

ファダプス®錠10mg
に係る医薬品リスク管理計画書

ダイドーファーマ株式会社

(別紙様式2)

ファダプス®錠 10mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ファダプス®錠10mg	有効成分	アミファンプリジンリン酸塩
製造販売業者	ダイドーフーマ株式会社	薬効分類	87129
提出年月日		令和6年10月11日	

1.1. 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】
痙攣発作	呼吸障害	なし
過敏症反応	肝機能障害	
	心臓障害	
1.2. 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

2. 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
市販直後調査
一般使用成績調査 (全例調査)
3. 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

4. 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

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：ダイドーファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2024年9月24日	薬効分類	87129
再審査期間	10年	承認番号	30600AMX00255000
国際誕生日	2009年12月23日		
販売名	ファダプス [®] 錠 10mg		
有効成分	アミファンプリジンリン酸塩		
含量及び剤形	1錠中にアミファンプリジンリン酸 18.98mg (アミファンプリジンとして 10mg) を含有する割線付き素錠		
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。		
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		
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集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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： なし
変更内容の概要： なし
変更理由： なし

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
痙攣発作	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・ アミファンプリジンは中枢神経系へはほとんど分布しないが、動物を用いた毒性試験及び構造的に関連する化合物（4-アミノピリジン他）の観察結果から痙攣発作のリスクが確認されている。・ 国内臨床試験では認められていないが、海外臨床試験（LEMS レジストリ*1 及び EAP-001*2）において、痙攣発作を含む発作関連事象が認められている。また、海外市販後において、痙攣発作（頻度不明）、てんかん（頻度不明）、全身性強直性間代性発作（頻度不明）の重篤な有害事象が認められている。 <p>重篤な痙攣発作が発現した場合は、本剤の減量又は投与を中止するなどベネフィットリスクバランスに影響を及ぼす可能性があることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>*1 LEMS 患者のための任意の多施設、多国籍、観察プログラム *2 LEMS、先天性筋無力症候群（CMS）及び下向き眼振の患者にアミファンプリジンリン酸塩を提供する米国での拡大アクセスプログラム</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全監視活動・ 追加の医薬品安全監視活動<ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査2. 一般使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全監視活動に加え、市販直後調査及び一般使用成績調査（全例調査）を通じ、製造販売後における本剤投与後の痙攣発作の発現状況に関する詳細な情報を収集し、追加の安全対策措置の要否を検討するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」、「8. 重要な基本的注意」、「10. 相互作用」及び「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の痙攣発作のリスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用を促すため。</p>
<p>過敏症反応</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験及び海外臨床試験では認められていないが、海外市販後において、過敏症（頻度不明）、アナフィラキシー反応（頻度不明）を含む過敏症反応関連事象が認められている。重篤な過敏症反応が発現した場合は、本剤の投与を中止するなどベネフィットリスクバランスに影響を及ぼす可能性があることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全監視活動 ・ 追加の医薬品安全監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 一般使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>通常 of 医薬品安全監視活動に加え、市販直後調査及び一般使用成績調査（全例調査）を通じ、製造販売後における本剤投与後の過敏症反応の発現状況に関する詳細な情報を収集し、追加の安全対策措置の要否を検討するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of リスク最小化活動として、電子添文の「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」、「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の過敏症反応のリスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

呼吸障害

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤は、非特異的電位依存 K⁺チャンネル阻害薬であることから、直接的に気管支収縮を引き起こす可能性がある。また、本剤とコリン作動性作用を有する薬剤と併用することにより、コリン作動性を増大させ、気管支収縮や気管支痙攣のリスクを高める可能性がある。

国内臨床試験（LMS-005 試験）及び海外臨床試験（LMS-002 試験）において、呼吸困難 2.9%（4/137 例）、呼吸不全 0.7%（1/137 例）の有害事象が報告されている。また、海外市販後において、呼吸困難（頻度不明）、呼吸不全（頻度不明）、急性呼吸不全（頻度不明）の重篤な有害事象が報告されている。

本剤の投与により、重篤な呼吸障害を引き起こす可能性もあることから、呼吸障害を重要な潜在的リスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全監視活動
- ・ 追加の医薬品安全監視活動
 1. 市販直後調査
 2. 一般使用成績調査（全例調査）

【選択理由】

製造販売後における本剤投与後の呼吸障害の発現状況に関する詳細な情報を収集し、追加の安全対策措置の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

なし

【選択理由】

現時点において、呼吸障害のリスクは明確ではないため、新たな安全性情報が得られた場合には、電子添文等における注意喚起の必要性を検討する。

肝機能障害

重要な潜在的リスクとした理由：

国内臨床試験（LMS-005 試験）及び海外臨床試験（LMS-002 試験）において、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.5%（2/137 例）、肝酵素上昇 0.7%（1/137 例）の重篤な有害事象が報告されている。また、海外市販後において、急性胆嚢炎（頻度不明）、高トランスアミナーゼ血症（頻度不明）、高ビリルビン血症（頻度不明）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（頻度不明）の重篤な有害事象が報告されている。

本剤の投与により、肝機能障害を引き起こす可能性もあることから、肝機能障害を重要な潜在的リスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全監視活動
- ・ 追加の医薬品安全監視活動
 1. 市販直後調査
 2. 一般使用成績調査（全例調査）

【選択理由】

製造販売後における本剤投与後の肝機能障害の発現状況に関する詳細な情報を収集し、追加の安全対策措置の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

なし

【選択理由】

現時点において、肝機能障害のリスクは明確ではないため、新たな安全性情報が得られた場合には、電子添文等における注意喚起の必要性を検討する。

心臓障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤は、非特異的電位依存 K⁺チャネル阻害薬であることから、神経伝達物質の放出により直接的もしくは間接的に心機能に影響を及ぼす可能性がある。TQT 試験の結果心電図に対する臨床的に意義のある影響は認められていない。</p> <p>国内臨床試験（LMS-005 試験）及び海外臨床試験（LMS-002 試験）において、うっ血性心不全 0.7%（1/137 例）、洞不全症候群 0.7%（1/137 例）、洞性徐脈 0.7%（1/137 例）の重篤な有害事象が報告されている。また、海外市販後において、心房細動（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）、うっ血性心不全（頻度不明）、頻脈（頻度不明）の重篤な有害事象が報告されている。本剤の作用機序から、QT_c延長を含む心臓障害が発現する可能性があることから、心臓障害を重要な潜在的リスクとして設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全監視活動 ・ 追加の医薬品安全監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における本剤投与後の心臓障害の発現状況に関する詳細な情報を収集し、追加の安全対策措置の要否を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現時点において、心臓障害のリスクは明確ではないため、新たな安全性情報が得られた場合には、電子添文等における注意喚起の必要性を検討する。</p>
重要な不足情報	
なし	

1. 2 有効性に関する検討事項

なし

2. 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	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	<p>実施期間：販売開始から6カ月間</p> <p>評価・報告の予定期間：調査終了から2カ月以内</p>
一般使用成績調査（全例調査）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>痙攣発作、過敏症反応、呼吸障害、肝機能障害、心臓障害</p> <p>【目的】</p> <p>LEMS 患者に対し、本剤の製造販売後における安全性検討事項に定めた事象の発現状況を把握し、安全性に影響を与えと考えられる要因について検討を行う。特に、80mg/日超での痙攣発作の発現割合が、これまでに観察されている痙攣発作の発現割合（3.2%）と比較して高い場合に、そのシグナルを検出することを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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、SGI スコア、CGI-I スコア、臨床検査値等 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 目標症例数：

海外の製造販売後安全性情報において、痙攣発作の発現割合は推定 3.2%であった。本邦製造販売後における痙攣発作の発現割合も同程度であると考えた。また、80mg/日以下投与群、80mg/日超投与群の例数の比率については、本剤の使用実態下を推測できると考えられる文献^{*}において、LEMS 患者 9 例に 3,4-diaminopyridine を投与した際に、本剤の維持用量で 80mg/日超を投与した例数は 3 例であった。このことから、本調査における 80mg/日以下投与群、80mg/日超投与群の例数の比率を 2 : 1 と設定した。その上で、本調査における 80mg/日超投与群での痙攣発作の発現割合を海外の製造販売後安全性情報から推定される 3.2%に 6.4%のマージンを加え 9.6%と仮定した。本調査では、痙攣発作は 80mg/日超投与群で増加すると想定していることから、片側有意水準 $\alpha=0.025$ 、検出力を 80%とし、正規近似により必要症例数を求めた結果 86 例と算出された。その場合、80mg/日以下投与群については、本調査期間内に 172 例を集積することが可能である。したがって、少なくとも安全性解析対象症例として 258 例が必要であり、300 例を収集することで本調査の目的を検討することが可能であると考ええる。

^{*}ランバート・イートン筋無力症候群における 3,4-diaminopyridine 治療効果の後方視的検討 : 臨床神経. 2018; 58 :83-87

・ 観察期間 :

海外の製造販売後の安全性情報より、痙攣発作を含む発作関連事象の発現は、本剤投与開始から 1 年以内で 5 件、1 年から 2 年以内は 2 件、2 年から 3 年以内は 3 件、3 年から 4 年以内は 1 件、4 年から 5 年以内は 0 件、5 年以上は 1 件であった。このことから、痙攣発作を含む発作関連事象は、比較的投与開始早期に発現しており、観察期間を 1 年に設定した場合でも一定程度の収集は可能であると考えた。以上より、観察期間を本剤投与開始から 1 年と設定した。

【節目となる予定の時期及び根拠】

「安全性定期報告」により定期的な報告を行うとともに、「中間報告（調査開始から 5 年後）」を行った後、「再審査申請資料」として最終的な報告を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

1. 新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を

	<p>行う。</p> <ol style="list-style-type: none">2. 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化計画の策定要否について検討を行う。3. 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
--	--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6 カ月	販売開始時よ り実施予定	調査終了から 2カ月以内
一般使用成績調査 (全例調査)	目標症例数：300例	安全性定期報 告時	販売開始時よ り実施予定	安全性定期報 告時
		中間報告書作 成時		調査開始から 5年後の予定
		最終報告書作 成時		再審査申請時

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験 の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
なし				

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
なし		