、非盲検導入期前にアミファンプリジンが投与されている場合に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が投与されていない場合には本剤 15mg/日 (5mg を 1 日 3 回) から投与開始することとされた。増量する場合には 4 又は 5 日ごとに 1 日用量 5~10mg ずつ増量することとし、被験者ごとに本剤 30~80mg/日 (本剤 5~20mg/回を 1 日 3~4 回) の範囲で至適用量を決定した。 パート 2 (二重盲検投与中止期)： 7 日間、ファダプス錠経口投与 グループ A：非盲検導入期で決定された至適用量、継続経口投与 グループ B：0mg まで漸減しプラセボに切り替え パート 3 (二重盲検投与期) 7 日間、パート 2 と同じ用量 (グループ A：非盲検導入期で決定された至適用量、グループ B：プラセボ) パート 4 (非盲検長期投与期) 2 年間、30~80mg/日、1 回最高 20mg で 1 日 3~4 回投与 2 年間の投与が終了した被験者は、LMS-002EXT 投与継続試験に登録可能
主要評価項目	以下の 2 つの評価項目を co-primary endpoint とした。 二重盲検ベースライン (パート 2 の Day1) から Day14 (パート 3 の最終日) までの下記のスコアの変化量 ・ QMG 総スコア ・ SGI スコア

V. 治療に関する項目

副次評価項目	1) Day14 (パート3の最終日) の CGI-I スケールの測定値 2) 二重盲検ベースライン (パート2のDay1) から Day14 (パート3の最終日) までの 25 フィート歩行検査 (T25FW) における歩行スピードの変化量
解析計画	有効性 主要評価項目の解析 Co-primary endpoint の各コンポーネントに関してモデルには投与、時間 (Day8、Day14)、投与-時間交互作用及び二重盲検ベースラインスコア (QMG 評価項目に対してはベースライン QMG 及び SGI 評価項目に対してはベースライン SGI) を固定効果とし、被験者を変量効果として解析した。時間効果を仮定するモデルは被験者間で無作為とした。投与群間の比較に対応する p 値は permutation test を用いた。Co-primary endpoint の両方が両側 $\alpha=0.05$ で有意となった場合にのみ主要評価項目について統計学的に有意と判断できる。 副次評価項目の解析 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を使って解析した。多重性を考慮して、Step down 法を用いて副次評価項目の解析を行うこととした。第1の副次評価項目 (CGI-I の変化量) は、2つの co-primary endpoint で統計学的に有意差が認められた場合に、その解析を行うこととした。主要評価項目で統計学的に有意であった場合にのみ正式に統計学的検定を行い、第2の副次評価項目は、主要評価項目及び第1の副次評価項目が両方とも有意であった場合にのみ、正式に統計学的検定を行うこととした。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

通常、成人にはアミファンブ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。

a) 有効性

<主要評価項目>

Day14 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、本剤群で 0.4 及びプラセボ群で 2.2 であり、本剤群で統計学的に有意に低く ($p=0.0452$)、良好な結果であった。

Day1 に本剤が投与された被験者において、本剤投与中の SGI スコアは「満足」 (ベースラインの平均 SGI スコアは 5.6 ± 1.26) であった。本剤からプラセボに変更した被験者では、SGI スコアの平均値は 2.7 ポイント低下した (すなわち、被験者の治療に対する満足度は「満足」から「はっきりしない・どちらでもない」に低下)。また、Day14 における SGI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は本剤群で -0.8 及びプラセボ群で -2.6 であり、本剤群で変化量が統計学的に有意に小さく ($p=0.0028$)、良好な結果であった。

主要評価項目の要約 (LMS-002 試験) [ITT (FAS)]

評価項目	本剤群	プラセボ群
	N=16	N=21
QMG 総スコア		
ベースライン (平均±標準偏差)	6.4±3.2	5.6±4.0
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) ^{a)}	0.4	2.2
変化量の群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-1.7 [-3.4, -0.0]	
p 値 ^{b)}	0.0452	
SGI スコア		
ベースライン (平均±標準偏差)	5.6±1.3	5.9±1.2
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) ^{a)}	-0.8	-2.6
変化量の群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	1.8 [0.7, 3.0]	
p 値 ^{b)}	0.0028	

a : 反復測定混合効果モデルにより算出

b : 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。

<副次評価項目>

本剤群ではプラセボ群と比較して有意に高い有効性が認められた。Day14における CGI-I スコア（治験責任医師が被験者の状態を評価）の最小二乗平均値は本剤群で 3.6 及びプラセボ群で 4.7 であり、本剤群で統計学的に有意に低く（ $p=0.0267$ ）、良好な結果であった。Day14における T25FW 歩行スピードのベースラインからの変化量は、本剤群で $-1.16\text{ft}/\text{min}$ 及びプラセボ群で $-9.67\text{ft}/\text{min}$ であり、プラセボ群で大きく低下したが、両群間に統計学的有意差は認められなかった（ $p=0.6274$ ）。

副次評価項目の要約（LMS-002 試験） [ITT (FAS)]

評価項目	本剤群	プラセボ群
	N=16	N=21
CGI-I スコア		
ベースライン（平均±標準偏差）	2.6±0.6	2.5±1.0
Day14における CGI-I スコア	3.6	4.7
変化量の群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-1.1 [-2.1, -0.1]	
p 値 ^{b)}	0.0267	
T25FW		
ベースライン（平均±標準偏差）	254±126	255±111
ベースラインからの変化量（最小二乗平均値） ^{a)}	-1.16	-9.67
変化量の群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	8.51 [-26.77, 43.79]	
p 値 ^{b)}	0.6274	

a：反復測定混合効果モデルにより算出

b：permutation test による対比較により算出

<治験薬投与違反のロシアの1施設を除外した事後解析>

ロシアの1施設（施設番号 2007）では、11例の被験者に対し Day14（パート3最終日）の有効性評価において、前日の最終投与以降、評価前の規定時間内に盲検下での治験薬投与が実施されていなかった。本剤投与後の半減期が短いことから、この投与ミスにより Day8 から Day14 の間に効果が喪失したようにみえる。事後解析では、治療-地域-時間（地域=ロシア又はロシア以外、時間=Day8、Day14）の3方向交互作用項が追加された QMG 総スコアのベースラインからの変化量に対する Mixed-effects model repeated measures (MMRM) を行ったところ、地域間で統計学的に非常に有意な投与群間差（ $p=0.0042$ ）が認められた。これらのことから、ロシアの1施設のデータ（11例分）を除外した対象集団である mITT で事後解析を行った結果、QMG 総スコアのベースラインからの変化量の投与群間差は -2.8 （95%CI： -4.7 , -0.9 ）となり、統計学的に有意差が認められた（ $p=0.0048$ ）。

b) 安全性

二重盲検期（パート2及びパート3）において治験薬との関連性ありと判断された5件の治験薬投与下で認められた有害事象（TEAE）が、プラセボを投与された2例の被験者で発現した。パート2及びパート3で本剤を投与された被験者において治験薬との関連性ありと判断された TEAE は発現しなかった。二重盲検期では血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン又は ECG の結果において治験薬との関連性ありと判断された明らかな傾向はみられなかった。

非盲検長期投与期（パート4）及び投与継続試験では40例中11例（27.5%）の被験者に治験薬との関連性ありと判断された TEAE が25件発現した。死亡が1例認められ、10例の被験者に23件の重篤な有害事象（SAE）が発現した。治験薬との関連性ありと判断された SAE は、肝酵素上昇及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3ULN 超）であり、それぞれ被験者1例に発現した。他の1例が SAE [アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（治験薬との因果関係なし）] により治験薬の投与を中止した。

c) 結論

本剤は LEMS 患者において有効であり、安全性及び忍容性にも問題はないことが示された。

V. 治療に関する項目

③ 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（LMS-003 試験）⁸⁾

目的	<p>主要目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> SGI 及び QMG 総スコアに基づいてランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）患者におけるファダプス錠の臨床的有効性をプラセボと比較して評価する。 発現した有害事象（AE）によりファダプス錠の安全性及び忍容性を検討する。 <p>有効性の副次目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> CGI-I スコアに基づいてファダプス錠の臨床的有効性を評価する。
試験デザイン	二重盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群間試験
対象	LEMS 患者 26 例
診断及び主な選択基準	<p>登録前に少なくとも 7 日間安定した用量のファダプス錠を投与され、抗体検査又は筋電図検査で LEMS と診断され、スクリーニングの少なくとも 3 ヶ月（90 日間）前までに抗癌治療を完了した年齢 18 歳以上の男性及び女性の LEMS 患者を対象とした。</p> <p>妊娠及び授乳中ではない妊娠可能な女性患者では、試験期間中、有効で信頼性のある避妊法を実践する意志がある者を対象とした。スクリーニング前 12 ヶ月以内に ECG 検査で臨床的に意味のある QTc 間隔の延長がみられた患者、発作性疾患、活動性脳転移、又は歩くことができない患者を不適格とした。</p>
試験方法	<p>試験開始前に米国拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）に参加し LMS-003 試験での無作為割付け前にファダプス錠を非盲検で少なくとも 1 週間安定した用量及び回数で投与されていた患者を対象とし、Day0 にファダプス錠（各被験者の至適用量）又はプラセボに 1：1 の割合で無作為に割り付けた。</p> <p>試験薬は、Day0～Day4 にいずれも盲検下で同じ用法及び用量により経口投与された。</p>
主要評価項目	SGI スコア及び QMG 総スコアのベースラインから Day4 までの変化量（Co-primary endpoint）
副次評価項目	Day4 の CGI-I スコアの最小二乗平均値
解析計画	<p>主要評価項目について Day4 におけるベースラインからの変化量を算出した。被験者が早期に投与を中止し、投与後の測定値が早期の時点で得られる場合を除いて、投与後の測定値は Day4 に得られる結果とした。FAS 及び PP を対象に主要有効性解析を実施し、そのうち FAS を主要な解析セットとした。</p>

a) 有効性

<主要評価項目>

SGI スコアのベースライン（Day0）からの変化量の最小二乗平均値の本剤群とプラセボ群との差は 2.95（95%CI：1.53, 4.38）であり、本剤群で統計学的に有意に良好な結果であった（ $p=0.0003$ ）。当該結果は、プラセボ群では被験者の印象が顕著で有意に悪化したことを意味している。

Day4 における QMG 総スコアのベースライン（Day 0）からの変化量の最小二乗平均値の本剤群とプラセボ群との差は-6.54（95%CI：-9.78, -3.29）であり、本剤群で統計学的に有意に良好な結果であった（ $p=0.0004$ ）。プラセボ群では Day4 における QMG 総スコアのベースライン（Day 0）からの変化量の最小二乗平均値は 6.54 であり、本剤群における変化量は 0.00 であった。プラセボ群における最小二乗平均値の 6.54 の変化は、当該評価における臨床的に有意な変化である 2 ポイントを超える変化（悪化）であった。本試験における QMG 総スコアの結果（ $p=0.0004$ ）は、LMS-002 試験の mITT を対象とした結果（ $p=0.0048$ ）と同様であり、この重要な主要評価項目に関して 2 試験間で結果に一貫性があることが示された。

主要評価項目の要約（LMS-003 試験）（FAS）

評価項目	本剤群	プラセボ群
	N=13	N=13
SGI スコア		
ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）	-0.64	-3.59
変化量の群間差 [95%信頼区間]	2.95 [1.53, 4.38]	
p 値 ^{a)}	0.0003	
QMG 総スコア		
ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）	0.00	6.54
変化量の群間差 [95%信頼区間]	-6.54 [-9.78, -3.29]	
p 値 ^{b)}	0.0004	

a : 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 を固定効果項とした。

b : 投与、時間、投与-時間交互作用及び二重盲検ベースライン QMG 総スコアを固定効果、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデルによる対比較（Day14）

<副次評価項目>

Day4 における CGI-I スコア（治験責任医師が被験者の状態を評価）の平均値に有意差（ $p=0.0020$ ）が認められ、プラセボ群では本剤を 4 日間投与しなかったため、患者の状態が悪化したと考えられた。

副次評価項目の要約（LMS-003 試験）（FAS）

評価項目	本剤群	プラセボ群
	N=13	N=13
CGI-I スコア		
平均値（標準偏差）	3.8 (0.80)	5.5 (1.27)
p 値 ^{a)}	0.0020	

a : Wilcoxon 順位和検定

b) 安全性

プラセボ群の 13 例中 10 例（76.92%）及び本剤群の 13 例中 3 例（23.08%）に TEAE が発現した。SAE、死亡、生命を脅かす TEAE 及び治験中止に至った TEAE は発現しなかった。重度の TEAE がプラセボ群の 3 例（23%）で発現したが、本剤群では発現しなかった。本剤群では治験薬との関連性ありと判断された TEAE は発現しなかった。

プラセボ群における投与中止により LEMS に関連する症状が再発した。

- ・プラセボ群で最も多く認められた TEAE は筋力低下であり、次いで疲労、口内乾燥、無力症、熱感、四肢不快感、筋痙縮及び平衡障害であった。
- ・プラセボ群では、治験薬との関連があるかもしれないと判定された AE が 3 例（23%）、多分関連ありと判定された AE が 6 例（46%）に発現した。プラセボ群で最も多く認められた治験薬との関連性ありと判断された TEAE は疲労及び筋力低下で、次いで口内乾燥、無力症、熱感、四肢不快感、筋痙縮及び平衡障害であった。

バイタルサインに対する臨床的に意味のある作用は認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査（一般使用成績調査）

【実施計画】

- ・ 目標症例数：300 例（安全性解析対象症例数として）
- ・ 登録期間：販売開始日から全例調査の承認条件解除まで
- ・ 調査期間：販売開始日から全例調査の承認条件解除まで
- ・ 観察期間：本剤投与開始～1 年間
- ・ 実施方法：全例調査方式にて実施する。
- ・ 調査項目：患者背景、本剤及び併用薬剤の投与状況、有害事象発現状況、臨床検査値等

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

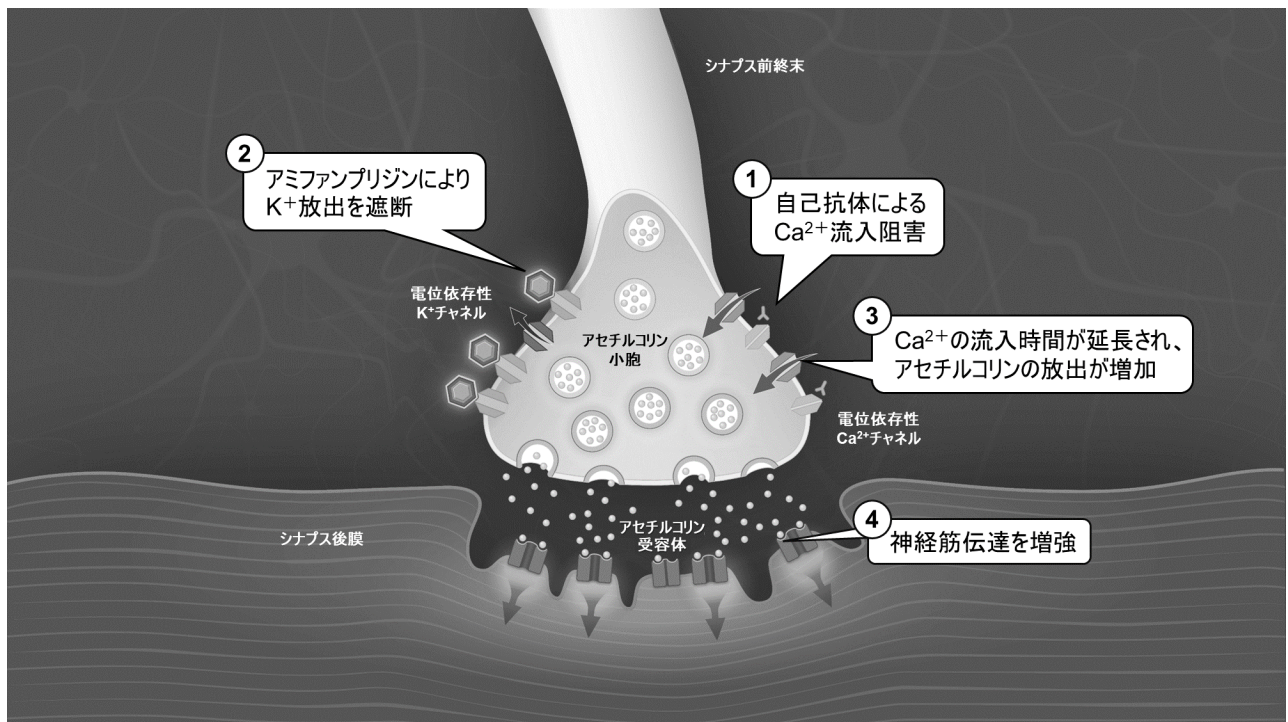
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当資料なし

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

アミファンプリジンは電位依存性 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の放出の亢進を介して神経筋伝達を増強することにより、ランバート・イートン筋無力症候群患者における筋力低下を改善すると考えられている^{1,2)}。



(2)薬効を裏付ける試験成績

<哺乳類細胞に発現させた hKv1.7 電流に及ぼす影響 (試験番号 BMN125-10-111)⁹⁾>

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞に一過性に導入したヒト Kv1.7 におけるアミファンプリジンリン酸塩及び 3-N-アセチル体の *in vitro* での作用及び濃度反応関係を検討し、50%阻害濃度 (IC₅₀) 値を求めた。アミファンプリジンリン酸塩については 7 濃度 (1、10、30、100、300、1000 及び 3000 μ mol/L) で、3-N-アセチル体については 3 濃度 (100、1000 及び 3000 μ mol/L) で濃度反応関係を評価した。

陽性対照である 4-アミノピリジン (4-AP) は 1mmol/L で hKv1.7 電流を 79.3% (平均、n=2) 阻害した。この結果は過去のデータと一致したため、測定系の性能が確認された。

VI. 薬効薬理に関する項目

ヒト Kv1.7 電流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

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

<哺乳類細胞に発現させた hKv1.1、hKv1.2、hKv1.3、hKv1.4 及び hKv1.5 イオンチャンネルに及ぼす影響 (試験番号 BMN125-10-112) ¹⁰⁾>

各種イオン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 *in vitro* での作用を検討し、IC₅₀ 値を求めた。イオンチャンネルは、クローン化ヒト Kv1.1K⁺チャンネル [ヒト *KCNA1* 遺伝子によりコードされ、ヒト胎児腎臓 (HEK) 293 細胞に発現]、クローン化ヒト Kv1.2K⁺チャンネル (ヒト *KCNA2* 遺伝子によりコードされ、HEK293 細胞に発現)、クローン化ヒト Kv1.3K⁺チャンネル (ヒト *KCNA3* 遺伝子によりコードされ、CHO 細胞に発現)、クローン化ヒト Kv1.4K⁺チャンネル (ヒト *KCNA4* 遺伝子によりコードされ、HEK293 細胞に発現) 及びクローン化ヒト Kv1.5K⁺チャンネル (ヒト *KCNA5* 遺伝子によりコードされ、CHO 細胞に発現) であり、超急速活性化遅延整流性 K⁺電流に関与している。

アミファンプリジンリン酸塩については、7 濃度 (1、10、30、100、300、1000 及び 3000 μmol/L) で、3-N-アセチル体については、3 濃度 (100、1000 及び 3000 μmol/L) で濃度反応関係を評価した。アミファンプリジンリン酸塩により hKv1.1、hKv1.2、hKv1.3、hKv1.4 及び hKv1.5 の用量依存的な阻害が示された。3-N-アセチル体では IC₅₀ 値を求めることができず、3000 μmol/L 超と推定された。

陽性対照である 4-AP は 1 mmol/L で、hKv1.1、hKv1.2、hKv1.3 及び hKv1.4 に対して、その電流をそれぞれ 73.8%、67.0%、76.8% 及び 61.0% 抑制した (平均、n=2)。hKv1.5 の陽性対照である 4-AP は 2 mmol/L でその電流を 90.2% (平均、n=2) 抑制した。これらの結果は過去のデータと一致したため、測定系の性能が確認された。

ヒト hKv1.1、hKv1.2、hKv1.3、hKv1.4 及び hKv1.5 イオン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

チャンネル	測定物質	濃度 (μmol/L)	阻害率			IC ₅₀ (μmol/L)
			平均値	標準偏差	N	
hKv1.1	アミファンプリジンリン酸塩	1	1.4%	5.0%	2	767.5
		10	4.6%	1.6%	2	
		30	8.9%	4.9%	2	
		100	22.1%	3.2%	2	
		300	37.6%	1.4%	2	
		1000	53.6%	1.8%	2	
		3000	69.6%	5.4%	2	
	3-N-アセチル体	100	1.6%	0.8%	2	>3000
		1000	0.5%	2.0%	2	
		3000	4.0%	3.6%	2	

チャンネル	測定物質	濃度 (μmol/L)	阻害率			IC ₅₀ (μmol/L)
			平均値	標準偏差	N	
hKv1.2	アミファンプリジンリン酸塩	1	0.8%	1.1%	2	1278.8
		10	-0.1%	1.5%	2	
		30	-3.4%	5.1%	2	
		100	6.4%	7.4%	2	
		300	24.3%	1.8%	2	
		1000	43.3%	0.7%	2	
	3-N-アセチル体	100	-2.2%	2.7%	2	>3000
		1000	5.0%	5.7%	2	
		3000	2.2%	0.2%	2	
hKv1.3	アミファンプリジンリン酸塩	1	0.1%	1.6%	2	524.8
		10	7.4%	3.2%	2	
		30	3.8%	1.7%	2	
		100	19.0%	0.5%	2	
		300	43.2%	6.9%	2	
		1000	61.2%	10.0%	2	
	3-N-アセチル体	100	-2.0%	1.8%	2	>3000
		1000	-0.1%	3.2%	2	
		3000	19.5%	3.9%	2	
hKv1.4	アミファンプリジンリン酸塩	1	-1.8%	2.0%	2	1860.3
		10	3.8%	0.6%	2	
		30	-0.5%	4.6%	2	
		100	0.0%	1.8%	2	
		300	12.1%	2.6%	2	
		1000	24.4%	4.7%	2	
	3-N-アセチル体	100	7.1%	4.8%	2	>3000
		1000	13.6%	0.3%	2	
		3000	21.5%	3.6%	2	
hKv1.5	アミファンプリジンリン酸塩	1	0.8%	2.7%	2	490.8
		10	6.2%	2.0%	2	
		30	8.7%	5.2%	2	
		100	30.4%	3.5%	2	
		300	39.3%	2.7%	2	
		1000	59.8%	8.6%	2	
	3-N-アセチル体	100	-0.3%	0.2%	2	>3000
		1000	4.5%	4.3%	2	
		3000	2.7%	4.7%	2	

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

＜健康成人におけるアミファンプリジンリン酸塩単回及び反復投与試験 (FIR-001 試験)¹¹⁾＞ (外国人データ)
パート 1

アミファンプリジンは、NAT で代謝されることから、NAT2 遺伝子の遺伝子多型により代謝の速いヒト (RA) と遅いヒト (SA) に分けられ、毒性及び有効性プロファイルに影響を及ぼすと考えられる。

本治験は、2 パートで構成され、各被験者は、本治験開始 7 日前に、測定した NAT の表現型に基づいて RA 又は SA に分けて、各パート及び投与群に割り付けた。

パート 1 (12 名 : RA 及び SA 各 6 名) では、アミファンプリジンリン酸塩を 4 用量 (5、10、20 及び 30mg) で単回漸増経口投与した。パート 2 は 2 つのグループに分け、グループ 1 の 4 名 (RA 及び SA 各 2 名) にアミファンプリジンリン酸塩 20mg を 4 時間間隔で 4 回経口投与し、安全性に問題がないと判断された後に、グループ 2 の 10 名 (RA 及び SA 各 5 名) に対し Day1~3 にアミファンプリジンリン酸塩 20mg を 4 時間間隔で 1 日 4 回投与し、Day4 の朝に最終単回投与した。

RA にアミファンプリジンリン酸塩 5~30mg 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は SA よりも一貫して低い値を示した。投与した用量範囲で RA ではアミファンプリジン濃度は投与後 0.75~1.04 時間に平均 C_{max} 3.98~25.5ng/mL に達し、SA では投与後 0.83~1.29 時間に平均 C_{max} 17.9~89.6ng/mL に達した。 $AUC_{0-\infty}$ で評価したアミファンプリジンの曝露量は RA では投与した用量範囲で平均 3.57~45.2ng・h/mL、SA では平均 32.1~234ng・h/mL であった。アミファンプリジンの終末相の平均 $t_{1/2}$ は RA では 0.603~1.65 時間、SA では 2.22~3.11 時間であった。アミファンプリジンの PK パラメータの C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 及び見かけのクリアランス (CL/F) に RA と SA の間で統計学的に有意な差が認められた。

単回経口投与したときのアミファンプリジンの PK パラメータ (パート 1)

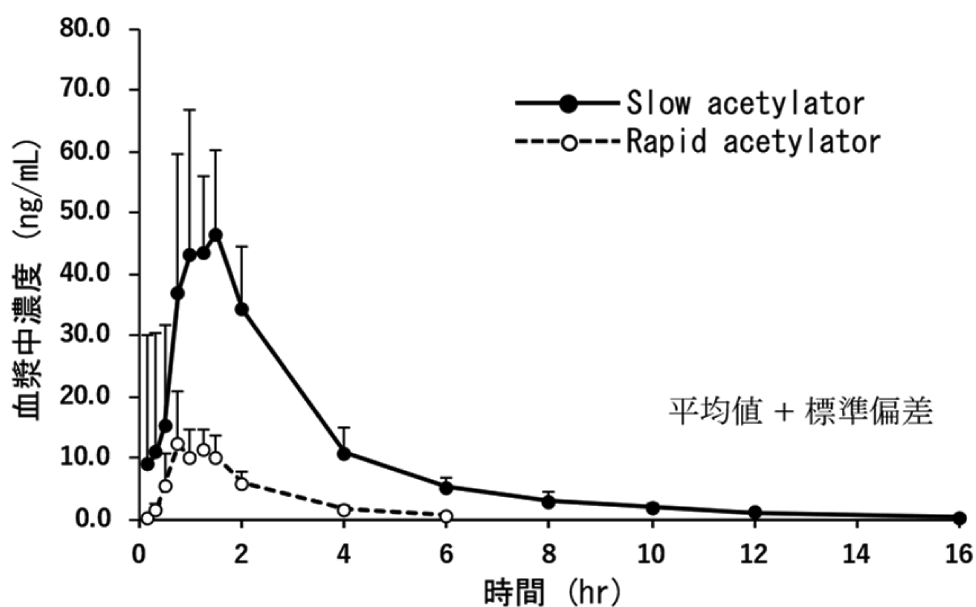
投与量 (mg)	NAT2 遺伝子型	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
5	RA	6	3.98±1.71	0.63 (0.50, 1.50)	0.603±0.304	3.57±0.585
	SA	6	17.9±4.43	0.75 (0.50, 1.50)	2.22±0.855	32.1±7.34
10	RA	6	9.91±5.28	0.75 (0.33, 1.50)	1.21±0.279	11.1±1.90
	SA	6	34.4±21.6	1.38 (0.33, 1.50)	2.60±0.688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

平均値±標準偏差、 t_{max} のみ中央値 (最小値, 最大値)

単回経口投与したときのアミファンプリジンのPKパラメータ SA/RA 比 (パート 1)

投与量 (mg)	PK パラメータ	幾何平均 SA/RA 比	90%信頼区間		
			下限	上限	p 値
5	C _{max}	4.72	3.21	6.95	<0.0001
	AUC _{0-∞}	8.84	7.41	10.6	<0.0001
	t _{1/2}	3.85	2.81	5.29	<0.0001
	CL/F	0.113	0.0947	0.135	<0.0001
10	C _{max}	3.38	2.29	4.98	<0.0001
	AUC _{0-∞}	6.14	5.14	7.33	<0.0001
	t _{1/2}	2.13	1.55	2.93	0.0004
	CL/F	0.163	0.136	0.195	<0.0001
20	C _{max}	3.45	2.35	5.09	<0.0001
	AUC _{0-∞}	5.49	4.62	6.53	<0.0001
	t _{1/2}	2.41	1.78	3.27	<0.0001
	CL/F	0.182	0.153	0.217	<0.0001
30	C _{max}	3.62	2.46	5.34	<0.0001
	AUC _{0-∞}	5.14	4.32	6.11	<0.0001
	t _{1/2}	1.96	1.44	2.66	0.0008
	CL/F	0.195	0.164	0.231	<0.0001

健康成人に本剤 20mg を単回経口投与したときのアミファンプリジンの血漿中濃度推移



注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。
 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。

パート 2

アミファンプリジンを反復投与(アミファンプリジンリン酸塩 20mg を 3 日間 4 時間間隔で 1 日 4 回投与後、4 日目に 1 回投与)したとき、4 日目の 1 回投与後のアミファンプリジンの PK パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-4h}) は、RA と比較して SA で顕著に高値であった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

反復経口投与したときのアミファンプリジンの PK パラメータ (パート 2 : 3 日間反復投与後、4 日目 1 回目投与後)

投与量 (mg)	NAT2 遺伝子型	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	AUC _{0-4h} (ng・h/mL)
20	RA	5	13.6±6.60	0.75 (0.50, 1.50)	1.95±0.723	31.9±10.1	22.6±10.0
	SA	5	72.5±43.9	1.25 (0.50, 2.00)	3.24±1.03	190±33.4	133±21.9

平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値(最小値, 最大値)

反復経口投与したときのアミファンプリジンの PK パラメータ SA/RA 比 (パート 2 : 3 日間反復投与後、4 日目 1 回目投与後)

投与量 (mg)	PK パラメータ	幾何平均 SA/RA 比	90%信頼区間		
			下限	上限	p 値
20	C _{max}	3.45	2.03	5.87	0.0013
	AUC _{0-4h}	5.16	3.77	7.06	< 0.0001
	t _{1/2}	1.26	1.00	1.59	0.0977

<ランパート・イトン筋無力症候群 (LEMS) 患者に対する第Ⅲ相、二重盲検比較試験 (LMS-002 試験)¹²⁾> (外国人データ)

LMS-002 試験は多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化 (1 : 1)、投与中止試験であり、LEMS 患者を対象にアミファンプリジンリン酸塩を反復投与したときの有効性及び安全性 (長期安全性を含む) を評価する 4 パートで構成される試験であった。本試験のパート 1 でアミファンプリジン (リン酸塩又は遊離塩基) を少なくとも 91 日間投与された被験者を、各 7 日間のパート 2 (無作為化二重盲検投与中止期) に組み入れた。各被験者のアミファンプリジンリン酸塩の用量は治験責任医師により決定され、15~80mg/日、1 回最大 20mg とした。血漿中アミファンプリジン濃度測定はパート 2 の Day1 及び Day2 の初回投与前から投与後 4 時間までとした。

各被験者の NAT2 アセチル化能に基づき SA、IM (intermediate acetylator)、RA に分類して、PK を評価したが、アミファンプリジンリン酸塩 10mg を投与したときの PK データは限られていた (SA6 名、IM1 名) ため、アミファンプリジンリン酸塩 20mg を投与したときの PK を比較した。

アミファンプリジンリン酸塩 20mg を投与したときのアミファンプリジンの曝露量は、SA、IM 及び RA の順に減少し、AUC_{0-4h} の平均値は、IM 及び RA では SA と比較してそれぞれ 52.9%及び 70.5%減少した。

LEMS 患者にアミファンプリジンリン酸塩 20mg を経口投与したときの アミファンプリジンの PK パラメータ (パート 2)

投与日	NAT2 遺伝子型	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-4h} (ng・h/mL)
Day2	RA	3	26.6±19.3	0.50 (0.50, 1.50)	58.2±43.6
	IM	7	54.5±29.6	0.50 (0.25, 4.00)	92.7±71.1
	SA	18	108±67.1	1.50 (0.25, 4.00)	197±69.4

平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値(最小値, 最大値)

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

健康成人 47 例に本剤 20mg 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、t_{max} は約 0.5 時間遅延し、AUC_{0-∞} は 17.7%低下した¹³⁾ (外国人データ)。

食事の規定をせずに本剤を投与した国内外の臨床試験 (LMS-003 試験、LMS-005 試験) で、本剤の有効性及び安全性に特段の懸念は認められなかった。また、米国の承認用法・用量において、食事のタイミングの規定は設定されておらず、海外市販後において本剤の有効性及び安全性に特段の懸念は報告されていない。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

海外で実施した 5 試験（FIR-001 試験、LMS-001 試験、REN-002 試験、QTC-002 試験、LMS-002 試験）の被験者 201 名を対象にアミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の母集団薬物動態解析（popPK 解析）を実施した（VII.3 項参照）。最終補正モデルで推定された一次吸収速度定数の推定値（標準誤差率）は 0.931 (6.08) h^{-1} であった¹⁴⁾。

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

popPK 解析において、最終補正モデルで推定された CL/F の推定値（標準誤差率）は 162 (4.67) L/h であった¹⁴⁾。

(5)分布容積

popPK 解析において、最終補正モデルで推定された見かけの中心コンパートメントの分布容積（V2/F）の推定値（標準誤差率）は 85.7 (14.1) L、見かけの末梢コンパートメントの分布容積（V4/F）の推定値（標準誤差率）は 424 (7.26) L であった¹⁴⁾。

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析¹⁴⁾

(1)解析方法

海外で実施した 5 試験（FIR-001 試験、LMS-001 試験、REN-002 試験、QTC-002 試験、LMS-002 試験）の被験者 201 名を対象にアミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の popPK 解析を実施した。

アミファンプリジンに関し、まずは一次吸収過程及び一次排泄過程を伴う 2 コンパートメントモデルを作成した。基本モデルの 3-N-アセチル体のデータは、線形排泄を伴う 1 コンパートメントモデルを用いて、アミファンプリジンの中心コンパートメントに接続する代謝物コンパートメントとしてモデル化された。

(2)パラメータ変動要因

初期ベースモデルにおけるアミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の予測濃度推移は、実測値を適切に再現していた。母集団の予測濃度は、特に高濃度において、実測値より大きな広がりを示した。しかし、各個体の予測濃度は実測値と一致し、個体間のばらつきが大きく、有意な共変量が存在する可能性が示唆された。共変量の解析の結果、アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の PK に関し、アミファンプリジンの有意な共変量は、NAT2 遺伝子型で、3-N-アセチル体の有意な共変量は、クレアチニンクリアランス（CL_{Cr}）、体重、年齢であった。

4. 吸 収

アミファンプリジンリン酸塩を健康成人に絶食下で 20mg を経口投与した際、アミファンプリジンは速やかに吸収され、 t_{max} の中央値は投与後 0.500h（範囲：0.25～1.50）、消失半減期は $2.50 \pm 0.730h$ であった。薬物動態は個体間変動が大きく、 C_{max} 及び AUC の変動係数が約 60～70%であり、個々の被験者のパラメータの変動の

VII. 薬物動態に関する項目

範囲は 10 倍を超えていた。これは代謝の個人差によるものが大きいと考えられ、アセチル化速度の異なる RA と SA では、アミファンプリジンリン酸塩 20mg 単回経口投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に約 3.5 倍及び 5.5 倍の差がみられた¹³⁾。

SD ラット(雌雄各 6 例)にアミファンプリジンリン酸塩 0.8mg/kg(アミファンプリジン遊離塩基投与量 0.4mg/kg に相当)を静脈内ボラス投与した。また、ラット(雌雄各 12 例/群)にアミファンプリジンリン酸塩の水溶液を 6、24 及び 75mg/kg/日(アミファンプリジン遊離塩基として 3.2、12.6 及び 39.5mg/kg に相当)の用量で絶食下单回経口投与した。その結果、単回経口投与後のアミファンプリジンの絶対的バイオアベイラビリティは 12.2~156%であり、投与量に応じて上昇したことから、初回通過代謝の飽和を示していると考えられた¹⁵⁾。

5. 分 布

(1)血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

交配した雌 SD ラットに、妊娠 6 日から授乳 14 日までアミファンプリジンリン酸塩(アミファンプリジンとして 3.9、12.0、39.6mg/kg/日)を経口投与した。授乳 14 日目の乳汁中のアミファンプリジンの平均濃度は、それぞれ 9.46、36.5 及び 298ng/mL であり、投与量の増加とともに増加した¹⁶⁾。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

雌雄 SD ラットに¹⁴Cアミファンプリジンリン酸塩を 25mg/kg の用量で単回経口(及び 2.5mg/kg の用量で単回静脈内)投与した組織分布試験の結果から、¹⁴Cアミファンプリジンは、中枢神経系(脳)、脂肪及び眼を除き、血液及び血漿と同程度又はそれ以上の濃度で広く分布することが示された¹⁷⁾。

(6)血漿蛋白結合率

血漿タンパク結合率(*in vitro*、ヒト血漿、アミファンプリジン濃度 0.3~10 μ mol/L)は 8~12%であった¹⁸⁾。

6. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路

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¹⁹⁾。

(「VIII.7.相互作用」参照)

(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

NAT2 には遺伝子多型(SA、IM、RA)が存在し、日本人での SA の割合は 10%程度である²⁰⁾。

ヒト肝ミクロソームを用いた実験では、検出可能な代謝物は認められなかったことからアミファンプリジンはチトクローム P450 (CYP) によって容易に代謝されるとは考えられない¹⁹⁾。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

各種イオンチャネルに対する阻害作用の IC₅₀ 値は、アミファンプリジンリン酸塩では 490.8～1860.3 μ mol/L であったのに対して、その主要代謝物である 3-N-アセチル体では IC₅₀ 値を求めることができず、3000 μ mol/L 超と推定された¹⁰⁾。

7. 排 泄

アミファンプリジンリン酸塩投与後 0～24 時間で、投与量の平均 19%のアミファンプリジン（未変化体）及び 74.0～81.7%の主要代謝物（3-N-アセチル体）が尿中に排泄された。このことから、アミファンプリジンリン酸塩投与後 24 時間で未変化体及び代謝物合わせて投与量の 93.2～100%が尿中に排出されることが示された¹³⁾（外国人データ）。

8. トランスポーターに関する情報

アミファンプリジンリン酸塩の 3-N-アセチル体（40 μ mol/L）は検討したいずれのトランスポーター（OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、BCRP 及び P-gp）に対しても有意な阻害作用を示さなかった²¹⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1)腎機能障害患者

腎機能障害を有する被験者（軽度（CLcr 50～80mL/min）、中等度（CLcr 30～50mL/min）及び重度（CLcr 30mL/min 未満）、各群 8 例）に本剤 10mg を単回経口投与したときのアミファンプリジンの PK パラメータは次のとおりであり、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者における AUC_{0-∞}は、腎機能が正常な被験者（CLcr が 80mL/min 超）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 倍に上昇した²²⁾（外国人データ）。

（「VIII.6.(2) 腎機能障害患者」参照）

腎機能障害を有する被験者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 PK パラメータ

NAT2 遺伝子型	腎機能	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
RA	正常	4	7.65±3.23	1.63±0.75	10.73±0.20 ^{a)}
	軽度	4	11.08±4.69	1.86±0.25	16.05±3.46 ^{a)}
	中等度	4	8.33±2.74	1.72±0.63	14.34±6.80 ^{a)}
	重度	4	9.48±5.30	1.64±1.17 ^{a)}	11.9, 53.6 ^{b)}
SA	正常	4	38.63±9.16	2.71±1.26	59.07±10.28
	軽度	4	33.48±13.10	2.95±0.32	81.29±33.37
	中等度	4	52.53±5.16	3.89±0.32	126.06±17.51
	重度	4	44.05±12.88	3.17±1.07	118.60±37.12

平均値±標準偏差

a : 3 例、b : 個別値

VII. 薬物動態に関する項目

(2)肝機能障害患者

中等度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 B）に本剤 10mg を単回経口投与したときのアミファンプリジンの PK パラメータは次のとおりであり、肝機能が正常な被験者と比較して、中等度の肝機能障害を有する IM の被験者では、 C_{max} は 1.4 倍、 $AUC_{0-\infty}$ は 1.7 倍に上昇した²³⁾（外国人データ）。

（「VIII.6.(3) 肝機能障害患者」参照）

肝機能障害を有する被験者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 PK パラメータ

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

平均値±標準偏差

a：3例

11.その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

解説：

2.1：本剤の高用量（100mg/日）投与時にてんかん又は痙攣発作を含む発作関連事象が発現する可能性があることから設定した。

2.2：本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

解説：

本剤の投与により、浮動性めまい、疲労、霧視、痙攣発作等が起こるおそれがあるため、一般的な注意事項として設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

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]

解説：

9.1.1：以下の患者に本剤を使用する場合、痙攣発作を引き起こす可能性があるため、てんかん等の痙攣性疾患の既往について、本剤処方前に十分な確認を行うこと。

患者には、痙攣発作を引き起こす可能性があることから、本剤投与中に痙攣発作を発現した場合、本剤の投与量を減量もしくは中止するように注意喚起を行うこと。また、患者が来院された際には、痙攣発作等を発症していなかったかどうか、問診にて確認し、注意深く観察を行うこと。

- ・てんかん等の痙攣発作（熱性痙攣は除く）の既往のある患者
- ・てんかん等の痙攣性疾患の治療が終結している患者

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2)腎機能障害患者

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]

解説：

9.2：中等度から重度の腎機能障害を有する被験者に本剤を投与した場合、腎機能が正常者な被験者と比べて、本剤の曝露が増大した²²⁾。

(3)肝機能障害患者

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]

解説：

9.3：中等度の肝機能障害を有する被験者に本剤を投与した場合、肝機能が正常な被験者と比べて、本剤の曝露が若干増大したが統計学的に有意な差は認められなかった²³⁾。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

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。

解説：

9.5：動物実験で死産の増加が認められているが、妊婦への本剤投与に関連する発育リスクに関するデータはないため、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とした。

(6)授乳婦

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。

解説：

9.6：動物実験で乳汁中への移行が認められているが、薬理作用や曝露量等からヒトでの哺乳中の児における影響が不明であることから、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成31年1月17日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）No.38に基づき記載した。

(7)小児等

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。

解説：

9.7：小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立されていないことから記載した。

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

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]

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

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。

解説：

本剤と痙攣発作の閾値を低下させる薬剤の併用は、痙攣発作のリスクを高める可能性があるため、関連するリスクの重大性から慎重に併用する必要がある。また、本剤とコリン作動薬との併用は、本剤とそれらの薬剤のコリン作動性作用を増大させ、副作用のリスクを増大させる可能性がある。

併用薬による安全性への懸念が考えられるため、併用する場合には注意が必要と判断し設定した。

8. 副作用

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。

(1)重大な副作用と初期症状

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

解説：

11.1.1：国内臨床試験では認められていないが、海外で実施された米国拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）において認められており、特に注意が必要な副作用として設定した。

11.1.2：国内臨床試験及び海外臨床試験では認められていない。他のアミノピリジン系の薬剤を服用している患者でアナフィラキシーが報告されていることから、本剤の投与においてもアナフィラキシーが発現する可能性があるため、特に注意が必要な副作用として設定した。

(2)その他の副作用

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		筋痙攣、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	アカンジア、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、胸部および縦隔障害		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
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

解説：

本剤の効能・効果及び用法・用量の設定の根拠とした日本人ランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）患者を対象とした LMS-005 試験、海外 LEMS 患者を対象とした臨床試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）、及び海外製造販売後安全性データで報告された副作用の発現状況に基づき記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与**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²⁴⁾（外国人データ）。

解説：

海外の論文報告（J Toxicol Clin Toxicol. 1995;33(3):249-51）でアミファンプリジン遊離塩基を 360mg/日服用した事例に基づき記載した。

11. 適用上の注意**14.1 薬剤交付時の注意**

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。

解説：

本剤はボトル包装で、ボトル内にレーヨンコイル（緩衝材）が充填されている。本剤の安定性試験にはすべてレーヨンコイル（緩衝材）を封入した状態で実施したため、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た上で保存すること。ボトル開封後は、レーヨンコイル（緩衝材）の入れ忘れに、十分に注意すること。

患者に、ボトル包装のままで交付する場合、本剤を取り出すたびに、レーヨンコイル（緩衝材）をボトル内に戻した上で、キャップをしっかり締めて保存するように、必ず指導すること。

12. その他の注意**(1) 臨床使用に基づく情報**

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報**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。

解説：

がん原性試験：ラットを用いたがん原性試験で、神経鞘腫の増加及び子宮内膜腫瘍の発現率上昇が報告されている。トランスジェニック（Tg.rasH2）マウスを用いた試験では、腫瘍の増加は認められなかったが、本剤の長期投与により腫瘍が発生する可能性が否定できないことから、注意喚起のため設定した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照

(2)安全性薬理試験

試験の種類	動物種/性別	投与量 (投与経路)	結果
hERG K ⁺ 電流	CHO-K1 細胞	0.3、3、30 μmol/L (<i>in vitro</i>)	30μmol/L までの濃度で CHO-K1 細胞における hERG K ⁺ 電流に影響を及ぼさなかった。
活動電位持続時間 (APD)	NZW ウサギプルキンエ線維	0.1、1、10、30、 100μmol/L (<i>ex vivo</i>)	ウサギプルキンエ線維において、30、100μmol/L の濃度で潜在的なクラス III 抗不整脈効果(APD 増加)が観察された。
心血管系 血行動態、心電図パラメータ	テレメトリー送信器埋め込みビーグル (雄8クロスオーバー)	0、0.05、0.15、 0.50mg/kg (経口)	PR 間隔を-8%まで短縮し、動脈圧を+7%まで増加した。
hERG K ⁺ 電流 (オートパッチクランプ法)	CHO-K1 細胞	3-N-アセチルアミファンプリジンリン酸塩 0.01、 0.1、1、10、 100μmol/L (<i>in vitro</i>)	3-N-アセチル体は濃度依存的に hERG 電流を抑制し、IC ₅₀ 値は 39μmol/L であった。
中枢神経系	ラット/Wister (雄8/群+雄3/PK 群)	0、5、10、20、 40mg/kg (経口)	神経行動学的パラメータに対する投与に関連した明確な影響は認められなかった。 無毒性量は 40mg/kg と判断された。
呼吸器系	ラット/SD (雄8/群+雄3/PK 群)	0、1、3、10mg/kg (経口)	呼吸器系パラメータに対する投与に関連した影響は認められなかった。

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

動物種/系統	投与方法	性別及び動物数/群	投与量 (mg/kg)	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス/ Ico:OF1	経口	各群雌雄各2 (予備試験) 各群雌雄各5 (主試験)	0、2.5、10、25、 50、100 (0、1.3、5.3、 13.2、26.3、 52.6 遊離塩基)	50 (26.3 遊離塩基)	100(52.6 遊離塩基)	(予備試験) 100mg/kg 群：4 例全例が経口投与後 50 分～1 時間に死亡した。死亡前に痙攣、流涙、流涎及び呼吸促迫が認められた。 50mg/kg 群：雌 2 例で投与後約 1 時間に痙攣が認められた。投与後 1 時間まで呼吸促迫が雌雄ともに認められ、雌 2 例では投与後 2 時間において呼吸促迫が認められた。いずれの動物も投与後 4 時間以内に回復した。 25mg/kg 群：雄では、軽度な行動抑制が認められた。

動物種/系統	投与方法	性別及び動物数/群	投与量 (mg/kg)	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス/ Ico:OF1	静脈内	各群雌雄各1~2 (予備試験) 各群雌雄各5 (主試験)	0、2.5、10、 12.5、25、50 (0、1.3、5.3、 6.6、13.2、26.3 遊離塩基)	12.5 (6.6 遊離塩基)	雄 25(13.2 遊離塩基) 雌>25	(予備試験) 50 mg/kg 群：雄 1 例に痙攣がみられ、投与後数分以内に死亡した。 25mg/kg 群：雄 1 例に投与後 1 時間に死亡を確認した。全例で 15 分以内に不規則呼吸、流涎及び不安定歩行がみられた。雄 2 例及び雌 1 例でそれぞれ流涎及び立毛が認められた。投与後 2 時間以降、異常は認められなかった。 12.5mg/kg 群：4 例全例で、投与後 15 分に不規則呼吸が認められたが、投与後 1 時間以降に異常は認められなかった。 (主試験) 25mg/kg 群：雄 2 例が投与後 30 分以内に死亡した。雌 1 例で投与後 15 分に痙攣がみられ、雄 5 例全例で痙攣性運動が認められた。全例で流涎がみられ、雌全例で過度の身づくろいと不安定歩行が認められた。雄では前肢及び/又は頭部の動揺が認められた。投与後 2 時間以降、異常は認められなかった。
ラット/ SD	経口	各群雌雄各2 (予備試験) 各群雌雄各5 (主試験)	0、2.5、10、25、 50、100 (0、 1.3、5.3、13.2、 26.3、52.6 遊離 塩基)	50 (26.3 遊離塩基)	100(52.6 遊離塩基)	(予備試験) 100 mg/kg 群：雌雄各 2 例全例が投与後 1~3 時間の間に死亡した。死亡前に不規則呼吸、四肢のペダリング動作、流涎、流涙及び間代性痙攣が認められた。 50 mg/kg 群：雄では、投与後 1~2 時間に不安定歩行、間代性痙攣、流涎、流涙、呼吸促進及び/又は四肢のペダリング動作が認められた。雌では、投与後 1 時間に不安定歩行のみが認められた。 25mg/kg 群：ほとんどの動物で、投与後 1 時間に行動抑制及び過度の身づくろいが認められた。 (主試験) 25 mg/kg 群：活動亢進及び過度の身づくろいがほとんどの動物で投与後 1 時間に認められた。
ラット/ SD	経口	各群雌雄各2~5	0、2.5、10、25、 50 遊離塩基	25 遊離塩 基	50 遊離塩 基	遊離塩基 50mg/kg 群：雌 1 例では、投与後 1 時間に痙攣が認められ、観察直後に死亡した。雌雄ともに流涎、過度の身づくろい、前肢の動揺及び立毛が認められた。振戦及び興奮性亢進(跳躍)が雌 1 例のみに、四肢の蒼白が雄 1 例のみに認められた。 遊離塩基 25mg/kg 群：過度の身づくろい、前肢の動揺、半閉眼及び流涎が雌のみに認められた。
ラット/ SD	静脈内	各群雌雄各2 (予備試験) 各群雌雄各5 (主試験)	0、2.5、10、 12.5、25、50 (0、1.3、5.3、 6.6、13.2、 26.3 遊離塩基)	12.5(6.6 遊離塩基)	25(13.2 遊 離塩基)	(予備試験) 50mg/kg 群：雄 1 例に投与したところ痙攣が認められ、投与後数分以内に死亡した。 25mg/kg 群：雌雄各 1 例がそれぞれ投与後 15 及び 45 分以内に死亡した。雄 2 例及び雌 1 例では投与後 15 分以内に間代性痙攣が認められた。雄 1 例では、四肢のペダリング動作、着色涙、流涎、不規則呼吸及び不安定歩行が認められた。生存例 2 例では、少なくとも投与後 4 時間まで流涎、不安定呼吸(雄のみ)及び不安定歩行が認められた。 12.5mg/kg 群：投与後 15 分以内に全例で不安定歩行、不安定呼吸及び跳躍が認められた。 (主試験) 25mg/kg 群：雌雄各 2 例の死亡を投与後 15 分~2 時間以内に確認した。雄 4 例及び雌 3 例では、投与後 15 分以内に痙攣が認められ

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

動物種/系統	投与方法	性別及び動物数/群	投与量 (mg/kg)	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見
						た。雌の生存例では流涎及び行動抑制が、雄の生存例では行動抑制が認められた。 10 mg/kg 群：投与直後に全例で不規則呼吸及び立毛が認められた。雄では前肢の動揺が、雌では流涎及び行動抑制が認められた。
イヌ/ ビーグル	経口	各群雌雄各2	1.9、3.8、5.7、6.25mg/kg/日 (1.0、2.0、3.0mg/kg、3.3mg/kg/日遊離塩基)	6.25 mg/kg/日 (3.3 mg/kg/日遊離塩基)	ND	試験期間中、死亡はなかった。投与に関連した最も代表的な一般状態変化は流涎及び下痢であり、いずれも低用量 (1.9 mg/kg) で認められた。3.8mg/kg 以上の用量では、浅速呼吸、咳、嘔吐、斜視及び振戦が認められた。最も注目すべき一般状態変化は、6.25mg/kg/日の用量で投与 22 日目の 2 回目投与後約 6 時間に雌で認められた運動失調、流涎、軽度振戦の持続及び刺激への無反応であったが、最初の症状から 1 時間以内に完全に回復した。 MTD は 3.8mg/kg/日 (遊離塩基 2.0mg/kg/日) と判断された。

ND = not determined.

(2)反復投与毒性試験

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	動物数/性/群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
ラット/ SD	1日3回 経口投与	7日間	0、1、10、30、60 (0、0.53、5.3、15.8、31.6 遊離塩基)	各群雌雄各5	ND	死亡例なし。 60mg/kg/日群で活動亢進が3例、雌1例で振戦が認められた。 10mg/kg/日以上用量で過度の身づくろいが散見され、30mg/kg/日群の数例と60mg/kg/日群のほとんどで流涎が認められた。 60mg/kg/日群の雌では用量に関連した心臓重量の微減がみられた。
ラット/ SD	1日3回 経口投与	21日間	0、39.5、78.9、157.9 遊離塩基	各群雌雄各5 (主群)、 各群雌雄各4 (TK)	ND	中用量群(遊離塩基 78.9mg/kg/日)の18例中13例及び高用量群(遊離塩基 157.9mg/kg/日)全例で重篤な毒性が認められた。主な一般状態変化として、赤色の口腔内分泌物、神経筋不安定性(攣縮、動揺、跳躍)及び異常姿勢が認められた。これらの毒性変化は投与初期から発現し、高用量群でより重度であった。動物実験倫理の観点から、高用量群は投与1日目の2回目の投与後に、残りの動物は投与2日目の3回目の投与後に投与を中止した。低用量群の1例では、投与1日目の3回目の投与後に1回、攣縮及び穴掘り行動が認められたが、時間経過とともに消失した。
ラット/ SD	1日3回 経口投与	4週間	0、7.5、24、75 (0、4.0、12.6、39.5 遊離塩基)	各群雌雄各10 (回復：各群雌雄各5)、 各群雌雄各6 (TK)	24 (12.6 遊離塩基)	死亡例なし。24及び75mg/kg/日群で、1日の初回投与後に流涎が認められた。75mg/kg/日群では、投与期間を通じて流涎の発現が増加した。75mg/kg/日群では、過度の身づくろい及び活動亢進も散見された。75mg/kg/日群の雌で体重の有意な増加、用量に依存した比重の減少を伴う尿量の増加が認められた。75mg/kg/日群の雌では、肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の増加がみられたが、関連する病理組織学的変化を伴わず、休薬期間終了後には認められなかった。

動物種/ 系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	動物数/ 性/群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
ラット/ SD	1日3回 経口投与	4週間	0、7.5、24、75 (0、4.0、12.6、 39.5 遊離塩基)	雌雄各 14 (0mg/kg /日群)及び 各群雌雄 各 21(7.5、 24、 75mg/kg/ 日群)	ND	死亡例なし。24 及び 75mg/kg/日群で雌雄ともに 流延がみられ、用量の増加に伴って発現率が 増加した。投与群の雌では用量依存的な体重 増加量の増加が認められ 24 及び 75mg/kg/日 群の雌で統計学的に有意であった。
ラット/ SD	1日3回 経口投与	13週間	0、7.5、22.5、 75 (0、4.0、11.9、 39.5 遊離塩基)	各群雌雄 各 15 (主 群) 各群雌雄 各 10 (回復:0、 75mg/kg/ 日群)、各 群雌雄各 19 (TK)	22.5 (11.9 遊離塩基)	75mg/kg/日の TK 群の雌 1 例が瀕死状態となり 安楽死させた。75mg/kg/日の TK 群の数例で、 口腔内分泌物と四肢のパドリングが認められた ため、この瀕死状態は投与に関連したものと考 えられた。7.5mg/kg/日を超えて投与した動物で は、数回の間隔で摂餌量の有意な増加が認めら れたが、体重変化とは対応していなかった。 75mg/kg/日を投与した動物の投与期終了時の剖 検では、下顎唾液腺の軽微から軽度の肥大が認 められた。休薬期間終了時には肥大はみられず、 回復性が認められた。 75mg/kg/日群の雌 1 例及び 22.5mg/kg/日群の雌 1 例で、それぞれ投与 92 及び 64 日目に腫瘍が 認められたが、腫瘍の原因は特定できなかった。
ラット/ SD	1日3回 経口投与	26週間 (4週間回 復性)	0、7.4、22.4、 75 (0、3.9、11.8、 39.5 遊離塩基)	各群雌雄 各 20 (主 群) 各群雌雄 各 5 (回復)	22.4 (11.8 遊離塩基)	計 3 例の死亡を確認し、誤投与と一致する肺の 所見が認められた。歩行困難、腫瘍、誤嚥と推 定される 6 例を安楽死させた。これらの死亡例 はいずれも本剤投与に関連するとは考えられな かった。 75mg/kg/日群では、投与に関連した 2 つの所見 が認められた。一般状態変化として、四肢のパ ドリング、攣縮、振戦、呼吸困難、頻呼吸及び 浅速呼吸が認められた。また、唾液腺（下顎） は肥大しており、腺房細胞肥大がみられたが、 可逆的であった。これらの所見はいずれも毒性 と判断したが、いずれも回復性が確認された。
イヌ/ ビーグ ル	1日3回 経口投与	14日間	0、0.75、1.5、 3、6、7.5、9、 12、24 (0、0.4、 0.8、1.6、3.2、 4.0、4.7、6.3、 12.6 遊離塩基)	雄 1 (第 1 段階)、雌 1 (第 2 段 階)、雌雄 各 1 (第 3 段階)	ND	第 1 段階は漸増単回投与期であるが、雄は遷延 した痙攣がみられたため、24mg/kg/日に増量し た 10 日目の 2 回目投与後に終了した。剖検での 主な所見は十二指腸粘膜の陥凹と脳浮腫であっ た。6mg/kg/日まで一般状態の変化は認められな かった。8 日目及び 9 日目(12mg/kg/日)の 2 回目 投与後、なめずり、前足での鼻部搔痒、頻回の 瞬目といった一般状態変化が認められた。10 日 目 (24mg/kg/日) の 2 回目投与後に痙攣、振戦、 自発運動障害、心拍数の増加、眼振、嘔吐及び 側臥位といった一般状態の変化が認められた。 第 2 段階では、雌に 12mg/kg/日を 0 及び 1 日 目に投与したが、一般状態変化は同用量の雄で第 1 段階にみられたものよりも重度であった。 第 3 段階では 7.5mg/kg/日の雌雄各 1 例への 14 日間反復投与を行ったとき、雌雄ともに、投与 0 日目の 1 又は 2 回目の投与後に重度の振戦が認 められた。一般状態変化は第 1 及び 2 段階で観 察されたものと同様であった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

動物種/ 系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	動物数/ 性/群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
イヌ/ ビーグル	1日3回 経口投与	4週間	0、1.9、5.7、 7.5 (0、1.0、 3.0、4.0 遊離塩 基)	各群雌雄 各4	1.9 (1.0 遊 離塩基)	<p>7.5mg/kg/日群では、投与0日目の2回目投与後に雄2例が死亡した以外は、いずれの動物も投与期間終了時まで生存した。雄1例は切迫屠殺し、他の雄1例は2回目投与後1時間に死亡した。一般状態変化としては、1回目投与後に浅速呼吸が、2回目以降には筋緊張亢進及び痙攣が認められた。死亡及び瀕死の原因は痙攣による可能性が高い。両動物の肉眼的所見として、消化管(液体が充満)、腎臓、肝臓、下垂体、顎下腺、胸腺及び肺に暗い領域又は多巢性の斑点が認められた。雄1例では頸部リンパ節に暗い領域が認められた。病理組織学的な筋変性の所見は、マクロファージの浸潤を伴った骨格筋及び舌に認められた。肝臓及び肺の暗い領域は、軽微から軽度の多病巣性の鬱血と関連した。頸部リンパ節のびまん性出血とともに、腸間膜リンパ節及び下顎リンパ節に軽微から軽度の組織球増加が認められた。</p> <p>一般状態変化は用量に依存しており、主に投与初期の数日間に発現した。7.5mg/kg/日群では全動物(死亡例を含む)で、痙攣、振戦、流涎、筋緊張亢進、運動障害及び知覚過敏といった一般状態変化が認められた。</p> <p>本剤投与群では、対照群と比較して体重及び体重増加量の減少が認められた。眼科検査では、5.7及び7.5mg/kg/日群の雌で水晶体後囊及び硝子体内に白色フィラメントが認められ投与との関連性が示唆された。</p> <p>7.5mg/kg/日群の雌2例では、赤血球数、ヘモグロビン濃度及び血中血球容積の減少が認められた。雌雄で用量依存的な尿量の減少が認められた。</p>
イヌ/ ビーグル	1日3回 経口投与	4週間	0、1、2.5、6.25 (0、0.5、1.3、 3.3 遊離塩基)	各群雌雄 各3(主 群)、 第1群と 4群雌雄 各2(回復)	ND	<p>死亡例なし。1mg/kg/日群の雌1例では、1日目の1回目投与後30分に振戦がみられ、別の雌1例では投与期間終了時に行動抑制及び活動性低下が認められた。2.5mg/kg/日群の雄2例及び雌1例では、0(3回目投与)、4(1回目投与)及び5(1回目投与)日目に振戦が認められた。</p> <p>6.25mg/kg/日群のほとんどの動物で、投与開始日に顕著な一般状態変化が認められた。一般状態の変化として、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、液状便及び強直性痙攣が認められた。</p> <p>投与開始後1週目にほぼ全例で軽微な体重減少が認められた。</p> <p>6.25mg/kg/日群の雌では肝臓の相対重量が有意に増加し、同群の雄では統計学的に有意ではないものの、絶対及び相対重量の増加が認められた。</p> <p>主試験動物の病理組織学的所見として、軽微なミオパチーが6.25mg/kg/日群の雌1例の骨格筋、1及び2.5mg/kg/日群の雌各1例の腰筋、並びに1mg/kg/日群の雌1例の横隔膜で認められた。</p>

動物種/ 系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	動物数/ 性/群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
イヌ/ ビーグ ル	1日3回 経口投与	9ヵ月間	0、1.0、1.9、 3.8 (0、0.53、 1.0、2.0 遊離塩 基)	各群雌雄 各4(主 群)、 各群雌雄 各2(回復)	ND	試験期間中、死亡や瀕死はなかった。 投与と明らかに関連のある臨床所見として、く しゃみ、振戦、痙攣、流涎、口なめずり及び斜 視が認められた。これらは 1.9 及び 3.8mg/kg/ 日群で最も多く認められたが、経時変化は明確 ではなかった。用量依存的に浅速呼吸が認めら れた。 体重、体重増加量、摂餌量、眼科学的検査、ECG、 血液学的検査及び尿検査では投与に関連した所 見は認められなかった。 1.9 及び 3.8mg/kg/日群の雌では、対照群と比較 して唾液腺重量が有意に高値であったが、それ に対応する病理組織学的変化はなかった。

ND = not determined.

(3)遺伝毒性試験

アミファンプリジンの遺伝毒性を、*in vitro* (Ames 試験及びマウスリンフォーマ試験) 及び *in vivo* (ラット小核試験及びラット不定期 DNA 合成試験) の標準的組合せの遺伝毒性試験により評価した結果、変異原性を示さなかった。

(4)がん原性試験

1) Tg マウス 26 週間反復混餌投与がん原性試験

トランスジェニック (TG) マウスにアミファンプリジンリン酸塩 (遊離塩基として 3、10 及び 30mg/kg/日) を 26 週間混餌投与したところ、アミファンプリジン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) は認められず、アミファンプリジンはがん原性を示さないと考えられた。

2) ラットにおける 104 週間反復混餌投与がん原性試験

SD ラットにアミファンプリジンリン酸塩 (遊離塩基として 8、25 及び 55mg/kg/日) を 104 週間混餌投与しても臨床的な毒性所見や早期死亡の増加は認められず、摂餌量、体重増加量及び投与期間終了時の体重の低値に関連する生存率の上昇が雌雄で認められた。良性及び悪性の神経鞘腫が、雄では 25mg/kg/日以上、雌では 8mg/kg/日以上用量で認められ、アミファンプリジン投与との関連が示された。以上より、無毒性量 (NOAEL) は雄で 8mg/kg/日、雌では 8mg/kg/日未満と考えられた。

(5)生殖発生毒性試験

1) 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 (ICH Stage A~D)

雌雄 SD ラットにおいて、アミファンプリジンを遊離塩基量として 0、1.3、4.0 及び 13.2mg/kg/回 (0、3.9、12.0 及び 39.6mg/kg/日) の用量を、雄では剖検まで約 10 週間、雌では妊娠日齢 17 まで 7 週間、1日3回経口投与し、交配、受胎能並びに雄親、雌親及び胚・胎児毒性に対するアミファンプリジンの影響を検討した。13.2mg/kg/回のアミファンプリジン投与は、9 週間投与後の雄の中枢神経系 (CNS) 関連の一般状態変化 (主に口周囲と四肢の攣縮と過度の身づくろい) と関連していた。4.0mg/kg/回以上のアミファンプリジン投与は妊娠中の雌において、体重増加量及び/又は摂餌量の軽微で可逆的な減少をもたらした。1.3mg/kg/回では、アミファンプリジンは評価したいずれのパラメータにも影響を及ぼさなかった。したがって、雄親及び雌親の生殖毒性に対する NOAEL は、遊離塩基としていずれも 39.6mg/kg/日と判断した。また、胎児発生毒性の NOAEL は、遊離塩基として 39.6mg/kg/日と判断した。

2) 胚・胎児発生に関する経口投与試験 (ICH Stage C~D)

胚・胎児発生試験では、アミファンプリジンリン酸塩をアミファンプリジン遊離塩基として 0、1.58、5.3 及び 10mg/kg/回 (それぞれ 0、4.74、15.9 及び 30mg/kg/日) の用量で、妊娠ウサギに妊娠日齢 7 から 20 まで 1 日 3 回投与した。30mg/kg/日群では、全身振戦、頭部反転動作及び激しい旋回行動といった重度の CNS 毒性を示した 2 例が死亡したほか、体重増加量及び摂餌量の減少を示した 3 例が死亡した。15.9mg/kg/日群では、主に口周囲の攣縮と過度のなめずりといった重篤ではない CNS 関連の一般状態変化が認められた。15.9mg/kg/日以上群では、体重、体重増加及び摂餌量の可逆的な減少が認められた。母体の肉眼的観察及び帝王切開の結果、いずれの時点でもアミファンプリジン投与の影響はなかった。同様に、アミファンプリジンはいずれの胎児パラメータ (外表、内臓及び骨格奇形を含む) にも影響を及ぼさなかったことから、アミファンプリジンは母体毒性を示す用量でも催奇形性はないことが示された。したがって、母動物に対する NOAEL はアミファンプリジン遊離塩基として 15.9mg/kg/日、胎児 (発生) に対する NOAEL はアミファンプリジン遊離塩基として 30mg/kg/日と判断した。

3) 出生前及び出生後発育並びに母体の機能に関する経口投与試験 (ICH Stage C~F)

妊娠 SD ラットにアミファンプリジンリン酸塩をアミファンプリジン遊離塩基として 0、1.3、4.0 及び 13.2mg/kg/回 (それぞれ 0、3.9、12.0 及び 39.6mg/kg/日) の用量で、妊娠日齢 6 から分娩を経て授乳日齢 20 まで 1 日 3 回曝露した。F₀ 雌から血液及び乳汁を授乳日齢 14 に採取し、定量した。F₁ 児にはアミファンプリジンを直接投与せず、妊娠期間中は子宮内曝露で、授乳期間中は母乳を介してアミファンプリジンを曝露した。F₀ 世代におけるアミファンプリジン関連の影響は、39.6mg/kg/日群の一般状態変化と常同行動であった。アミファンプリジンに関連すると考えられる出生前及び出生後の毒性は、12.0 及び 39.6mg/kg/日群での死産児を出産した母動物の割合の増加であった。12.0 及び 39.6mg/kg/日群の死産児を有する母動物の割合は、背景対照値と比較して増加し、それらの群では平均死産児数の増加も認められた。3.9mg/kg/日群の死産児を出産した母動物の割合は、背景対照値の範囲内であった。したがって、一般状態観察に基づく母体毒性に対するアミファンプリジンの NOAEL はアミファンプリジン遊離塩基として 12.0mg/kg/日であり、妊娠母体に妊娠日齢 6 から授乳日齢 20 まで 1 日 3 回経口投与したときの死産児数の増加に基づく出生前及び出生後毒性に対する NOAEL はアミファンプリジン遊離塩基として 3.9mg/kg/日であった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 薬物弁別法による依存性試験

オペラント学習によりコカイン 10mg/kg と生理食塩液の腹腔内投与の薬物弁別が成立した 12 例の雄 SD ラットを用いて薬物弁別法による依存性試験を行った。予想されるヒト臨床通常用量である 20mg を単回投与したときの曝露量の 5.1 倍に相当する 2.5mg/kg までの用量のアミファンプリジンは、コカイン 10mg/kg による薬物弁別に対して般化しないことを示した。

2) 薬物自己投与法による依存性試験

コカイン (塩換算で約 0.93mg/kg/infusion) を固定比率 (Fixed ratio : FR) 強化スケジュールで自己投与するよう訓練した SD ラットにおいて、アミファンプリジンリン酸塩を投与濃度 0.075、0.225、0.75mg/mL (遊離塩基として 0.039、0.118 及び 0.39mg/mL) で投与した結果、自己投与を誘発しなかった。

3) 身体依存性試験

SD ラットにアミファンプリジンリン酸塩を 28 日間投与した後、投与を突然中止しても 75mg/kg/日までの用量のアミファンプリジンリン酸塩は、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を誘発しなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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
有効成分：劇薬

2. 有効期間

ボトル包装：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2009年12月23日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2024年9月24日

承認番号：30600AMX00255000

薬価基準収載年月日：2024年11月20日

販売開始年月日：2025年1月15日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2024年9月24日～2034年9月23日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、2025 年 11 月末日までは、投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	HOT（13 桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード （YJ コード）	レセプト電算処理 システム用コード
ファダプス [®] 錠 10mg	1297645010101	1290002F1028	1290002F1028	622976401

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Thomsen RH, Wilson DF.: J Pharmacol Exp Ther. 1983; 227(1): 260-5 (PMID : 6137556)
- 2) Vohra MM, Pradhan SN.: Arch Int Pharmacodyn Ther. 1964; 150: 413-24 (PMID : 14203118)
- 3) McEvoy KM, et al.: N Engl J Med. 1989; 321(23): 1567-71 (PMID : 2555713)
- 4) Sanders DB, et al.: Ann N Y Acad Sci. 1993; 681: 588-90 (PMID : 8357206)
- 5) 社内資料 : QT 評価試験 (QTC-002 試験) (CTD 2.7.2.4.3、2.7.6.6)
- 6) 社内資料 : 国内第Ⅲ相臨床試験 (LMS-005 試験 : 日本人データ) (CTD 2.7.3、2.7.6.9)
- 7) Oh SJ, et al.: Muscle Nerve. 2016; 53(5): 717-25 (PMID : 26852139)
- 8) Shieh P, et al.: J Clin Neuromuscul Dis. 2019; 20(3): 111-9 (PMID : 30801481)
- 9) 社内資料 : 非臨床薬理試験 (BMN125-10-111) (CTD2.6.4、2.6.2.2.2)
- 10) 社内資料 : 非臨床薬理試験 (BMN125-10-112) (CTD2.6.4、2.6.2.2.3)
- 11) 社内資料 : 臨床薬理試験 (FIR-001 試験) (CTD2.7.6.3)
- 12) 社内資料 : 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び非盲検長期投与試験 (LMS-002 試験) (CTD 2.7.2)
- 13) 社内資料 : 臨床薬理試験 (LMS-001 試験) (CTD2.7.1、2.7.2.2、2.7.6.2)
- 14) 社内資料 : 母集団薬物動態解析 (8329162 試験) (CTD2.7.2.2.1.5)
- 15) 社内資料 : 非臨床薬物動態試験 (BMN125-10-036) (CTD2.6.4.3.3)
- 16) 社内資料 : 非臨床毒性試験 (BMN125-13-025) (CTD2.6.6.6.3)
- 17) 社内資料 : 非臨床薬物動態試験 (BMN125-10-005) (CTD2.6.4.4.2)
- 18) 社内資料 : 非臨床薬物動態試験 (BMN125-10-041) (CTD2.6.4.4.1)
- 19) 社内資料 : 非臨床薬物動態試験 (BMN125-10-040) (CTD2.6.4.5.4)
- 20) 生物薬剤学. 朝倉書店; 2011. p66
- 21) 社内資料 : 非臨床薬物動態試験 (BMN125-12-008) (CTD2.6.4.7.2)
- 22) 社内資料 : 臨床薬理試験 (REN-002 試験) (CTD 2.7.6.4)
- 23) 社内資料 : 臨床薬理試験 (HEP-001 試験) (CTD 2.7.6.5)
- 24) Boerma CE, et al.: J Toxicol Clin Toxicol. 1995; 33(3): 249-51 (PMID : 7760450)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アミファンプリジンリン酸塩は、2009年12月に欧州医薬品庁（EMA）から Firdapse®の商品名で成人ランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）患者における対症療法として医薬品の製造販売承認を受けた。その後、2018年11月に LEMS 患者の治療薬として米国食品医薬品局（FDA）から医薬品の製造販売が承認され、現在、米国に加え EU の 22 カ国及び英国、イスラエル、スイス、カナダで LEMS に対する治療薬として販売されている。また、サウジアラビアではコンパッショネートユースとして承認されている。さらに、2022年9月には米国において6歳以上の小児 LEMS 患者への適応が追加され、2024年5月に成人及び45kg以上の小児に関し最大1日投与量を100mgまでとする変更申請が承認された。

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

(2024年12月現在)

出典	記載内容															
米国の添付文書 (FIRDAPSE®, amifampridine tablets 10 mg) (2024年5月)	<p>1 INDICATIONS AND USAGE FIRDAPSE® is indicated for the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) in adults and pediatric patients 6 years of age and older.</p> <p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Dosage Information The recommended oral dosage of FIRDAPSE for adults and pediatric patients 6 years of age and older is included in Table 1. For pediatric patients, the recommended dosing regimen is dependent on body weight. Dosage should be increased every 3 to 4 days based on clinical response and tolerability. Titration increments should not exceed those shown in Table 1.</p> <p>Table 1: Recommended Oral Dosage for the Treatment of LEMS in Adults and Pediatric Patients 6 Years of Age and Older</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Age and Body Weight</th> <th>Initial Daily Dosage*</th> <th>Titration Regimen</th> <th>Maximum Single Dose</th> <th>Maximum Total Daily Maintenance Dosage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• Adults (any weight) • Pediatric patients weighing 45 kg or more</td> <td>15 mg to 30 mg daily, in 3 to 5 divided doses</td> <td>Increase total daily dosage by 5 mg every 3 or 4 days</td> <td>20 mg</td> <td>100 mg Given in divided doses</td> </tr> <tr> <td>• Pediatric patients weighing less than 45 kg</td> <td>5 mg to 15 mg daily, in 3 to 5 divided doses</td> <td>Increase total daily dosage by 2.5 mg every 3 or 4 days</td> <td>10 mg</td> <td>50 mg Given in divided doses</td> </tr> </tbody> </table> <p>* See <i>Dosage and Administration (2.5)</i> for a method to achieve these doses</p> <p>Missed Dose If a dose is missed, patients should not take double or extra doses.</p>	Age and Body Weight	Initial Daily Dosage*	Titration Regimen	Maximum Single Dose	Maximum Total Daily Maintenance Dosage	• Adults (any weight) • Pediatric patients weighing 45 kg or more	15 mg to 30 mg daily, in 3 to 5 divided doses	Increase total daily dosage by 5 mg every 3 or 4 days	20 mg	100 mg Given in divided doses	• Pediatric patients weighing less than 45 kg	5 mg to 15 mg daily, in 3 to 5 divided doses	Increase total daily dosage by 2.5 mg every 3 or 4 days	10 mg	50 mg Given in divided doses
Age and Body Weight	Initial Daily Dosage*	Titration Regimen	Maximum Single Dose	Maximum Total Daily Maintenance Dosage												
• Adults (any weight) • Pediatric patients weighing 45 kg or more	15 mg to 30 mg daily, in 3 to 5 divided doses	Increase total daily dosage by 5 mg every 3 or 4 days	20 mg	100 mg Given in divided doses												
• Pediatric patients weighing less than 45 kg	5 mg to 15 mg daily, in 3 to 5 divided doses	Increase total daily dosage by 2.5 mg every 3 or 4 days	10 mg	50 mg Given in divided doses												

2.2 Patients with Renal Impairment

The recommended starting dosage of FIRDAPSE in patients with renal impairment [creatinine clearance (CL_{cr}) 15 to 90 mL/min] is the lowest recommended initial daily dosage (i.e., 15 mg daily for pediatric patients weighing 45 kg or more and for adults, and 5 mg daily for pediatric patients weighing less than 45 kg) taken orally in divided doses. No dosage recommendation for FIRDAPSE can be made for patients with end-stage renal disease [see *Dosage and Administration (2.1)*, *Use in Specific Populations (8.6)*, and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.3 Patients with Hepatic Impairment

The recommended starting dosage of FIRDAPSE in patients with any degree of hepatic impairment is the lowest recommended initial daily dosage (i.e., 15 mg daily for pediatric patients weighing 45 kg or more and for adults, and 5 mg daily for pediatric patients weighing less than 45 kg) taken orally in divided doses [see *Dosage and Administration (2.1)*, *Use in Specific Populations (8.7)*, and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.4 Known N-acetyltransferase 2 (NAT2) Poor Metabolizers

The recommended starting dosage of FIRDAPSE in known N-acetyltransferase 2 (NAT2) poor metabolizers is the lowest recommended initial daily dosage (i.e., 15 mg daily for pediatric patients weighing 45 kg or more and for adults, and 5 mg daily for pediatric patients weighing less than 45 kg) taken orally in divided doses [see *Dosage and Administration (2.1)*, *Use in Specific Populations (8.8)*, and *Clinical Pharmacology (12.5)*].

2.5 Administration Instructions

FIRDAPSE can be taken without regard to food.

Preparation of a 1mg/mL Suspension (see the Instructions for Use for full instructions on how to prepare the 1mg/mL suspension)

When patients require a dosage in less than 5 mg increments, have difficulty swallowing tablets, or require feeding tubes, a 1 mg/mL suspension can be prepared (e.g., by placing the required number of tablets in a 50 to 100 mL container, adding 10 mL of sterile water for each tablet, waiting for 5 minutes, and shaking well for 30 seconds).

Crushing the tablets prior to making the suspension is not necessary. After preparation of the suspension, an oral syringe can be used to draw up and administer the correct dose by mouth or by feeding tube.

Storage of 1mg/mL Prepared Suspension

Refrigerate the suspension between doses and shake well before drawing up each dose. The suspension can be stored under refrigeration [between 2°C and 8°C (36°F and 46°F)] for up to 24 hours. Discard any unused portion of the suspension after 24 hours.

<p>英国の SPC (FIRDAPSE 10mg tablet, amifampridine tablets 10 mg) (2022 年 4 月)</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.1 Therapeutic indications Symptomatic treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) in adults.</p> <p>4.2 Posology and method of administration Treatment should be initiated under supervision of a physician experienced in the treatment of the disease.</p> <p>Posology FIRDAPSE should be given in divided doses, three or four times a day. The recommended starting dose is 15 mg amifampridine a day, which can be increased in 5 mg increments every 4 to 5 days, to a maximum of 60 mg per day. No single dose should exceed 20 mg.</p> <p>Tablets are to be taken with food. Please see section 5.2 for further information about bioavailability of amifampridine in the fed and fasted state.</p> <p>If treatment is discontinued, patients may experience some of the symptoms of LEMS.</p> <p><i>Renal or hepatic impairment</i> FIRDAPSE should be used with caution in patients with renal or hepatic impairment. A starting dose of 5 mg amifampridine (half tablet) once per day is recommended in patients with moderate or severe impairment of renal or hepatic function. For patients with mild impairment of renal or hepatic function, a starting dose of 10 mg amifampridine (5 mg twice a day) per day is recommended. Patients should be titrated more slowly than those without renal or hepatic impairment with doses increased in 5 mg increments every 7 days. If any adverse reaction occurs, upward dose titration should be discontinued (see sections 4.4 and 5.2).</p> <p><i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of FIRDAPSE in children aged 0 to 17 years has not been established. No data are available.</p> <p>Method of administration For oral use only.</p> <p>4.3 Contraindications Hypersensitivity to the active substance, or to any of the excipients listed in section 6.1</p> <p>Epilepsy Uncontrolled asthma Concomitant use with sultopride (see sections 4.5 and 5.1) Concomitant use with medicinal products with a narrow therapeutic window (see section 4.5)</p>
---	---

<p>Concomitant use with medicinal products with a known potential to cause QTc prolongation</p> <p>In patients with congenital QT syndromes (see section 4.4)</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>Renal and hepatic impairment</p> <p>The pharmacokinetics of amifampridine has been assessed in a single dose Phase I study in patients with renal impairment (see section 5.2).</p> <p>No studies have been conducted in patients with hepatic impairment. In view of the risk of markedly increased exposure to medicinal product, patients with renal or hepatic impairment must be carefully monitored. The dose of amifampridine should be titrated more slowly in patients with renal and hepatic impairment than those with normal renal and hepatic function. Upward dose titration should be discontinued if any adverse reaction occurs (see section 4.2).</p> <p>Seizures</p> <p>Exposure to amifampridine is associated with an increased risk for epileptic seizures. The risk of seizures is dose-dependent and is increased in patients with risk factors which lower the epileptic threshold; including use in combination with other medicinal products known to lower the epileptic threshold (see section 4.5). In the event of a seizure, treatment should be discontinued.</p> <p>Carcinogenicity risk</p> <p>In a 2-year dietary carcinogenicity study, benign and malignant Schwannomas have been observed in rats treated with amifampridine (see section 5.3). Amifampridine was not genotoxic in a standard battery of <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> tests. The correlation between the use of amifampridine and the development of tumours in humans is unknown at this time.</p> <p>Most Schwannomas are benign and asymptomatic. They can present in many locations, therefore the clinical presentation can be varied. A diagnosis of Schwannoma should be considered for patients who present with symptoms such as a mass that is painful on palpation or symptoms similar to a compressive neuropathy. Schwannomas are generally slow-growing and can exist for months to years without producing symptoms. The benefit of continuing treatment with amifampridine should be reviewed for any patient who develops a Schwannoma.</p> <p>Amifampridine should be used with caution in patients with an increased risk of Schwannomas, such as patients with past medical history of such tumours, neurofibromatosis Type 2 or schwannomatosis.</p> <p>Cardiac effects</p> <p>Clinical and electrocardiogram (ECG) monitoring are indicated at the initiation of the treatment and yearly thereafter. In case of signs and symptoms indicative of cardiac arrhythmias, ECG should be performed immediately.</p>
--

Concomitant diseases

Patients must be told to inform any physician they consult that they are taking this medicinal product, since close monitoring of a concomitant disease, particularly asthma, may be necessary.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic interactions

Medicinal products eliminated through metabolism or active secretion

There are no data on the effects of amifampridine on the metabolism or active secretion of other medicinal products. Thus, special care should be taken in patients undergoing concomitant treatment with medicinal products eliminated through metabolism or active secretion. Monitoring is advised when possible. The dose of the concomitantly given medicinal product should be adjusted if necessary. Concomitant use of medicinal products with a narrow therapeutic window is contraindicated (see section 4.3).

Substances which are potent inhibitors of enzymes that metabolise medicinal products (see section 5.2)

Potent cytochrome P450 (CYP450) enzyme inhibitors e.g. cimetidine, ketoconazole are not likely to inhibit the metabolism of amifampridine by human N-acetyl-transferase enzymes (NATs) giving rise to increased amifampridine exposure. The results from the *in vitro* CYP450 inhibition study indicate amifampridine is unlikely to play a role in metabolic-based clinical drug-drug interactions related to inhibition of CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A4 metabolism of co-administered medicinal products. Regardless, patients should be closely monitored for adverse reactions when initiating treatment with a potent enzyme or renal transporter inhibitor. If treatment with a potent inhibitor is discontinued, patients should be monitored for efficacy as an increase of amifampridine dose may be necessary.

Substances which are potent inducers of enzymes that metabolise medicinal products (see section 5.2)

The results from *in vitro* studies suggest there is low potential for drug-drug interactions due to enzyme induction of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 enzymes by amifampridine.

Pharmacodynamic interactions

Based on the pharmacodynamic properties of amifampridine, the concomitant use with sultopride or other medicinal products known to cause QT prolongation (e.g., disopyramide, cisapride, domperidone, rifampicin and ketoconazole) is contraindicated as this combination may lead to an enhanced risk of ventricular tachycardia, notably torsade de pointes (see sections 4.3 and 5.1).

Combinations requiring precautions for use

Medicinal products known to lower the epileptic threshold

The concomitant use of amifampridine and substances known to lower the

	<p>epileptic threshold may lead to an increased risk of seizures. The decision to administer proconvulsant or epileptic-threshold lowering substances concomitantly should be carefully considered in the light of the severity of the associated risks. These substances include most antidepressants (tricyclic antidepressants, selective serotonin uptake inhibitors), neuroleptics (phenothiazines and butyrophenones), mefloquine, bupropion and tramadol (see sections 4.4 and 5.1).</p> <p>Combinations to be taken into consideration</p> <p><i>Medicinal products with atropinic effects</i></p> <p>The concomitant use of amifampridine and medicinal products with atropinic effects may reduce the effect of both active substances and should be taken into consideration. Medicinal products with atropinic effects include tricyclic antidepressants, most H1 atropinic anti-histamines, anticholinergic, anti-Parkinson medicinal products, atropinic antispasmodics, disopyramide, phenothiazine neuroleptics and clozapine.</p> <p><i>Medicinal products with cholinergic effects</i></p> <p>The concomitant use of amifampridine and medicinal products with cholinergic effects (e.g. direct or indirect cholinesterase inhibitors) may lead to an increased effect of both products and should be taken into consideration.</p> <p><i>Non depolarising muscle relaxant acting medicinal products</i></p> <p>The concomitant use of amifampridine and medicinal products with non-depolarising muscle relaxant effects (e.g. mivacurium, pipercurium) may lead to a decreased effect of both products and should be taken into consideration.</p> <p><i>Depolarising muscle relaxant acting medicinal products</i></p> <p>The concomitant use of amifampridine and medicinal products with depolarising muscle relaxant effects (e.g. suxamethonium) may lead to a decreased effect of both products and should be taken into consideration.</p>
--	---

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>4. 効能又は効果</p> <p>ランバート・イートン筋無力症候群の筋力低下の改善</p> <p>6. 用法及び用量</p> <p>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。</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>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。</p>	
---	--

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分 類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	C（2024年4月）	Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

妊婦、授乳婦等に関する記載

出 典	記載内容
米国の添付文書 （FIRDAPSE®, amifampridine tablets 10 mg） （2024年5月）	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the developmental risk associated with the use of FIRDAPSE in pregnant women. In animal studies, administration of amifampridine phosphate to rats during pregnancy and lactation resulted in developmental toxicity (increase in stillbirths and pup deaths, reduced pup weight, and delayed sexual development) at doses associated with maternal plasma drug levels lower than therapeutic drug levels (see Animal Data). In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Oral administration of amifampridine phosphate (0, 7.5, 22.5, or 75 mg/kg/day) to female rats prior to and during mating and continuing throughout organogenesis produced no adverse effects on embryofetal development. The highest dose tested is approximately 4 times the maximum recommended human dose (MRHD) of amifampridine (100 mg/day) on a body surface area (mg/m²) basis. Oral administration of amifampridine phosphate (0, 9, 30, or 57 mg/kg/day) to pregnant rabbits throughout organogenesis produced no adverse effects on embryofetal development. The highest dose tested is approximately 6 times the MRHD of amifampridine on a body surface area (mg/m²) basis.</p> <p>Oral administration of amifampridine phosphate (0, 7.5, 22.5, or 75 mg/kg/day) to female rats throughout pregnancy and lactation resulted in an increase in stillbirths and pup deaths, reduced pup weight, and delayed sexual development in female pups at the mid and high doses tested. The no-effect dose (7.5 mg/kg/day amifampridine phosphate) for adverse developmental effects is associated with a plasma amifampridine exposure (AUC) less than that in humans at the MRHD of amifampridine.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of FIRDAPSE in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and</p>

	<p>health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother’s clinical need for FIRDAPSE and any potential adverse effects on the breastfed infant from FIRDAPSE or from the underlying maternal condition. In lactating rat, amifampridine was excreted in milk and reached levels similar to those in maternal plasma.</p>
<p>英国の SPC (FIRDAPSE 10mg tablet, amifampridine tablets 10 mg) (2022 年 4 月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>Pregnancy</p> <p>FIRDAPSE should not be used during pregnancy. Women of childbearing potential must use effective contraception during FIRDAPSE treatment. No adequate clinical data on exposed pregnancies are available for amifampridine. Amifampridine has shown no effect on embryo-foetal viability and development in rabbits; however, in rats, an increase in the number of mothers delivering still-born offspring was observed (see section 5.3).</p> <p>Breast-feeding</p> <p>It is unknown whether amifampridine is excreted in human breast milk. Available reproductive data in animals have shown presence of amifampridine in milk of breast-feeding mothers. Assessment of breast-feeding neo-natal animals showed no indication of adverse reactions when exposed to amifampridine through breast-milk. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from FIRDAPSE therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p>Fertility</p> <p>Non-clinical safety data are available regarding the effects of amifampridine on reproductive function. No impairment of fertility has been observed in non-clinical studies with amifampridine (see section 5.3).</p>

本邦における本剤の「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

<p>9.5 妊婦</p> <p>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。</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>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。</p>

小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (FIRDAPSE®, amifampridine tablets 10 mg) (2024年5月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness of FIRDAPSE for the treatment of LEMS have been established in pediatric patients 6 years of age and older. Use of FIRDAPSE for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of FIRDAPSE in adults with LEMS, pharmacokinetic data in adult patients, pharmacokinetic modeling and simulation to identify the dosing regimen in pediatric patients, and safety data from pediatric patients aged 6 years and older [see <i>Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14)</i>].</p>
英国の SPC (FIRDAPSE 10mg tablet, amifampridine tablets 10 mg) (2022年4月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of FIRDAPSE in children aged 0 to 17 years has not been established. No data are available.</p> <p>5.2 Pharmacokinetic properties</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>There are no data on the pharmacokinetics of amifampridine in paediatric patients (see sections 4.2).</p> <p>The effect of age on the pharmacokinetics of amifampridine has not been studied.</p>

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当資料なし

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

FDP-002-03

2025年1月作成