

審議結果報告書

令和6年9月3日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ファダプス錠10mg
[一般名] アミファンプリジンリン酸塩
[申請者名] ダイドーファーマ株式会社
[申請年月日] 令和5年12月18日

[審議結果]

令和6年8月26日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

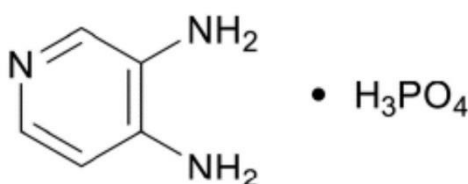
令和6年8月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ファダプス錠 10 mg
[一般名] アミファンプリジンリン酸塩
[申請者] ダイドーファーマ株式会社
[申請年月日] 令和5年12月18日
[剤形・含量] 1錠中にアミファンプリジンリン酸塩 18.98 mg (アミファンプリジンとして 10 mg) を含有する割線付き素錠
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式: C₅H₇N₃•H₃PO₄

分子量: 207.12

化学名:

(日本名) ピリジン-3,4-ジアミン ーリン酸塩

(英名) Pyridine-3,4-diamine monophosphate

- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R3薬) 第515号、令和3年8月24日付け薬生薬審発0824第5号)
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のランバート・イートン筋無力症候群の筋力低下の改善に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

[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 5 mg 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 5～30 mg 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 5 mg ずつ行うこと。なお、1 日用量は 100 mg を超えないこと。

[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。

審査報告(1)

令和6年6月28日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ファダプス錠 10 mg
[一般名] アミファンプリジンリン酸塩
[申請者] ダイドーファーマ株式会社
[申請年月日] 令和5年12月18日
[剤形・含量] 1錠中にアミファンプリジンリン酸塩 18.98 mg (アミファンプリジンとして 10 mg) を含有する割線付き素錠
[申請時の効能・効果] ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS)
[申請時の用法・用量] 通常、成人にはアミファンプリジンとして1回5~20 mgを1日3~4回(1日用量として15~80 mg)投与する。投与は1回5 mgを1日3回(1日用量として15 mg)から開始し、原則3~4日ごとに1日用量として5 mgずつ段階的に増量する。最大単回投与量は20 mgとする。
なお、患者の状態により投与回数として1日5回まで分割でき、単回投与量として30 mgまで増量することができる。ただし、1日用量として100 mgを超えない。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	21
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	30
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	44
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	44

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) は、主に神経筋接合部のシナプス前膜に存在する P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル (VGCC) に対する自己抗体が神経細胞へのカルシウム流入を阻害し、コリン作動性神経終末からシナプス間隙へのアセチルコリンの放出が阻害されることにより神経筋伝達障害が生じることで、四肢近位筋の筋力低下、腱反射の低下、自律神経障害等を呈する自己免疫性疾患である (Lancet Neurol 2011; 10: 1098-107)。四肢近位筋の筋力低下は、近位筋から遠位筋へ、また、下肢筋から上肢筋へ進展することが多く、90%の症例で下肢筋力低下が認められ、疾患進行により歩行や階段の昇降に支障を来すようになる。また、球症状、顔面筋力低下、呼吸困難等の症状が認められることもある (LEMS 診療ガイドライン)。LEMS は、傍腫瘍性神経症候群の古典的病態の 1 つとされ、LEMS 患者の 50~70%に悪性腫瘍が合併し、その 8 割以上が小細胞肺癌を合併していることが報告されている (Brain 1988; 111: 577-96、Neurology 2002; 59: 1773-5 等)。LEMS は主に 40 歳以降に発症し (Brain 1988; 111: 577-96)、LEMS 患者の予後は、悪性腫瘍、特に小細胞肺癌合併の有無によって大きく異なるとされており、悪性腫瘍を合併していない LEMS 患者では生命予後に影響がないことが報告されている。ただし、生存患者の 25%以上は日常生活に車いすが必要となる等、長期的な身体障害は重度である (J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 212-7)。本邦における LEMS 患者数について、2017 年の推定受療患者数は 348 人と推定されている (厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「重症筋無力症ならびにランバート・イートン筋無力症候群の全国疫学調査 一次調査による患者数推計」平成 30 年度分担研究報告書)。

本邦において、LEMS に対して承認されている薬剤はない。

アミファンプリジンリン酸塩を有効成分とする本剤は、電位依存性カリウムチャンネル阻害作用を有する薬剤であり、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ことが期待されている。なお、アミファンプリジンは、1970 年代より欧州で LEMS 患者に対して使用され始めたとされており (Ann N Y Acad Sci 1998; 841: 811-6)、国内外において、アミファンプリジンの試薬が投与されていた実態がある。

海外では、本剤は、欧州で 2009 年 12 月に LEMS に係る効能・効果で承認されて以降、2024 年 5 月現在、欧米を含む 6 の国又は地域で承認されている。

本邦では、「第 34 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと評価され、バイオマリン・ファーマシューティカル・ジャパン株式会社に対して開発要請が行われ (平成 30 年 3 月 30 日付け医政研発 0330 第 1 号、薬生薬審発 0330 第 1 号)、その後、2021 年 6 月に申請者 (ダイドーファーマ株式会社) が本邦での開発権を取得し、2022 年 3 月から申請者により国内臨床試験が開始され、今般、当該試験成績等に基づき、本剤の医薬品製造販売承認申請が行われた。

なお、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」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号 (R3 薬) 第 515 号、令和 3 年 8 月 24 日付け薬生薬審発 0824 第 5 号)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の結晶性の粉末であり、性状、融点、溶解性、pH、解離定数、吸湿性、熱分析及び紫外吸収スペクトルについて検討されている。また、実生産における製造方法では単一の結晶形のみが生成されることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、ESI-MS、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、IR、HPLC、リン酸塩（定性反応）及び粉末 X 線回折により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、*出発物質A を出発物質として合成される。

重要工程として、[] の製造工程、[] の製造工程及び精製工程、[] の製造工程、[] の精製工程、[] の製造工程、並びに原薬の精製工程及び粉碎工程が設定されている。また、重要中間体として []、[]、[]、[] 及び [] がそれぞれ管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 [IR、リン酸塩（定性反応）]、純度試験 [類縁物質（HPLC）、*不純物A（HPLC）、残留溶媒（GC）、*不純物B（IPC-MS）]、水分、粒子径、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/3 ロット	25 ± 2°C	60 ± 5%RH	[] ポリエチレン袋（二重）	48 カ月
加速試験		40 ± 2°C	75 ± 5%RH	+ポリエチレンドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、原薬をポリエチレン袋に入れ、更に [] のポリエチレン袋に入れた後、ポリエチレンドラムに入れて室温保存するとき、[] カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬 18.98 mg（アミファンプリジンとして 10 mg）を含有する即放性の割線付き素錠である。製剤には、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸カルシウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、秤量、篩過、[] 混合、篩過、[] 混合、篩過、混合、篩過、滑沢剤混合、打錠、バルク包装及び包装・表示・保管・試験からなる工程により製造され、重要工程として、[]、[] 及び [] 工程が設定されている。なお、[] 工程及び [] 工程にはいずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、紫外吸収スペクトル）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、水分、製剤均一性〔含量均一性（HPLC）〕、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、長期保存試験の結果は安定であったが、ブリスター包装の製剤について、加速試験の ■ カ月時点及び中間的試験の ■ カ月時点で ■■■■■ の規格逸脱が認められた。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 /3 ロット	25 ± 2°C	60 ± 5%RH	ポリエチレン製ボトル/ポリプロピレン製キャップ	36 カ月
中間的試験				ポリ塩化ビニル-ポリ塩化ビニリデン/ アルミニウム箔のブリスター包装	
加速試験		30 ± 2°C	65 ± 5%RH	ポリ塩化ビニル-ポリ塩化ビニリデン/ アルミニウム箔のブリスター包装	17 カ月
		40 ± 2°C	75 ± 5%RH	ポリエチレン製ボトル/ポリプロピレン製キャップ	6 カ月
				ポリ塩化ビニル-ポリ塩化ビニリデン/ アルミニウム箔のブリスター包装	

以上より、製剤の有効期間は、ポリエチレン製ボトルに充填後、ポリプロピレン製キャップで施栓して紙箱に入れて室温で保存するとき 36 カ月と設定された。また、ポリ塩化ビニル-ポリ塩化ビニリデン/アルミニウム箔でブリスター包装した製剤は、カードボード・スリーブに入れ室温で保管するとき 12 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 製剤の有効期間について

機構は、ブリスター包装の製剤における有効期間の妥当性について、提出された製剤の安定性試験成績に基づき説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ブリスター包装の製剤は、長期保存試験で 36 カ月まで安定であったものの、加速試験の結果、■ カ月時点で ■■■■■ の規格逸脱が認められ、中間的試験の結果、■ カ月保存後の 3 ロット中、1 ロットで ■■■■■ の規格逸脱が認められた。保存温度又は湿度の上昇に伴い ■■■■■ の低下傾向が認められており、中間的試験において 12 カ月まで安定であった結果が得られていることを踏まえ、ブリスター包装の製剤の室温（1～30°C）で保存するときの有効期間は 12 カ月と設定した。

機構は、提出された安定性試験成績に基づき、ブリスター包装の製剤を室温で保存するときの有効期間を 12 カ月と設定することは妥当と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。一部の試験では、本薬の主なヒト代謝物である M1 (3-*N*-アセチル体) についても検討された。以下では主な試験成績を記載する。なお、特に記載のない限り、本薬の濃度又は投与量はアミファンプリジンとしての濃度又は用量を示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 電位依存性カリウムチャンネル電流に対する作用

ヒト Kv1.7 を強制発現させた CHO 細胞を用いて、本薬及び M1 のヒト Kv1.7 電流に対する影響がパッチクランプ法により検討された結果、本薬及び M1 のヒト Kv1.7 電流に対する IC₅₀ はそれぞれ 338.4 及び >3000 µmol/L であった (CTD 4.2.1.1.01)。

ヒト Kv1.1、ヒト Kv1.2、ヒト Kv1.3、ヒト Kv1.4 又はヒト Kv1.5 を強制発現させた HEK293 細胞又は CHO 細胞を用いて、各イオンチャンネル電流に対する影響がパッチクランプ法により検討された結果、本薬のヒト Kv1.1、ヒト Kv1.2、ヒト Kv1.3、ヒト Kv1.4 及びヒト Kv1.5 電流に対する IC₅₀ はそれぞれ 767.5、1278.8、524.8、1860.3 及び 490.8 µmol/L であり、M1 の IC₅₀ はいずれの電位依存性カリウムチャンネルに対しても >3000 µmol/L であった (CTD 4.2.1.1.02)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 他の受容体等に対するオフターゲット作用

29 種類の受容体、イオンチャンネル及びトランスポーターに対する本薬 (10 µmol/L¹⁾) の影響が結合アッセイにより検討された結果、本薬が 50% 超の阻害又は促進作用を示す受容体等は認められなかった (CTD 4.2.1.2.01)。

40 種類の酵素に対する本薬 (10 µmol/L) の影響が酵素活性アッセイにより検討された結果、本薬が 50% 超の阻害又は促進作用を示す酵素は認められなかった (CTD 4.2.1.2.02)。

44 種類の受容体、イオンチャンネル及びトランスポーターに対する本薬 (10 µmol/L) 及び M1 (10 µmol/L²⁾) の影響が各種アッセイにより検討された結果、本薬又は M1 が 50% 超の阻害又は促進作用を示す受容体等は認められなかった (CTD 4.2.1.2.04)。

38 種類の受容体、イオンチャンネル、酵素及びトランスポーターに対する M1 (10 µmol/L) の影響が各種アッセイにより検討された結果、M1 が 50% 超の阻害又は促進作用を示す受容体等は認められなかった (CTD 4.2.1.2.03)。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略は表 3 のとおりであった。

1) SA の健康成人に本薬 30 mg を単回経口投与したときのアミファンプリジンの曝露量 (非結合型 C_{max}) の 13 倍である。

2) RA の健康成人に本薬 30 mg を単回経口投与したときの M1 の曝露量 (非結合型 C_{max}) の 5 倍である。なお、非結合型 M1 濃度を算出するに当たっては M1 のタンパク結合率は本薬と同様と仮定した。

表3 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度	投与経路	所見	安全域 ^{a)}	CTD
中枢神経系	ラット (雄各群 8 例)	Irwin 変法	本薬：0 ^{b)} 、2.6、5.3、10.5、21.1 mg/kg	経口	5.3：立ち上がり回数の減少 ^{o)} ≥10.5：自発運動の消失 ^{o)} 21.1：接近反応の増加 ^{o)}	24 ^{d)}	4.2.1.3.04
心血管系	CHO-K1 細胞 (5 標本)	hERG 電流	本薬：0 ^{e)} 、0.3、3、30 μmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	40	4.2.1.3.01
	CHO-K1 細胞 (2 標本)	hERG 電流	M1：0.01、0.1、1、10、100 μmol/L	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ ：39 μmol/L	18 ^{f)}	4.2.1.2.03
	ウサギブルキンエ線維 (2~6 標本)	APD ₅₀ 、APD ₉₀ 、活動電位振幅、V _{max} 及び静止膜電位	本薬：0 ^{g)} 、0.1、1、10、30、100 μmol/L	<i>ex vivo</i>	≥30：APD ₅₀ 及び APD ₉₀ の延長	13	4.2.1.3.02
	イヌ (雄 8 例)	心拍数、動脈血圧、左室拡張末期圧及び dP/dt _{max} 及び心電図パラメータ (RR 間隔、QT 間隔、QTc 間隔、PR 間隔及び QRS 持続時間)	本薬：0 ^{b)} 、0.03、0.08、0.26 mg/kg ^{j)}	経口	≥0.03：PR 間隔の短縮 ≥0.08：動脈圧の増加	—	4.2.1.3.03
呼吸系	ラット (雄各群 8 例)	一回換気量、呼吸数及び分時換気量	本薬：0 ^{h)} 、0.58、1.6、5.3 mg/kg	経口	影響なし	6 ^{d)}	4.2.1.3.05

APD₅₀：50%再分極時の活動電位持続時間、APD₉₀：90%再分極時の活動電位持続時間、V_{max}：最大立ち上がり速度、

dP/dt_{max}：左心室最大立ち上がり速度、—：無影響量が未特定のため算出できず

a) 特記しない限り、各試験における無影響量を経口投与したときの曝露量 (非結合型 C_{max}) 又は無影響濃度と SA の健康成人に本薬 30 mg を単回経口投与したときの曝露量 (非結合型 C_{max}) との比を示す。

b) 1%CMC 水溶液

c) 発現頻度が低いこと及び用量又は時間依存性がないことから、有害反応ではないと判断されている。

d) 当該試験では C_{max} が算出されていないため、雄性ラットに本薬 13.2 mg/kg を単回経口投与したときの曝露量 (C_{max}) 及び本薬のタンパク結合率から、本薬 21.1 mg/kg (CTD 4.2.1.3.04) 又は 5.3 mg/kg (CTD 4.2.1.3.05) を単回経口投与したときの曝露量 (非結合型 C_{max}) が推定された。

e) 150 mmol/L 塩化ナトリウム、4 mmol/L 塩化カリウム、1.2 mmol/L 塩化カルシウム、1 mmol/L 塩化マグネシウム、10 mmol/L HEPES (pH 7.4)

f) 当該試験における hERG 電流に対する IC₅₀ (39 μmol/L) と RA の健康成人に本薬 30 mg を単回経口投与したときの M1 の曝露量 (非結合型 C_{max}) との比を示す。なお、非結合型 M1 濃度を算出するに当たっては M1 のタンパク結合率は本薬と同様と仮定した。

g) 118 mmol/L 塩化ナトリウム、5 mmol/L 塩化カリウム、1.8 mmol/L 塩化カルシウム、1 mmol/L 塩化マグネシウム、1 mmol/L リン酸二水素ナトリウム、1.8 mmol/L 炭酸水素ナトリウム、11 mmol/L グルコース (pH 7.4)

h) 逆浸透水

i) 4 群 4 期クロスオーバー (休業期間：2 日間)

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、LEMS の発症機序を踏まえた上で、本薬の作用機序について、以下のように説明している。

LEMS では、主に神経筋接合部のシナプス前終末に存在する P/Q 型 VGCC に対する自己抗体が神経細胞へのカルシウムイオンの流入を阻害し、神経終末からシナプス間隙へのアセチルコリンの放出が阻害されることにより神経筋伝達が減少することで、筋力低下等が生じると考えられている (Lancet Neurol 2011; 10: 1098-107)。

本薬は、電位依存性カリウムチャンネルを阻害することが示され (3.1.1 参照)、また、アミファンプリジンを用いた *in vitro* 試験においてシナプス前終末の活動電位における再分極相を延長すること (Biophys J 1978; 22: 507-12)、シナプス前終末の活動電位持続時間の延長に伴い、シナプス前終末へのカルシウムイオンの流入を促進するとともにシナプス後反応における振幅を増加すること (J Physiol 1990; 431: 343-64) 等が報告されている。したがって、本薬は、神経筋接合部のシナプス前終末に存在する電位依存性カリウムチャンネルを阻害することにより、シナプス前終末の活動電位時間を延長させ、シナプス間隙へのアセチルコリンの分泌量を増加し、神経筋伝導を増強すると考えられている (Ann N Y Acad Sci 1998; 841: 811-6)。なお、本薬の電位依存性カリウムチャンネルに対する IC₅₀ は 338.4 μmol/L 以上であり (3.1.1

参照)、本薬の臨床使用時のアミファンプリジンの曝露量³⁾(非結合型 C_{max} : 0.22 $\mu\text{mol/L}$)と大きく乖離している理由は不明である。一方、LEMS 患者に対してアミファンプリジン 10 mg を 60 分かけて静脈内投与することで、プラセボと比較して複合筋活動電位の振幅を増加すること、またこのときのアミファンプリジンの曝露量 (C_{max}) は 68 ng/mL (非結合型換算: 0.55 $\mu\text{mol/L}$) であることが報告されている (Clin Pharmacol Ther 2009; 86: 44-8)。LEMS 患者における複合筋活動電位の振幅の増加は、シナプス間隙へのアセチルコリンの分泌量の増加に起因するものと推察され、当該作用が認められたアミファンプリジンの曝露量は、本薬の臨床使用時のアミファンプリジンの曝露量³⁾(非結合型 C_{max} : 0.22 $\mu\text{mol/L}$)と近接していることから、臨床使用時においても、本薬は電位依存性カリウムチャネルを阻害することで、シナプス間隙へのアセチルコリンの分泌量を増加し、神経筋伝導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る。

機構は、以下のように考える。

効力を裏付ける試験において得られた本薬の電位依存性カリウムチャネルに対する IC_{50} と臨床使用時の曝露量に大きな乖離があるものの、LEMS 患者において本薬の臨床使用時に複合筋活動電位の振幅が増加することが報告されており (Cochrane Database Syst Rev 2011; 2: CD003279)、当該作用は電位依存性カリウムチャネルの阻害作用から期待される作用と矛盾しない。以上より、本薬は、電位依存性カリウムチャネルを阻害することで神経筋伝導障害を改善させる可能性があり、LEMS 患者における筋力低下を改善することが期待できると判断する。

3.R.2 中枢神経系に対する影響について

申請者は、本薬の中枢神経系に対する影響について、以下のように説明している。

ラットを用いた安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3.04) における中枢神経系に関する安全域は 24 倍であった (表 3)。一方、イヌを用いた 9 カ月反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.10) では、中枢神経系に関する所見 (痙攣等) が認められ (表 10)、無毒性量 (0.53 mg/kg/日) を投与したときのアミファンプリジンの曝露量 (C_{max} : 64.0 ng/mL) は臨床使用時 (非結合型 C_{max} : 82.4 ng/mL) と比較して低値であった。当該毒性試験で認められた中枢神経系に関する所見は本薬の電位依存性カリウムチャネルの阻害作用に起因していると考えられるため、臨床使用時においても中枢神経系に対する影響について注意する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬は電位依存性カリウムチャネルの阻害作用を有しており、安全性薬理試験及びイヌを用いた 9 カ月反復経口投与毒性試験でも中枢神経系に関する所見 (痙攣等) が認められており、毒性試験で認められた中枢神経系に関する所見における安全域は得られていないことから、本薬の臨床使用時の中枢神経系に対する影響については、臨床試験成績等を踏まえて 7.R.4.2 項で引き続き検討する。

3.R.3 心血管系に対する影響について

申請者は、本薬の心血管系に対する影響について、以下のように説明している。

3) RA の LEMS 患者に本薬 20 mg を反復経口投与したときのアミファンプリジンの曝露量。

本薬の hERG 電流及び活動電位持続時間等に対する作用を検討したときの安全域は 13 倍以上であり、また、M1 の hERG 電流に対する作用を検討したときの安全域は 18 倍であった（表 3）。

イヌを用いた安全性薬理試験（CTD 4.2.1.3.03）において、検討した最低用量（0.03 mg/kg）から PR 間隔の短縮及び動脈圧の増加が認められ（表 3）、これらの変化は本薬による交感神経の活動性の亢進に起因する可能性があるものの、ベースラインからの最大変化率はそれぞれ PR 間隔は -8% 及び動脈圧は +7% と軽度であり、その他の心電図パラメータ及び心拍数に対する変化は認められなかったことから、生理学的な意義は小さいと考える。また、イヌを用いた反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.08）において、4.0 mg/kg/日（1 日 3 回投与）までの用量で本薬投与に起因すると考えられる血圧、心拍数及び心電図に関する変化は認められておらず、4.0 mg/kg/日を投与したときのアミファンプリジンの曝露量（非結合型 C_{max} : 287.8 ng/mL）は臨床使用時（非結合型 C_{max} : 82.4 ng/mL）と比較して約 4 倍であった。

以上の非臨床試験結果に加え、ヒトを対象とした QT/QTc 評価試験（CTD 5.3.4.1.01）の結果（6.2.6.1 項）を踏まえると、本薬の心血管系に対するリスクは低いと考える。

機構は、非臨床試験における心血管系に対する検討結果からは、本薬の臨床使用時における心血管系に対する重大なリスクは示唆されていないと考えるものの、本薬は電位依存性カリウムチャネルの阻害作用を有しており、安全性薬理試験及び毒性試験において必ずしも十分な安全域は得られていないことを踏まえ、本薬の臨床使用時の心血管系に対する影響については、臨床試験成績等を踏まえて 6.R.3 及び 7.R.4.5 項で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、ラット、イヌ、サル、ウサギ及びミニブタにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中の未変化体（アミファンプリジン）濃度は、LC-MS/MS（定量下限：0.250～5.00 ng/mL）又は HPLC-ECD（定量下限：15.0 ng/mL）を用いて測定された。生体試料中の主な代謝物である M1 の濃度は LC-MS/MS を用いて測定された（定量下限：0.250～2.00 ng/mL）。本薬の ^{14}C 標識体を用いた試験における生体試料中放射能濃度は、液体シンチレーションカウンターにより測定された（定量下限：ブランク試料における測定値の 2 倍）。組織中放射能濃度は全身オートラジオグラフィ法により測定された（定量下限：0.052 $\mu\text{g eq/g}$ ）。

以下では主な試験成績を記載する。なお、特に記載のない限り、投与量はアミファンプリジンとしての用量を示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

ラット及びイヌに本薬又はアミファンプリジン遊離塩基 1 mg/kg を絶食下で単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった（参考 CTD 4.2.2.2.02 及び 4.2.2.2.06）。また、ラットに本薬を単回静脈内又は腹腔内投与したときの血漿中未変化体又は M1 の薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった（CTD 4.2.2.2.03 及び 4.2.2.2.04）。

表4 本薬又はアミファンプリジン遊離塩基 1 mg/kg を絶食下で単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	投与成分	性別 (例数)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CTD
ラット ^{a)}	本薬	雄 (3例/時点)	16.5	0.083	46.0	2.23	参考 4.2.2.2.02
		雌 (3例/時点)	16.7	0.083	42.7	1.75	
	アミファンプリジン 遊離塩基	雄 (3例/時点)	15.0	0.083	51.3	2.65	
		雌 (3例/時点)	28.3	0.25	38.8	1.03	
イヌ	本薬	雄 (1例)	441.7	0.25	1088	1.73	参考 4.2.2.2.06
		雌 (1例)	335.7	0.75	1261	2.25	
	アミファンプリジン 遊離塩基	雄 (1例)	363.0	0.50	1312	2.27	
		雌 (1例)	395.7	0.25	1102	2.47	

a) パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出。

表5 本薬を単回静脈内又は腹腔内投与したときの血漿中未変化体又は M1 の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	測定対象	投与量 (mg/kg)	性別 (例数)	食餌	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC (ng·h/mL) ^{a)}	t _{1/2} (h)	CTD
ラット	静脈内	未変化体	0.4	雄 (3例/時点) ^{b)}	絶食	119	0.083	49.2	0.436	4.2.2.2.03
				雌 (3例/時点) ^{b)}	絶食	94	0.083	39.2	0.364	
		M1		雄 (3例/時点) ^{b)}	絶食	218	0.083	326	1.20	
				雌 (3例/時点) ^{b)}	絶食	238	0.083	415	1.71	
	腹腔内	未変化体	2.5	雄 (2例) ^{c)}	非絶食	83.4, 353	0.083, 0.25	59.4, 135	—	4.2.2.2.04
				雌 (3例)	非絶食	346 (59.1)	0.083 [0.083, 0.25] ^{d)}	167 (52.2)	—	
			7.5	雄 (3例)	非絶食	1630 (11.2)	0.083 [0.083, 0.25] ^{d)}	812 (3.30)	—	
				雌 (2例) ^{c)}	非絶食	1930, 2110	0.083, 0.083	1120, 1130	—	

平均値又は平均値 (変動係数 (%))、— : 未算出

- a) 静脈内投与は AUC_{0-6h}、腹腔内投与は AUC_{0-last}
 b) パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出。
 c) 個別値
 d) 中央値 [最小値, 最大値]

4.1.2 反復投与

ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験において、トキシコキネティクスが検討され、各試験で本薬を1日3回反復経口投与したときの血漿中未変化体及び M1 の薬物動態パラメータは表6及び表7のとおりであった (CTD 4.2.3.2.06 及び 4.2.3.2.10)。

表 6 本薬反復経口投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	測定 時点	投与量 (mg/kg/回)	性別 (例数)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC (ng·h/mL) ^{a)}	t _{1/2} (h)	CTD	
ラット ^{b)}	投与 1日目	1.3	雄 (2例/時点)	11.8	0.50	18.3	2.0	4.2.3.2.06	
			雌 (2例/時点)	22.7	0.33	19.0	0.6		
		3.9	雄 (2例/時点)	23.0	1.00	50.2	1.6		
			雌 (2例/時点)	83.1	0.50	81.9	1.2		
		13.2	雄 (2例/時点)	159	1.00	294	1.4		
			雌 (2例/時点)	349	0.50	596	1.6		
	投与 182日目	1.3	雄 (2例/時点)	25.2	0.50	37.0	2.1		
			雌 (2例/時点)	25.3	0.50	33.6	1.6		
		3.9	雄 (2例/時点)	84.1	0.50	108	1.4		
			雌 (2例/時点)	174	0.33	164	1.3		
		13.2	雄 (2例/時点)	464	0.33	624	1.3		
			雌 (2例/時点)	801	0.50	1240	1.0		
イヌ	投与 1日目	0.18	雄 (6例)	81.4 ± 9.43	0.50 [0.50, 1.00] ^{c)}	215 ± 18.1	1.8 ± 0.2	4.2.3.2.10	
			雌 (6例)	74.0 ± 10.2	1.00 [0.50, 2.00] ^{c)}	211 ± 14.1	1.9 ± 0.2		
		0.33	雄 (6例)	141 ± 12.8	1.00 [0.50, 1.00] ^{c)}	415 ± 36.7	1.7 ± 0.1		
			雌 (6例)	149 ± 16.4	0.50 [0.50, 1.00] ^{c)}	391 ± 36	1.7 ± 0.2		
		0.67	雄 (6例)	285 ± 43.8	0.50 [0.50, 2.00] ^{c)}	776 ± 56.8	1.8 ± 0.2		
			雌 (6例)	281 ± 43.4	0.50 [0.50, 1.00] ^{c)}	793 ± 79.9	1.6 ± 0.1		
		投与 28日目	0.18	雄 (6例)	72.8 ± 14.0	1.00 [0.50, 1.00] ^{c)}	231 ± 34.2		2.1 ± 0.2
				雌 (6例)	78.4 ± 13.9	0.75 [0.50, 2.00] ^{c)}	221 ± 24.1		1.9 ± 0.1
			0.33	雄 (6例)	134 ± 12.8	1.00 [0.50, 2.00] ^{c)}	425 ± 48.1		2.1 ± 0.1
				雌 (6例)	145 ± 11.7	0.75 [0.50, 1.00] ^{c)}	387 ± 32.5		1.9 ± 0.1
			0.67	雄 (6例)	258 ± 70.8	0.75 [0.50, 2.00] ^{c)}	755 ± 87.6		2.1 ± 0.2
				雌 (6例)	253 ± 26.7	0.75 [0.50, 1.00] ^{c)}	760 ± 75.4		2.0 ± 0.3
	投与 273日目		0.18	雄 (6例)	68.3 ± 12.4	1.00 [0.50, 2.00] ^{c)}	229 ± 25.5		2.5 ± 0.5
				雌 (6例)	81.4 ± 13.1	0.50 [0.50, 1.00] ^{c)}	218 ± 15.1		2.1 ± 0.1
			0.33	雄 (6例)	151 ± 14.1	0.50 [0.50, 1.00] ^{c)}	433 ± 50.4		2.2 ± 0.3
				雌 (6例)	159 ± 11.5	0.50 [0.50, 1.00] ^{c)}	406 ± 25.7		1.9 ± 0.1
			0.67	雄 (5例)	283 ± 47.7	0.50 [0.50, 1.00] ^{c)}	864 ± 107		2.2 ± 0.1
				雌 (6例)	260 ± 39.5	0.75 [0.50, 1.00] ^{c)}	769 ± 62.6		1.9 ± 0.1

平均値又は平均値±標準偏差、各測定日の1回目投与後のパラメータ

a) ラットは AUC_{0-last}、イヌは AUC_{0-6h}

b) パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出。

c) 中央値 [最小値, 最大値]

表7 本薬反復経口投与時の血漿中 M1 の薬物動態パラメータ^{a)}

動物種	測定 時点	投与量 (mg/kg/回)	性別 (例数)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-6h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CTD
ラット	投与 1 日目	1.3	雄 (2 例/時点)	355	1.50	1250	1.9	4.2.3.2.06
			雌 (2 例/時点)	452	1.00	1320	1.5	
		3.9	雄 (2 例/時点)	1090	1.00	3160	2.3	
			雌 (2 例/時点)	1270	1.00	3430	1.6	
		13.2	雄 (2 例/時点)	3090	1.00	10800	2.9	
			雌 (2 例/時点)	3060	1.00	11200	4.1	
	投与 182 日目	1.3	雄 (2 例/時点)	491	1.00	1520	2.2	
			雌 (2 例/時点)	540	0.50	1320	1.4	
		3.9	雄 (2 例/時点)	1210	1.50	4160	2.1	
			雌 (2 例/時点)	1480	0.50	3750	1.6	
		13.2	雄 (2 例/時点)	3410	1.00	11000	2.7	
			雌 (2 例/時点)	2590	1.00	10900	2.7	

a) 各測定日の1回目投与後のパラメータであり、パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出。

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3.02)

アルビノラット（雌雄各 1 例/時点）に本薬の ¹⁴C 標識体 13.2 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの放射能の組織分布⁴⁾が検討された。経口投与後、放射能は広範な組織に分布し、組織中放射能濃度は、精嚢を除く組織において投与 4 時間後までに最高濃度に達した。血漿中放射能濃度が最高値を示した投与 2 時間後において、脳、脊髄、眼（水晶体）、腹部脂肪、大静脈（雄のみ）、肺（雌のみ）、骨面（雌のみ）以外の組織⁵⁾では、血漿中と比較して放射能濃度が高値であった。投与 168 時間後において、雌性ラットの甲状腺及び食道壁で放射能が検出されたが、それ以外の組織では放射能は検出されなかった。なお、皮膚及び眼組織では投与 24 時間以降に放射能は検出されなかった。

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3.01)

ラット、イヌ及びサルに本薬の ¹⁴C 標識体（イヌ及びサルでは 0.3~10 μmol/L、ラットでは 0.3~30 μmol/L）を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率が検討された。その結果、アミファンプリジンの血漿タンパク結合率はラット、イヌ及びサルでそれぞれ 4.8~9.6、9.0~14.5 及び 10.4~11.3% であった。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.2.02)

妊娠ウサギに本薬 4.74、15.9 又は 30 mg/kg/日を妊娠 7 日目から 20 日目に 1 日 3 回反復経口投与したとき、母動物血漿中の未変化体濃度に対する胎児血漿中の未変化体濃度の比⁶⁾は各投与量でそれぞれ 0.07、0.23 及び 0.12、母動物血漿中の M1 濃度に対する胎児血漿中の M1 濃度の比⁶⁾は各投与量でそれぞれ 0.20、0.18 及び 0.22 であり、未変化体及び M1 は胎盤を通過し胎児に移行することが示唆された。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4.02)

4) 大動脈壁、血球、血漿、大静脈、全血、脳、松果体、脊髄、眼（水晶体）、ブドウ膜/網膜、腎皮質、腎髄質、肝臓、肺、心筋、脾臓、副腎、眼窩外涙腺、ハーダー腺、眼窩内涙腺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、粘液腺、鼻粘膜、膵臓、脳下垂体、咽頭粘膜腺、唾液腺、胸腺、甲状腺、尿道球腺、精巢上体、包皮腺、前立腺、精嚢、精巢、陰核腺、乳腺、卵巣、子宮、骨髄、骨面、腹部脂肪、褐色脂肪、骨格筋、皮膚、舌、食道壁、胃壁、小腸壁、盲腸壁、大腸壁、膀胱壁、直腸壁

5) 投与 2 時間後における松果体及び膀胱壁は採取されなかった。

6) 妊娠 19 日目の 1 回目投与 0.5 時間後の母動物血漿中濃度に対する妊娠 20 日目の 1 回目投与 0.5 時間後の胎児血漿中濃度の比。妊娠 19 日目は定常状態と考えられると申請者は説明している。

ラット、ウサギ、イヌ、サル及びミニブタの肝細胞に本薬の ^{14}C 標識体 $10\ \mu\text{mol/L}$ を添加し、 37°C で 4 時間インキュベートしたとき、いずれの動物種においても M3 (アミファンプリジン配糖体) が認められ、ラット、ウサギ及びサルでは M1、イヌでは M2 (構造未同定) が認められた。

4.3.2 *in vivo* 代謝

ラット (雌雄各 1 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 $13.2\ \text{mg/kg}$ を単回経口投与したとき、血漿中に未変化体は検出されず、投与 6 時間後の血漿中に M1 (血漿中総放射能の 80~96%) が認められた。ラット (雌雄各 3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 $13.2\ \text{mg/kg}$ を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中に未変化体 (投与放射能の 5.96% 以下) 及び M1 (投与放射能の 80~85%) が認められた (CTD 4.2.2.4.05)。

イヌ (雌雄各 3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 $0.26\ \text{mg/kg}$ を単回経口投与したとき、投与 6 時間後の血漿中に未変化体が検出された (投与放射能の 12.4~17.0%)。投与 24 時間後までの尿中に未変化体 (投与放射能の 48.4~50.1%)、主な代謝物として D3 (投与放射能の 5.6~9.6%、構造未同定)、D7 (投与放射能の 5.3~9.4%、構造未同定) 及び D8 (投与放射能の 5.2~5.6%、構造未同定) が認められた (CTD 4.2.2.4.05)。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄

ラット (雌雄各 6 例) に本薬の ^{14}C 標識体を単回静脈内 ($1.32\ \text{mg/kg}$) 又は単回経口 ($13.2\ \text{mg/kg}$) 投与したとき、静脈内投与 168 時間後までの投与放射能に対する放射能の尿中排泄率は 92.9~94.8%、糞中排泄率は 2.71~2.74%、経口投与 168 時間後までの投与放射能に対する尿中排泄率は 87.7%、糞中排泄率は 5.7~7.3% であった。なお、呼気中の放射能は定量下限未満であった (CTD 4.2.2.3.02)。

イヌ (雌雄各 3 例) に本薬の ^{14}C 標識体を単回静脈内 ($0.026\ \text{mg/kg}$) 又は単回経口 ($0.26\ \text{mg/kg}$) 投与したとき、静脈内投与 168 時間後までの投与放射能に対する尿中排泄率は 88.9~92.7%、糞中排泄率は 2.6~3.3%、経口投与 168 時間後までの投与放射能に対する尿中排泄率は 91.0~92.5%、糞中排泄率は 4.6~5.2% であった (CTD 4.2.2.2.05)。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.3.5.3.01)

授乳中のラットに本薬 3.9、12.0 又は $39.6\ \text{mg/kg/日}$ を妊娠 6 日目から授乳 20 日目まで反復経口投与したときの授乳 14 日目における血漿中未変化体濃度に対する乳汁中未変化体濃度の比は、各投与量でそれぞれ 0.82、0.79 及び 0.79、血漿中 M1 濃度に対する乳汁中 M1 濃度の比は、各投与量でそれぞれ 0.82、0.79 及び 1.49 であり、いずれの投与量群においても未変化体及び M1 の乳汁中への移行が認められた。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能であり、非臨床薬物動態特性は確認されていると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験 (依存性試験、光毒性評価、代謝物の毒性評価及び不純物の遺伝毒性試験) の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、本薬の投与量はアミファンプリジンとしての用量を示す。

5.1 単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた経口又は静脈内投与時の単回投与毒性試験が実施された（表 8）。

表 8 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg/日)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄マウス (OF1)	経口	13.2、26.4、52.6	52.6：死亡（雄 2/2 例、雌 2/2 例）、流涙、流涎 ≥13.2：行動抑制 ≥26.4：痙攣、呼吸促迫	52.6	4.2.3.1.01
		0 ^{a)} 、1.3、5.3、13.2	なし		
雌雄マウス (OF1)	静脈内	6.6、13.2、26.4	13.2：死亡（雄 1/2 例） 26.4：死亡（雄 1/1 例）、痙攣 ≥6.6：不規則呼吸 ≥13.2：流涎、不安定歩行、流涙、立毛	13.2	4.2.3.1.02
		0 ^{b)} 、1.3、5.3、13.2	13.2：死亡（雄 2/5 例） 13.2：痙攣、痙攣前駆行動、流涎、過度の身づくろい、不安定歩行、前肢・頭部の動揺		
雌雄ラット (SD)	経口	13.2、26.4、52.6	52.6：死亡（雄 2/2 例、雌 2/2 例）、不規則呼吸 ≥13.2：行動抑制、過度の身づくろい ≥26.4：不安定歩行、間代性痙攣、流涎、流涙、呼吸速迫、四肢のペダリング動作	52.6	4.2.3.1.03
		0 ^{a)} 、1.3、5.3、13.2	13.2：活動亢進、過度の身づくろい		
雌雄ラット (SD)	経口	0 ^{a)} 、2.5、10、25、50	50：死亡（雌 1/2 例） ≥25：過度の身づくろい、前肢の動揺、半閉眼、流涎 50：痙攣、四肢の蒼白、立毛、振戦、興奮性亢進（跳躍）	50	4.2.3.1.04
雌雄ラット (SD)	静脈内	6.6、13.2、26.4	13.2：死亡（雄 1/2 例、雌 1/2 例） 26.4：死亡（雄 1/1 例）、痙攣 ≥6.6：不規則呼吸、不安定歩行、跳躍 ≥13.2：間代性痙攣、四肢のペダリング動作、着色涙、流涎	13.2	4.2.3.1.05
		0 ^{b)} 、1.3、5.3、13.2	13.2：死亡（雄 2/5 例、雌 2/5 例） ≥5.3：痙攣、不規則呼吸、立毛、前肢の動揺、流涎、行動抑制		

a) 1%CMC含有注射用水、b) 生理食塩液

5.2 反復投与毒性試験

最大耐用量を検討するためのラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 9）。

表9 最大耐用量を検討するための反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	用量 (mg/kg/日)	主な所見	最大耐用量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄ラット (SD)	0 ^{a)} 、39.5、78.9、157.9 (3回/日 21日間 ^{b)})	≥39.5：穴掘り行動、攣縮 ≥78.9：赤色の口腔内分泌物、神経筋不安定性(動揺及び跳躍)、異常姿勢	39.5	参考 4.2.3.2.02
雌雄イヌ (ビーグル)	1.0/2.0/3.0/3.3 ^{c)} (3回/日 10日間)	≥1.0：流涎、下痢 ≥3.0：浅速呼吸、咳、嘔吐、斜視、振戦 3.3：運動失調、刺激への無反応(試験22日目の2回目投与後のみ)	2.0	参考 4.2.3.1.06
雌雄イヌ (ビーグル)	0.4/0.8/1.6/3.2/6.3/12.6 ^{d)} (3回/日 11日間)	≥6.3：なめずり、前肢での鼻部搔痒、瞬目、振戦、自発運動障害、体後部硬直 12.6：痙攣、心拍数の増加、眼振、嘔吐、側臥位、十二指腸粘膜の陥凹、脳浮腫	—	4.2.3.2.07
	6.3/4.7 ^{e)} (3回/日 4日間)	6.3：頭部反転動作、不安定歩行、四肢硬直、振戦、側臥位、流涎、鼻部搔痒、常同行動、嘔気、嘔吐、行動抑制、活動性低下、瞬き、平衡感覚の喪失、視覚・聴覚刺激に対する反応の欠如、後肢硬直、座位バランスの消失、結膜炎、口腔粘膜赤色化 4.7：頭部反転動作、流涎、自発運動困難、振戦、体後部硬直、結膜炎、赤い耳介	—	
	4.0 (3回/日 14日間)	振戦、体後部硬直、流涎、なめずり、結膜炎、体重減少	4.0	

a) 純水

b) 78.9 mg/kg以上の群の毒性所見の悪化を踏まえ、いずれの群も2日目までに投与が中止され試験を終了した。

c) 投与1日目に1.0 mg/kg/日、投与5日目に2.0 mg/kg/日、投与7日目に3.0 mg/kg/日を1日間投与され、投与22～28日目に3.3 mg/kg/日を7日間投与された。なお、各用量間は休薬された。

d) 雄1例に0.4、0.8、1.6、3.2及び6.3 mg/kg/日を2日間毎に漸増して投与された後、12.6 mg/kg/日を1日間投与された。

e) 雌1例に6.3 mg/kg/日を2日間投与後、5日間休薬し、その後4.7 mg/kg/日を2日間投与された。

ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験が実施された(表10)。

ラット26週間反復投与毒性試験及びイヌ9カ月反復投与毒性試験の無毒性量(11.8及び0.53 mg/kg/日)における本薬の非結合型 AUC_{0-24h} は、それぞれ339及び573.3 ng・h/mLであり、本剤100 mgをSAのLEMS患者へ経口投与したときの本薬の非結合型 AUC_{0-24h,ss} (646 ng・h/mL)⁷⁾と比較して、いずれも1倍未満であった。

7) PPKモデル(6.2.6.2参照)に基づく、200例の仮想集団に本剤100 mg/日を経口投与したときの血中濃度のシミュレーションにより推定された中央値(725 ng・h/mL)及びヒトにおけるタンパク結合率(10.9%)を用いて算出した。

表 10 反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄 ラット (SD)	13週 (3回/日) + 休薬4週	0 ^{a)} 、4.0、 11.9、39.5	死亡：39.5(雌1/34例) 円背、ミオクローヌス性痙攣、 眼脂、不規則呼吸 39.5：口腔内分泌物、前肢のパドリング、触覚過敏、ALT 高値 ^{d)} 、肝臓・副腎・唾液腺重量の増加、唾液腺肥大 回復性：あり	11.9	4.2.3.2.05
雌雄 ラット (SD)	26週 (3回/日) + 休薬4週	0 ^{b)} 、3.9、 11.8、39.5	39.5：四肢のパドリング、攣縮、振戦、呼吸困難、頻呼 吸、浅速呼吸、ALT・AST高値 ^{d)} 、唾液腺の肥大・腺房 細胞肥大 回復性：あり	11.8	4.2.3.2.06
雌雄 イヌ (ビーグル)	4週 (3回/日)	0 ^{c)} 、1.0、3.0、 4.0	死亡：4.0(雄2/4例) 消化管の液体貯留、消化管・腎 臓・下垂体・顎下腺・胸腺・頸部リンパ節の暗色調領域・ 多巣状の斑点、肝臓・肺の暗色調領域・うっ血 ≥3.0：体重増加量の減少、嘔吐、後肢硬直、筋緊張亢 進、振戦、流涎、運動障害、喘鳴、熱感、知覚過敏、浅 速呼吸、不安行動、攻撃性、水晶体後囊・硝子体内に白 色フィラメント ^{e)} 、喉頭・舌・骨格筋の変性・再生、胸 腺リンパ節の腫大・暗色化・びまん性出血 4.0：痙攣、心臓のうっ血、尿量減少	1.0	4.2.3.2.08
雌雄 イヌ (ビーグル)	4週 (3回/日) + 休薬2週	0 ^{c)} 、0.5、1.3、 3.3	≥0.5：振戦、行動抑制、活動性低下 ≥1.3：呼吸困難、不全麻痺、後肢硬直 3.3：筋緊張亢進、不安行動、浅速呼吸、流涎過多、虚 脱、平衡感覚喪失、攻撃性、運動協調性低下、液状便、 強直性痙攣、体重増加量の減少、慢性肺炎 回復性：あり	—	4.2.3.2.09
雌雄 イヌ (ビーグル)	9カ月 (3回/日) + 休薬4週	0 ^{b)} 、0.53、 1.0、2.0	≥0.53：くしゃみ ≥1.0：口なめずり、振戦、浅速呼吸、痙攣、流涎、唾 液腺重量の高値 2.0：難治性の破壊行動、斜視 回復性：あり	0.53	4.2.3.2.10

a) 純水

b) 注射用水

c) 1%CMC 含有注射用水

d) 軽微で回復性が認められたことから毒性学的意義は乏しいと判断されている。

e) 毒性学的意義及びヒトへの外挿性については不明と説明されている。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として Ames 試験及びマウスリンフォーマ TK 試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた不定期 DNA 合成試験及び骨髄小核試験が実施された (表 11)。

申請者は、マウスリンフォーマ TK 試験の非代謝活性化の24時間処理では、主にスモールコロニーの増加により突然変異頻度の増加が認められたことから、突然変異頻度の増加は染色体異常誘発作用に起因する可能性が高いと判断した。しかしながら、ラットを用いた骨髄小核試験において、ラットの最大耐量付近の用量である42.1 mg/kgで陰性であったことに加え、Ames試験及びラットを用いた不定期DNA合成試験成績では遺伝毒性を示唆する所見は認められなかったことから、本薬の臨床使用における遺伝毒性の可能性は低いと判断している。

表 11 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処理)	濃度又は用量	試験成績	CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537	ラット S9-/+	0 ^{a)} 、50、150、500、1500、5000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.01
		ネズミチフス菌： TA98、TA1538	ハムスター S9-/+	0 ^{a)} 、50、150、500、1500、5000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.02
	マウスリン フオー マ TK 試験	L5178Y TK ^{+/+} マウ スリンフオーマ 細胞	ラット S9- (3 時間)	0 ^{b)} 、700.3、910.3、1183.4、1538.5、 2000 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.03
			ラット S9- (24 時間)	0 ^{b)} 、592.6、888.9、1333.3、2000、 3000 µg/mL	2000 µg/mL 以 上 (相対総増殖 率 48%以上) の 群で突然変異 頻度の増加	
ラット S9+ (3 時間)	0 ^{b)} 、700.3、910.3、1183.4、1538.5、 2000 µg/mL		陰性			
in vivo	ラット不 定期 DNA 合成試験	雄ラット(Fischer) 肝細胞	/	0 ^{a)} 、10.5、21.1 mg/kg (単回経口投与)	陰性	4.2.3.3.2.01
	ラット小 核試験	雌雄ラット(SD) 骨髄	/	0 ^{a)} 、10.5、21.1、42.1 mg/kg/日 (1 回/日 3 日間反復経口投与)	陰性	4.2.3.3.2.02

a) 蒸留水、b) Fischer medium

5.4 がん原性試験

Tg マウスを用いた 26 週間がん原性試験が実施された (表 12)。

マウスに対する非発がん量 (30 mg/kg/日) での本薬の非結合型 AUC_{0-24h} は 236 ng・h/mL であり、本剤 100 mg を SA の LEMS 患者へ経口投与したときの本薬の非結合型 AUC_{0-24h,ss} (646 ng・h/mL) ⁷⁾ と比較して 1 倍未満であった。

表 12 マウスを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与 経路	投与 期間	主な病変	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg)	CTD	
				性 匹	0	3	10			30
					雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25			雌雄 各 25
雌雄マウス (CB6F1-Tg rasH2)	経口 (混餌)	26 週間	腫瘍性病変：なし 非腫瘍性病変：なし					30	4.2.3.4.1.01	

ラットを用いた 104 週間がん原性試験が実施され、対照群と比較して、すべての本薬群で摂餌量の減少に起因した体重増加量の減少及び雌雄ラットの死亡率の有意な低下が認められた。また、本薬投与に関連する主な腫瘍性病変として雌雄で良性及び悪性の神経鞘腫の有意な用量反応、25 mg/kg 以上の群で子宮腺癌並びに良性及び悪性の子宮内膜腫瘍 (腺腫、腺癌及び扁平上皮癌) の発生率の有意な上昇が認められた (表 13)。

ラットに対する 8 mg/kg/日での本薬の非結合型 AUC_{0-24h} は雄 115 ng・h/mL、雌 135 ng・h/mL であり、本剤 100 mg を SA の LEMS 患者へ経口投与したときの本薬の非結合型 AUC_{0-24h,ss} (646 ng・h/mL) ⁷⁾ と比較していずれも 1 倍未満であった。

表 13 ラットを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 (mg/kg) ^{a)}				非発がん量 (mg/kg)	CTD	
				0	8	25	80/55 : 雄 60/55 : 雌			
				性 匹	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60			雌雄 各 60
雌雄 ラット (SD)	経口 (混餌)	104 週間	腫瘍性病変 ^{b)}					雄 : 8 mg/kg 雌 : 8 mg/kg 未 満	4.2.3. 4.1.02	
			良性及び悪性神経鞘腫 を有する動物数	雄	0	0	3			2
				雌	0	2	2			4
			良性神経鞘腫 ^{c)}	雄	0	0	1			0
				雌	0	0	0			0
			悪性神経鞘腫 ^{d)}	雄	0	0	2			2
				雌	0	2	2			7
			子宮内膜腫瘍を有する 動物数	雌	0	4	13			10
			子宮腺腫	雌	0	0	0			1
			子宮腺癌	雌	0	3	13			9
			扁平上皮癌	雌	0	1	0			0
			その他所見							
			生存率 (%)	雄	47	67	73			72
	雌	48	65	60	73					
≥8 : 子宮角の拡張、子宮の慢性炎症 60/55 : 網膜萎縮 ^{e)} (雌)										

a) 最高用量群は投与 16 週までの摂餌量及び体重増加量の減少を踏まえ、試験途中で 55 mg/kg に減量された。

b) peto検定が実施された。

c) 皮膚/皮下に認められた。

d) 皮膚/皮下、心内膜、ハーダー腺、顎下腺、子宮頸部、子宮又は陰核腺に認められた。

e) 蛍光灯の光の曝露により網膜変性がおこることが知られており (Toxicol Pathol 2013; 41: 813-25)、本薬投与により生存期間が延長したことに起因すると申請者は説明している。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能、初期胚発生及び胚・胎児発生に関する試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 14)。

生殖発生に関する無毒性量 (3.9 mg/kg/日) での本薬の非結合型 AUC_{0-24h} は、82.4 ng・h/mL であり、本剤 100 mg を SA の LEMS 患者へ経口投与したときの本薬の非結合型 AUC_{0-24h,ss} (646 ng・h/mL)⁷⁾ と比較して、1 倍未満であった。

表 14 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
受胎能、初期胚発生及び胚・胎児発生	雌雌ラット (SD)	経口	雄:交配前4週間～剖検前日の10週間 (3回/日) 雌:交配前2週間～妊娠17日の7週間 (3回/日)	0 ^{a)} 、3.9、12.0、39.6	親動物 (一般毒性) 39.6:口周囲・四肢の痙攣、過度の身づくろい 親動物 (生殖能) 特記所見なし 初期胚及び胚・胎児発生 特記所見なし	親動物 (一般毒性) : 12.0 親動物 (生殖能) : 39.6 初期胚及び胚・胎児発生 : 39.6	4.2.3.5.1.01
胚・胎児発生	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7～20 日 (3回/日) 帝王切開: 妊娠 29 日	0 ^{a)} 、4.74、15.9、30	母動物: 30:死亡 (5/25例) 30:全身振戦、頭部反転動作、口周囲の攣縮、透明な口腔内分泌物、浅速呼吸、過度のなめずり・身づくろい、旋回、側臥位、体重増加量・摂餌量の減少、耳介蒼白、糞便異常、前肢のミオクロームス性痙攣 胚・胎児発生: 特記所見なし	母動物 (一般毒性) : 15.9 胚・胎児発生 : 30	4.2.3.5.2.03
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	雌ラット (SD)	経口	母動物:妊娠 6 日～分娩後 20 日 (3回/日)	0 ^{a)} 、3.9、12.0、39.6	母動物 (一般毒性) 39.6:過度の咀嚼、身づくろい・なめずり行動の増加、攣縮、斜視、強直性痙攣、活動性低下 出生前及び出生後の発生 ≥12.0:死産児を有する母動物の割合増加 F1 (発達及び生殖能) 特記所見なし	母動物 (一般毒性) : 12.0 出生前及び出生後の発生 : 3.9 F1 (発達及び生殖能) : 39.6	4.2.3.5.3.01

a) 純水

5.6 その他の試験

5.6.1 依存性試験

ラットを用いた依存性試験が実施され、本薬により身体依存性は形成されず、また、本薬は精神依存性を有していないことが示された (表 15)。

表 15 依存性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	CTD
薬物弁別試験	雄ラット (SD)	コカインと生理食塩液との弁別を獲得したラットに本薬 0、0.25、0.75、2.5 mg/kg 又はコカイン 10 mg/kg を腹腔内投与し、投与薬物の弁別と般化を評価	薬物弁別刺激効果は認められなかった。	4.2.3.7.4.01
自己投与試験	雄ラット (SD)	コカインを静脈内に自己投与するように訓練されたラットに本薬 0、0.013、0.039、0.13mg/kg/回を静脈内に自己投与させ、強化効果を評価	自己投与回数増加は認められなかった。	4.2.3.7.4.02
退薬症候試験	雄ラット (SD)	本薬 0、3.9、12.6、39.5 mg/kg を 1 日 3 回 28 日間反復経口投与後、14 日間の休業期間を設け、退薬症候を観察	本薬の投与休止後に退薬症候は認められなかった。	4.2.3.7.4.03

5.6.2 光毒性評価

本薬の光毒性試験は実施していない。本薬は、太陽光の波長内の 290 nm で吸収極大を有し、当該波長におけるモル吸光係数は 1000 L/mol/cm を上回り、光反応性が示唆された。しかしながら、申請者は、本薬の皮膚や眼への組織分布は一時的であり (4.2.1 参照)、本剤の臨床試験及び海外市販後の安全性情報において光毒性に関連する有害事象は報告されていないことを踏まえると、本薬の光毒性のリスクは低いと判断している。

5.6.3 代謝物の毒性評価

ヒトの主な代謝物である M1 について、ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験（5.2 参照）、ラットのがん原性試験（5.4 参照）及びラットを用いた受胎能、初期胚発生及び胚胎児発生試験（5.5 参照）において、ヒトに本薬 30 mg を単回投与したときの M1 の曝露量（6.2.2.1 参照）を上回ることが確認されたことから、当該試験成績から M1 の一般毒性、がん原性及び胚・胎児発生毒性の特徴付けがなされた。

5.6.4 不純物の遺伝毒性試験

原薬中の不純物である *不純物C は Derek による *in silico* 解析で変異原性のアラートが確認されたため、Ames 試験が実施され、遺伝毒性は陰性であった。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 がん原性について

機構は、ラットを用いたがん原性試験において神経鞘腫及び子宮内膜腫瘍が認められたこと（表 13）を踏まえ、当該所見の本薬投与の関連性及びヒトへの外挿性について説明した上で本薬の臨床使用時における発がんリスクについて説明するよう申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

良性及び悪性の神経鞘腫について、用量依存的な増加が認められた。本薬が投与された雄性ラットにおける神経鞘腫の発生率は2.78%（5/180例）であり、雄性SDラットにおける神経鞘腫の自然発生率⁸⁾（2.89%）と同程度であった一方で、本薬が投与された雌性SDラットにおける神経鞘腫の発生率は4.44%（8/180例）であり、雌性SDラットにおける神経鞘腫の自然発生率⁸⁾である2.71%を上回った。以上の発現状況に加え、神経鞘腫の発生機序が不明であることを踏まえると、神経鞘腫の発生率増加と本薬投与の関連性は否定できず、ヒトにおいても神経鞘腫の発現リスクは否定できないと考える。

子宮内膜腫瘍について、本薬を 25 mg/kg 以上投与された群において、子宮内膜腫瘍の発生率の有意な増加が認められており、本薬が投与された雌性ラットにおける子宮内膜癌の発生率は 14.4%（26/180 例）であり、雌性 SD ラットにおける子宮内膜癌の自然発生率である 1.27%（Toxicol Pathol 2010; 38: 765-75）を上回った。しかしながら、子宮内膜腫瘍が認められた 27 例についていずれも 86 週以降に観察され、そのうち 23 例は投与 100 週以降に観察されている。雌性ラットは加齢に伴い性周期が不規則となり持続発情に移行し（Neurobiol Aging 1994; 15: 541-4）、持続発情に伴うエストロゲン／プロゲステロン比の相対的な上昇により子宮内膜増殖のリスクが増大することが知られている（Semin Reprod Med 2010; 28: 81-90）ことから、本薬投与で生存期間が延長したことにより、エストロゲンへの曝露の累積日数が増加し、その結果、晩期に子宮内膜腫瘍の発現が認められたと考える。以上より、子宮内膜腫瘍のヒトへの外挿性は低いと考える。

その上で、本剤の臨床試験及び海外市販後の安全性情報において、神経鞘腫及び子宮内膜腫瘍は報告されておらず、他の悪性腫瘍に関連する有害事象については海外第Ⅲ相試験（LMS-002 試験）で 3 例（基底細胞癌、肺の悪性新生物及び小細胞肺癌各 1 例）に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。海外市販後の安全性情報における他の悪性腫瘍に関連する有害事象は 116 件報告されているが、本薬との因果関係が関連ありとして報告された事象はなかった。以上より、本剤の臨床試

8) National Toxicology Program データベース (https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/2023-06/r_hcrpt_rte20221000.pdf (最終確認日：2024 年 6 月 24 日))

験や海外市販後の安全性情報等において、現時点で発がんのリスクは明確に認められていないことから、ラットを用いたがん原性試験において発がんリスクは認められているものの、本薬の臨床使用時における発がんリスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。

ラットを用いたがん原性試験において、臨床曝露量に相当する用量で腫瘍の発現が認められた。神経鞘腫について、神経鞘腫の有意な用量反応が認められ、神経鞘腫の発生率が自然発生率を上回っていること等を踏まえると、申請者の説明のとおり、本薬の臨床使用時における神経鞘腫の発現リスクは否定できないと判断する。また、子宮内膜腫瘍について、本薬投与によりラットの生存期間の延長が子宮内膜腫瘍の発現の増加に寄与した可能性があるとの申請者の説明は一定の理解はできるものの、子宮内膜腫瘍の増加は、生存率を考慮した peto 検定により解析されており、群間の生存率の偏りを考慮しても子宮内膜腫瘍の発現増加が認められていること等から、本薬の臨床使用時における子宮内膜腫瘍の発現リスクは否定できないと判断する。さらに、神経鞘腫の発現機序が不明であることを踏まえると、本薬の臨床使用時における他の腫瘍の発現リスクについても留意が必要である。

しかしながら、ヒトに対する本薬投与時の発がんリスクは必ずしも明確ではなく、本剤の臨床試験及び海外市販後の安全性情報における悪性腫瘍に関連する有害事象の発現状況に加え、LEMS は傍腫瘍性神経症候群の古典的病態の 1 つであり、50~70%に悪性腫瘍が合併する疾患であることや、疾患の重篤性、本剤投与時に得られる有効性(7.R.3 参照)、本剤の臨床的位置付け(7.R.1 参照)等を踏まえると、LEMS 患者に対する本剤投与時のベネフィットは上記のラットがん原性試験から懸念される発がんリスクを上回るものと判断する。ただし、ラットを用いたがん原性試験成績について医療現場に適切に情報提供した上で、製造販売後において本剤投与による悪性腫瘍の発現に注視する必要がある。

5.R.2 胎児及び出生児に対する影響について

機構は、本薬及び本薬の代謝物は、胎盤を介して胎児に移行することが示唆されていること(4.2.3 参照)及びラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(CTD 4.2.3.5.3.01)において死産児を有する母動物の増加が認められていることから(5.5 参照)、ヒトにおける胎児及び出生児に対する影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で認められた死産児を有する母動物の増加は、以下の理由により、本薬による胎児への直接的な作用の可能性は低く、母体毒性による二次的な影響が要因と考える。

- ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では分娩異常は認められず、当該試験と同じ用量群が設定されたラットを用いた受胎能、初期胚発生及び胚胎児発生試験では、本薬を妊娠 17 日まで投与された後、妊娠 21 日に帝王切開により生まれた胎児で本薬の影響が認められなかったこと。
- いずれの母動物においても営巣、胎盤食、集児(retrieving, grouping)、児の会陰部に対する舌なめずり行動及び授乳に異常は認められなかったものの、死産児を有する母動物では過度のなめずり行動や身づくろい、攣縮等の本薬の薬理作用に関連する所見が認められたことから、これらの母動物の行動異常が産後直後の哺育行動にも異常を来し、新生児の生存に影響を及ぼした可能性があること。

- ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、母動物の哺育行動の影響を受けやすい生後 0～4 日目に死亡児数の増加が認められた一方で、生存した出生児 (F1) の成長、性成熟、学習等に影響は認められなかったこと。

以上を踏まえ、本薬及び本薬の代謝物は胎盤を介して胎児に移行することが示唆されているものの (4.2.3 参照)、ヒトの胎児及び出生児に本薬及び本薬の代謝物が直接的に影響する可能性は低いと考えることから、添付文書において、動物実験で死産の増加が認められていることを情報提供した上で、妊婦又は妊娠している可能性のある女性へは治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を踏まえると、ヒトにおいて本薬の投与により胎児及び出生児に対して直接的な影響を及ぼす可能性は低いとの説明は理解可能であり、添付文書において、上記の試験成績を情報提供した上で、妊婦又は妊娠している可能性のある女性へ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旨を注意喚起することは妥当と判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生体試料中の未変化体及び M1 濃度は HPLC-ECD (定量下限: 未変化体 血漿中 5.0 ng/mL) 又は LC-MS/MS (定量下限: 未変化体 血漿中 0.4～0.5 ng/mL、M1 血漿中 1.00～2.00 ng/mL) により測定された。

本剤の臨床試験では市販予定製剤と同一処方 of 製剤が使用された。

以下では主な試験成績を記載する。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はアミファンプリジンとしての用量を示す。

6.1.1 相対的バイオアベイラビリティ試験 (参考 CTD 5.3.1.1.01: DAPSEL 試験)

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 27 例) を対象に、本剤 20 mg 又はアミファンプリジン遊離塩基含有製剤 20 mg を絶食下で単回経口投与したときの未変化体の薬物動態がクロスオーバー法により検討された。その結果、本剤又はアミファンプリジン遊離塩基含有製剤投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。

表 16 本剤又はアミファンプリジン遊離塩基含有製剤を投与した際の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与成分	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	幾何平均値の比 [90%信頼区間] (アミファンプリジン遊離塩基/本薬)	
						C _{max}	AUC _{0-∞}
本薬	26	64.8 ± 39.7	0.50 (0.25, 1.50)	1.8 ± 1.9	121.2 ± 62.1	0.863 [0.739, 1.008]	1.027 [0.931, 1.133]
アミファンプリジン 遊離塩基	26	57.0 ± 38.6	0.75 (0.33, 2.00)	1.6 ± 1.2	127.3 ± 77.1		

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

6.1.2 食事の影響 (CTD 5.3.1.1.02: LMS-001 試験)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 47 例) を対象に、本剤 20 mg を絶食下又は高脂肪高カロリー食 (800～1000 kcal、うち脂質約 60%) 摂取後に単回経口投与し、未変化体の薬物動態に及ぼす食事の影響がクロスオーバー法により検討された。その結果、絶食下又は高脂肪高カロリー食摂取後の血漿中未変

化体の薬物動態パラメータは表 17 のとおりであった。絶食下と比較して高脂肪高カロリー食摂取後で未変化体の t_{\max} は遅延し、 C_{\max} 及び AUC は低値を示した。

表 17 絶食下又は高脂肪食摂取後投与した際の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

食事条件	評価例数	C_{\max} (ng/mL)	$t_{\max}^a)$ (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	幾何平均値の比 [90%信頼区間] (高脂肪食摂取後/絶食下)	
					C_{\max}	AUC _{0-∞}
絶食下	45	59.1 ± 34.4	0.50 (0.25, 1.50)	117 ± 76.6	0.563	0.823
高脂肪食摂取後	46	40.6 ± 31.3	1.00 (0.50, 4.00)	109 ± 76.4	[0.470, 0.675]	[0.760, 0.892]

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

①血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3.01: BMN125-10-041 試験)

ヒト血漿に本薬の ^{14}C 標識体 (0.3~10 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率を検討した結果、8.76~12.0%であった。

ヒトの血液に本薬の ^{14}C 標識体 (0.3~10 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、アミファンプリジンの血漿/血液濃度比を検討した結果、0.89~1.11 であった。

②ヒトにおける代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4.02: BMN125-10-038 試験)

ヒト肝細胞 (3 例 (各ドナーの NAT2 遺伝子型: SA、IM 及び RA 各 1 例)) に本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、240 分間インキュベートしたとき、未変化体 (SA、IM 及び RA でそれぞれ、81.2、32.2 及び 32.1%、以下同順) 及び M1 (28.2、67.7 及び 67.9%) が検出され、肝細胞のドナーの NAT2 遺伝子型により、M1 の生成割合に差異が認められた。

③P450、NAT 及び FMO による代謝 (CTD 4.2.2.4.04: BMN125-10-040 試験)

ヒト肝ミクロソームと本薬の ^{14}C 標識体 (1 又は 50 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下又は非存在下で 30 分間インキュベートしたとき、いずれにおいても代謝物は検出されず、本薬の代謝に P450 は関与しないことが示唆された。

ヒト肝 S9 画分と本薬の ^{14}C 標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$) を 30 分間インキュベートしたとき、M1 が検出された。

NAT1 阻害作用を有する薬剤 (caffeic acid 1000 $\mu\text{mol/L}$) 又は NAT2 阻害作用を有する薬剤 (curcumin 75 $\mu\text{mol/L}$) 存在下、若しくは非存在下で、本薬の ^{14}C 標識体 (50 $\mu\text{mol/L}$) とヒト肝 S9 画分を 60 分間インキュベートしたとき、M1 の生成は NAT1 阻害薬により 37.1%、NAT2 阻害薬により 11.3%阻害された。

遺伝子組換えヒト代謝酵素 (NAT1、NAT2、FMO1、FMO3 及び FMO5) と本薬の ^{14}C 標識体 (50 $\mu\text{mol/L}$) を 60 分間インキュベートし、本薬の代謝に関与する酵素を検討した結果、本薬の代謝に NAT1 及び NAT2 が関与することが示唆された。

④酵素阻害及び酵素誘導作用

CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A に対する特異的基質⁹⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各分子種に対する本薬 (0.1~30 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、本薬は検討された濃度の範囲においていずれの分子種に対しても明確な阻害作用を示さなかった。また、本薬は検討された濃度の範囲において時間依存的阻害作用を示さなかった (CTD 4.2.2.4.06: BMN125-10-054 試験)。

9) CYP1A2: Phenacetin, CYP2A6: Coumarin, CYP2B6: Bupropion, CYP2C8: パクリタキセル, CYP2C9: ジクロフェナク, CYP2C19: S-Mephenytoin, CYP2D6: Dextromethorphan, CYP2E1: Chlorzoxazone, CYP3A: ミダゾラム及びテストステロン

ヒト初代培養肝細胞を用いて、mRNA 量及び酵素活性を指標に CYP1A2、2B6 及び 3A4 並びに UGT1A1 に対する本薬 (0.3~30 µmol/L) の誘導作用を酵素活性及び mRNA 量を指標として¹⁰⁾検討した結果、本薬は検討された濃度の範囲においていずれの分子種に対しても誘導作用を示さなかった (CTD 4.2.2.4.07: BMN125-10-053 試験)。

⑤薬物トランスポーターによる輸送 (CTD 4.2.2.2.01: BMN125-10-042 試験)

Caco-2 細胞単層膜を用いて、P-gp を介した本薬の ¹⁴C 標識体 (1~30 µmol/L) の輸送を検討した結果、本薬の ¹⁴C 標識体の efflux ratio (頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数 ($P_{app A \rightarrow B}$) に対する基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数 ($P_{app B \rightarrow A}$) の比) は、P-gp 阻害作用を有する薬剤 (シクロスポリン 10 µmol/L 及び zosquidar 2 µmol/L) 存在下で 0.82~1.24、非存在下で 0.82~1.19 であり、阻害薬の有無で明確な差異は認められなかったことから、本薬は P-gp の基質ではないことが示唆された。

⑥薬物トランスポーター阻害作用

Caco-2 細胞単層膜を用いて、P-gp の基質 (ジゴキシン) の輸送に対する本薬 (1~100 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、本薬は P-gp に対して明確な阻害作用を示さなかった (CTD 4.2.2.2.01: BMN125-10-042 試験)。

ヒト P-gp を発現させた MDCK-II 細胞単層膜を用いて P-gp の基質 (ジゴキシン) の輸送に対する M1 (40 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、M1 は P-gp に対して明確な阻害作用を示さなかった。

Caco-2 細胞単層膜を用いて、BCRP の基質 (genistein) の輸送に対する本薬 (30 µmol/L) 及び M1 (40 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、本薬及び M1 は BCRP に対して明確な阻害作用を示さなかった。

ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた MDCK-II 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質¹¹⁾の輸送に対する本薬 (30 µmol/L) 及び M1 (40 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、本薬及び M1 はいずれのトランスポーターに対しても明確な阻害作用を示さなかった。

ヒト BSEP を発現させた Sf9 膜小胞を用いて、BSEP の基質 (taurocholic acid) に対する本薬 (30 µmol/L) 及び M1 (40 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、本薬及び M1 は BSEP に対して明確な阻害作用を示さなかった (CTD 4.2.2.6.01: BMN125-12-008 試験)。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.01: FIR-001 試験)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 パート 1 : 12 例、パート 2 : 14 例) を対象に、本剤 5、10、20 及び 30 mg を食後¹²⁾に単回経口投与、又は本剤 20 mg を食後¹²⁾に 1 日 4 回 4 時間間隔で 4 日間¹³⁾反復経口投与したとき (用法・用量は 7.1.1 参照) の血漿中未変化体及び M1 の薬物動態パラメータはそれぞれ表 18 及び表 19 のとおりであった。

10) UGT1A1 は mRNA 量のみを指標として検討された。

11) OAT1: *p*-アミノ馬尿酸、OAT3: Estrone-3-sulfate、OCT1、OCT2: メトホルミン、OATP1B1: Estradiol-17β-D-glucuronide、OATP1B3: Cholecystokinin-8

12) 食事又は軽食後

13) 投与最終日 (投与 4 日目) は朝 1 回のみ経口投与することとされた。

表 18 外国人健康成人に本剤を食後に単回経口投与したときの NAT2 遺伝子型別の血漿中未変化体及び M1 の薬物動態パラメータ

測定対象	用量 (mg)	NAT2 遺伝子型	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
未変化体	5	SA	6	17.9 ± 4.43	0.75 (0.50, 1.50)	2.22 ± 0.855	32.1 ± 7.34
		RA	6	3.98 ± 1.71	0.63 (0.50, 1.50)	0.603 ± 0.304	3.57 ± 0.585
	10	SA	6	34.4 ± 21.6	1.38 (0.33, 1.50)	2.60 ± 0.688	68.9 ± 12.8
		RA	6	9.91 ± 5.28	0.75 (0.33, 1.50)	1.21 ± 0.279	11.1 ± 1.90
	20	SA	6	56.7 ± 16.1	1.25 (0.17, 1.50)	2.93 ± 0.588	146 ± 31.4
		RA	6	16.2 ± 4.56	0.88 (0.75, 1.50)	1.23 ± 0.309	26.2 ± 2.62
30	SA	6	89.6 ± 9.05	1.25 (0.75, 2.00)	3.11 ± 0.572	234 ± 44.7	
	RA	6	25.5 ± 7.17	0.75 (0.33, 1.50)	1.65 ± 0.634	45.2 ± 6.44	
M1	5	SA	6	43.2 ± 14.5	1.00 (1.00, 2.00)	3.72 ± 1.11	212 ± 35.6
		RA	6	82.3 ± 21.8	1.00 (0.50, 2.00)	3.06 ± 0.569	295 ± 33.0
	10	SA	6	80.6 ± 12.7	1.75 (0.50, 2.00)	4.29 ± 1.21	434 ± 79.6
		RA	6	162 ± 56.2	1.13 (0.75, 2.00)	3.78 ± 1.25	619 ± 83.5
	20	SA	6	138 ± 21.1	2.00 (1.00, 2.00)	4.31 ± 0.630	818 ± 130
		RA	6	268 ± 57.5	1.63 (1.00, 2.00)	3.63 ± 1.01	1213 ± 119
	30	SA	6	189 ± 31.8	1.75 (1.00, 2.00)	4.35 ± 0.500	1140 ± 185
		RA	6	350 ± 40.5	1.38 (1.00, 2.00)	3.63 ± 0.640	1706 ± 190

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

表 19 外国人健康成人に本剤 20 mg を反復経口投与したときの投与 4 日目における NAT2 遺伝子型別の血漿中未変化体及び M1 の薬物動態パラメータ

測定対象	NAT2 遺伝子型	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
未変化体	SA	5	72.5 ± 43.9	1.25 (0.50, 2.00)	3.24 ± 1.03	190 ± 33.4
	RA	5	13.6 ± 6.6	0.75 (0.50, 1.50)	1.95 ± 0.723	31.9 ± 10.1
M1	SA	5	178 ± 34.7	1.50 (0.75, 2.00)	4.99 ± 0.642	1278 ± 265
	RA	5	363 ± 53.4	1.25 (1.00, 2.00)	4.95 ± 0.988	2206 ± 835

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.01 : LMS-002 試験)

外国人 LEMS 患者 (薬物動態評価例数 : 38 例) を対象に本剤 10 又は 20 mg を 1 日 3 又は 4 回食事とともに経口投与したとき (用法・用量は 7.2.2 参照) の血漿中未変化体及び M1 の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20 本剤投与時 (二重盲検投与中止期 2 日目の 1 回目投与後) の血漿中未変化体及び M1 の薬物動態パラメータ

測定対象	1 回用量 (mg)	NAT2 遺伝子型	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-4h} (ng·h/mL)
未変化体	10	SA	6	23.3 ± 14.2	1.50 (0.25, 2.00)	52.7 ± 31.8 ^{c)}
		IM	2	29.6, 24.7 ^{b)}	0.50, 0.25 ^{b)}	25.0 ^{b)}
	20	SA	18	108 ± 67.1	1.50 (0.25, 4.00)	197 ± 69.4
		IM	7	54.5 ± 29.6	0.50 (0.25, 4.00)	92.7 ± 71.1
M1	10	SA	3	26.6 ± 19.3	0.50 (0.50, 1.50)	58.2 ± 43.6
		RA	3	395 ± 87.7	2.00 (1.50, 2.00)	1210 ± 260
	10	SA	6	144 ± 80.5	1.75 (0.25, 4.00)	407 ± 311 ^{c)}
		IM	2	206, 402 ^{b)}	1.50, 0.25 ^{b)}	1190 ^{b)}
	20	SA	19	233 ± 94.8	2.00 (0.25, 4.00)	697 ± 274
		IM	7	377 ± 100	1.50 (0.50, 4.00)	1110 ± 296
RA	3	395 ± 87.7	2.00 (1.50, 2.00)	1210 ± 260		

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 個別値

c) 5 例

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 肝機能の影響 (CTD 5.3.3.3.02: HEP-001 試験)

外国人健康成人（肝機能正常）被験者 9 例及び中等度（Child-Pugh 分類 B）肝機能障害を有する被験者 8 例を対象に、本剤 10 mg を絶食下で単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。

表 21 肝機能正常及び中等度肝機能障害者に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

NAT2 遺伝子型	肝機能	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	幾何平均値の比 ^{d)} [90%信頼区間]	
							C _{max}	AUC _{0-∞}
SA	正常	5	33.43 ± 12.11	0.50 (0.25, 2.00)	2.78 ± 1.12	61.66 ± 21.20	1.08	1.09
	中等度	4	37.96 ± 18.43	0.88 (0.25, 2.00)	3.05 ± 0.87 ^{b)}	67.85 ± 28.68 ^{b)}	[0.60, 1.94]	[0.64, 1.84]
IM	正常	4	19.72 ± 9.34	0.38 (0.25, 0.75)	1.97 ± 0.53	33.63 ± 24.20	1.44	1.66
	中等度	3	29.92 ± 18.94	0.25 (0.25, 0.50)	1.78 ± 0.85	51.46 ± 29.59	[0.66, 3.16]	[0.58, 4.72]

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値（最小値，最大値）

b) 3 例

c) 肝機能正常被験者に対する中等度肝機能障害者の C_{max} 又は AUC_{0-∞} の比

6.2.4.2 腎機能の影響（CTD 5.3.3.3.01: REN-002 試験）

外国人健康成人（腎機能正常（クレアチニンクリアランス¹⁴⁾ 80 mL/min 超））及び腎機能障害を有する被験者（軽度（クレアチニンクリアランス 50~80 mL/min）、中等度（クレアチニンクリアランス 30~50 mL/min）及び重度（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満））各 8 例を対象に、本剤 10 mg を絶食下で単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。

表 22 腎機能正常及び腎機能障害者に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

NAT2 遺伝子型	腎機能	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	幾何平均値の比 ^{d)} [90%信頼区間]	
							C _{max}	AUC _{0-∞}
SA	正常	4	38.63 ± 9.16	0.50 (0.23, 0.50)	2.71 ± 1.26	59.07 ± 10.28		
	軽度	4	33.48 ± 13.10	1.00 (0.50, 1.02)	2.95 ± 0.32	81.29 ± 33.37	0.86 [0.58, 1.26]	1.33 [0.91, 1.94]
	中等度	4	52.53 ± 5.16	0.50 (0.48, 0.50)	3.89 ± 0.32	126.06 ± 17.51	1.26 [0.77, 2.06]	2.09 [1.29, 3.39]
	重度	4	44.05 ± 12.88	0.63 (0.50, 0.75)	3.17 ± 1.07	118.60 ± 37.12	1.06 [0.69, 1.63]	1.93 [1.27, 2.93]
RA	正常	4	7.65 ± 3.23	0.50 (0.25, 0.52)	1.63 ± 0.75	10.73 ± 0.20 ^{b)}		
	軽度	4	11.08 ± 4.69	0.50 (0.50, 2.00)	1.86 ± 0.25	16.05 ± 3.46 ^{b)}	1.31 [0.66, 2.61]	1.47 [0.70, 3.10]
	中等度	4	8.33 ± 2.74	0.50 (0.50, 0.53)	1.72 ± 0.63	14.34 ± 6.80 ^{b)}	1.25 [0.63, 2.48]	1.42 [0.65, 3.08]
	重度	4	9.48 ± 5.30	0.50 (0.25, 1.00)	1.64 ± 1.17 ^{b)}	11.9, 53.6 ^{c)}	1.21 [0.61, 2.41]	3.04 [1.19, 7.77]

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値（最小値，最大値）

b) 3 例

c) 個別値

d) 腎機能正常被験者に対する腎機能障害者の C_{max} 又は AUC_{0-∞} の比

6.2.5 薬力学試験

6.2.5.1 QT/QTc 評価試験（CTD 5.3.4.1.01: QTC-002 試験）

SA の外国人健康成人（薬力学評価例数 52 例）を対象に、4 期クロスオーバー法により、プラセボ、本剤 30 又は 60 mg、若しくはモキシフロキサシン 400 mg を食事開始から 50 分以内に単回経口投与し、本剤が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討した。

本剤 30 又は 60 mg を食事開始から 50 分以内に単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 23 のとおりであった。本剤 30 及び 60 mg 投与後に各測定時点で得られた QTcF 間隔のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との差（ΔΔQTcF）の 90% 信頼区間の上限値は最大で 6.8 msec 及び 8.1 msec であり、すべての評価時点で 90% 信頼区間の上限値は 10 msec を下回った。なお、

14) Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランス

陽性対照であるモキシフロキサシン投与時の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最大値が得られた時点における 97.5%信頼区間の下限値は、7.0 msec であった。

表 23 外国人健康成人に本剤 30 又は 60 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	評価例数	C_{\max} (ng/mL)	t_{\max} ^{a)} (h)	$AUC_{0-\text{last}}$ (ng·h/mL)
30	52	72.1 ± 33.3	1.00 (0.50, 4.00)	213 ± 56.0
60	50	137 ± 49.2	1.00 (0.50, 4.00)	467 ± 95.4

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

6.2.6 PPK 解析

6.2.6.1 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.01: 8329162 解析)

外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験 2 試験 (FIR-001 試験及び QTC-002 試験)、外国人腎機能障害を有する被験者を対象とした海外第 I 相試験 (REN-002 試験) 及び外国人 LEMS 患者を対象とした海外第 III 相試験 2 試験 (LMS-001 試験及び LMS-002 試験) から得られた血漿中未変化体及び M1 の薬物動態データ (201 例、未変化体: 計 1277 測定点、M1: 計 540 測定点) を用いて PPK 解析が実施された (NONMEM version 7.3)。未変化体の薬物動態は一次吸収及び一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述され、M1 の薬物動態は 1-コンパートメントモデルにより記述された。未変化体及び M1 の薬物動態パラメータに対する共変量探索¹⁵⁾を行った結果、未変化体のクリアランスに対して NAT2 の遺伝子型が、M1 のクリアランスに対してクレアチニンクリアランス、体重及び年齢が統計学的に有意な共変量として選択された。

6.2.6.2 PPK モデルに基づくシミュレーション (CTD 5.3.3.5.02: CAT0101F 解析)

外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (FIR-001 試験及び QTC-002 試験) 及び外国人 LEMS 患者を対象とした海外第 III 相試験 (LMS-002 試験) から得られた血漿中未変化体の薬物動態データ (120 例、計 3010 測定点) を用いて PPK 解析が実施された (NONMEM version 7.3)。8329162 解析において構築した未変化体のモデル (6.2.6.1 参照) におけるクリアランス及び分布容積に対して体重に基づくアロメトリックスケールリングを組み込み、当該モデルを用いて、本剤 80 又は 100 mg/日を投与したときの血漿中未変化体濃度をシミュレーションした。本剤を SA 患者に、①1 回 20 mg を 6 時間間隔で 1 日 4 回経口投与、②1 回 25 mg を 6 時間間隔で 1 日 4 回経口投与、③30、20、20 及び 30 mg の順に 6 時間間隔で経口投与、並びに④1 回 20 mg を 5 時間間隔で 1 日 5 回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータの推定値は表 24 のとおりであり、本剤 100 mg/日投与時 (②~④) の C_{\max} は、1 回あたりの投与量が多いほど高値を示したものの、 $AUC_{0-24h,ss}$ はいずれも同様であった。

表 24 シミュレーションで推定した SA 患者の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	1 回用量 (mg)	用法	評価例数	$C_{\max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24h,ss}$ (ng·h/mL)
①	20	1 日 4 回 6 時間間隔	200	50.7 [18.4, 139]	578 [300, 1110]
②	25	1 日 4 回 6 時間間隔	200	63.4 [23.0, 174]	722 [375, 1390]
③	20 又は 30	1 日 4 回 6 時間間隔 ^{a)}	200	72.3 [21.9, 223]	722 [375, 1460]
④	20	1 日 5 回 5 時間間隔	200	54.7 [14.6, 132]	725 [375, 1390]

中央値 [95%信頼区間]

a) 30、20、20 及び 30 mg の順に投与

15) 検討された共変量: 年齢、体表面積、体重、身長、アルブミン、アルカリホスファターゼ、AST、ALT、クレアチニンクリアランス、ビリルビン、性別、人種、NAT2 遺伝子型、食事条件 (食後又は空腹時)

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 臨床薬理学的観点から踏まえた国内第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について

申請者は、本剤の薬物動態プロファイル等を踏まえ、国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）における本剤の用法・用量の設定に関して、以下のように説明している。

本剤は主に NAT2 により代謝され（6.2.1 参照）、FIR-001 試験において、RA と比較して SA では主に本剤の有効性等に寄与すると考えられる未変化体（3 参照）の C_{max} 及び AUC が概ね 4 及び 6 倍程度高値となることが示されたものの（表 18 及び表 19）、LMS-002 試験では、NAT2 遺伝子型によらず、患者ごとに 30～80 mg/日の至適用量を決定する用法・用量が設定された（7.2.2 参照）。その結果、LMS-002 試験に組み入れられた被験者の約 7 割が SA の被験者であり、SA と SA 以外（IM 及び RA）の各被験者において至適用量の分布に明確な差異はなく、その上で、有効性及び安全性が確認され、LMS-003 試験においても NAT2 遺伝子型によらず同一の用法・用量が設定された。また、本剤は食後投与により曝露量が低下することが示されているものの（表 17）、LMS-003 試験において食事の規定をせずに本剤を投与した場合でも LMS-002 試験と同様の結果が示され、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（7.2.3 参照）。以上の臨床試験成績等を踏まえ、米国での本剤の承認用法・用量には、食事のタイミングに関する規定は設定されていない。また、開始用量は通常 15～30 mg/日と設定され、NAT2 遺伝子型が SA と判明している患者では開始用量を 15 mg/日とすることが推奨されているものの、NAT2 の遺伝子検査は必須とされず、最高用量に関する SA 患者での規定も不要とされ、症状等に応じて患者ごとに有効性及び安全性を確認しながら適宜増減することとされた。

LMS-005 試験における用法・用量は、海外第Ⅲ相試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）及び米国の承認用法・用量に加え、本邦では NAT2 の遺伝子検査が保険適応外であることも考慮し、食事のタイミングに関する規定は設けず、NAT2 の遺伝子型によらず同一の用法・用量として 15 mg/日から投与を開始することとし、被験者ごとに有効性及び安全性を確認しながら用量調節をすることとした。

機構は、日本人 LEMS 患者における本剤の薬物動態について考察した上で、海外第Ⅲ相試験及び米国の承認用法・用量に基づいて LMS-005 試験の用法・用量を設定したことの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

日本人に本剤を投与したときの薬物動態の成績は得られていないが、アミファンプリジン遊離塩基を日本人健康成人に投与したときの薬物動態が報告されており、10 又は 20 mg を絶食下又は食後に単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった（Int J Clin Pharmacol Ther 2015; 53: 674-80）。なお、NAT2 遺伝子型は測定されていないものの、NAT2 の遺伝子型には民族差があり、SA の割合は日本人で約 10%、白人で約 50%と報告されていることから（生物薬剤学.朝倉書店; 2011. p66）、日本人被験者の多くは RA 又は IM と推測される。

表 25 日本人健康成人にアミファンプリジン遊離塩基を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	食事条件	評価例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
10	絶食下	5	13.8 ± 6.75	0.33 ± 0.10	0.73 ± 0.52	12.7 ± 5.22
	食後	5	8.09 ± 4.47	0.62 ± 0.37	0.91 ± 0.48	10.7 ± 3.55
20	食後	5	35.8 ± 15.7	0.65 ± 0.33	0.39 ± 0.13	35.0 ± 15.6

平均値 ± 標準偏差

本剤とアミファンプリジン遊離塩基含有製剤を投与したときの未変化体の曝露量は概ね同様であること（表 16）、日本人健康成人にアミファンプリジン遊離塩基 10 mg を食後に投与したときの C_{max} 及び AUC は、FIR-001 試験において RA の外国人健康成人に本薬 10 mg を食後に単回投与したときと比較して明確な差異は認められなかったこと、PPK 解析において、NAT2 遺伝子型以外に本薬の薬物動態に対する共変量は特定されていないこと（6.2.6.1 参照）を踏まえると、同じ NAT2 遺伝子型の集団であれば、本薬の薬物動態に大きな民族差が生じる可能性は低く、日本人 LEMS 患者に対して本薬を投与しても、外国人 LEMS 患者と同様の曝露量（表 20）が得られることが推定される。

以上より、海外第Ⅲ相試験及び米国の承認用法・用量に基づき、LMS-005 試験の用法・用量を設定したことは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

日本人に本剤を投与したときの薬物動態は検討されておらず、本剤の薬物動態の国内外差についての考察には限界があるものの、NAT2 の遺伝子型を除き、本剤の薬物動態に大きな民族差が生じる可能性は低いとの申請者の説明は一定の理解は可能である。その上で、NAT2 の遺伝子型や食事のタイミング等により本剤の曝露量に影響を及ぼす可能性が示されているものの、海外第Ⅲ相試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）成績に加え、米国の承認用法・用量において、NAT2 遺伝子型別での用量や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ことを踏まえると、国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）の用法・用量を海外臨床試験及び米国の承認用法・用量に基づき設定したことは、臨床薬理的観点からは妥当と判断する。申請用法・用量の妥当性については、7.R.6 項で引き続き検討する。

6.R.2 本剤の曝露量が変動する要因のある患者における用量調節の必要性について

6.R.2.1 肝機能障害を有する患者への投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者への投与について、以下のように説明している。

中等度の肝機能障害を有する被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験（HEP-001 試験）において、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 SA の被験者では血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC に明確な変動は認められなかった一方で、中等度の肝機能障害を有する IM の被験者では、血漿中未変化体の C_{max} は 1.4 倍、AUC は 1.7 倍に上昇したが（表 21）、当該試験において重篤な有害事象は認められなかった。また、国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）に組み入れられた軽度の肝機能障害を有する被験者 3 例のうち重篤な有害事象が 1 例（意識変容状態）に認められているものの、治験薬との因果関係が否定されている。重度の肝機能障害を有する患者における本剤投与時の薬物動態のデータは得られておらず、本剤は主に NAT2 で代謝されること（6.2.1 参照）を踏まえると、重度の肝機能障害を有する患者に本剤を投与したときの未変化体の曝露量は、中等度の肝機能障害を有する患者に投与したときよりも上昇する可能性は否定できないと考える。しかしながら、本剤の臨床試験成績に加え、海外市販後の情報から肝機能障害を有する患者に対する本剤投与時に特有の安全性上の懸念は報告されておらず、本剤は最低用量（15 mg/日）から投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量し、有効性及び安全性を確認しながら患者ごとに至適用量を決定する用法・用量であること（7.R.6 参照）も踏まえると、重度の肝機能障害も含め、肝機能障害を有する患者に対する開始用量や最高用量の減量等の用量調節は不要と考える。

6.R.2.2 腎機能障害を有する患者への投与について

申請者は、腎機能障害を有する患者への投与について、以下のように説明している。

腎機能障害を有する被験者を対象とした海外第 I 相試験 (REN-002 試験) において、軽度、中等度及び重度の腎機能障害者における未変化体の AUC は腎機能正常被験者と比較して、SA 被験者ではそれぞれ 1.3、2.1 及び 1.9 倍、RA 被験者ではそれぞれ 1.5、1.4 及び 3.0 倍に上昇したが (表 22)、当該試験において重篤な有害事象は認められなかった。また、LMS-005 試験に組み入れられた軽度の腎機能障害を有する LEMS 患者 3 例及び中等度の腎機能障害を有する LEMS 患者 1 例において、いずれも重篤な有害事象は認められなかった。LMS-002 試験に組み入れられた軽度の腎機能障害を有する LEMS 患者 10 例及び中等度の腎機能障害を有する LEMS 患者 1 例において、重篤な有害事象がそれぞれ 4 例 (白内障 2 例、肺塞栓症、黄斑変性・洞不全症候群・尿路感染・精神状態変化各 1 例) 及び 1 例 (胃腸炎・洞性徐脈・緑内障・肝酵素上昇) に認められ、中等度の腎機能障害を有する LEMS 患者で認められた肝酵素上昇を除き、因果関係が否定されている (肝酵素上昇の事象については 7.R.4.1 参照)。本剤の臨床試験成績に加え、海外市販後の情報から腎機能障害を有する患者に対する本剤投与時に特有の安全性上の懸念は報告されておらず、本剤は最低用量 (15 mg/日) から投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量し、有効性及び安全性を確認しながら患者ごとに至適用量を決定する用法・用量であること (7.R.6 参照) も踏まえると、腎機能障害を有する患者に対して、開始用量や最高用量の減量等の用量調節は不要と考える。

機構は、6.R.2.1 及び 6.R.2.2 項で申請者より説明された、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者への本剤投与時の用量調節の必要性について、以下のように考える。

本剤の臨床試験成績及び海外市販後の情報において、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に対する安全性の懸念は認められておらず、本剤は患者ごとに有効性及び安全性を確認しながら慎重に増量し、用量調節される用法・用量であること (7.R.6 参照) を踏まえると、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に対しても慎重な観察を行うことで、開始用量や最高用量を減量する等の用量調節の設定は不要と判断する。ただし、肝機能障害及び腎機能障害を有する患者に本剤を投与したときに未変化体の曝露量が上昇することについて、適切に情報提供する必要がある。

6.R.3 QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈リスクについて

本薬は電位依存性カリウムチャネルの阻害作用を有しており、安全性薬理試験及び毒性試験において必ずしも十分な安全域は得られていないこと (3.R.3 参照) を踏まえ、本剤投与による QT/QTc 間隔延長作用の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

QT/QTc 評価試験 (QTC-002 試験) において、検討された本剤の用量範囲では明確な QT/QTc 間隔の延長作用は認められなかった (6.2.5.1 参照)。また、国内第 III 相試験 (LMS-005 試験) 及び海外第 III 相試験 (LMS-002 試験) において、ベースラインから 30 msec を超える QTcF 間隔の延長が認められた被験者は LMS-005 試験では認められず、LMS-002 試験では 7 例に認められたものの、いずれも本剤投与による継続的な QTcF 間隔の延長は認められておらず、QT 間隔延長に関連する有害事象も認められなかった。以上より、本剤の臨床試験から QT 間隔延長のリスクは認められていないことに加え、最新の海

外市販後の安全性情報（2024年3月時点）¹⁶⁾においても、QT間隔延長の有害事象の報告は4件であり、臨床上大きな問題となる懸念は認められていないことを踏まえると、本剤投与時におけるQT間隔延長のリスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。

QT/QTc 評価試験（QTC-002 試験）成績に加え、国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）及び海外第Ⅲ相試験（LMS-002 試験）成績や、海外市販後の安全性情報を踏まえると、本剤投与時におけるQT間隔延長のリスクは低く、本剤投与によるQT/QTc間隔の延長が臨床上大きな問題となる可能性は低いと判断する。なお、本剤投与による心臓への影響については、7.R.4.5項で引き続き検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表26に示す臨床試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の用量はアミファンプリジンとしての用量で示す。

表26 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象 被験者	投与例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	海外	LMS-001 試験 5.3.1.1.02	I	健康 成人	47	本剤 20 mg を絶食下又は食後単回経口投与	安全性 薬物動態
	海外	FIR-001 試験 5.3.3.1.01	I	健康 成人	パート 1 : 12 パート 2 : 14	パート 1 : 本剤 5、10、20 及び 30 mg を単回漸増 経口投与 パート 2 : 本剤 20 mg を 1 日 4 回反復経口投与	安全性 薬物動態
	国内	LMS-005 試験 5.3.5.2.01 5.3.5.2.02	Ⅲ	LEMS 患者	12	本剤 15~100 mg/日を 3~5 回に分けて経口投与	有効性 安全性
	海外	LMS-002 試験 5.3.5.1.01	Ⅲ	LEMS 患者	非盲検導入期 : 54 二重盲検投与中止期 : 38 二重盲検投与期 : 37 非盲検長期投与期 : 40	非盲検導入期 : 本剤 15~80 mg/日を 3~4 回に分けて 投与 二重盲検投与中止期、二重盲検投与期及び非盲検 長期投与期 : プラセボ又は本剤 30~80 mg/日を 3 ~4 回に分けて投与	有効性 安全性 薬物動態
	海外	LMS-002EXT 試験 5.3.5.1.01	Ⅲ	LEMS 患者	12	本剤 15~80 mg/日を 3~4 回に分けて投与	安全性
	海外	LMS-003 試験 5.3.5.1.02	Ⅲ	LEMS 患者	26	プラセボ又は本剤 30~80 mg/日を 3~4 回に分けて 投与	有効性 安全性

以下では、主な試験成績を記載する。

7.1 第Ⅰ相試験

7.1.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1.01: FIR-001 試験<2011年5月~2011年6月>）

外国人健康成人（目標症例数 パート 1 : 12 例、パート 2 : 14 例）を対象に、本剤を経口投与したときの安全性等を検討するため、パート 1 及びパート 2 から構成される臨床試験が実施された。用法・用量は、パート 1 では本剤 5、10、20 及び 30 mg を単回漸増食後投与¹⁷⁾、パート 2 では本剤 1 回 20 mg を 1 日 4 回 4 日間¹³⁾食後投与することとされた。

治験薬が投与された 26 例（パート 1 : 12 例、パート 2 : 14 例）全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

16) 2018年11月28日~2024年3月20日。推定曝露は、4322人年と推定されている。

17) 本剤投与 1~3 日目に 5、10 及び 20 mg を 1 日 1 回間隔で漸増投与した後、投与 4 日目に RA の被験者 2 例に 30 mg を単回投与し、投与後 24 時間以内に痙攣発作が認められないことを確認し、投与 5 日目に SA の被験者 2 例に 30 mg を単回投与した。投与 6 日目に、30 mg を投与した 4 例の安全性を評価し、残りの 8 例（RA 及び SA 各 4 例）に 30 mg を単回投与した。

パート1又は2において2例以上に認められた有害事象は、パート1で口の錯感覚6例(5mg投与時0例、10mg投与時0例、20mg投与時4例、30mg投与時5例、以下同順)、錯感覚5例(0例、0例、5例、4例)、頭痛3例(1例、0例、3例、0例)、腹部膨満2例(2例、0例、1例、0例)及び下痢2例(0例、1例、0例、1例)、パート2で口の錯感覚8例、錯感覚7例及びカテーテル留置部位関連反応2例であった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.01 及び 5.3.5.2.02: LMS-005 試験<2022年3月~2023年11月>)

17歳以上の日本人LEMS患者(目標症例数:5~10例¹⁸⁾)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非対照試験が実施された。

本試験は、用量調節期(約10週間)、治療期(7日間)及び継続治療期(51週間)で構成された。

主な選択基準は、VGCC抗体検査又は筋電図検査によりLEMSと診断された患者とされた。なお、同意取得時にアミファンプリジン製剤を投与されていない場合はスクリーニング時のQMG総スコア¹⁹⁾が8以上で介助や歩行具を使用して歩行可能な患者とされた。

用法・用量は、用量調節期²⁰⁾では本剤15mg/日から投与を開始し、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することとされた。治験担当医師が被験者の忍容性及び有効性にに基づき至適用量に達したと判断した段階で治療期に移行することとされ、治療期では当該至適用量を投与することとされた。継続治療期では当該至適用量を投与することとされ、被験者の状態に応じて適宜増減することとされた。

用量調節期に登録され、本剤が投与された12例全例が安全性解析対象集団とされ、用量調節期に治験組入れ前に投与されていたアミファンプリジン製剤の投与を中止せず、プラセボを投与しなかった被験者1例及び治療期の本剤投与終了後の有効性評価データが得られなかった1例を除く10例がFASとされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は用量調節期に1例認められ、中止理由は有害事象であった。

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(用量調節期における本剤投与1日目(本剤投与前))からの変化量は、表27のとおりであった。なお、有効性については、有効性の評価項目に対してそれぞれ要約統計量の算出等を行うことで検討する計画であり、統計学的な仮説検定は計画されなかった。

表27 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

評価例数	ベースライン ^{a)}	治療期7日目	変化量
10	13.2±3.1	8.0±2.7	-5.2±2.8
	13.5(8, 18)	8.0(4, 14)	-5.5(-10, -1)

上段:平均値±標準偏差、下段:中央値(最小値, 最大値)

a) 用量調節期における本剤投与1日目(本剤投与前)

また、継続治療期におけるQMG総スコアの推移は、表28のとおりであった。

18) 実施可能性の観点から設定された。

19) 眼筋(2項目〔複視、眼瞼下垂〕)、顔面筋(1項目〔顔面筋力〕)、球症状(2項目〔4オンスの水の飲み込み、1~50まで声に出して数えたときの発話能力〕)、粗大運動(6項目〔左右の握力、腕挙上、脚挙上〕)、体幹筋(1項目〔頭部挙上〕)及び呼吸筋(1項目〔努力性肺活量〕)の計13項目について、各項目を0(正常)~3(最重症)の4段階で医師が評価する指標。

20) 治験組入れ前にアミファンプリジン製剤を投与されていた被験者において、アミファンプリジンをウォッシュアウトするためにアミファンプリジン製剤を投与中止した上で、プラセボを4日間経口投与された後に本剤を投与することとされた。なお、プラセボの投与は治験組入れ前のアミファンプリジン製剤の投与の有無にかかわらず、全例被験者盲検下で実施され、被験者には、用量調節期又は治療期のいずれかの期間において4日間プラセボを投与することと説明された。

表 28 LMS-005 試験における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の経時的推移

ベースライン ^{a)}	ベースラインからの変化量							
	7 日目	5 週目	9 週目	17 週目	26 週目	35 週目	43 週目	52 週目
13.2 ± 3.1 (10)	-5.2 ± 2.8 (10)	-4.6 ± 4.2 (10)	-2.9 ± 6.3 (7)	-4.1 ± 4.3 (8)	-5.5 ± 4.5 (10)	-5.4 ± 4.6 (10)	-5.3 ± 4.2 (9)	-6.0 ± 5.0 (10)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 用量調節期における本剤投与 1 日目 (本剤投与前)

安全性について、有害事象は 100% (12/12 例) に認められ、複数例に認められた有害事象は、せつ、不眠症、異常感覚、白内障、下痢及び発熱各 2 例であった。

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 2 例 (COVID-19 及び意識変容状態各 1 例) に認められ、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は 1 例 (嚥下障害) に認められ、本剤との因果関係は否定された。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.01: LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験<2011 年 6 月～2016 年 7 月>)

18 歳以上の外国人 LEMS 患者 (目標症例数: 二重盲検投与期完了例として 36 例²¹⁾) を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討するため、プラセボ対照二重盲検無作為化治療中止試験 (LMS-002 試験)、並びに本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験 (LMS-002EXT 試験) が 8 カ国²²⁾ で実施された。

主な選択基準は、VGCC 抗体検査又は筋電図検査により LEMS と診断された患者とされた。なお、LEMS に対する治療歴のない患者は、QMG 総スコアが 5 以上とされた。

LMS-002 試験は、非盲検導入期 (7～91 日間)、二重盲検投与中止期 (7 日間)、二重盲検投与期 (7 日間)、非盲検長期投与期²³⁾ (2 年間) で構成され、非盲検導入期で移行基準²⁴⁾ を満たした患者が二重盲検投与中止期へ移行し、プラセボ群又は本剤群に無作為に割り付けられた。また、非盲検長期投与期を完了した被験者は、LMS-002EXT 試験に移行することができるとされた。

LMS-002 試験の用法・用量は、非盲検導入期では非盲検導入期前にアミファンプリジン製剤が投与されている場合には治験担当医師の判断で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製剤が投与されていない場合には、15 mg/日から経口投与を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 5～10 mg ずつ増量することとし、被験者ごとに本剤 30～80 mg/日 (本剤 5～20 mg/回を 1 日 3～4 回) の範囲で至適用量を決定することとされた。二重盲検投与中止期にプラセボ群に割り付けられた被験者は、本剤投与量を漸減し、二重盲検投与期でプラセボが投与された。二重盲検投与中止期に本剤群に割り付けられた被験者は、二重盲検投与中止期及び二重盲検投与期では

21) QMG 総スコアの変化量の群間差を -2.44、標準偏差を 2.5 と想定し、検出力 80%、有意水準両側 5% としたとき必要な症例数は 36 例と想定された。

22) フランス、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、ロシア、セルビア、スペイン及び米国

23) 非盲検長期投与期には以下の被験者が移行することとされた。

- ・ 非盲検導入期、二重盲検中止期及び二重盲検投与期を完了した被験者。
- ・ 二重盲検中止期又は二重盲検投与期で本剤のレスキュー治療を受けた被験者。
- ・ 二重盲検投与中止期の 36 番目の被験者が割り付けられた時点で、非盲検導入期における本剤の 7 日間連続した同一用量の投与が完了しなかった被験者。

24) 以下の基準をすべて満たした場合に二重盲検投与中止期に移行することとされた。

- ・ 非盲検導入期開始時点でアミファンプリジンによる前治療を受けていなかった被験者は非盲検導入期で QMG 総スコアが 3 点以上改善。
- ・ 非盲検導入期前に前治療として投与されていたアミファンプリジンでの投与期間も含め少なくとも 91 日間アミファンプリジン製剤が投与されている。
- ・ 二重盲検投与中止期移行前に非盲検導入期で本剤が少なくとも 7 日間連続同一用量で投与されている。
- ・ 安定した治療が一定期間必要とされる。

非盲検導入期で決定された至適用量を投与することとされた。非盲検長期投与期では、本剤 30～80 mg/日（本剤 5～20 mg/回を 1 日 4～5 回）の範囲で被験者の状態に応じて適宜増減できることとされ、LMS-002EXT 試験においても同様に投与することとされた。なお、治験薬は食事とともに経口投与することとされた。

LMS-002 試験の非盲検導入期に登録され、治験薬が投与された 54 例のうち、ベースライン以降にデータが得られなかった 1 例を除く 53 例が LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験の安全性解析対象集団とされ、二重盲検投与中止期で無作為化され、治験薬が投与された 38 例が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、17 例（LMS-002 試験：非盲検導入期 14 例、二重盲検投与中止期 0 例、二重盲検投与期 0 例、非盲検長期投与期 3 例）であり、主な中止理由は、非盲検導入期で有害事象、被験者の申し出（各 4 例）、有効性の欠如（2 例）、非盲検長期投与期で医師の判断（2 例）であった。なお、LMS-002EXT 試験では中止例は認められなかった。

主要評価項目（co-primary endpoints）である二重盲検投与中止期及び二重盲検投与期の治験薬投与 14 日目（二重盲検投与期の治験薬投与 7 日目）における QMG 総スコア¹⁹⁾及び SGI スコア²⁵⁾のベースライン（二重盲検投与中止期の治験薬投与 1 日目）からの変化量は、表 29 のとおりであり、いずれの有効性評価項目においてもプラセボ群と本剤群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 29 二重盲検投与中止期及び二重盲検投与期の治験薬投与 14 日目の QMG 総スコア及び SGI スコアのベースラインからの変化量

	投与群	二重盲検投与中止期及び二重盲検投与期		ベースラインからの変化量	プラセボ群との比較 ^{a)}	
		ベースライン	治験薬投与 14 日目		変化量の群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}
QMG 総スコア	プラセボ群	5.6 ± 3.99 (21)	7.9 ± 2.85 (21)	2.2 ± 2.93	-1.7 [-3.4, 0.0]	0.0452
	本剤群	6.4 ± 3.22 (16)	6.7 ± 4.09 (16)	0.3 ± 2.60		
SGI スコア	プラセボ群	5.9 ± 1.22 (21)	3.2 ± 1.70 (21)	-2.7 ± 2.29	1.8 [0.7, 3.0]	0.0028
	本剤群	5.6 ± 1.26 (16)	4.9 ± 1.57 (16)	-0.7 ± 1.82		

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインスコアを固定効果とした MMRM により算出された。自由度の調整方法は Kenward-Roger 法とし、共分散モデルは Unstructured とされた。

b) 両側 5%。投与間の比較に対応する p 値は permutation test を用いて算出された。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、主要評価項目に対する多重性の調整は行われなかった。

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象の発現状況は、表 30 のとおりであった。

25) 過去 3 日間の身体的な状況や治療の効果について、7 段階のスケール（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）を用いて被験者が印象を自己評価する指標。

表 30 すべての有害事象及びいずれかの群で3例以上に認められた有害事象の発現状況

	非盲検 導入期	二重盲検投与中止期		二重盲検投与期		長期投与期 ^{a)}
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	
評価例数	53	22	16	22	16	40
すべての有害事象	38 (71.7)	3 (13.6)	6 (37.5)	6 (27.3)	3 (18.8)	35 (87.5)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	1 (2.5)
重篤な有害事象	3 (5.7)	0	0	0	0	10 (25.0)
投与中止に至った有害事象	4 (7.5)	0	0	0	0	1 (2.5)
いずれかの群で3例以上に認められた有害事象						
口の錯感覚	21 (39.6)	0	0	0	0	2 (5.0)
錯感覚	18 (34.0)	0	0	0	0	1 (2.5)
頭痛	5 (9.4)	0	2 (12.5)	0	0	1 (2.5)
下痢	5 (9.4)	0	1 (6.3)	0	0	4 (10.0)
悪心	5 (9.4)	0	0	0	0	2 (5.0)
上気道感染	3 (5.7)	0	1 (6.3)	0	0	5 (12.5)
浮動性めまい	3 (5.7)	0	1 (6.3)	0	0	2 (5.0)
便秘	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (7.5)
鼻咽頭炎	3 (5.7)	0	0	0	1 (6.3)	4 (10.0)
筋痙縮	3 (5.7)	0	0	0	0	4 (10.0)
転倒	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (7.5)
四肢痛	3 (5.7)	0	0	0	0	2 (5.0)
口の感覚鈍麻	3 (5.7)	0	0	0	0	0
無力症	2 (3.8)	0	0	2 (9.1)	0	3 (7.5)
背部痛	2 (3.8)	0	0	0	0	8 (20.0)
白内障	2 (3.8)	0	0	0	0	4 (10.0)
高血圧	2 (3.8)	0	0	0	0	3 (7.5)
胃食道逆流性疾患	1 (1.9)	0	0	0	0	3 (7.5)
気管支炎	1 (1.9)	0	0	0	0	3 (7.5)
副鼻腔炎	1 (1.9)	0	0	0	0	3 (7.5)
ウイルス感染	1 (1.9)	0	0	0	0	3 (7.5)
末梢性浮腫	1 (1.9)	0	0	0	0	3 (7.5)
ALT 増加	1 (1.9)	0	0	0	0	3 (7.5)
呼吸困難	1 (1.9)	0	0	1 (4.5)	0	3 (7.5)
尿路感染	0	0	0	0	1 (6.3)	4 (10.0)
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	4 (10.0)

例数 (%)

a) 非盲検長期投与期及び LMS-002EXT 試験

死亡は、非盲検長期投与期及び LMS-002EXT 試験で 1 例（小細胞肺癌）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

死亡以外の重篤な有害事象は、非盲検導入期で 3 例（呼吸不全、肺塞栓症及び尿路結石各 1 例）、非盲検長期投与期及び LMS-002EXT 試験で 10 例（ALT 増加、白内障各 2 例、黄斑変性・洞不全症候群・尿路感染・精神状態変化、うっ血性心不全・転倒・無力症・下痢、胃腸炎・洞性徐脈・緑内障・肝酵素上昇、ウイルス感染、筋無力症候群・肺の悪性新生物、小細胞肺癌各 1 例）に認められ、ALT 増加及び肝酵素上昇は治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、非盲検導入期で 4 例（呼吸不全、腹痛・嘔吐・下痢・眼痛・眼瞼下垂、疲労・怠惰・不随意性筋収縮・四肢痛・錯感覚・口の錯感覚・末梢冷感及び上腹部痛各 1 例）、非盲検継続投与期及び LMS-002EXT 試験で 1 例（ALT 増加 1 例）に認められ、呼吸不全及び ALT 増加を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.02: LMS-003 試験<2017 年 1 月～2017 年 10 月>）

18歳以上の外国人 LEMS 患者（目標症例数：28 例²⁶⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検無作為化治療中止試験が米国で実施された。

主な選択基準は、本試験登録前に少なくとも本剤を 7 日間一定の用量で投与され²⁷⁾、VGCC 抗体検査又は筋電図検査により LEMS と診断された患者とされた。

用法・用量は、プラセボ又は治験担当医師の判断により本剤 30～80 mg/日（本剤 5～20 mg/回を 1 日 3～4 回）の範囲で 4 日間経口投与することとされた。

無作為化され、治験薬が投与された 26 例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS とされた。中止例は認められなかった。

主要評価項目（co-primary endpoints）である治験薬投与 4 日目における QMG 総スコア¹⁹⁾及び SGI スコア²⁵⁾のベースラインからの変化量は、表 31 のとおりであり、いずれの有効性評価項目においてもプラセボ群と本剤群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 31 治験薬投与 4 日目における QMG 総スコア及び SGI スコアのベースラインからの変化量

	投与群	評価例数	ベースライン	治験薬投与 4 日目	ベースラインからの変化量	プラセボ群との比較 ^{a)}	
						変化量の群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}
QMG 総スコア	プラセボ群	13	8.5 ± 5.43	15.0 ± 5.90	6.5 ± 4.82	-6.54 [-9.78, -3.29]	0.0004
	本剤群	13	7.8 ± 4.20	7.9 ± 4.94	0.1 ± 3.07		
SGI スコア	プラセボ群	13	5.8 ± 0.90	2.4 ± 1.76	-3.5 ± 2.18	2.95 [1.53, 4.38]	0.0003
	本剤群	13	6.1 ± 0.86	5.3 ± 1.65	-0.8 ± 1.74		

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群とベースライン値を固定効果とするモデルにより算出。

b) 両側 5%。投与間の比較に対応する p 値は permutation test を用いて算出された。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、主要評価項目に対する多重性の調整は行われなかった。

安全性について、有害事象はプラセボ群で 76.9%（10/13 例）、本剤群で 23.1%（3/13 例）に認められ、本剤群において 2 例以上発現した有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

アミファンプリジンは、1970 年代より欧州で LEMS 患者に対して使用され始めたとされており（Ann N Y Acad Sci 1998; 841: 811-6）、現在では、国内外において、LEMS 治療のアルゴリズムが提唱され（Neurol Sci; 2014; 35: 515-20、Brain Nerve 2018; 70: 341-55 等）、アミファンプリジンが第一選択薬として推奨されている他、ピリドスチグミン、免疫グロブリン静注製剤等による治療が推奨されている。本邦の LEMS 診療ガイドラインにおいて、当該治療アルゴリズムを基に、悪性腫瘍の合併の有無によらずアミファンプリジンを第一選択薬として投与することが推奨されており、本邦では LEMS 患者に対して試薬として流通しているアミファンプリジンを院内製剤として投与されている実態がある。したがって、本剤は、LEMS 患者に対する第一選択薬に位置付けられると考える。

機構は、提出された資料に基づき示された LEMS 患者に対する本剤の有効性及び安全性に加え（7.R.3 及び 7.R.4 参照）、本邦の LEMS 診療ガイドラインの記載内容も踏まえると、本剤は、LEMS 患者に対する第一選択薬に位置付けられるものと判断する。

26) QMG 総スコアについては群間差を -3.5、標準偏差を 3、SGI スコアについては群間差を 2.1、標準偏差を 2 と想定し、検出力を 80%、有意水準を両側 5% としたとき、必要な症例数はそれぞれ 26 例及び 24 例と算出され、目標症例数は 28 例と設定された。

27) 本剤の拡大治験（EAP-001 試験（非盲検非対照試験））に組み入れられていた被験者。

7.R.2 国内第Ⅲ相試験計画の妥当性及び有効性の評価方針について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）計画の妥当性及び本剤の有効性の評価方針について、以下のように説明している。

本剤は、海外第Ⅲ相試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）により、LEMS 患者に対する有効性が確認されており、LEMS 診療ガイドラインや公表文献等でアミファンプリジンの有用性について報告され、本邦を含め LEMS 患者に対するアミファンプリジンの投与実績は多く存在する一方で、本邦で今般実施した LMS-005 試験は日本人 LEMS 患者に対する本剤の有効性を確認する唯一の臨床試験となることから、LMS-002 試験のような無作為化治療中止試験ではなく、本剤の投与により有効性評価項目がどの程度改善するのか評価できる試験として計画、実施した。主要評価項目は、海外第Ⅲ相試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）の主要評価項目として用いられ、かつ、患者の筋力低下に関して評価可能な QMG 総スコアを用いることとした。対象患者は、本来であれば、アミファンプリジン未治療例とすることが適切であるものの、本邦の LEMS 患者は約 348 人と推定されている極めて希少な疾患であることに加え、本邦においてもアミファンプリジンは院内製剤として投与されている実態があること（7.R.1 参照）を踏まえ、日本人 LEMS 患者に対する本剤投与時の有効性及び安全性のデータを可能な限り多く収集する観点から、アミファンプリジン既治療例も含めて本試験の対象とすることとした。その上で、アミファンプリジンの効果は運動機能の改善に関わることから患者自身が自覚できると考えられるため、LMS-005 試験において短期間でも対照としてプラセボを設定した場合、アミファンプリジンで既治療の患者への同意取得が困難となることが想定されたことも考慮し、プラセボ対照二重盲検比較試験での実施は困難と判断し、単群での試験計画とした（7.2.1 参照）。

LMS-005 試験では、実施可能性の観点から適切な閾値設定を含め統計学的な検討が困難であったものの、LMS-005 試験における日本人 LEMS 患者の主要評価項目である QMG 総スコアのベースラインからの変化量や、副次評価項目である被験者の主観で評価する SGI スコアのベースラインからの変化量の結果等に加え、海外で検証的試験の位置付けで実施された LMS-002 試験及び LMS-003 試験成績も参照することで、日本人 LEMS 患者に対する本剤の有効性について評価することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

LEMS 患者は極めて希少な疾患であることに加え、本邦の LEMS 診療ガイドラインにおいてアミファンプリジンは LEMS 治療に対する第一選択薬に位置付けられており、既に本邦において院内製剤として投与されている実態があること等を踏まえると、国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）において、対照としてプラセボ群を設定して本剤の有効性等を検討することが困難との説明について、一定の理解は可能である。したがって、申請者が説明する実施可能性の観点等を踏まえ、LMS-005 試験を単群での試験計画とし、当該試験の主要評価項目は海外第Ⅲ相試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）の設定を考慮して QMG 総スコアとして、本剤投与による改善効果を評価する方針としたことはやむを得ない。

その上で、日本人 LEMS 患者に対する有効性について、LMS-005 試験では統計学的な仮説検定は計画されていない試験であることにも留意の上で、LMS-005 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果を中心に、LMS-002 試験及び LMS-003 試験成績も参照しつつ総合的に評価する方針とした。

7.R.3 有効性について

申請者は、本剤の有効性について以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）において、組み入れられた被験者 12 例のうち、有効性解析対象集団とされた 10 例すべてがアミファンプリジン未治療例であった。その上で、主要評価項目である治療期での治験薬投与 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））からの変化量において改善する傾向が示され、長期投与時においても改善が維持する傾向が示された（表 27 及び表 28）。副次評価項目である治療期での本剤投与 7 日目における SGI スコアにおけるベースラインからの変化量は表 32 のとおりであり、QMG 総スコアと同様に改善傾向が示された。

表 32 LMS-005 試験の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

評価例数	ベースライン ^{a)}	治療期 7 日目	変化量
10	2.8 ± 1.4	4.5 ± 1.0	1.7 ± 0.9
	3 (1, 6)	4 (3, 6)	2 (0, 3)

上段：平均値 ± 標準偏差、下段：中央値（最小値、最大値）

a) 用量調節期における本剤投与 1 日目（本剤投与前）

また、個々の被験者における QMG 総スコアのベースラインからの経時的推移は表 33 のとおりであり、被験者ごとに改善の程度は異なるものの、本剤が投与されたすべての被験者において改善傾向があり、長期投与時においてもすべての被験者で改善傾向が維持された。なお、重症筋無力症患者において臨床的に意義のある改善とされている QMG 総スコアの 3 点以上の減少（Ann N Y Acad Sci 1998; 841: 769-72、Muscle Nerve 2014; 49: 661-5）が LMS-005 試験中において 9/10 例に認められた。

表 33 LMS-005 試験の個々の被験者における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の経時的推移

被験者 番号	ベース ライン ^{a)}	ベースラインからの変化量								
		治療期 開始時	7 日目	5 週目	9 週目	17 週目	26 週目	35 週目	43 週目	52 週目
A	11	-3	-5	-5	-4	-1	-1	-2	-4	-4
B	13	-5	-3	-3	-1	0	-2	-2	-5	1
C	16	0	-2	-1	-1	0	-1	-1	-1	-1
D	18	-9	-10	-11	-11	-12	-13	-14	-14	-14
E	8	-4	-4	3	9	—	-4	-6	-6	-6
F	15	-3	-6	-5	-5	-3	-3	-1	0	-2
G	15	-7	-8	-7	—	—	-12	-12	—	-12
H	9	0	-1	-1	—	-3	-3	-3	-3	-3
I	13	-6	-7	-8	-7	-8	-8	-7	-9	-9
J	14	-3	-6	-8	—	-6	-8	-6	-6	-10

—：欠測

a) 用量調節期における本剤投与 1 日目（本剤投与前）

以上より、LMS-005 試験と海外第Ⅲ相試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）では試験デザイン等が異なることから厳密な比較は困難であるものの、LMS-002 試験及び LMS-003 試験の成績（表 29 及び表 31）と同様に LMS-005 試験から日本人 LEMS 患者の筋力低下に対する本剤の改善傾向が確認されたことから、本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、LEMS 患者の背景因子として、悪性腫瘍の有無や VGCC 抗体の有無等により、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

LMS-002 試験において悪性腫瘍を合併した患者及び VGCC 抗体が認められなかった患者が組み入れられており、当該被験者のうち本剤群であった被験者（悪性腫瘍を合併した LEMS 患者 3 例及び VGCC 抗体が認められなかった患者 1 例）はいずれも QMG 総スコアが維持されていたことから、少数例で評価に限界はあるものの、悪性腫瘍の有無や VGCC 抗体の有無により本剤の有効性に影響を与える可能性は示されていないと考える。なお、罹病期間等其他の背景因子においても本剤の有効性に影響を与える可能性は示されなかった。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）の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（用量調節期における本剤投与 1 日目（本剤投与前））からの変化量の点推定値に基づくと、筋力低下が改善する傾向が認められており、副次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点推定値においても同様に改善する傾向が認められている。加えて、各被験者の QMG 総スコアのベースラインからの変化量を確認した結果、すべての被験者において改善する傾向が認められ、その効果は長期投与時においても維持する傾向が認められており、多くの被験者において臨床的に一定の意義のある改善が認められていると考えられる。LMS-005 試験はプラセボ等の対照群との比較がなされていないことからその有効性の解釈には一定の限界はあるものの、海外第Ⅲ相試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）において、LEMS 患者に対する本剤の有効性が確認されていることを踏まえると、LMS-005 試験成績等から、日本人 LEMS 患者の筋力低下に対する本剤の有効性は期待できるものと判断する。

7.R.4 安全性について

機構は、提出された資料に基づく 7.R.4.1～7.R.4.5 項における検討により、本剤投与時に痙攣発作等の有害事象の発現に注意を要するが、当該事象について適切な注意喚起の下で使用されることで、日本人 LEMS 患者における本剤の安全性は許容可能と判断する。

7.R.4.1 本剤の安全性について

機構は、本剤の安全性について、国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）及び海外第Ⅲ相試験（LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験）の有害事象の発現状況等に基づいて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

LMS-005 試験、並びに LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験で認められた有害事象の発現状況（7.2 参照）について、死亡例は、LMS-005 試験では認められず、LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験で 1 例（小細胞肺癌）に認められたものの、治験薬との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験で 2 例（ALT 増加及び肝酵素上昇各 1 例）に認められたものの、いずれの事象も重症度は軽度であり、治験薬を継続して投与した上で、回復した。

本剤に特徴的な有害事象として、口の錯感覚、錯感覚等の感覚異常に係る有害事象の発現が多く認められ（7.1 及び 7.2 参照）、特にアミファンプリジンの投与歴のない被験者や本剤投与開始後早期に多く発現する傾向が認められた。また、海外市販後の安全性情報、公表文献等においても、口の錯感覚、錯感覚等の事象が多数報告されている。

また、機構は、最新の海外市販後の安全性情報（2024 年 3 月時点）¹⁶⁾において、本剤の臨床使用時に注意すべき有害事象が認められていないか説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

海外市販後において重篤な有害事象として報告されている痙攣発作については留意が必要であり（7.R.4.2 参照）、その他、少数例ではあるものの因果関係が否定できない重篤な過敏症反応関連の有害事象が 14 件（主な事象：過敏症 5 件、アナフィラキシー反応 3 件及び薬物過敏症 3 件）報告されてい

る。これらの事象の発現については留意が必要であり、添付文書において適切に注意喚起を行う必要がある。

機構は、国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）及び海外第Ⅲ相試験（LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験）の有害事象の発現状況から、長期投与時も含め、LEMS 患者に対する本剤投与時において臨床上大きな問題となる懸念は示されていないものの、臨床試験等での口の錯感覚、錯感覚等の感覚異常に係る有害事象等の発現状況に関して添付文書において適切な注意喚起は必要と判断する。また、最新の海外市販後の安全性情報を踏まえると、過敏症反応についても添付文書において適切に注意喚起する必要があると判断する。以降の項では、本剤の安全性薬理試験等で認められた影響（3.R.2 及び 3.R.3 参照）等も考慮の上で、痙攣発作、肝機能障害に関連する有害事象、呼吸機能への影響及び心臓への影響について、引き続き検討する。

7.R.4.2 痙攣発作について

機構は、イヌを用いた 9 カ月反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.10）において認められた中枢神経系に関する所見（痙攣等）における安全域が得られていないこと（3.R.2 参照）を踏まえ、本剤の痙攣発作の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）、海外第Ⅲ相試験（LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験）等、実施された本剤の臨床試験では痙攣発作に関連する有害事象²⁸⁾は認められなかったものの、最新の海外市販後の安全性情報（2024 年 3 月時点）¹⁶⁾において、痙攣発作に関連する有害事象は痙攣発作 39 件、てんかん及び全身性強直性間代性発作各 1 件が報告され、いずれも重篤であり、痙攣発作 28 件を除き、本剤との因果関係は有りとは判断された。

以上の痙攣発作に関連する有害事象の発現状況等を踏まえると、本剤投与による痙攣発作の発現頻度は低いと考えられるものの、添付文書において痙攣発作について注意喚起するとともに、特にてんかんや痙攣発作の既往のある患者では本剤投与により痙攣発作が発現するおそれがあることから、当該患者を禁忌とすることが適切と考える。

機構は、海外市販後の安全性情報等を踏まえると、痙攣発作の発現に関して添付文書において注意喚起することに加え、てんかんの既往又は痙攣発作の既往のある患者を禁忌に設定することは適切と判断する。その上で、海外市販後の安全性情報等において、痙攣発作の発現と本剤の投与量（1 回量及び 1 日量）との関連性は認められなかったものの、アミファンプリジン 100 mg/日投与時に痙攣発作の発現が認められた旨の報告（N Engl J Med 1989; 321: 1567-71、Neurology 2000; 54: 603-7）があることに加え、海外においても本剤 80 mg/日超の投与実績は本剤 80 mg/日以下と比較して少ないことを踏まえると、痙攣発作の発現について製造販売後に引き続き情報収集する必要があると判断する。

28) MedDRA HLGTT の「発作（亜型を含む）」に該当する事象

7.R.4.3 肝機能障害に関連する有害事象について

機構は、LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験において、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として ALT 増加及び肝酵素上昇が認められたことから、本剤の肝機能障害に関連する有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）及び海外第Ⅲ相試験（LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験）の肝機能障害に関連する有害事象²⁹⁾は、表 34 のとおりであった。なお、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として認められた ALT 増加及び肝酵素上昇（各 1 例）については、いずれの事象も重症度は軽度であり、治験薬を継続して投与した上で、回復している。

表 34 国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）及び海外第Ⅲ相試験（LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験）の肝機能障害に関連する有害事象の発現状況

	LMS-005 試験	LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験			
		非盲検 導入期	二重盲検期 ^{a)}		長期投与期 ^{b)}
			プラセボ群	本剤群	
評価例数	12	53	22	16	40
すべての有害事象	2 (16.7)	1 (1.9)	0	0	6 (15.0)
重篤な有害事象	0	0	0	0	3
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	1
すべての有害事象					
肝酵素上昇	0	0	0	0	4 (10.0)
ALT 増加	0	1 (1.9)	0	0	3 (7.5)
AST 増加	0	1 (1.9)	0	0	1 (2.5)
γ-GTP 増加	0	1 (1.9)	0	0	1 (2.5)
肝機能異常	1 (8.3)	0	0	0	0
脂肪肝	1 (8.3)	0	0	0	0

例数 (%)

a) 二重盲検投与中止期及び二重盲検投与期

b) 非盲検長期投与期及び LMS-002EXT 試験

最新の海外市販後の安全性情報（2024 年 3 月時点）¹⁶⁾において、肝機能障害に関連する有害事象の報告件数は 47 件であり、主な事象は、肝酵素上昇 14 件等であった。そのうち、重篤な有害事象は 2 件であり、いずれも本剤との因果関係は有りと判断されている。

以上より、肝酵素上昇等の肝機能障害に関連する事象の発現について、添付文書において適切に注意喚起を行う必要はあるものの、本剤投与による臨床上的大きな懸念は認められていないと考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）及び海外第Ⅲ相試験（LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験）の肝機能障害に関連する有害事象の発現状況や海外市販後の安全性情報等を踏まえると、臨床試験等での発現状況に関して添付文書において適切な注意喚起は必要と考えるものの、本剤投与による肝機能障害に関連する有害事象の発現が臨床上的大きな問題となる可能性は低いと判断する。

7.R.4.4 呼吸機能への影響について

申請者は、本薬は電位依存性カリウムチャネル阻害作用を有することや、LEMS 患者では小細胞肺癌を合併していることが多いことを踏まえ、呼吸機能への影響について以下のように説明している。

呼吸障害に関連する有害事象³⁰⁾について、国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）では認められず、海外第Ⅲ相試験（LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験）の本剤投与時において、非盲検導入期で呼吸不全 1 例

29) MedDRA SOC の「肝胆道系障害」及び「臨床検査」、HLGT の「肝胆道系検査」に該当する事象

30) MedDRA SOC の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に該当する事象

(1.9%)、呼吸困難 1 例 (1.9%)、長期投与期 (非盲検長期投与期及び LMS-002EXT 試験) で呼吸困難 3 例 (7.5%) に認められ、そのうち、呼吸不全は重篤な事象であったものの、治験薬との因果関係は否定されている。

最新の海外市販後の安全性情報 (2024 年 3 月時点)¹⁶⁾において、呼吸障害に関連する有害事象の報告件数は 566 件であり、主な事象は、呼吸困難 100 件、咳嗽 60 件、発声障害 22 件、鼻漏 20 件等であった。重篤な有害事象は 226 件であり、本剤との因果関係有りと判断された重篤な有害事象は 13 件 (呼吸困難 5 件、息詰まり 2 件等) であった。

呼吸障害に関連する有害事象の発現状況について、LEMS 患者は、頻度は少ないものの合併症として呼吸筋の筋力低下を有する患者も存在し、また、小細胞肺癌を合併している LEMS 患者も多く存在することを踏まえると、呼吸機能への影響と本剤との因果関係が明確ではない事象も一定数認められていることが推測される。以上の点を踏まえると、呼吸困難等の呼吸障害に関連する有害事象の発現について、添付文書において適切に注意喚起を行う必要はあるものの、本剤投与による臨床上的大きな懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

呼吸障害に関連する有害事象の発現状況について、国内第Ⅲ相試験 (LMS-005 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験)、並びに、海外市販後の安全性情報から報告された情報等を確認した。その結果、多くは因果関係が否定されているが、LEMS 患者は小細胞肺癌を合併している患者も多いことから、呼吸障害に関連する事象の発現には留意が必要であり、臨床試験等での発現状況に関して添付文書において適切な注意喚起が必要と判断する。

7.R.4.5 心臓への影響について

機構は、本薬は電位依存性カリウムチャネル阻害作用を有しており、安全性薬理試験及び毒性試験において十分な安全域は得られていないこと (3.R.3 参照) を踏まえ、本剤投与による心臓への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

心臓障害に関連する有害事象³¹⁾について、国内第Ⅲ相試験 (LMS-005 試験) では認められず、海外第Ⅲ相試験 (LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験) の本剤投与時において、非盲検導入期で動悸及び頻脈各 1 例 (1.9%)、長期投与期 (非盲検長期投与期及び LMS-002EXT 試験) で動悸、心房細動、うっ血性心不全、洞不全症候群及び洞性徐脈各 1 例 (2.5%) に認められ、そのうち、うっ血性心不全、洞不全症候群及び洞性徐脈は重篤な事象であったものの、治験薬との因果関係は否定されている。

最新の海外市販後の安全性情報 (2024 年 3 月時点)¹⁶⁾において、心臓障害に関連する有害事象の報告件数は 249 件であり、主な事象は、血圧上昇 38 件、心房細動 24 件、動悸 16 件、心拍数増加 12 件、頻脈 11 件、心筋梗塞 10 件等であった。そのうち、重篤な有害事象は 134 件であり、本剤との因果関係は有りと判断された重篤な有害事象は 11 件 (頻脈、血圧上昇各 2 件等) であった。

また、QT 間隔延長のリスクについて、最新の海外市販後の安全性情報 (2024 年 3 月時点) において、有害事象の報告はあるものの、本剤投与による臨床上的大きな懸念は認められていない (6.R.3 参照)。

31) MedDRA SOC の「心臓障害」及び「臨床検査」、HLGT の「心血管系検査 (酵素検査を除く)」に該当する事象

以上より、心臓障害に関連する有害事象の発現について、添付文書において適切に注意喚起を行う必要はあるものの、本剤投与による臨床上の大きな懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

心臓障害に関連する有害事象の発現状況について、国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）及び海外第Ⅲ相試験（LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験）、並びに、海外市販後の安全性情報から報告された情報等を確認した。その結果、多くは因果関係が否定されており、また、QT 間隔延長のリスクについても臨床上大きな問題となる懸念は認められていないと考えるが（6.R.3 参照）、臨床試験等での心臓障害に関連する有害事象の発現状況に関して、添付文書において適切な注意喚起が必要と判断する。

7.R.5 効能・効果について

機構は、申請時効能・効果の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）成績等により、LEMS 患者に対する本剤の有効性が示されたことから、申請時効能・効果は「ランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）」としたものの、海外第Ⅲ相試験を含め実施された本剤の臨床試験において確認された本剤の有効性は、LEMS の主な臨床症状（四肢近位筋の筋力低下、腱反射の低下及び自律神経障害）のうち、筋力低下に対する改善効果であること（7.R.3 参照）を踏まえ、本剤の効能・効果を以下のとおり変更する。

[変更後の効能・効果（案）]

ランバート・イートン筋無力症候群の筋力低下の改善

機構は、以下のように考える。

実施された国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）等の成績を踏まえると、本剤の効能・効果を「ランバート・イートン筋無力症候群の筋力低下の改善」とすることは妥当と判断する。

7.R.6 用法・用量について

機構は、申請時用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）の用法・用量について、6.R.1 項における臨床薬理的観点を踏まえた検討に加え、以下に示す観点を踏まえ、最高用量は海外第Ⅲ相試験及び米国の承認用法・用量³²⁾の最高用量（80 mg/日、かつ 20 mg/回）から増量し、100 mg/日、かつ 30 mg/回と設定し、1 日投与回数を 5 回まで許容することとした。その上で、本剤は、15 mg/日から投与を開始し、増量する場合には原則として 3 又は 4 日ごとに 1 日用量として 5 mg ずつ増量することとし、被験者ごとに有効性及び安全性を確認しながら本剤 15～100 mg/日（本剤 5～30 mg/回を 1 日 3～5 回）の範囲で用量調節することとした。

- アミファンプリジンは有効性を示す量及び副作用が生じる量はいずれにおいても個人差が大きく、個別に慎重な用量調節が必要となることが知られていること（LEMS 診療ガイドライン）。
- LEMS 患者に対する本剤の曝露反応関係は明確ではないものの、RA の患者では本剤の半減期は 0.6～2 時間程度と短く（表 18 及び表 19）、本剤の効果持続期間が短い患者や、1 日の活動時間が長い

32) 本剤の米国における承認用法・用量について、2024 年 5 月に 1 日最大用量は 80 mg から 100 mg に変更された。

患者等においては1日5回の投与が必要な患者が一定数存在し、海外における本剤100 mg/日の投与実態の報告や、本邦においてもアミファンプリジンを100 mg/日で投与されている実態が報告されていること（臨床神経学 2018; 58: 83-7）。

- 海外の他のアミファンプリジン製剤³³⁾の承認用法・用量における最高用量は100 mg/日、かつ30 mg/回であること。

その結果、国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）の被験者ごとの最高用量は、1日用量で30～100 mg（30 mg、60 mg 各1例、80 mg 2例、90 mg 3例、100 mg 5例）、1回用量で10～30 mg（10 mg 1例、20 mg 4例、25 mg 5例、30 mg 2例）であった。その上で当該用量の範囲でLEMS患者に対する本剤の有効性が示され（7.R.3 参照）、安全性については、LMS-005 試験における本剤の1日投与量別（80 mg/日以下及び超）及び1回投与量別（20 mg/回以下及び超）での有害事象の発現状況は表35のとおりであり、本剤80 mg/日超又は本剤20 mg/回超投与時において、有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 35 LMS-005 試験の本剤 80 mg/日別及び本剤 20 mg/回別の投与時における有害事象発現状況

	全体	80 mg/日以下	80 mg/日超	20 mg/回以下	20 mg/回超
評価例数	12	11	8	11	7
すべての有害事象	12 (100)	11 (100)	7 (87.5)	11 (100)	6 (85.7)
重篤な有害事象	2 (16.7) ^{a)}	0	1 (12.5)	0	1 (14.3)
投与中止に至った有害事象	1 (8.3)	1 (9.1)	0	1 (9.1)	0
重症度					
重度	1 (8.3) ^{a)}	0	0	0	0
中等度	2 (16.7)	1 (9.1)	1 (12.5)	1 (9.1)	1 (14.3)
軽度	12 (100)	11 (100)	7 (87.5)	11 (100)	6 (85.7)

a) プラセボ投与時に1例認められた。

以上に加え、海外市販後の安全性情報においても、本剤80 mg/日超又は本剤20 mg/回超投与時で、臨床上大きな問題となる事象の報告はされていないことを踏まえ、本剤の用法・用量は、LMS-005 試験の用法・用量に基づき設定することとする。日常診療下における本剤の用量は、患者ごとに有効性及び安全性を確認しながら1回投与量を決定した上で、許容される1日投与量の範囲内で患者の状態や生活習慣等に合わせて決定することも考慮し、本剤の用法・用量は承認申請時から以下のとおり変更する。

[変更後の用法・用量（案）]

通常、成人にはアミファンプリジンとして初期用量1回5 mg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5～30 mg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5 mgずつ行うこと。なお、1日用量は100 mgを超えないこと。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（LMS-005 試験）成績に加え、申請者の説明を踏まえると、本剤の用法・用量について、LMS-005 試験の用法・用量に基づき、提示された変更後の用法・用量（案）とすることは妥当と判断する。ただし、本剤は、有効性を示す量及び副作用が生じる量はいずれにおいても個人差が大きく、患者ごとに有効性及び安全性を確認しながら慎重な用量調節が必要となることを踏まえ、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を注意喚起することが適切と判断する。

33) 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）

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の安全性に関する検討（7.R.4 参照）を踏まえ、本剤投与時には痙攣発作等の発現に留意が必要であり、また、本剤の用量について 80 mg/日以下と比較して 80 mg/日超での投与実績は限られていること（7.R.6 参照）も踏まえ、製造販売後において本剤が投与された LEMS 患者全例を対象に、使用実態下における本剤 80 mg/日超投与時の痙攣発作等の有害事象の発現状況を情報収集し、当該用量の安全性を検討することを目的とした一般使用成績調査を実施すると説明している。

機構は、本剤 80 mg/日超での投与実績が限られていることを踏まえると、本剤 80 mg/日超投与時の痙攣発作等の有害事象の発現状況を引き続き情報収集する必要があると考えることから（7.R.4.2 参照）、本剤 80 mg/日超投与時の安全性を検討することを目的とした一般使用成績調査を実施することは適切と判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.01）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の LEMS の筋力低下の改善に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は LEMS に対する治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 8 月 6 日

申請品目

[販 売 名]	ファダプス錠 10 mg
[一 般 名]	アミファンプリジンリン酸塩
[申 請 者]	ダイドーフーマ株式会社
[申請年月日]	令和 5 年 12 月 18 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した本剤の効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性について

本剤の有効性について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告 (1) の「7.R.2 国内第Ⅲ相試験計画の妥当性及び有効性の評価方針について」及び「7.R.3 有効性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 国内第Ⅲ相試験 (LMS-005 試験) において、海外第Ⅲ相試験 (LMS-002 試験及び LMS-003 試験) で示された本剤の有効性を否定する結果は得られていないと考えるものの、LMS-005 試験の有効性評価について、本来であれば、統計学的仮説検定に限らず何らかの仮説や試験の成功基準を設定することが適切であったと考える。
- LEMS 患者は極めて希少な疾患であり、試薬として流通しているアミファンプリジン院内製剤として投与されている実態があること等を踏まえると、LMS-005 試験を非対照試験として実施したことはやむを得なかったと考える。その上で、有効性について、LMS-005 試験において、すべての被験者において QMG 総スコアの改善傾向が認められ、SGI スコアにおいても改善傾向が認められていることや、海外第Ⅲ相試験において本剤の有効性が示されていることを踏まえると、日本人 LEMS 患者の筋力低下に対する本剤の有効性は期待できるとの機構の判断を支持する。

1.2 安全性について

本剤の安全性について、審査報告 (1) の「7.R.4 安全性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から概ね支持された。その上で、痙攣発作について、以下の意見が示された。

- 本剤投与により痙攣発作を誘発する可能性があることには注意が必要である。その上で、てんかんの既往又は痙攣発作の既往のある患者を禁忌とすることについて、当該疾患に対して治療中の患者（てんかん等の痙攣性疾患の患者）を禁忌に設定することは妥当と考えるが、例えば、幼少期に発症した熱性けいれんや良性のてんかん患者等で、痙攣発作が寛解している患者も痙攣発作の既往歴のある患者と考えられることから、これらの患者に対しては、本剤のベネフィット・リスクバランスを考慮した上で慎重に投与することで問題ないとする。

以上を踏まえ機構は、てんかん等の痙攣性疾患の患者及び痙攣発作の既往歴のある患者に対する本剤の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外市販後の安全性情報を基に、痙攣発作に関連する有害事象の報告のうち、病歴や経過等の詳細が含まれる症例の発現状況を確認した。その結果、てんかん等の痙攣性疾患の患者 6 例に痙攣発作に関連する有害事象（痙攣発作 5 例及び全身性強直性間代性発作・痙攣発作 1 例）が認められ、そのうち、高度又は重篤な事象は痙攣発作 1 例に認められ、本剤との因果関係は否定されず、本剤の投与を中断することで回復している。一方、痙攣発作の既往歴のある患者 5 例に痙攣発作に関連する有害事象（痙攣発作 5 例）が認められたものの、高度又は重篤な事象は認められなかった。

以上の海外市販後における痙攣発作に関連する有害事象の発現状況を踏まえると、てんかん等の痙攣性疾患の患者では、高度又は重篤な痙攣発作に関連する有害事象が認められていること等も考慮し、本剤の使用を禁忌とすることは適切と考える。また、痙攣発作の既往歴のある患者では、てんかん等の痙攣性疾患の患者と同様に、既往歴のない患者と比較して痙攣発作に関連する有害事象の発現割合が高くなる可能性は否定できないものの、高度又は重篤な痙攣発作に関連する有害事象は報告されていないこと等も踏まえ、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項において注意喚起した上で本剤を慎重に投与することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

専門協議での議論及び申請者の説明に加え、本邦において LEMS 患者に対して承認された薬剤はなく、国内外のガイドライン等で既にアミファンプリジンが第一選択薬に位置付けられていることも考慮すると、添付文書において、てんかん等の痙攣性疾患の患者は禁忌に設定し、また、痙攣発作の既往歴のある患者については、特定の背景を有する患者に関する注意の項で注意喚起し、ベネフィット・リスクバランスを踏まえた上で慎重に本剤を投与可能とすることが妥当であると判断する。ただし、実施予定の製造販売後調査において、痙攣発作の既往歴の有無も確認の上で、本剤投与時の痙攣発作の発現状況について引き続き情報収集することが適切と考える。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 36 に示す安全性検討事項を設定すること、表 37 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 38 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 36 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 		

表 37 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

表 38 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性について検討する
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与されたすべての LEMS 患者
観察期間	1 年間
予定症例数	300 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（性別、年齢、体重、既往歴、合併症等） ・本剤の投与状況（1 日投与量、1 回最大投与量、1 日投与回数、中止理由等） ・前治療及び併用薬の投与状況 ・悪性腫瘍の合併状況 ・有害事象

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[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

[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 5 mg 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 5～30 mg 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 5 mg ずつ行うこと。なお、1 日用量は 100 mg を超えないこと。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Ames 試験	—	細菌を用いた復帰突然変異試験
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 concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
Caco-2 細胞	Human colon adenocarcinoma cells	ヒト結腸癌由来細胞
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CMC	Carboxymethylcellulose	カルボキシメチルセルロース
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS コロナウイルスによる感染症
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ESI-MS	Electrospray ionization-mass spectrometry	エレクトロスプレーイオン化-質量分析
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FMO	Flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HEK293	Human embryonic kidney 293	ヒト胎児由来腎臓 293
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazine ethanesulfonic acid	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャンネル遺伝子
HLGT	High level group term	高位グループ用語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-ECD	High performance liquid chromatography with electrochemical detection	高速液体クロマトグラフィー・電気化学検出
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IM	Intermediate acetylator	—
IPC-MS	Inductively coupled plasma mass spectroscopy	誘導結合プラズマ質量分析法
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計法
LEMS	Lambert-Eaton myasthenic syndrome	ランバート・イートン筋無力症候群
MDCK	Madin-Darby canine kidney	イヌ腎臓尿細管上皮細胞
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed-effects model repeated measures	反復測定効果モデル
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリ ン酸
NAT	N-acetyltransferase	N-アセチルトランスフェラーゼ
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	—
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting 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
P450	Cytochrome P450	シトクロム P450
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QMG	Quantitative myasthenia gravis	—
QTc	Corrected QT	補正 QT
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's method	Fridericia 法による補正 QT 間隔
RA	Rapid acetylator	—
RH	Relative humidity	相対湿度
SA	Slow acetylator	—
SD	Sprague Dawley	—
Sf9 細胞	Spodoptera frugiperda 9 cells	ツマジロクサヨトウ卵巣由来細胞
SGI	Subject global impression	主観的全般印象度
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
Tg	Transgenic	トランスジェニック
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
VGCC	Voltage-gated calcium channel (Voltage-dependent calcium channel)	電位依存性カルシウムチャンネル
γ -GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
LEMS 診療ガイドライン	—	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. 日本神経学会: 2022
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ファダプス錠 10 mg
本薬	—	アミファンプリジンリン酸塩