ファダプス®錠 10 mg に関する資料

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任はダイドーファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

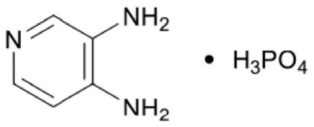
ダイドーファーマ株式会社

アミファンプリジンリン酸塩
製造販売承認申請
CTD　第 1 部

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ダイドーファーマ株式会社

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
アミファンプリジンリン酸塩	一般名： アミファンプリジンリン酸塩 化学式： $C_5H_7N_3 \cdot H_3PO_4$ 構造式： 

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
Ca^{2+}	Calcium ion	カルシウムイオン
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium	-
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
K^{+}	Potassium ion	カリウムイオン
LEMS	Lambert-Eaton myasthenic syndrome	ランバート・イートン筋無力症候群
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
SDTM	Study Data Tabulation Model	-

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

アミファンプリジンリン酸塩（開発コード；DYD-301、以下アミファンプリジン）は、非特異的電位依存カリウム（K^+）チャネル阻害薬である。K^+チャネルの阻害によって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（Ca^{2+}）チャネルの開口をもたらし、その後の Ca^{2+}の流入が可能となる。細胞内Ca^{2+}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し、神経筋伝達が増強され筋機能が改善する。

アミファンプリジンは 2002 年 12 月に欧州医薬品庁で希少疾病用医薬品の指定を受け、その後 2009 年 12 月 23 日に欧州医薬品庁医薬品委員会によりランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）患者の対症療法薬として製造販売承認を受けた。また、米国では、アミファンプリジンリン酸塩は 2009 年 11 月 19 日に LEMS の治療薬として米食品医薬品局（FDA）から希少疾病用医薬品の指定を受け、2018 年 11 月に成人 LEMS 患者の治療薬として米国食品医薬品局（FDA）から医薬品の製造販売が承認された。現在 EU の 22 カ国及び英国、イスラエル、スイスで LEMS に対する治療薬として販売されている。

1.5.2 アミファンプリジンの開発の経緯

2009 年に BioMarin Pharmaceutical 社が EUSA Pharma 社よりアミファンプリジンの世界的に開発・商業化するライセンスを取得した後、2009 年 12 月に欧州医薬品庁医薬品委員会により LEMS 患者の対症療法薬として製造販売承認を受けた。

2013 年 3 月に、BioMarin Pharmaceutical 社は、Catalyst Pharmaceuticals 社（旧 Catalyst Pharmaceutical Partners 社）に米国での IND を譲渡し、ダイドーファーマ株式会社は 2021 年 6 月に Catalyst Pharmaceuticals 社より、アミファンプリジンの日本での開発・販売に関する権利を得た。アミファンプリジンについて本邦では 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。

アミファンプリジンの開発の経緯を表 1.5-1～表 1.5-3 に示した。これらの試験成績をアミファンプリジンの承認申請データパッケージとして利用した。

表 1.5-1　開発の経緯図（製剤開発及び品質に関する試験）

資料区分	試験項目		添付資料番号	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]
品質に関する試験	原薬	特性	2.3.S.1,3	[redacted]						
		製造	2.3.S.2							
		品質評価	2.3.S.4, 5, 6							
		安定性	2.3.S.7							
	製剤	製造	2.3.P.2,3,4							
		品質評価	2.3.P.5,6,7							
		安定性	2.3.P.8							

表 1.5-2　開発の経緯図（非臨床試験）

資料区分	試験項目	添付資料番号	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]
薬理試験	効力を裏付ける試験	4.2.1.1.01 4.2.1.1.02 4.2.1.2.01 4.2.1.2.02 4.2.1.2.03 4.2.1.2.04	[redacted]						
	安全性薬理	4.2.1.3.01 4.2.1.3.02 4.2.1.3.03 4.2.1.3.04 4.2.1.3.05							
薬物動態試験	分析法	4.2.2.1.01 4.2.2.1.02 4.2.2.1.03 4.2.2.1.04 4.2.2.1.05 4.2.2.1.06 4.2.2.1.07 4.2.2.1.08 4.2.2.1.09 4.2.2.1.10							
	吸収	4.2.2.2.02 4.2.2.2.03 4.2.2.2.04 4.2.2.2.05 4.2.2.2.06							
	分布	4.2.2.3.01 4.2.2.3.02							
	代謝	4.2.2.4.01 4.2.2.4.02 4.2.2.4.03 4.2.2.4.05 4.2.2.4.06 4.2.2.4.07							
	排泄	4.2.2.3.02 4.2.2.2.05							
	薬物相互作用	4.2.2.2.01							

資料区分	試験項目	添付資料番号	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]
毒性試験	単回投与毒性試験	4.2.3.1.01 4.2.3.1.02 4.2.3.1.03 4.2.3.1.04 4.2.3.1.05 4.2.3.1.06	[redacted]						
	反復投与毒性試験	4.2.3.2.01 4.2.3.2.02 4.2.3.2.03 4.2.3.2.04 4.2.3.2.05 4.2.3.2.06 4.2.3.2.07 4.2.3.2.08 4.2.3.2.09 4.2.3.2.10							
	遺伝毒性試験	4.2.3.3.1.01 4.2.3.3.1.02 4.2.3.3.1.03 4.2.3.3.2.01 4.2.3.3.2.02							
	がん原性試験	4.2.3.4.1.01 4.2.3.4.1.02 4.2.3.4.2.01 4.2.3.4.2.02 4.2.3.4.2.03							
	生殖発生毒性試験	4.2.3.5.1.01 4.2.3.5.2.01 4.2.3.5.2.02 4.2.3.5.2.03 4.2.3.5.3.01							
	その他の毒性試験	4.2.3.7.4.01 4.2.3.7.4.02 4.2.3.7.4.03 4.2.3.7.6.01 4.2.3.7.6.02 4.2.3.7.6.03							

表 1.5-3　開発の経緯図（臨床試験）

資料区分	試験項目	添付資料番号	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]
臨床試験関連	生物学的同等性	5.3.1.1.01	[redacted]						
	食事の影響検討	5.3.1.1.02							
	分析法試験	5.3.1.4.01							
		5.3.1.4.02							
		5.3.1.4.03							
		5.3.1.4.04							

資料区分	試験項目	添付資料番号	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]
	海外単回・反復 PK	5.3.3.1.01			-	2011/3-2011/4			
	海外腎障害 PK	5.3.3.3.01	[redacted]						
	海外肝障害 PK	5.3.3.3.02							
	母集団 PK シミュレーション	5.3.3.5.01							
		5.3.3.5.02							
	海外 QT 間隔検討	5.3.4.1.01							
	海外 P3＋EXT 試験	5.3.5.1.01						2011/9-2016/7	
	海外 P3 試験	5.3.5.1.02					2017/1-2017/10		
	国内 P3 試験	5.3.5.2.01					2022/3-2023/11		

1.5.3 規制当局との相談概要

1.5.3.1 [redacted]相談（オーファン以外）（#[redacted]、資料番号：1.13.2.02）

[redacted]にあたり、(1) [redacted]及び (2) [redacted]について[redacted]相談（オーファン以外）（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施；[redacted]）を実施した。

(1) [redacted]について、相談者が提示した「[redacted]」について[redacted]との見解を得た。また、[redacted]について、[redacted]などの相談者からの説明により、[redacted]についても[redacted]との見解を得た。また、[redacted]について、[redacted]である。したがって、[redacted]との見解を得た。加えて、[redacted]との見解を得た。[redacted]については、[redacted]であることから、[redacted]との見解を得た。

（2）[redacted]について、相談者側が示した[redacted]について、[redacted]との見解を得た。

1.5.3.2 [redacted]相談（#[redacted]号、資料番号：1.13.2.02）

[redacted]に関し、[redacted]相談以後に検討した事項のうち、(1) [redacted]、(2) [redacted]、(3) [redacted]について[redacted]相談（#[redacted]号、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）を実施した。

検討事項の（1）及び（2）に関しては、[redacted]との見解を得た。なお、(3) に関しては、[redacted]との見解を得たことから、[redacted]とした。

1.5.3.3 [redacted]相談（オーファン）（#[redacted]、資料番号：1.13.2.03）

[redacted]に関して、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談（#[redacted]）で、[redacted]としていた。しかしながら、[redacted]であること、[redacted]であることから、[redacted]旨、[redacted]相談（オーファン）を実施し（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、#[redacted]）、[redacted]との見解を得た。なお、[redacted]とした。

これらの成績を踏まえ、アミファンプリジンリン酸塩を新有効成分含有医薬品として以下の効能・効果（案）、用法・用量（案）で製造販売承認申請することとした。

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

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。

アミファンプリジンリン酸塩
製造販売承認申請
CTD　第 1 部

1.6　外国における使用状況等に関する資料

ダイドーファーマ株式会社

1.6.1　外国における使用状況

アミファンプリジンリン酸塩の国際誕生日は 2009 年 12 月 23 日であり、成人におけるランバート・イートン筋無力症候群の対症療法という適応でノルウェーとアイスランドを含む欧州連合（EU）で承認された（商品名：Firdapse）。また、2018 年 11 月 28 日には米国で、さらにカナダで 2020 年 7 月 31 日に承認された。現在の承認状況を表 1.6.1-1 に示した。

表 1.6.1-1　Worldwide Marketing Authorization Status of Firdapse

Region/Country	Marketing Authorization Approval Date	Launch Date	Indication
European Union (includes Norway and Iceland)	23 December 2009	April 2010	Firdapse is indicated for the symptomatic treatment of LEMS in adults.
Israel	19 June 2011	January 2012	Firdapse is indicated for the symptomatic treatment of LEMS in adults.
Switzerland	22 August 2012	January 2013	Firdapse is indicated for the symptomatic treatment of LEMS in adults.
United States	28 November 2018	January 2019	Firdapse is indicated for the treatment of LEMS in adults.
Canada	31 July 2020	October 2020	Firdapse is indicated for the symptomatic treatment of LEMS in adults.
United States	29 September 2022	October 2022	Firdapse is indicated for the treatment of LEMS in pediatrics aged 6 years and older.
United States	30 May 2024	May 2024	This Prior Approval supplemental new drug application provides for an increase in the maximum dose of Firdapse. For adults (any weight) and pediatric patients (45 kg or more), the maximum dose will be increased from 80 mg to 100 mg. For pediatric patients weighing less than 45 kg, the maximum dose will be increased from 40 mg to 50 mg.

LEMS =Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome

1.6.2　添付資料

- 欧州の添付文書（原文・和訳）
- 米国の添付文書（原文・和訳）

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use FIRDAPSE® safely and effectively. See full prescribing information for FIRDAPSE®.

FIRDAPSE® (amifampridine) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2018

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Dosage and Administration (2.1) 5/2024

----------INDICATIONS AND USAGE----------

FIRDAPSE is a potassium channel blocker indicated for the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) in adults and pediatric patients 6 years of age and older. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Administer orally in divided doses (3 to 5 times daily). (2.1)
- The recommended starting dosage for adults (any weight) and pediatric patients weighing 45 kg or more is 15 mg to 30 mg daily, in divided doses. (2.1)
  - Dosage can be increased by 5 mg daily every 3 to 4 days. (2.1)
  - The maximum single dose is 20 mg. (2.1)
  - Dosage is not to exceed a maximum of 100 mg daily. (2.1)
- The recommended starting dosage for pediatric patients weighing less than 45 kg is 5 mg to 15 mg daily, in divided doses. (2.1)
  - Dosage can be increased by 2.5 mg daily every 3 to 4 days. (2.1)
  - The maximum single dose is 10 mg. (2.1)
  - Dosage is not to exceed a maximum of 50 mg daily. (2.1)
- The recommended starting dosage for adult and pediatric patients with renal impairment, hepatic impairment, and in known N-acetyltransferase 2 (NAT2) poor metabolizers is the lowest recommended initial daily dosage (2.1, 2.2, 2.3, 2.4)
- For patients with a dosage adjustment of less than 5 mg increments, or who have difficulty swallowing, or require feeding tube, a l mg/mL suspension can be prepared. (2.5)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

- Tablets: 10 mg, functionally scored. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

FIRDAPSE is contraindicated in patients with:

- A history of seizures (4)
- Hypersensitivity to amifampridine or another aminopyridine (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Seizures: FIRDAPSE can cause seizures. Consider discontinuation or dose-reduction of FIRDAPSE in patients who have a seizure while on treatment. (5.1)
- Hypersensitivity reactions: If a hypersensitivity reaction such as anaphylaxis occurs, FIRDAPSE should be discontinued and appropriate therapy initiated. (5.2)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common (> 10%) adverse reactions are: paresthesia, upper respiratory tract infection, abdominal pain, nausea, diarrhea, headache, elevated liver enzymes, back pain, hypertension, and muscle spasms. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Catalyst Pharmaceuticals at 1-844-347-3277 (1-844-FIRDAPSE) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Drugs that lower seizure threshold: Concomitant use may lead to an increased risk of seizures. (7.1)
- Drugs with cholinergic effects (e.g., direct or indirect cholinesterase inhibitors): Concomitant use may increase the cholinergic effects of FIRDAPSE and of those drugs and increase the risk of adverse reactions. (7.2)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 5/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 **INDICATIONS AND USAGE**
2 **DOSAGE AND ADMINISTRATION**
  2.1 Dosage Information
  2.2 Patients with Renal Impairment
  2.3 Patients with Hepatic Impairment
  2.4 Known N-acetyltransferase 2 (NAT2) Poor Metabolizers
  2.5 Administration Instructions
3 **DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
4 **CONTRAINDICATIONS**
5 **WARNINGS AND PRECAUTIONS**
  5.1 Seizures
  5.2 Hypersensitivity
6 **ADVERSE REACTIONS**
  6.1 Clinical Trials Experience
7 **DRUG INTERACTIONS**
  7.1 Drugs that Lower Seizure Threshold
  7.2 Drugs with Cholinergic Effects
8 **USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
  8.1 Pregnancy
  8.2 Lactation
  8.4 Pediatric Use
  8.5 Geriatric Use
  8.6 Renal Impairment
  8.7 Hepatic Impairment
  8.8 NAT2 Poor Metabolizers
10 **OVERDOSAGE**
11 **DESCRIPTION**
12 **CLINICAL PHARMACOLOGY**
  12.1 Mechanism of Action
  12.2 Pharmacodynamics
  12.3 Pharmacokinetics
  12.5 Pharmacogenomics
13 **NONCLINICAL TOXICOLOGY**
  13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 **CLINICAL STUDIES**
16 **HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
  16.1 How Supplied
  16.2 Storage and Handling
17 **PATIENT COUNSELING INFORMATION**

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

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.

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.

Table 1: Recommended Oral Dosage for the Treatment of LEMS in Adults and Pediatric Patients 6 Years of Age and Older

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

**See Dosage and Administration (2.5)* for a method to achieve these doses

Missed Dose
If a dose is missed, patients should not take double or extra doses.

2.2 Patients with Renal Impairment

The recommended starting dosage of FIRDAPSE in patients with renal impairment [creatinine clearance (CLcr) 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 weighting 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.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

FIRDAPSE tablets contain 10 mg amifampridine and are white to off-white, round, and functionally scored. Each tablet is debossed on the non-scored side with "CATALYST" and on the scored side with "211" above the score and "10" below the score.

4 CONTRAINDICATIONS

FIRDAPSE is contraindicated in patients with:
- A history of seizures *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hypersensitivity to amifampridine phosphate or another aminopyridine *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Seizures

FIRDAPSE can cause seizures. Seizures have been observed in patients without a history of seizures taking FIRDAPSE at the recommended doses, at various times after initiation of treatment, at an incidence of approximately 2%. Many of the patients were taking medications or had comorbid medical conditions that may have lowered the seizure threshold *[see Drug Interactions (7.1)]*. Seizures may be dose-dependent. Consider discontinuation or dose-reduction of FIRDAPSE in patients who have a seizure while on treatment. FIRDAPSE is contraindicated in patients with a history of seizures.

5.2 Hypersensitivity

In clinical trials, hypersensitivity reactions and anaphylaxis associated with FIRDAPSE administration have not been reported. Anaphylaxis has been reported in patients taking another aminopyridine; therefore, it may occur with FIRDAPSE. If anaphylaxis occurs, administration of FIRDAPSE should be discontinued and appropriate therapy initiated.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described elsewhere in the labeling:
- Seizures *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hypersensitivity *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Adults
Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In controlled and uncontrolled clinical trials (Study 1 and 2) in patients with LEMS *[see Clinical Studies (14)]*, 63 patients were treated with FIRDAPSE, including 40 patients treated for more than 6 months, and 39 patients treated for more than 12 months. In an expanded access program, 139 patients with LEMS were treated with FIRDAPSE, including 102 patients treated for more than 6 months, 77 patients treated for more than 12 months, and 53 patients treated for more than 18 months. In the expanded access program, patients were treated with FIRDAPSE with up to 100 mg daily in divided doses.

Study 1 was a double-blind, placebo-controlled, randomized discontinuation study in adults with LEMS. Following an initial open-label run-in phase (up to 90 days), patients were randomized to either continue FIRDAPSE treatment or transition to placebo, for a 14-day double-blind phase. Following final assessments, patients were allowed to resume FIRDAPSE treatment for up to 2 years (open-label long-term safety phase of the study).

During the open-label run-in phase of Study 1, 53 patients received FIRDAPSE for an average of 81 days at a mean daily dosage of 50.5 mg/day. The mean patient age was 52.1 years and 66% were female. There were 42 patients who had no prior exposure to FIRDAPSE at the initiation of this study. Table 2 shows adverse reactions with an incidence of 5% or greater occurring in the 42 LEMS

patients newly initiated on treatment with FIRDAPSE during the run-in phase of the study.

Table 2. Adverse Reactions in ≥5% of LEMS Patients Newly Treated with FIRDAPSE in Study 1

Adverse Reaction	FIRDAPSE N=42 %
Paresthesia*	62
Upper respiratory tract infection	33
Abdominal pain	14
Nausea	14
Diarrhea	14
Headache	14
Elevated liver enzymes**	14
Back pain	14
Hypertension	12
Muscle spasms	12
Dizziness	10
Asthenia	10
Muscular weakness	10
Pain in extremity	10
Cataract	10
Constipation	7
Bronchitis	7
Fall	7
Lymphadenopathy	7

*Includes paresthesia, oral paresthesia, oral hypoesthesia

**Includes elevated alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), and gamma-glutamyl transferase (GGT)

Other Adverse Reactions

In the overall population treated in Study 1 (n=53), including the double-blind phase and the 2-year open-label long-term safety phase, additional adverse reactions occurring in at least 5% of the patients included: dyspnea, urinary tract infection, gastroesophageal reflux, insomnia, peripheral edema, pyrexia, viral infection, blood creatine phosphokinase increase, depression, erythema, hypercholesterolemia, and influenza. These patients received a mean daily dosage of 66 mg of FIRDAPSE.

Pediatrics

Safety of FIRDAPSE was evaluated in pediatric patients in an expanded access program, where 21 pediatric patients received FIRDAPSE for at least 1 year. Adverse reactions reported in pediatric patients were similar to those seen in adult patients, with the exception of clinically significant weight loss in two pediatric patients at doses of 60 mg per day and higher.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs that Lower Seizure Threshold

The concomitant use of FIRDAPSE and drugs that lower seizure threshold may lead to an increased risk of seizures *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. The decision to administer FIRDAPSE concomitantly with drugs that lower the seizure threshold should be carefully considered in light of the severity of the associated risks.

7.2 Drugs with Cholinergic Effects

The concomitant use of FIRDAPSE and drugs with cholinergic effects (e.g., direct or indirect cholinesterase inhibitors) may increase the cholinergic effects of FIRDAPSE and of those drugs and increase the risk of adverse reactions.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry
There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to FIRDAPSE during pregnancy. Physicians are encouraged to enroll pregnant patients, or pregnant women may register themselves in the registry by calling 855- 212-5856 (toll-free), using the Fax number 877-867-1874 (toll-free), by contacting the Pregnancy Coordinating Center at firdapsepregnancyregistry@ubc.com, or by visiting the study website www.firdapsepregnancystudy.com.

Risk Summary
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.

Data
Animal Data

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/m^2) 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/m^2) basis.

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.

8.2 Lactation

Risk Summary
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 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.

8.4 Pediatric Use

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 Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14)]*.

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 6 years have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of FIRDAPSE did not include a sufficient number of subjects aged 65 and over (19 of 63 patients in Studies 1 and 2) to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy *[see Dosage and Administration (2.2, 2.3) and Drug Interactions (7.2, 7.3)]*.

8.6 Renal Impairment

Renal clearance is an elimination pathway for amifampridine and the inactive metabolite, 3-N-acetyl-amifampridine, and exposure of amifampridine is higher in subjects with renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Therefore, in patients with renal impairment, FIRDAPSE should be initiated at the lowest recommended initial daily dosage, and patients should be closely monitored for adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Consider dosage modification or discontinuation of FIRDAPSE for

patients with renal impairment as needed based on clinical effect and tolerability. The safety, efficacy, and pharmacokinetics of amifampridine have not been studied in patients with end-stage renal disease (CLcr <15 mL/min or patients requiring dialysis). No dosage recommendation for FIRDAPSE can be made for patients with end-stage renal disease.

8.7 Hepatic Impairment

In patients with any degree of hepatic impairment, FIRDAPSE should be initiated at the lowest recommended initial daily dosage, and patients should be monitored for adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Consider dosage modification or discontinuation of FIRDAPSE for patients with hepatic impairment as needed based on clinical effect and tolerability.

8.8 NAT2 Poor Metabolizers

Exposure of FIRDAPSE is increased in patients who are N-acetyltransferase 2 (NAT2) poor metabolizers *[see Clinical Pharmacology (12.5)]*. Therefore, initiate FIRDAPSE in patients who are known NAT2 poor metabolizers at the lowest recommended initial daily dosage and monitor for adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.4)]*. Consider dosage modification of FIRDAPSE for patients who are known NAT2 poor metabolizers as needed based on clinical effect and tolerability.

10 OVERDOSAGE

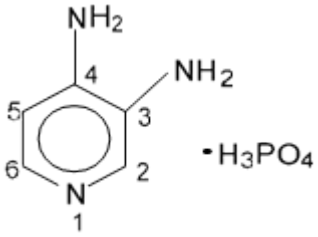
Overdose with FIRDAPSE was not reported during clinical studies.

In a case report, a 65-year-old patient with LEMS inadvertently received a total daily amifampridine dose of 360 mg/day (approximately 4 times the maximum recommended total daily dose) and was hospitalized for general weakness, paresthesia, nausea, vomiting, and palpitations. The patient developed convulsions and paroxysmal supraventricular tachycardia, and four days after admission, experienced cardiac arrest. The patient was resuscitated and ultimately recovered following withdrawal of amifampridine.

Patients with suspected overdose with FIRDAPSE should be monitored for signs or symptoms of exaggerated FIRDAPSE adverse reactions or effects, and appropriate symptomatic treatment instituted immediately.

11 DESCRIPTION

The active ingredient of FIRDAPSE is amifampridine phosphate, which is a voltage-gated potassium channel blocker. Amifampridine phosphate is described chemically as 3,4-diaminopyridine phosphate with a molecular weight of 207.1 and a molecular formula of $C_5H_7N_3 \bullet H_3PO_4$. The structural formula is:



Amifampridine phosphate is a white, crystalline powder that is freely soluble in water, and slightly soluble in solvents ethanol, methanol and acetic acid. A 1% aqueous solution of amifampridine phosphate has a pH of 4.4 at ambient conditions.

Each FIRDAPSE tablet contains 10 mg amifampridine (equivalent to 18.98 mg amifampridine phosphate). The tablet formulation includes the following inactive ingredients: calcium stearate, colloidal silicon dioxide, and microcrystalline cellulose.

FIRDAPSE tablets are intended for oral administration only.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism by which amifampridine exerts its therapeutic effect in LEMS patients has not been fully elucidated. Amifampridine is a broad-spectrum potassium channel blocker.

12.2 Pharmacodynamics

The effect of FIRDAPSE on QTc interval prolongation was studied in a double blind, randomized, placebo and positive controlled

study in 52 healthy individuals who are slow acetylators. At an exposure 2-fold the expected maximum therapeutic exposure of amifampridine, FIRDAPSE did not prolong QTc to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of amifampridine are similar between healthy individuals and LEMS patients. Following single and multiple doses, AUC, C_{max} and C_{min} were highly variable between individuals. FIRDAPSE exposure increased proportionally with dose across the range of 20 mg to 80 mg single oral doses.

Absorption

Amifampridine peak plasma concentration is reached 20 minutes to 1 hour after administration. Food does not have a clinically significant effect on the exposure of amifampridine.

Elimination

Amifampridine is eliminated primarily through metabolism to 3-N-acetyl-amifampridine and to a smaller extent through the kidneys. The terminal half-life ranges from 1.8 to 2.5 hours in healthy subjects.

Metabolism

Amifampridine is extensively metabolized by N-acetyltransferase 2 (NAT2) to 3-N-acetyl-amifampridine, which is considered an inactive metabolite.

Excretion

Following administration of FIRDAPSE to healthy subjects, 93% to 100% of the administered dose was eliminated in the urine as amifampridine or 3-N-acetyl amifampridine over 24 hours.

Specific Populations

Pediatric Patients (6 Years of Age and Older)

A population pharmacokinetic analysis showed that body weight significantly correlates with the clearance of amifampridine; clearance increased with an increase in body weight. A weight-based dosing regimen is necessary to achieve amifampridine exposures in pediatric patients 6 years of age and older, similar to the exposures observed in adults at recommended doses of FIRDAPSE *[see Dosage and Administration (2.1) and Clinical Studies (14)].*

Patients with Renal Impairment

Pharmacokinetic data are available from a study of 24 otherwise healthy subjects with impaired renal function who received a single 10-mg dose of FIRDAPSE. The exposure of amifampridine (measured as AUC) was 2- to 3-fold higher in subjects with moderate (CLcr 30-59 mL/min) or severe (CLcr 15-29 mL/min) renal impairment than in subjects with normal renal function (CLcr greater than or equal to 90 mL/min). Compared with subjects with normal renal function, subjects with mild renal impairment (CLcr 60-89 mL/min) had a 36% increase in exposure. Therefore, FIRDAPSE should be initiated at the lowest recommended initial daily dosage in patients with renal impairment, and such patients should be closely monitored for adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.2) and Use in Specific Populations (8.6)]*. C_{max} was marginally affected by renal impairment.

Patients with Hepatic Impairment

A study was conducted to determine the PK, safety, and tolerability of FIRDAPSE (amifampridine phosphate) administered at 10 mg to subjects with moderate hepatic impairment (N = 7) compared to demographically matched healthy subjects with normal hepatic function (N = 9). The subjects with moderate hepatic impairment had a 22% higher C_{max} and a 33% higher AUC_{inf} for amifampridine than subjects with normal hepatic function. FIRDAPSE was not evaluated in subjects with severe hepatic impairment *[see Dosage and Administration (2.3) and Use in Specific Populations (8.7)]*.

12.5 Pharmacogenomics

Genetic variants in the N-acetyltransferase gene 2 (NAT2) affect the rate and extent of FIRDAPSE metabolism. Poor metabolizers, also referred to as “slow acetylators” (i.e., carriers of two reduced function alleles), have 3.5- to 4.5-fold higher C_{max}, and 5.6- to 9-fold higher AUC than normal metabolizers, also referred to as “fast/rapid acetylators” (i.e., carriers of two normal function alleles).

Therefore, FIRDAPSE should be initiated at the lowest recommended initial daily dosage in known NAT2 poor metabolizers, and such patients should be closely monitored for adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.4) and Use in Specific Populations (8.8)]*. In the general population, the NAT2 poor metabolizer phenotype prevalence is 40–60% in the White and African American populations, and in 10–30% in Asian ethnic populations (individuals of Japanese, Chinese, or Korean descent).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity
In a 104-week carcinogenicity study in rats, oral administration of amifampridine phosphate (0, 15, 48, or 105 mg/kg/day) resulted in an increase in uterine tumors (endometrial carcinoma and combined endometrial adenoma/endometrial carcinoma/squamous cell carcinoma) at the mid and high doses tested. The low dose, not associated with an increase in tumors, is less than the maximum recommended human dose (MRHD) of amifampridine (100 mg/day) on a body surface area (mg/m^2 basis).

In a 26-week carcinogenicity study in transgenic (Tg.rasH2) mice, oral administration of amifampridine phosphate (0, 2, 7, or 21 mg/kg/day in males and 0, 3, 10, or 30 mg/kg/day in females) resulted in no increase in tumors.

Mutagenesis
Amifampridine phosphate was negative in the *in vitro* bacterial reverse mutation and *in vivo* rat micronucleus assays. Amifampridine phosphate was positive for clastogenicity in the *in vitro* mouse lymphoma *tk* assay in the absence of metabolic activation.

Impairment of Fertility
Oral administration of amifampridine phosphate (0, 7.5, 22.5, or 75 mg/kg/day) to male and female rats prior to and during mating, and continuing in females throughout organogenesis, produced no adverse effects on fertility. The highest dose tested is approximately 4 times the MRHD of amifampridine on a body surface area (mg/m^2) basis.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of FIRDAPSE for the treatment of LEMS was demonstrated in two randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation studies. A total of 64 adults (age 21 to 88 years) with LEMS were enrolled (Study 1 and Study 2). The studies enrolled patients with a confirmed diagnosis of LEMS based on either neurophysiology studies or a positive anti-P/Q type voltage-gated calcium channel antibody test. Patients were required to be on an adequate and stable dosage (30 to 80 mg daily) of amifampridine phosphate prior to entering the randomized discontinuation phases of both studies.

The two co-primary measures of efficacy in both studies were the change from baseline to the end of the discontinuation period in the Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) score and in the Subject Global Impression (SGI) score.

The QMG is a 13-item physician-rated categorical scale assessing muscle weakness. Each item is assessed on a 4-point scale, where a score of 0 represents no weakness, and a score of 3 represents severe weakness (total score 0-39). Higher scores represent greater impairment.

The SGI is a 7-point scale on which patients rated their global impression of the effects of the study treatment on their physical well-being. Lower scores on the SGI represent lower perceived benefit with the study treatment.

A key secondary efficacy endpoint was the clinical global impression improvement (CGI-I) score, a 7-point scale on which the treating physician rated the global impression of change in clinical symptoms. A higher CGI-I score indicates a perceived worsening of clinical symptoms.

Study 1 (NCT01377922)

After an initial open-label run-in phase, 38 patients were randomized in a double-blind fashion to either continue treatment with FIRDAPSE (n=16) or to a downward titration to placebo (n=22) over 7 days. Following the downward titration period, patients remained on blinded FIRDAPSE or placebo for 7 more days. Efficacy was assessed at Day 14 of the double-blind period. Patients were allowed to use stable dosages of peripherally acting cholinesterase inhibitors or oral immunosuppressants. Twenty-six percent of patients randomized to FIRDAPSE were receiving cholinesterase inhibitors, versus 36% in the placebo group, and 28% of patients randomized to FIRDAPSE were receiving oral immunosuppressant therapies, versus 34% in the placebo group.

Patients had a median age of 54 years (range: 21 to 88 years), 61% were female, and 90% were White. Eighty-four percent of patients had a diagnosis of autoimmune LEMS, and 16% of patients had a diagnosis of paraneoplastic LEMS.

During the double-blind period (from Baseline to Day 14), the QMG scores tended to worsen in both treatment groups, but there was

significantly greater worsening in the placebo group than in the FIRDAPSE group (p=0.045). Similarly, the SGI score tended to worsen in both treatment groups during the double-blind period, but there was significantly greater worsening in the placebo group than in the FIRDAPSE group (p=0.003), as summarized in Table 3. These results indicate that in Study 1, patients randomized to placebo had a significantly greater worsening of muscle weakness and of global impression of the effects of the study treatment on their physical well-being, compared to patients who continued FIRDAPSE in the double-blind period.

Table 3. Change from Baseline to Day 14 in QMG Score and SGI Score in Study 1

Assessment	FIRDAPSE (n=16)	Placebo (n=21)
Primary Endpoints		
QMG Score[a]		
Baseline (mean)	6.4	5.6
Change from Baseline (Least Square Mean)	0.4	2.2
FIRDAPSE-placebo Treatment Difference (Least Square Mean (95% CI))	–1.7 (–3.4, –0.0)	
p-value[c]	0.045	
SGI Score[b]		
Baseline (mean)	5.6	5.9
Change from Baseline (Least Square Mean)	-0.8	-2.6
FIRDAPSE-placebo Treatment Difference, (Least Square Mean (95% CI))	1.8 (0.7, 3.0)	
p-value[c]	0.003	

a. QMG Score range 0 (no impairment) to 39 (worst impairment)
b. SGI Score range 0 (least perceived benefit) to 7 (most perceived benefit)
c. Pairwise contrast at Day 14 from mixed-effects model with repeated measures.

The CGI-I score was significantly greater for patients randomized to placebo than for patients who continued treatment with FIRDAPSE, with a mean difference between FIRDAPSE and placebo of -1.1 (p=0.02), indicating that clinicians perceived a greater worsening of clinical symptoms in patients who were randomized to placebo and discontinued from FIRDAPSE treatment, compared to patients who continued FIRDAPSE in the double-blind period.

Study 2 (NCT02970162)

Patients on stable treatment with FIRDAPSE were randomized 1:1 in a double-blind fashion to either continue treatment with FIRDAPSE (n=13) or change to placebo (n=13) for 4 days. Efficacy was assessed at the end of the 4-day double-blind discontinuation period. Patients were allowed to use stable doses of peripherally acting cholinesterase inhibitors or corticosteroids. Sixty-one percent of patients randomized to FIRDAPSE were receiving cholinesterase inhibitors, versus 54% of patients randomized to placebo. Corticosteroid use was similar between FIRDAPSE and placebo (8%). Patients with recent use of immunomodulatory therapies (e.g., azathioprine, mycophenolate, cyclosporine), rituximab, intravenous immunoglobulin G, and plasmapheresis were excluded from the study. Patients had a median age of 55.5 years (range: 31 to 75 years), 62% were female, and 88% were white.

From Baseline to Day 4, there was significantly greater worsening in the QMG score in the placebo group than in the FIRDAPSE group (p=0.0004), and also significantly greater worsening in the SGI score in the placebo group than in the FIRDAPSE group (p=0.0003), as summarized in Table 4. These results indicate that in Study 2, patients randomized to placebo had a significantly greater worsening of muscle weakness and of global impression of the effects of the study treatment on their physical well-being, compared to patients who continued FIRDAPSE in the double-blind period.

Table 4. Change from Baseline to Day 4 in QMG Scores and SGI Scores in Study 2

Assessment	FIRDAPSE (n=13)	Placebo (n=13)
QMG Scores[a]		
Baseline, Mean	7.8	8.5
Change from Baseline, Least Square Mean[c]	0.00	6.54
FIRDAPSE-placebo Treatment Difference, Least Square Mean (95% CI)	-6.54 (-9.78, -3.29)	
p-value[d]	0.0004	
SGI Scores[b]		
Baseline, Mean	6.1	5.8
Change from Baseline, Least Square Mean[c]	-0.64	-3.59
FIRDAPSE-placebo Treatment Difference, Least Square Mean (95% CI)	2.95 (1.53, 4.38)	
p-value[d]	0.0003	

a. QMG Score range 0 (no impairment) to 39 (worst impairment)
b. SGI Score range 0 (least perceived benefit) to 7 (most perceived benefit)
c. Change from baseline for QMG total score was modeled as the response, with fixed effects terms for treatment and QMG at Baseline
d. p-value based on the Wilcoxon Rank Sum Test for treatment differences.

The clinical global impression improvement (CGI-I) score was significantly greater for patients randomized to placebo than for patients who continued treatment with FIRDAPSE, with a mean difference between FIRDAPSE and placebo of -2.7 (p=0.002), indicating that clinicians perceived a greater worsening of clinical symptoms in patients who were randomized to placebo and discontinued from FIRDAPSE treatment, compared to patients who continued FIRDAPSE in the double-blind period.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

FIRDAPSE 10 mg tablets are white to off white-round, and functionally scored. Each tablet is debossed on the non-scored side with "CATALYST" and on the scored side with "211" above the score and "10" below the score. Tablets can be divided in half at the score. FIRDAPSE is supplied as follows:

Child Resistant Blister Pack

- Blister pack containing 10 tablets NDC 69616-211-04
- Carton containing 12 blister packs (120 tablets total) NDC 69616-211-06

Bottles

- 60 tablets NDC 69616-211-08
- 240 tablets NDC 69616-211-03

16.2 Storage and Handling

Store FIRDAPSE tablets at 20°C to 25°C (68°F to 77°F) with excursions permitted from 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP controlled room temperature]. See *Dosage and Administration (2.5)* for storage instructions for FIRDAPSE prepared suspension.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Risk of Seizures
Inform patients that FIRDAPSE can cause seizures, and to notify their healthcare provider if they experience a seizure *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Hypersensitivity
Instruct patients to inform their healthcare provider if they have signs or symptoms of hypersensitivity, and to seek emergency help if symptoms of anaphylaxis occur *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

FIRDAPSE Dosing
Instruct patients to take FIRDAPSE exactly as prescribed. Patients should carefully follow the dose escalation schedule provided by their healthcare provider to safely achieve the therapeutic dosage *[see Dosage and Administration (2)]*. Inform patients that the tablets may be divided in half at the score, if needed. Instruct patients not to take a double dose to make up for a missed dose.
If they require a dosage in less than 5 mg increments, have difficulty swallowing tablets, or require feeding tubes, refer patients and/or caregivers to the Instructions for Use on how to prepare a 1 mg/mL suspension [*see Dosage and Administration (2.5)*]. If the patient requires treatment with the 1 mg/mL FIRDAPSE suspension, advise patients and/or caregivers that supplies required to prepare the suspension may be obtained at their local pharmacy.

Drug Interactions
Instruct patients to notify their healthcare provider prior to starting any new medication, including over-the-counter drugs *[see Drug Interactions (7)]*.

Pregnancy
Instruct patients that if they are pregnant or plan to become pregnant while taking FIRDAPSE they should inform their healthcare provider. Advise patients that there is a pregnancy registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to FIRDAPSE during pregnancy and encourage them to enroll if they become pregnant while taking FIRDAPSE *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Storage
Advise patients to store FIRDAPSE at 68ºF to 77ºF (20ºC to 25ºC).

Instruct patients and/or caregivers who prepare the 1 mg/mL suspension of FIRDAPSE that it should be prepared daily and refrigerated between doses. The suspension can be stored under refrigeration for up to 24 hours. Instruct the patient and/or caregiver to discard any unused portion of the suspension after 24 hours.

Distributed by Catalyst Pharmaceuticals, Inc., Coral Gables, FL 33134
FIRDAPSE is a trademark of SERB S.A.
Catalyst and the Catalyst logo are trademarks of Catalyst Pharmaceuticals, Inc.

© 2024 Catalyst Pharmaceuticals, Inc. – All rights reserved.

MEDICATION GUIDE
FIRDAPSE® (FIR-dapse)
(amifampridine)
tablets, for oral use

Read this Medication Guide before you start taking FIRDAPSE and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or your treatment.

What is the most important information I should know about FIRDAPSE?

FIRDAPSE can cause seizures.

- You could have a seizure even if you never had a seizure before.
- **Do not** take FIRDAPSE if you have ever had a seizure.

Stop taking FIRDAPSE and call your doctor right away if you have a seizure while taking FIRDAPSE.

What is FIRDAPSE?

FIRDAPSE is a prescription medicine used to treat Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) in people 6 years of age and older.

It is not known if FIRDAPSE is safe or effective in children less than 6 years of age.

Do not take FIRDAPSE if you:

- have ever had a seizure.
- are allergic to amifampridine phosphate, or another aminopyridine.

Before you take FIRDAPSE, tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- are taking another aminopyridine, such as compounded 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP)
- have had a seizure
- have kidney problems
- have liver problems
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if FIRDAPSE will harm your unborn baby. You and your doctor will decide if you should take FIRDAPSE while you are pregnant.
- There is a registry for women who become pregnant during treatment with FIRDAPSE. The purpose of this registry is to collect information about your health and your baby's health. Contact the registry as soon as you learn that you are pregnant, or ask your doctor to contact for you by calling 855-212-5856 (toll free), contacting the Fax number 877-867-1874 (toll free), emailing the Pregnancy Coordinating Center at firdapsepregnancyregistry@ubc.com, or visiting the study website www.firdapsepregnancystudy.com
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if FIRDAPSE passes into your breast milk. Talk to your doctor about the best way to feed your baby while taking FIRDAPSE.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins and herbal supplements.

How should I take FIRDAPSE?

- If your dose is less than 5mg, you have trouble swallowing tablets, or a feeding tube is needed, see the detailed Instructions for Use on how to take and prepare a suspension of FIRDAPSE.
- Take FIRDAPSE exactly as your doctor tells you to take it.
- **Do not** change your dose of FIRDAPSE.
- **Do not** stop taking FIRDAPSE without first talking to your doctor.
- FIRDAPSE tablets are scored and can be split if less than a full tablet is needed for you to get the right dose.
- FIRDAPSE can be taken with or without food.
- If you miss a dose of FIRDAPSE, skip that dose and take your next dose at your next scheduled dose time. Do not double your dose to make up the missed dose.
- Do not take FIRDAPSE together with other medicines known to increase the risk of seizures.
- If you take too much FIRDAPSE, call your doctor or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of FIRDAPSE?

FIRDAPSE may cause serious side effects, including:

- **Seizures. See "What is the most important information I should know about FIRDAPSE?"**
- **Serious allergic reactions, such as anaphylaxis.** FIRDAPSE can cause serious allergic reactions. Stop taking FIRDAPSE and call your doctor right away or get emergency medical help if you have:
  - shortness of breath or trouble breathing
  - swelling of your throat or tongue
  - hives

The most common side effects of FIRDAPSE include:

- tingling around the mouth, tongue, face, fingers, toes, and other body parts
- upper respiratory infection
- stomach pain
- nausea
- diarrhea
- headache
- increased liver enzymes
- back pain
- high blood pressure
- muscle spasms

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away. These are not all the possible side effects of FIRDAPSE.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store FIRDAPSE?

- Store FIRDAPSE tablets at room temperature between 68ºF to 77ºF (20ºC to 25ºC).
- Safely throw away FIRDAPSE tablets that are out of date or no longer needed.
- Store FIRDAPSE prepared oral suspension in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C) between doses for up to 24 hours.
- Safely throw away unused FIRDAPSE oral suspension after 24 hours.

Keep FIRDAPSE and all medicines out of the reach of children.

General Information about the safe and effective use of FIRDAPSE

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use FIRDAPSE for a condition for which it was not prescribed. Do not give FIRDAPSE to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

If you would like more information, talk to your doctor or pharmacist. You can ask your pharmacist or doctor for information about FIRDAPSE that is written for health professionals.

What are the ingredients in FIRDAPSE?

Active ingredient: amifampridine

Inactive ingredients: calcium stearate, colloidal silicon dioxide, and microcrystalline cellulose.

Distributed by Catalyst Pharmaceuticals, Inc., Coral Gables, FL 33134

For more information, go to www.YourCatalystPathways.com or call 1-833-422-8259

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised: 5/2024

Instructions for Use

FIRDAPSE (FIR-dapse)

(amifampridine) tablets

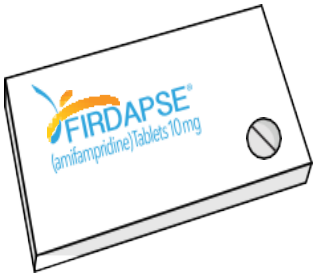
for oral use

This Instructions for Use contains information on how to mix and use FIRDAPSE prepared suspension. The FIRDAPSE prepared suspension can be used for people who are prescribed a dosage that cannot be obtained with whole or half tablets, who have trouble swallowing tablets, or who have a feeding tube.

Prepare FIRDAPSE oral suspension each day.

Supplies you will need:

You can get these supplies at your local pharmacy.



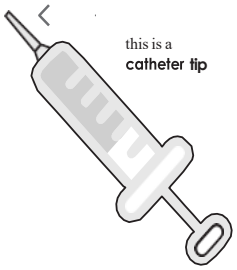
your FIRDAPSE tablets



empty bottle with cap (50-100 mL recommended)



sterile water



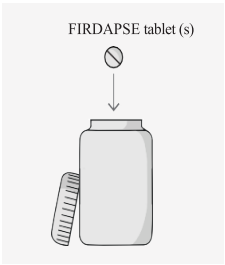
oral syringe with catheter tip (10mL, may require smaller syringe for dosing)

Instructions to make a 1 mg/mL suspension:

Important:

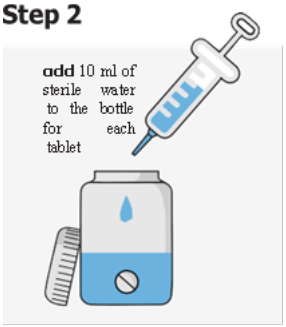
- **Do not use** any foods or liquids other than sterile water to mix FIRDAPSE.
- You can prepare each dose separately or all of your doses for the day at one time.

Step 1



Place the number of FIRDAPSE tablets you need for your dose or doses in a bottle.

Step 2



For each tablet, add 10 mL of water to the bottle. **Measure** the water with an oral syringe, and **inject** the water into the bottle.

Note: Depending on the number of tablets and the size of the syringe, you may need to measure and inject the water more than one time.

Step 3



then shake well

30
seconds



Secure the cap back on the bottle. **Wait** for 5 minutes. **Shake well** for 30 seconds.

Reference ID: 5386285

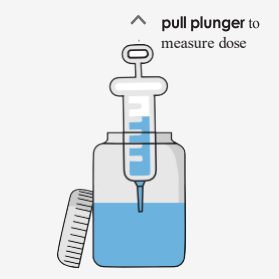
Instructions to administer the prepared suspension:

Important:

- **Prepare** fresh suspensions daily.
- If you prepare all of your doses for the day at one time, **refrigerate** the suspension between doses. **Shake** well before drawing up each dose.

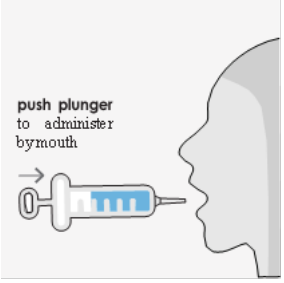
OPTION 1 To administer by **mouth**:

Step 4



Remove the bottle cap and use an oral syringe with a catheter tip to **measure** the prescribed dose.

Step 5



Push syringe plunger to administer by mouth.

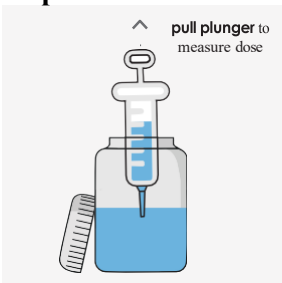
Note: Depending on the dose and size of syringe, you may need to **repeat** steps 4 and 5 until the prescribed dose is given.

OPTION 2 To administer by **feeding tube**:

Important:

- **Do not use** any foods or liquids other than sterile water to mix FIRDAPSE.
- **Use only an oral syringe with a catheter tip to give FIRDAPSE through the feeding tube.** Talk to your healthcare provider about the size catheter tipped syringe you should use.

Step 4



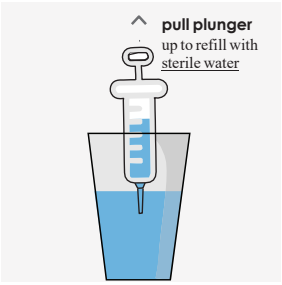
Remove the bottle cap and use an oral syringe with a catheter tip to **measure** the prescribed dose.

Step 5



Inject the medicine using the oral syringe with a catheter tip into the feeding tube right away.
Note: Depending on the dose and size of syringe, you may need to **repeat** steps 4 and 5 until the prescribed dose is given.

Step 6



To flush the feeding tube: **Refill** the syringe with 10 mL of sterile water.

Step 7



Shake the syringe, **insert** the catheter tip into the feeding tube to flush any remaining medicine from the feeding tube into the stomach.

How should I store FIRDAPSE?

Firdapse tablets:

- Store FIRDAPSE tablets at room temperature between 68ºF to 77ºF (20ºC to 25ºC).
- Safely throw away FIRDAPSE tablets that are out of date or no longer needed.

Firdapse prepared suspension:

- Store FIRDAPSE prepared oral suspension in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C) between doses for up to 24 hours.
- Safely throw away unused FIRDAPSE oral suspension after 24 hours.

Distributed by Catalyst Pharmaceuticals, Inc., Coral Gables, FL 33134

For more information, go to www.YourCatalystPathways.com or call 1-833-422-8259

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Approved: 5/2024

添付文書概要
以下の概要は、FIRDAPSE®を安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報が含まれる訳ではない。
FIRDAPSE®の添付文書全文を参照のこと。

FIRDAPSE®（アミファンプリジン）錠、経口用
米国初回承認年：2018年

---------- 最近の主な改訂 ----------

効能・効果（1）	2022年9月
用法・用量（2.1、2.2、2.3、2.4、2.5）	2022年9月

---------- 効能又は効果 ----------

FIRDAPSEは、成人及び6歳以上の小児患者におけるランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）の治療を適応とするカリウムチャネル遮断薬である。（1）

---------- 用法及び用量 ----------

- 分割して経口投与する（1日3～5回）。（2.1）
- 成人（体重を問わない）及び45 kg以上の小児患者に対する推奨開始用量は、1日15～30 mgを分割投与することである。（2.1）
  - 用量は3～4日ごとに1日5 mgずつ増量できる。（2.1）
  - 単回投与の最高用量は20 mgである。（2.1）
  - 用量は100 mg/日を超えないこと。（2.1）
- 体重が45 kg未満の小児患者に対する推奨開始用量は5～15 mg/日の分割投与である。（2.1）
  - 用量は3～4日ごとに2.5 mg/日ずつ増量できる。（2.1）
  - 最大単回投与量は10 mgである。（2.1）
  - 用量は50 mg/日を超えないこと。（2.1）
- 腎機能障害、肝機能障害及び既知の*N*-アセチル化転移酵素2（NAT2）低代謝能の成人及び小児患者に対する推奨開始用量は、推奨開始用量の1日最小用量（2.1、2.2、2.3、2.4）である。
- 用量調整を5 mg未満で行う患者、嚥下が困難な患者又は栄養チューブが必要な患者には、1 mg/mLの懸濁液を調整し使用することができる。（2.5）

---------- 剤形及び含量 ----------

錠剤：10 mg、割線入り（3）

---------- 禁 忌 ----------

FIRDAPSEは以下の患者には禁忌である：
- 痙攣発作の既往のある患者（4）
- アミファンプリジン又は他のアミノピリジンに対する過敏症を示す患者（4）

---------- 警告及び使用上の注意 ----------

- 痙攣発作：FIRDAPSEは痙攣発作を引き起こすことがある。治療中に痙攣発作が発現した患者では、FIRDAPSE投与の中止又は減量を考慮する。（5.1）
- 過敏症反応：アナフィラキシーなどの過敏症反応が発現した場合は、FIRDAPSEの投与を中止し、適切な治療を開始する。（5.2）

---------- 副作用 ----------

最もよくみられる（10%を超える）副作用は、錯感覚、上気道感染、腹痛、悪心、下痢、頭痛、肝酵素増加、背部痛、高血圧、筋痙縮である。（6）
「副作用疑い」を報告する場合には、Catalyst Pharmaceuticals（1-844-347-3277［1-844-FIRDAPSE］）又はFDA（1-800-FDA-1088又はwww.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

---------- 薬物相互作用 ----------

- 痙攣発作の閾値を下げる薬剤：併用すると痙攣発作のリスクが高くなる可能性がある。（7.1）
- コリン作用を有する薬剤（例：直接的又は間接的なコリンエステラーゼ阻害薬）：併用によりコリン作用が増強し、副作用のリスクが高まる可能性がある。（7.2）

----------特定の患者集団での使用 ----------

妊婦：動物データに基づくと、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。（8.1）

患者指導情報及び「患者向け医薬品ガイド」については17項を参照のこと

改訂日：2024年5月

添付文書全文：目次

1 効能又は効果
2 用法及び用量
- 2.1 用量情報
- 2.2 腎機能障害を有する患者
- 2.3 肝機能障害を有する患者
- 2.4 既知の*N*-アセチル化転移酵素2（NAT2）低代謝能の患者
- 2.5 服薬時の指示

3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
- 5.1 痙攣発作
- 5.2 過敏症

6 副作用
- 6.1 治験の経験

7 薬物相互作用
- 7.1 痙攣発作の閾値を下げる薬剤
- 7.2 コリン作動性効果を有する薬剤

8 特定の患者集団での使用
- 8.1 妊婦
- 8.2 授乳婦
- 8.4 小児
- 8.5 高齢者
- 8.6 腎機能障害患者
- 8.7 肝機能障害患者
- 8.8 NAT2低代謝能の患者

10 過量投与
11 性状
12 臨床薬理試験
- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学
- 12.3 薬物動態
- 12.5 ファーマコゲノミクス

13 非臨床毒性
- 13.1 がん原性、変異原性、生殖能への影響

14 臨床試験
16 供給/保管及び取扱い
- 16.1 供給方法
- 16.2 保管及び取扱い

17 患者カウンセリング情報

*添付文書で省略されている項又は従属項は記載していない。

添付文書全文

1. 効能又は効果

FIRDAPSE®は、成人及び 6 歳以上の小児患者におけるランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）の治療を適応とする。

2. 用法及び用量

2.1 用量

成人及び 6 歳以上の小児患者に対する FIRDAPSE の推奨用量を表 1 に示す。小児患者に推奨される用量は体重に依存する。臨床効果及び忍容性に基づき、1 日用量を 3～4 日ごとに増量する。漸増量は表 1 に示すものを超えてはならない。

表 1　成人及び 6 歳以上の小児患者における LEMS 治療のために推奨される経口投与量

年齢と体重	初回投与量*	漸増法	最大単回投与量	最大 1 日維持用量
• 成人（体重不問） • 体重 45 kg 以上の小児	1 日 15 mg～30 mg を 3～5 回に分割して服用する	1 日投与量を 3～4 日ごとに 5 mg ずつ増量する	20 mg	100 mg 分割投与する
• 体重 45 kg 未満の小児	1 日 5 mg～15 mg を 3～5 回に分割して投与する	1 日投与量を 3～4 日ごとに 2.5 mg ずつ増量する	10 mg	50 mg 分割投与する

*用法及び用量（2.5）を参照

飲み忘れ

服用しなかった場合は、1 度に 2 回分の服用や追加の服用は避けること。

2.2 腎機能障害を有する患者

腎機能障害患者［クレアチニンクリアランス（CLcr）15～90 mL/分］に対する FIRDAPSE の推奨開始用量は、最小推奨用量（45 kg 以上の小児患者及び成人患者では 15 mg/日、45 kg 未満の小児患者では 5 mg/日）である。末期腎不全患者に対する FIRDAPSE の推奨用量は設定できない*［用法及び用量（2.1）、特定の患者集団での使用（8.6）及び臨床薬理試験（12.3）を参照］*。

2.3 肝機能障害を有する患者

肝機能障害の程度を問わず、FIRDAPSE の推奨開始用量は、最小推奨用量（45 kg 以上の小児患者及び成人患者では 15 mg/日、体重 45 kg 未満の小児患者では 5 mg/日）である*［用法及び用量（2.1）、特定の患者集団での使用（8.7）及び臨床薬理試験（12.3）を参照］*。

2.4 既知の *N*-アセチル化転移酵素 2（NAT2）低代謝能の患者

既知の *N*-アセチル化転移酵素 2（NAT2）低代謝能の患者に対する FIRDAPSE の推奨開始用量は、最小推奨用量（45 kg 以上の小児患者及び成人患者では 1 日 15 mg、45 kg 未満の小児患者では 1 日 5 mg）である*［用法及び用量（2.1）、特定の患者集団での使用（8.8）及び臨床薬理試験（12.5）を参照］*。

2.5 服薬時の指示

FIRDAPSE は食事に関係なく摂取できる。

1 mg/mL 懸濁液の調製（1 mg/mL 懸濁液の調製方法に関する詳細な指示は使用説明書を参照）

5 mg 未満での増量が必要な場合、錠剤の嚥下が困難な場合、または経管栄養が必要な場合には、1 mg/mL の懸濁液を調製することができる（例：50～100 mL の容器に必要数の錠剤を入れ、1 錠につき 10 mL の滅菌水を加えて 5 分間待ち、30 秒間よく振盪する）。

懸濁液の調整前に錠剤を粉砕する必要はない。懸濁液の調製後、経口用注射器を用いて適量を採取し、経口又は栄養チューブで投与することができる。

1 mg/mL 懸濁液の保存

懸濁液を冷蔵保存し、投与前によく攪拌する。懸濁液は冷蔵［2～8°C（36～46°F）］で最長 24 時間保存できる。24 時間後に未使用の懸濁液を廃棄する。

3. 剤形及び含量

FIRDAPSE 錠はアミファンプリジンを 10 mg 含有し、白色～微黄白色、円形で、分割可能である。各錠剤は割線のない側には「CATALYST」と刻印されており、割線のある側には上部に「211」、下部に「10」と刻印されている。

4. 禁忌

FIRDAPSE は以下の患者には禁忌である：

- 痙攣発作の既往がある患者*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*
- アミファンプリジンリン酸塩又はその他のアミノピリジンに対する過敏症を示す患者*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*

5. 警告及び使用上の注意

5.1 痙攣発作

FIRDAPSE は痙攣発作を引き起こすことがある。痙攣発作の既往がない患者では、FIRDAPSE に推奨用量を投与開始からさまざまな時期に、約 2%の割合で痙攣発作が認められている。患者の多くは薬物療法を受けているか、痙攣閾値を低下させる可能性のある疾患を併発していた*［薬剤相互作用（7.1）参照］*。痙攣発作は用量依存的に発現する可能性がある。治療中に痙攣発作が発現した患者では、FIRDAPSE 投与の中止又は減量を考慮する。FIRDAPSE は痙攣発作の既往がある患者には禁忌である。

5.2 過敏症

臨床試験において、FIRDAPSE 投与に関連した過敏症反応及びアナフィラキシーは報告されていない。アナフィラキシーは他のアミノピリジンを投与された患者で報告されているため、FIRDAPSE でも発現する可能性がある。アナフィラキシーが発現した場合は FIRDAPSE の投与を中止し、適切な治療を開始する。

6. 副作用

以下の重篤な副作用は、添付文書の別の箇所に記載されている：

- 痙攣発作*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*
- 過敏症*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*

6.1 治験の経験

成人

臨床試験はさまざまな条件下で実施されるため、ある医薬品の臨床試験で認められた副作用の発現率は、他の医薬品の臨床試験の発現率と直接比較することはできず、臨床現場における発現率を反映していない可能性がある。

LEMS 患者を対象とした対照及び非対照臨床試験（試験 1 及び 2）*［臨床試験（14）参照］*では、63 例が FIRDAPSE の投与を受けており、そのうち 40 例は 6 ヵ月以上投与され、39 例は 12 ヵ月以上投与された。拡大アクセスプログラムでは、LEMS 患者 139 例が FIRDAPSE による治療を受けた。内訳は、6 ヵ月を超える治療を受けた患者が 102 例、12 ヵ月を超える治療を受けた患者が 77 例、18 ヵ月を超える治療を受けた患者が 53 例であった。

試験 1 は、成人 LEMS 患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照、無作為化、治療中止試験であった。最初の非盲検導入期（最長 90 日間）の後、被験者を FIRDAPSE 治療の継続又はプラセボへの移行のいずれかに無作為に割り付け、14 日間の二重盲検期間とした。最終評価後、被験者は最長 2 年間 FIRDAPSE 投与を再開することができた（本治験の非盲検長期安全期）。

試験 1 の非盲検導入期では、53 例の患者が FIRDAPSE の投与を平均 81 日間受け、平均 1 日投与量は 50.5 mg/日であった。患者の平均年齢は 52.1 歳で、66%が女性であった。本試験の開始時に FIRDAPSE への曝露歴がなかった患者は 42 例であった。本治験の導入期に FIRDAPSE による治療を新たに開始した LEMS 被験者 42 例に発現した 5%以上の副作用を表 2 に示す。

表 2　試験 1 で新たに FIRDAPSE が投与された LEMS 患者の 5%以上に発現した副作用

副作用	FIRDAPSE N=42 %
錯感覚*	62
上気道感染症	33
腹痛	14
悪心	14
下痢	14
頭痛	14
肝酵素増加**	14
背部痛	14
高血圧	12
筋痙縮	12
浮動性めまい	10
無力症	10

筋力低下	10
四肢痛	10
白内障	10
便秘	7
気管支炎	7
転倒	7
リンパ節症	7

*錯感覚、口の錯感覚、口の感覚鈍麻を含む
**アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、乳酸脱水素酵素 （LDH）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）の増加を含む

その他の有害事象

二重盲検期及び2年間の非盲検長期投与安全期を含む試験1（n=53）で投与を受けた全集団において、被験者の5%以上に発現したその他の有害事象は、呼吸困難、尿路感染、胃食道逆流、不眠、末梢性浮腫、発熱、ウイルス感染、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、うつ病、紅斑、高コレステロール血症、インフルエンザであった。これらの患者へのFIRDAPSEの平均1日投与量は66 mgであった。

小児科

FIRDAPSE の安全性は、拡大アクセスプログラムで小児患者を対象に評価され、21 例の小児患者が少なくとも 1 年間 FIRDAPSE の投与を受けた。小児患者で報告された副作用は成人患者と類似していたが、60 mg/日以上の用量で 2 例の小児患者で臨床的に重要な体重減少が認められた点が異なっていた。

7. 薬物相互作用

7.1 痙攣発作の閾値を下げる薬剤

FIRDAPSE と痙攣発作の閾値を下げる薬剤の併用は、痙攣発作のリスクを高める可能性がある*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。FIRDAPSE を痙攣発作の閾値を下げる薬剤と併用投与するかどうかの決定は、関連するリスクの程度を考慮して慎重に検討すべきである。

7.2 コリン作動性効果を有する薬剤

FIRDAPSE とコリン作動性効果を有する薬剤（例：直接的又は間接的なコリンエステラーゼ阻害薬）の併用は、FIRDAPSE 及びそれらの薬剤のコリン作動性効果を増強し、副作用のリスクを高める可能性がある。

8. 特定の背景を有する患者での使用

8.1 妊婦

妊娠への曝露に関するレジストリ

妊娠中に FIRDAPSE に曝露された女性の妊娠転帰をモニタリングする妊娠曝露レジストリがある。医師は妊娠した患者を登録することが推奨される。又は、妊娠した女性は、855-212-5856（フリーダイヤル）に電話する、877-867-1874（フリーダイヤル）に FAX を送付する、firdapsepregnancyregistry@ubc.com の妊娠調整センターに連絡する、若しくは治験のウェブサイト www.firdapsepregnancystudy.com で、自身をレジストリに登録することができる。

リスクの要約

妊娠女性における FIRDAPSE の使用に関連した発育リスクに関するデータはない。動物試験では、妊娠中及び授乳中にラットにアミファンプリジンリン酸塩を投与したとき、母動物の血漿中薬物濃度が治療量よりも低い用量で生殖毒性（死産及び出生児死亡の増加、出生児体重の減少、及び発達の遅延）が認められた（動物試験データ参照）。米国の一般集団において、臨床的に認められた妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。適応となる集団における重大な先天性欠損及び自然流産の背景リスクは不明である。

データ

動物データ

雌ラットにアミファンプリジンリン酸塩（0、7.5、22.5 又は 75 mg/kg/日）を交配前及び交配期間中に経口投与し、器官形成期を通して投与したとき、胚・胎児発生に有害な影響は認められなかった。検討した最高用量におけるアミファンプリジンの血漿中曝露量（AUC）は、ヒトの最高推奨用量（MRHD）であるアミファンプリジン 80 mg/日の約 7 倍であった。妊娠ウサギにアミファンプリジンリン酸塩（0、9、30 及び 57 mg/kg/日）を器官形成期間中に経口投与したとき、胚・胎児発生に有害な影響は認められなかった。検討した最高用量は体表面積（mg/m^2）ベースで MRHD（アミファンプリジン 80 mg/日）の約 7 倍である。

雌ラットにアミファンプリジンリン酸塩（0、7.5、22.5 又は 75 mg/kg/日）を妊娠及び授乳期間中に経口投与したとき、中用量及び高用量で死産及び出生児死亡の増加、出生児体重の減少、出生児の性成熟の遅延が認められた。発生への有害な影響に対する無影響量（アミファンプリジンリン酸塩 7.5 mg/kg/日）は、血漿中アミファンプリジン曝露量（AUC）が MRHD におけるヒトよりも低いことと関連している。

8.2 授乳婦

リスクの要約

ヒトの乳汁中の FIRDAPSE の存在、母乳栄養児への影響、乳汁産生への影響についてのデータはない。母乳育児の発達と健康へのベネフィットは、FIRDAPSE に対する母親の臨床上の必要性や、母乳で育てられている乳児に対する FIRDAPSE や基礎的な母体の状態による潜在的な有害作用とともに考慮すべきである。

授乳中のラットでは、アミファンプリジンは乳汁中に排泄され、母体血漿中と同程度の濃度に達した。

8.4 小児

LEMS 治療における FIRDAPSE の安全性及び有効性は 6 歳以上の小児患者で確立されている。この適応に対する FIRDAPSE の使用は、LEMS を有する成人における FIRDAPSE の適切かつ十分に管理された試験から得られたエビデンス、成人患者における薬物動態データ、小児患者における投与レジメンを特定するための薬物動態モデリング及びシミュレーション、並びに 6 歳以上の小児患者における安全性データによって裏付けられている *［副作用（6.1）、臨床薬理試験（12.3）及び臨床試験（14）を参照］*。

6 歳未満の小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者

FIRDAPSE の臨床試験では、65 歳以上の患者（試験 1 及び試験 2 の 63 例中 19 例）を対象として、それらの患者の反応が若年患者と異なるかどうかを検討するのに十分な数の患者を組み入れていない。他に報告されている臨床経験では、高齢患者と若年患者の反応の差は特定されていない。一般的に高齢患者では肝臓、腎臓又は心臓の機能低下の頻度が高いこと、並びに合併症又はその他の薬物療法の頻度が高いことから用量選択は慎重に行うべきであり、通常は用量範囲の下限から開始する。*［用法及び用量（2.2、2.3）及び薬剤相互作用（7.2、7.3）を参照］*。

8.6 腎機能障害患者

腎クリアランスはアミファンプリジン及び不活性代謝物である 3-N-アセチル-アミファンプリジンの消失経路であり、アミファンプリジンの曝露量は腎機能障害を有する被験者でより高い *［臨床薬理試験（12.3）参照］*。したがって、腎機能障害を有する患者では、FIRDAPSE の投与は推奨最小用量から開始し、副作用の発現に関して患者を注意深くモニタリングすること *［用法・用量（2.2）参照］*。必要に応じて、臨床効果及び忍容性に基づき、腎機能障害患者に対する FIRDAPSE の用量調節又は中止を考慮する。アミファンプリジンの安全性、有効性及び薬物動態は、末期腎不全患者（CLcr が 15 mL/分未満又は透析を必要とする患者）では検討されていない。末期腎不全患者に対する FIRDAPSE の推奨用量は設定できない。

8.7 肝機能障害患者

FIRDAPSE の影響は、肝機能障害を有する患者では検討されていない。FIRDAPSE は *N*-アセチル化転移酵素 2（NAT2）により広範に代謝され、肝機能障害により曝露量が増加する可能性がある。そのため、程度を問わず肝機能障害を有する患者には、推奨される最小用量で FIRDAPSE 投与を開始し、副作用をモニタリングする *［用法及び用量（2.3）参照］*。必要に応じて、臨床効果及び忍容性に基づき、肝機能障害を有する患者に対する FIRDAPSE の用量調節又は中止を考慮する。

8.8 NAT2 低代謝能の患者

FIRDAPSE の曝露量は、*N*-アセチル化転移酵素 2（NAT2）低代謝能の患者で増加する *［臨床薬理試験（12.5）参照］*。そのため、NAT2 の代謝能が低いことが知られている患者では、推奨される最小用量で FIRDAPSE 投与を開始し、副作用をモニタリングする *［用法及び用量（2.4）参照］*。必要に応じて、NAT2 の代謝能が低いことが知られている患者に対する FIRDAPSE の用量を、臨床効果及び忍容性に基づいて調節する。

10. 過量投与

臨床試験では FIRDAPSE の過量投与は報告されていない。

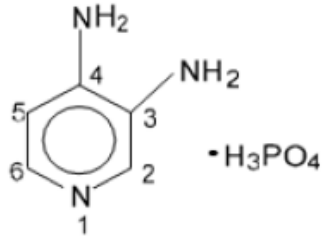
症例報告では、65 歳の LEMS 患者がアミファンプリジンの 1 日総用量 360 mg/日（最大推奨用量の 4 倍を超える 1 日総投与量）の投与を誤って受け、全身脱力、錯感覚、悪心、嘔吐、動悸のために入院した。痙攣及び発作性上室性頻拍を発現し、入院 4 日後に心停止を発

現した。アミファンプリジンの中止により蘇生し、最終的には回復した。

FIRDAPSE の過量投与が疑われる患者には、FIRDAPSE の副作用又は作用の徴候若しくは症状がないかモニタリングし、適切な対症療法を直ちに開始する。

11. 性状

FIRDAPSE の有効成分はアミファンプリジンリン酸塩であり、電位依存性カリウムチャネル遮断薬である。アミファンプリジンリン酸塩は、化学的には分子量 207.1 の 3,4-ジアミノピリジンリン酸塩と表記され、分子式は $C_5H_7N_3 \cdot H_3PO_4$ である。構造式は以下のとおりである：



アミファンプリジンリン酸塩は白色の結晶性の粉末で、水に溶けにくく、溶剤であるエタノール、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の 1%水溶液の pH は環境条件下で 4.4 である。

FIRDAPSE 1 錠中にアミファンプリジン 10 mg（アミファンプリジンリン酸塩 18.98 mg に相当）を含有する。錠剤には、不活性成分として、ステアリン酸カルシウム、コロイド状二酸化ケイ素及び微結晶セルロースが含まれる。

FIRDAPSE 錠は経口投与のみを目的としている。

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

アミファンプリジンが LEMS 患者に治療効果を発揮する機序は完全には解明されていない。アミファンプリジンは広域スペクトルカリウムチャネル遮断薬である。

12.2 薬力学

アセチル化が遅い健康被験者 52 例を対象に、QTc 間隔延長に対する FIRDAPSE の効果を二重盲検、無作為化、プラセボ及び陽性対照試験で検討した。アミファンプリジンの予想された最大治療曝露量の 2 倍の曝露量では、FIRDAPSE は臨床的に意味のある QTc を延長させなかった。

12.3 薬物動態

アミファンプリジンの薬物動態は健康被験者と LEMS 患者で類似していた。単回投与及び反復投与後の AUC、C_{max} 及び C_{min} は個体間で大きく変動した。FIRDAPSE の曝露量は、20～80 mg の単回経口投与の範囲で用量に比例して増加した。

吸収

アミファンプリジンの最高血漿中濃度は投与 20 分～1 時間後に達する。食事はアミファンプリジンの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさない。

消失

アミファンプリジンは主に 3-N-アセチル-アミファンプリジンへの代謝を介して排泄され、腎臓からの排泄は比較的少ない。健康被験者における終末相半減期の範囲は 1.8～2.5 時間であった。

代謝

アミファンプリジンは *N*-アセチル化転移酵素 2（NAT2）により広範に代謝され、不活性代謝物と考えられる 3-N-アセチル-アミファンプリジンになる。

排泄

健康被験者に FIRDAPSE を投与したとき、24 時間までに投与量の 93～100%がアミファンプリジン又は 3-N-アセチル-アミファンプリジンとして尿中に排泄された。

特定の集団

小児患者（6 歳以上）

母集団薬物動態解析の結果、体重はアミファンプリジンのクリアランスと有意に相関し、クリアランスは体重の増加に伴って増加した。6 歳以上の小児患者におけるアミファンプリジン曝露量を達成するためには体重に基づく投与レジメンが必要であり、これは成人の推奨用量の FIRDAPSE で観察される曝露量と類似している*［用法及び用量（2.1）及び臨床試験（14）を参照］*。

腎機能障害を有する患者

FIRDAPSE 10 mg を単回投与した健康な腎機能障害被験者 24 例を対象とした試験から、薬物動態データが得られている。アミファンプリジンの曝露量（AUC として測定）は、中等度（CLcr：30～59 mL/分）又は重度（CLcr：15～29 mL/分）の腎機能障害を有する被験者では、腎機能が正常な被験者（CLcr：90 mL/分以上）と比較して 2～3 倍高かった。腎機能が正常な被験者と比較して、軽度腎機能障害（CLcr：60～89 mL/分）を有する被験者では曝露量が 36%増加した。そのため、FIRDAPSE は腎機能障害患者に対して推奨される最小用量から投与を開始し、副作用の発現に関して注意深くモニタリングする必要がある*［用法及び用量（2.2）及び特定の患者集団での使用（8.6）を参照］*。C_{max} は腎機能障害の影響をわずかに受けた。

12.5 ファーマコゲノミクス

N-アセチル化転移酵素 2（NAT2）の遺伝的変異は、FIRDAPSE の代謝速度と程度に影響を及ぼす。代謝能が低い者、又は「アセチル化が遅い者」（すなわち、2 つの機能低下対立遺伝子の保有者）は、代謝が正常な者、又は「アセチル化が速い者」（すなわち、2 つの正常な機能対立遺伝子の保有者）と比べて、C_{max} が 3.5～4.5 倍、AUC が 5.6～9 倍高い。したがって、FIRDAPSE は NAT2 の代謝能が低いことが知られている患者では、推奨される最小用量から開始すべきであり、そのような患者では副作用を注意深くモニタリングすべきである*［用法及び用量（2.4）及び特定の患者集団での使用（8.8）を参照］*。

一般集団における NAT2 の代謝能が低い表現型の割合は、白人及びアフリカ系アメリカ人集団で 40～60%、アジア系民族集団（日本人、中国人、韓国人）で 10～30%である。

13. 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、生殖能への影響

がん原性

104 週間のがん原性試験では、アミファンプリジンリン酸塩（0、15、48 又は 105 mg/kg/日）の経口投与により、検討した中用量及び高用量で子宮腫瘍（子宮体癌、及び子宮内膜腺腫/子宮体癌/扁平上皮癌の複合）が増加した。腫瘍の増加を伴わない低用量は、体表面積（mg/m^2）ベースにおいてヒトの最高推奨用量（アミファンプリジン 80 mg/日）と同程度である。

変異原性

アミファンプリジンリン酸塩は、*in vitro* 細菌復帰突然変異試験及び *in vivo* ラット小核試験で陰性であった。アミファンプリジンリン酸塩は、*in vitro* マウスリンフォーマ *tk* 試験において、代謝活性化系の非存在下で染色体異常誘発性陽性であった。

生殖能への影響

雌雄ラットにアミファンプリジンリン酸塩（0、7.5、22.5 又は 75 mg/kg/日）を交配前及び交配期間中に経口投与し、雌ラットでは器官形成期を通して経口投与したとき、受胎能に有害な影響は認められなかった。検討した最高用量におけるアミファンプリジンの血漿中曝露量（AUC）は、ヒトの最高推奨用量（MRHD）である 80 mg/日の約 7 倍であった。

14. 臨床試験

2 つの無作為化二重盲検プラセボ対照中止試験において、LEMS の治療に対する FIRDAPSE の効果が実証された。LEMS を有する成人（21～88 歳）64 例を登録した（試験 1 及び試験 2）。これらの試験には、神経生理学的試験又は抗 P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル抗体陽性のいずれかに基づいて LEMS と確定診断された患者を登録した。被験者は、両試験の無作為化中止相に移行する前に、アミファンプリジンリン酸塩を十分かつ安定した用量（30～80 mg/日）で投与されていることが必要であった。

両試験における有効性の 2 つの主要評価項目は、ベースラインから中止期間終了時までの定量的重症筋無力症（QMG）スコア及び主観的全般印象度（SGI）スコアの変化であった。

QMG は、筋力低下を評価する医師評価の 13 項目のカテゴリカルスケールである。各項目を 4 ポイントスケールで評価し、スコア 0 は正常、スコア 3 は重度であり（合計スコア 0～39）、スコアが高いほど障害が大きいことを示す。

SGI は 7 段階の尺度であり、被験者は治験治療が身体的健康に及ぼす影響について全般的印象を評価した。SGI スコアが低いほど治験薬投与によるベネフィットが低いと考えられる。

主要な副次的有効性評価項目は、臨床全般印象度－改善度（CGI-I）スコアとした。CGI-I スコアは 7 ポイントの尺度であり、治療医が臨床症状の変化に関する全般的印象を評価するものである。CGI-I スコアが高いほど、臨床症状の悪化が認められたことを示す。

試験 1（NCT01377922）

最初の非盲検導入期間の終了後、38 例を二重盲検下で FIRDAPSE（n=16）の投与を継続する群とプラセボ（n=22）に漸減する群に無作為に割り付け、7 日間投与した。漸減期間の後、被験者は盲検化され FIRDAPSE 又はプラセボをさらに 7 日間投与した。二重盲検期間の 14 日目に有効性を評価した。患者は、一定用量の末梢性コリンエステラーゼ阻害薬又は経口免疫抑制薬の使用を許可された。FIRDAPSE に無作為に割り付けられた患者の 26%がコリンエステラーゼ阻害薬の投与を受けていたのに対しプラセボ群では 36%であり、また、FIRDAPSE に無作為に割り付けられた患者の 28%が経口免疫抑制薬の投与を受けていたのに対しプラセボ群では 34%であった。

患者の年齢中央値は 54 歳（範囲：21～88 歳）、61%が女性、90%が白人であった。患者の 84%が自己免疫性 LEMS と診断され、患者の 16%が腫瘍随伴性 LEMS と診断された。

二重盲検期間（ベースラインから 14 日目まで）では、QMG スコアは両投与群で悪化する傾向が認められたが、プラセボ群では FIRDAPSE 群よりも有意に悪化した（p=0.045）。同様に、SGI スコアは二重盲検期間中に両投与群で悪化する傾向が認められたが、表 3 に要約したとおり、プラセボ群では FIRDAPSE 群よりも有意に悪化した（p=0.003）。これらの結果から、試験 1 でプラセボに無作為に割り付けられた患者は、二重盲検期間に FIRDAPSE を継続した患者と比較して、筋力低下及び治験治療が身体的健康に及ぼす影響についての全般的な印象が有意に悪化したことが示された。

表 3　試験 1 における QMG スコア及び SGI スコアの
ベースラインから 14 日目までの変化

評価	**FIRDAPSE（n=16）**	**プラセボ（n=21）**
主要評価項目		
QMG スコア [a]		
ベースライン（平均値）	6.4	5.6
ベースラインからの変化量（最小二乗平均）	0.4	2.2
FIRDAPSE-プラセボ群間差（最小二乗平均値［95%CI］）	-1.7（-3.4, -0.0）	
p 値 [c]	0.045	
SGI スコア [b]		
ベースライン（平均値）	5.6	5.9
ベースラインからの変化量（最小二乗平均）	-0.8	-2.6
FIRDAPSE-プラセボ群間差（最小二乗平均値［95%CI］）	1.8（0.7, 3.0）	
p 値 [c]	0.003	

a. QMG スコアの範囲は 0（障害なし）～39（最悪の障害）
b. SGI スコアの範囲は 0（最小のベネフィット）～7（最大のベネフィット）
c. 反復測定による混合効果モデルからの Day14 における対対照

CGI-I スコアは、プラセボに無作為に割り付けられた患者のほうが、FIRDAPSE で治療を継続した患者よりも有意に高く、FIRDAPSE とプラセボの平均値の差は-1.1 であった（p=0.02）。これは、臨床医が、二重盲検期間に FIRDAPSE で治療を継続した患者と比較して、プラセボに無作為に割り付けられ FIRDAPSE 治療を中止した患者において臨床症状の悪化がより大きいと認識していることを示す。

試験 2（NCT02970162）

FIRDAPSE による安定した治療を受けている患者を、FIRDAPSE（n=13）の投与を継続する群とプラセボ（n=13）に 4 日間変更する群に二重盲検下で 1：1 の割合で無作為に割り付けた。4 日間の二重盲検中止期間の終了時に有効性を評価した。患者は、安定用量の末梢性コリンエステラーゼ阻害薬又はコルチコステロイドの使用を許可された。コリンエステラーゼ阻害薬の投与を受けていた患者の割合は、FIRDAPSE 群では 61%であったのに対し、プラセボ群では 54%であった。コルチコステロイドの使用は FIRDAPSE とプラセボで同程度であった（8%）。免疫調節療法（例：アザチオプリン、ミコフェノール酸、シクロスポリン）、リツキシマブ、免疫グロブリン G の静脈内投与、及び血漿交換を最近受けた患者は試験から除外された。患者の年齢中央値は 55.5 歳（31～75 歳）、62%が女性、88%が白人であった。

表 4 に要約したとおり、ベースラインから 4 日目までに、プラセボ群では QMG スコアの悪化が FIRDAPSE 群よりも有意に大きく（p=0.0004）、プラセボ群では SGI スコアの悪化が FIRDAPSE 群よりも有意に大きかった（p=0.0003）。これらの結果から、試験 2 でプラセボに無作為に割り付けられた患者は、二重盲検期間に FIRDAPSE を継続した患者と比較して、筋力低下及び治療が身体的健康に及ぼす影響についての全般的印象が有意に悪化したことが示された。

表 4　試験 2 の QMG スコア及び SGI スコアのベースラインから 4 日目までの変化

評価	**FIRDAPSE（n=13）**	**プラセボ（n=13）**
QMG スコア [a]		
ベースライン（平均値）	7.8	8.5
ベースラインからの変化量（最小二乗平均）[c]	0.00	6.54
FIRDAPSE-プラセボ群間差（最小二乗平均値［95%CI］）	-6.54（-9.78, -3.29）	
p 値 [d]	0.0004	
SGI スコア [b]		
ベースライン（平均値）	6.1	5.8
ベースラインからの変化量（最小二乗平均）	-0.64	-3.59
FIRDAPSE-プラセボ群間差（最小二乗平均値［95%CI］）	2.95（1.53、4.38）	
p 値 [d]	0.0003	

a. QMG スコアの範囲は 0（障害なし）～39（最悪の障害）
b. SGI スコアの範囲は 0（最小のベネフィット）～7（最大のベネフィット）

c. QMG 総スコアのベースラインからの変化量は、投与群及びベースラインでの QMG を固定効果としてモデル化した。
d. 投与群間差についての Wilcoxon の順位和検定に基づく

臨床全般印象度－改善度（CGI-I）スコアは、プラセボ群では FIRDAPSE 投与を継続した群よりも有意に高く、FIRDAPSE 群とプラセボ群との差の平均は-2.7 であった（p=0.002）。これは、臨床医が、二重盲検期間に FIRDAPSE を継続した群と比較して、プラセボ群に無作為に割り付けられ FIRDAPSE 治療を中止した群で臨床症状の悪化がより大きいと認識していたことを示す。

16. 供給/保管及び取扱い方法

16.1 供給方法

FIRDAPSE 10 mg 錠は、白色～微黄白色、円形で、割錠可能である。各錠剤は割線のない側に「CATALYST」、割線のある側の上部に「211」、下部に「10」と刻印されている。錠剤は割線で半分に分割することができる。FIRDAPSE は以下のとおり供給される：

チャイルドレジスタントブリスターパック

- 10 錠入りブリスターパック　NDC69616-211-04
- 12 ブリスターパック入りカートン（120 錠）　NDC69616-211-06

ボトル

- 60 錠　NDC69616-211-08
- 240 錠　NDC69616-211-03

16.2 保管及び取扱い方法

FIRDAPSE 錠は 20～25°C（68～77°F）で保管し、15～30°C（59～86°F）への逸脱は許容する *［USP の室温管理を参照］*。FIRDAPSE 調製懸濁液の保存方法については、用法及び用量（2.5）を参照のこと。

17. 患者カウンセリング情報

患者及び/又は介護者に、FDA が承認した患者向け添付文書（薬剤ガイド及び使用説明書）読むように助言すること。

痙攣発作のリスク

FIRDAPSE が痙攣発作を引き起こす可能性があることを患者に伝え、痙攣発作を発現した場合は医療関係者に伝えること *［警告及び使用上の注意（5.1 項）参照］*。

過敏症

患者に対し、過敏症の徴候又は症状がある場合は医療従事者に連絡し、アナフィラキシーの症状が発現した場合は緊急援助を求めるよう指示すること *［警告及び使用上の注意(5.2 項)参照］*。

FIRDAPSE 投与

FIRDAPSE を処方どおりに服用するよう患者に指示する。患者は、治療用量を安全に達成するために、医療従事者から提供された用量漸増スケジュールに慎重に従うべきである *［用法*

及び用量（2）を参照]。必要であれば、錠剤を割線で半分に分けてもよいことを患者に伝える。服用しなかった分を補うために 2 回分を服用しないよう患者に指示する。
5 mg 未満の用量で投与する必要がある場合、錠剤を飲み込むことが困難な場合、又は栄養チューブが必要な場合は、患者及び/又は介護者に 1 mg/mL 懸濁液の調製方法に関する使用説明書を参照させる*［用法及び用量（2.5）参照]*。患者が 1 mg/mL の FIRDAPSE 懸濁液による治療を必要とする場合は、懸濁液の調製に必要な資材を現地の薬局で入手できることを患者及び/又は介護者に助言する。

薬剤相互作用
患者に対し、市販薬を含む新たな薬剤を開始する前に、医療従事者に通知するよう指示すること*［薬物相互作用（7）参照]*。

妊婦
FIRDAPSE 服薬中に妊娠している、又は妊娠する予定がある患者には、医療関係者に連絡するよう指示すること。妊娠中に FIRDAPSE に曝露された女性の妊娠転帰をモニタリングする妊娠登録があることを患者に助言し、FIRDAPSE 服薬中に妊娠した場合は登録するよう奨励する*［特定の患者集団での使用（8.1）を参照]*。

保管
FIRDAPSE は 68～77ºF（20～25ºC）で保存するよう患者に助言する。

1 mg/mL の FIRDAPSE 懸濁液を調整した患者及び/又は介護者に、1 日 1 回調製し、次の投与まで冷蔵保存するよう指示する。この懸濁液は冷蔵下で最長 24 時間保存できる。患者及び/又は介護者に対し、24 時間後に懸濁液の未使用部分を廃棄するよう指示する。

販売元：Catalyst Pharmaceuticals, Inc., Coral Gables、FL33134
FIRDAPSE は、Catalyst Pharmaceuticals, Inc.の登録商標である。
Catalyst 及び Catalyst logo は、Catalyst Pharmaceuticals, Inc.の登録商標である。

© 2022 Catalyst Pharmaceuticals, Inc. – All rights reserved.

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

FIRDAPSE 10 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains amifampridine phosphate equivalent to 10 mg of amifampridine.
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet.
White, round tablet, flat-faced on one side and scored on the other side.
The tablets can be divided into equal halves.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Symptomatic treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) in adults.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated under supervision of a physician experienced in the treatment of the disease.

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.

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.

If treatment is discontinued, patients may experience some of the symptoms of LEMS.

Renal or hepatic impairment
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).

Paediatric population

The safety and efficacy of FIRDAPSE in children aged 0 to 17 years has not been established. No data are available.

Method of administration

For oral use only.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, or to any of the excipients listed in section 6.1
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)
Concomitant use with medicinal products with a known potential to cause QTc prolongation
In patients with congenital QT syndromes (see section 4.4)

4.4 Special warnings and precautions for use

Renal and hepatic impairment

The pharmacokinetics of amifampridine has been assessed in a single dose Phase I study in patients with renal impairment (see section 5.2).

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).

Seizures

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.

Carcinogenicity risk

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 *in vitro* and *in vivo* tests. The correlation between the use of amifampridine and the development of tumours in humans is unknown at this time.

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.

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.

Cardiac effects

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.

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 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 anti-depressants (tricyclic antidepressants, selective serotonin uptake inhibitors), neuroleptics (phenothiazines and butyrophenones), mefloquine, bupropion and tramadol (see sections 4.4 and 5.1).

Combinations to be taken into consideration

Medicinal products with atropinic effects
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 anti-depressants, most H1 atropinic anti-histamines, anticholinergic, anti-Parkinson medicinal products, atropinic antispasmodics, disopyramide, phenothiazine neuroleptics and clozapine.

Medicinal products with cholinergic effects
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.

Non depolarising muscle relaxant acting medicinal products
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.

Depolarising muscle relaxant acting medicinal products
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.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

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).

Breast-feeding

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.

Fertility

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).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Due to adverse reactions such as drowsiness, dizziness, seizures and blurred vision, amifampridine may have minor or moderate influence on the ability to drive or use machines (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions are paraesthesias (such as peripheral and peribucal paraesthesias) and gastro-intestinal disorders (such as epigastralgia, diarrhoea, nausea and abdominal pain). The intensity and incidence of most adverse reactions is dose-dependent.

Table 1 below lists the adverse reactions reported with amifampridine.

Tabulated list of adverse reactions

Frequencies are defined as: Very common (≥ 1/10), Common (≥ 1/100 to < 1/10), Uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100), Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), Very rare (< 1/10,000) and Unknown (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Frequencies were estimated based on a clinical study to evaluate the effects of amifampridine on cardiac repolarization at a single dose of 30 mg or 60 mg in healthy volunteers.

Table 1: Adverse Reactions Reported with FIRDAPSE

MedDRA System organ class	**MedDRA Preferred term**	**Frequency**
Psychiatric disorders	Sleep disorders, anxiety	Unknown
Nervous system disorders	Convulsions, chorea, myoclonia drowsiness, weakness, fatigue, headache	Unknown
	Dizziness[1], hypoaesthesia[1], paraesthesia[1]	Very common
Eye disorders	Blurred vision	Unknown
Cardiac disorders	Cardiac rhythm disorders, palpitations	Unknown
Vascular disorders	Raynaud's syndrome	Unknown
	Cold extremities[1]	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Bronchial hypersecretion, asthma attack in asthmatic patients or patients with a history of asthma, cough	Unknown
Gastrointestinal disorders	Hypoaesthasia oral[1], paraesthesia oral[1], peripheral and peribucal paraesthesias, nausea[1]	Very common
	Abdominal pain	Common
	Diarrhoea, epigastralgia	Unknown
Hepatobiliary disorders	Elevated liver enzyme levels (transaminases)	Unknown
Skin and subcutaneous disorders	Hyperhidrosis[1], cold sweat[1]	Very common

[1] *Adverse reactions reported in a clinical study to evaluate the effects of amifampridine on cardiac repolarization at a single dose of 30 mg or 60 mg in healthy volunteers.*

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is little experience with overdose. The manifestations of acute overdose include vomiting and abdominal pain. Patient should discontinue the treatment in the event of overdose. No specific antidote is known. Supportive care should be given as clinically indicated, including close monitoring of vital signs.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: other nervous system drugs, ATC code: N07XX05.

Mechanism of action

Amifampridine blocks voltage-dependent potassium channels, thereby prolonging pre-synaptic cell membrane depolarisation. Prolonging the action potential enhances the transport of calcium into the nerve ending. The resulting increase in intra-cellular calcium concentrations facilitates exocytosis of acetylcholine-containing vesicles, which in turn enhances neuromuscular transmission.

It improves muscle strength and resting compound muscle action potential (CMAP) amplitudes with an overall weighted mean difference of 1.69 mV (95% CI 0.60 to 2.77).

Pharmacodynamic effects

The pharmacodynamic profile of amifampridine has been studied for a range of doses. A prospective, placebo-controlled, randomised study in 26 patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) reported clinical efficacy for amifampridine at the standard recommended maximum dose of 60 mg/day (Sanders *et al* 2000). Two further studies in a total of 57 patients with LEMS have reported data from higher doses of amifampridine. McEvoy *et al* 1989 reported data from a short-term study in 12 patients with LEMS, which demonstrated that administration of amifampridine at doses up to 100 mg/day for a period of 3 days was effective in treating the autonomic and motor symptoms of LEMS. Sanders *et al* 1998 presented data on efficacy and safety of amifampridine treatment at doses up to 100 mg/day in 45 patients with LEMS who were treated for an average of 31 months. Therefore, in exceptional circumstances higher doses up to a maximum of 80 mg/day may be of benefit when given with the appropriate safety monitoring. It is recommended that dose titration from 60 mg/day to 80 mg/day is performed in 5 mg increments every 7 days. Upward dose titration should be discontinued if any adverse reaction or ECG abnormality is observed.

The effect of a single dose of 30 mg or 60 mg of amifampridine phosphate was used to evaluate the pharmacokinetic-QTc relationship of amifampridine concentration on cardiac repolarization exposure in healthy volunteers. This evaluation was conducted in a Phase 1, double-blind, randomized, crossover study to define the ECG effects of amifampridine phosphate at these doses compared to placebo and moxifloxacin (a positive control) in healthy men and women who are slow acetylators (n=52). There was no effect of amifampridine phosphate on heart rate, atrioventricular conduction or cardiac depolarization as measured by the heart rate, PR and QRS interval durations. No subjects developed new clinically relevant ECG morphological changes following administration of amifampridine phosphate. No effect was observed of amifampridine phosphate on cardiac repolarization as assessed using the QTc interval.

Clinical efficacy and safety

A double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal Study to evaluate the efficacy and safety of amifampridine phosphate in Patients with LEMS was conduct in adult patients 18 years of age or older (n=26). The patients were maintained on a stable dose and frequency of amifampridine phosphate for at least 7 days prior to randomization. In this four-day study, patients were randomized (1:1) to amifampridine phosphate (at patient's optimal dose) or placebo on Day 0. Baseline assessments were obtained on day 0. The primary endpoints were change from baseline (CFB) in

Patient Global Impression (SGI) and Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) score at Day 4. A secondary efficacy endpoint was the change from baseline at Day 4 in CGI-I score, which was determined by treating physicians. Patients were allowed to use stable doses of peripherally acting cholinesterase inhibitors or corticosteroids. Patients with recent use of immunomodulatory therapies (e.g., azathioprine, mycophenolate, cyclosporine), rituximab, intravenous immunoglobulin G, and plasmapheresis were excluded from the study. Patients had a median age of 55.5 years (range: 31 to 75 years) and 62% were female and 38% were male.

Following the 4 day double-blind discontinuation period, patients treated with amifampridine phosphate maintained muscle strength compared to patients treated with placebo who showed worsening of muscle strength. Observed mean difference in QMG Total and SGI change from baseline score between treatments were -6.54 (95% CI: -9.78, -3.29; p=0.0004) and 2.95 (95% CI: 1.53, 4.38; p=0.0003) respectively, both statistically significant in favour of amifampridine phosphate. In addition, CGI-I scores at day 4 as determined by physicians showed significant improvement in patients remaining on amifampridine phosphate compared to placebo (p=0.0020).

Summary of Changes in Primary and Secondary Efficacy Endpoints from Baseline

Assessment	**Amifampridine (n=13)**	**Placebo (n=13)**
QMG Scores[a]		
LS Mean[d]	0.00	6.54
LS Mean Diff (95% CI)	-6.54 (-9.78, -3.29)	
p-value[d]	0.0004	
SGI Scores[b]		
LS Mean[d]	-0.64	-3.59
LS Mean Diff (95% CI)	2.95 (1.53, 4.38)	
p-value[d]	0.0003	
CGI-I Scores[c]		
Mean (SD)	3.8 (0.80)	5.5 (1.27)
p-value[e]	0.0020	

[a] Total QMG score range 0 – 39, 13 items, 0-3 points on each test. The more points = worse symptoms.
[b] SGI is a 7-point scale which rates the global impression of the effects of study treatment (1=terrible to 7=delighted).
c CGI-I is a 7-point scale based on changes in symptoms, behaviour, and functional abilities (1=very much improved to 7=very much worse).
d CFB for QMG total score was modelled as the response, with fixed effects terms for treatment and QMG at Baseline.
e p-value based on the Wilcoxon Rank Sum Test for treatment differences.

This medicinal product has been authorised under 'exceptional circumstances'.
This means that due to the rarity of the disease it has not been possible to obtain complete information on this medicinal product.

The European Medicines Agency (EMA) will review any new information which may become available every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Orally administered amifampridine is rapidly absorbed in humans, reaching peak plasma concentrations by 0.6 to 1.3 hours (mean values).

In humans, the rate and extent of absorption of amifampridine is influenced by food (see Table 2). There was a decrease in C_{max} and AUC, and an increase in the time to reach maximum plasma concentrations when amifampridine phosphate was administered with food as compared to without food. A 2-fold increase in the time to reach C_{max} (T_{max}) was observed in the presence of food. Similarly C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ were greater in the fasted state than in the fed state. Overall, food slowed and decreased the absorption of amifampridine with a lowering of exposure by C_{max} on average by ~44% and lowered exposure by AUC ~20%. based on geometric mean ratios (fed-to-fasted).

Apparent plasma terminal elimination half-life differences were 3-4 fold between subjects in the food effect study. Bioavailability is approximately 93-100% based on recoveries of unmetabolised amifampridine and a major 3-N-acetylated amifampridine metabolite in urine.

Table 2: PK Parameters for Amifampridine in Fed and Fasted Subjects Following Administration of a Single Oral Dose of Amifampridine Phosphate

Amifampridine 20 mg	**C_{max} (ng/ml) mean (S.D.), range**	**$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/ml) Mean (S.D.), range**	**T_{max} (hr) mean(S.D.), range**	**$t_{1/2}$ (hr) mean (S.D.), range**
Fasted (N=45)	59.1 (34.4), 16-137	117 (76.6), 22.1-271	0.637 (0.247), 0.25-1.5	2.5 (0.73), 1.23-4.31
Fed* (N=46)	40.6 (31.3), 2.81-132	109 (76.4), 9.66-292	1.31 (0.88), 0.5-4.0	2.28 (0.704), 0.822-3.78

* Eating a standardised high-fat meal

In a study of healthy volunteers, systemic exposure of amifampridine was notably influenced by the overall metabolic acetylation activity of NAT enzymes and NAT2 genotype. The NAT genes are highly polymorphic and result in phenotypes with variable acetylation activity rates ranging from slow to fast. In the healthy volunteer study, fast acetylators were defined by having a caffeine metabolite ratio >0.3 and slow acetylators with a caffeine metabolite ratio <0.2 . There was significantly higher exposure to amifampridine in slow acetylators compared to fast acetylators. Statistically significant differences in amifampridine PK parameters C_{max}, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ and apparent clearance was observed between fast and slow acetylators at all dose levels. In this study, slow acetylators experienced more adverse reactions than the fast acetylators. The safety profile in this study is consistent with adverse reactions observed with patients on amifampridine.

Table 3: Mean PK Parameters of Amifampridine in Healthy Subjects after Single Oral Doses (5-30mg) in Slow and Fast Acetylator Phenotypes

Amifampridine Dose (mg)	**5**		**10**		**20**		**30**	
Subjects (N)	6	6	6	6	6	6	6	6
Acetylator Phenotype	Fast	Slow	Fast	Slow	Fast	Slow	Fast	Slow
Mean Amifampridine PK Parameters								
AUC_{0-t} (ng·hr/ml)	2.89	30.1	9.55	66.3	24.7	142	43.5	230
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/ml)	3.57	32.1	11.1	68.9	26.2	146	45.2	234
C_{max} (ng/ml)	3.98	17.9	9.91	34.4	16.2	56.7	25.5	89.6
T_{max} (hr)	0.750	0.830	0.805	1.14	1.04	1.07	0.810	1.29

$t_{1/2}$ (hr)	0.603	2.22	1.21	2.60	1.23	2.93	1.65	3.11

The mean caffeine acetylator ratio for these 12 subjects receiving four escalating doses were 0.408 and 0.172 for fast and slow acetylators types respectively.

Distribution

Distribution of amifampridine was studied in the rat. Following oral administration of radiolabelled [14C] amifampridine, radioactive material is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract and widely distributed throughout the body. Concentrations in tissues are generally similar to or greater than concentrations in plasma, with the greatest concentration in organs of excretion (liver, kidney and the gastrointestinal tract) and some tissues of glandular function (lacrimal, salivary, mucous, pituitary and thyroid glands).

Biotransformation

In vitro and *in vivo* studies in humans indicate that amifampridine is metabolised to a single major 3-N-acetylated amifampridine metabolite.

Elimination

In humans, 93.2% to 100% of amifampridine is excreted into the urine within 24 hours after dosing as amifampridine (19%) and its 3-N-acetylated amifampridine metabolite (74.0% to 81.7%). The plasma elimination half-life is approximately 2.5 hours for the amifampridine and 4 hours for the 3-N-acetylated amifampridine metabolite.

The overall clearance of amifampridine is predominantly due to metabolism by N-acetylation and acetylator phenotype has a greater effect on an individual's metabolism and elimination of amifampridine than does elimination by renal function (See Table 4).

Renal impairment

Exposure of amifampridine was generally higher in subjects with renal impairment than in subjects with normal renal function; however, NAT2 phenotype had a greater effect on an individual's exposure to amifampridine than renal function status (See Table 4). Amifampridine exposure by $AUC_{0-\infty}$ was up to 2-fold higher in slow acetylators and up to 3-fold higher in fast acetylators with severe renal impairment compared to subjects with normal renal function. Exposure by C_{max} was marginally affected by renal impairment regardless of acetylation status.

In contrast, the 3-N-acetyl metabolite exposure levels were affected to a greater extent by renal impairment than those for amifampridine. The 3-N-acetyl metabolite exposure by $AUC_{0-\infty}$ was up to 6.8-fold higher in slow acetylators and up to 4-fold higher in fast acetylators with severe renal impairment compared to subjects with normal renal function. Exposure by C_{max} was only marginally affected by renal impairment regardless of acetylation status. Although the metabolite is inactive at potassium channels, potential off target effects due to accumulation are unknown.

Table 4: Mean PK Parameters of Amifampridine in Normal and Renal Impaired Subjects after Single Oral Dose Administration (10mg) in Slow and Fast Acetylator Phenotypes

Renal Status	Normal		Mild		Moderate		Severe	
Subjects (N)	4	4	4	4	4	4	4	4
NAT2 Phenotype	Fast	Slow	Fast	Slow	Fast	Slow	Fast	Slow
Mean Amifampridine PK Parameters								

$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	10.7	59.1	16.1	81.3	14.3	126	32.8	119
C_{max} (ng/ml)	7.65	38.6	11.1	33.5	8.33	52.5	9.48	44.1
T_{max} (hr)	0.44	0.43	0.88	0.88	0.51	0.55	0.56	0.63
$t_{1/2}$ (hr)	1.63	2.71	1.86	2.95	1.72	3.89	1.64	3.17
Mean 3-N-acetyl Amifampridine PK Parameters								
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4014
C_{max} (ng/ml)	170	115	208	118	180	144	164	178
T_{max} (hr)	1.13	0.75	1.44	1.38	2.00	1.13	1.63	2.81
$t_{1/2}$ (hr)	4.32	4.08	5.35	7.71	13.61	6.99	18.22	15.7

Hepatic impairment

There are no data on the pharmacokinetics of amifampridine in patients with hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.4).

Paediatric population

There are no data on the pharmacokinetics of amifampridine in paediatric patients (see sections 4.2).

The effect of age on the pharmacokinetics of amifampridine has not been studied.

5.3 Preclinical safety data

In safety pharmacology studies in rats, no respiratory system related effects were seen up to 10 mg/kg or on the central nervous system up to 40 mg/kg.

In a repeat-dose toxicity studies in rats and dogs, effects on the central and autonomic nervous system, increased liver and kidney weights and cardiac effects (second degree atrioventricular block) were seen. No safety margins to human exposure were achieved in the animal studies due to the sensitivity of the animal models used.

In a 2-year rat dietary carcinogenicity study, amifampridine caused small but statistically significant dose-related increases in the incidence of Schwannomas in both genders and of endometrial carcinomas in females. The clinical relevance of these results is unknown.

Amifampridine was not genotoxic in a standard battery of *in vitro* and *in vivo* tests.

Animal studies evaluating the reproductive and developmental toxicity of amifampridine were conducted in rats and rabbits at doses up to 75 mg/kg/day. Amifampridine had no adverse reaction on male or female fertility in rats at doses up to 75 mg/kg/day, and no effect on post-natal development or fertility was observed in the offspring of the treated animals. In a perinatal/postnatal reproduction study in pregnant rats treated with amifampridine, a dose-related increase in the percentage of mothers with stillborn offspring (16.7%-20%) was observed at 22.5 mg/kg/day and 75 mg/kg/day

(1.1 and 2.7 times the 80 mg per day dose in humans based on C_{max}). However, in a similar study in pregnant rabbits, there was no effect on embryo-foetal viability when evaluated just prior to birth at doses up to 57 mg/kg/day.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Microcrystalline cellulose
Anhydrous colloidal silica
Calcium stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original package in order to protect from light and moisture.

6.5 Nature and contents of container

Perforated unit dose thermoformed blisters (Thermoformed aluminium-PVC/PVDC laminate sheets) containing 10 tablets.

One box contains 100 tablets comprising 10 strips with 10 tablets each.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/601/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 23 December 2009
Date of latest renewal: 23 August 2019

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicine is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

製品特性概要書

▼本医薬品は追加モニタリングの対象となる。これにより、新たな安全性情報を迅速に特定することができる。医療従事者は、副作用疑いについて報告するよう求められる。副作用の報告方法は 4.8 項を参照のこと。

1. 製品名
FIRDAPSE 10 mg 錠

2. 組成・成分
1 錠中に 10 mg に相当するリン酸塩を含有する。
添加剤の完全なリストについては、6.1 項を参照。

3. 性状
錠剤。
白色の円形の錠剤で、片面が平坦で、裏面に割線を付けたもの。
錠剤は 2 等分することができる。

4. 臨床特性
4.1 効能・効果
成人を対象としたランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）の対症療法。

4.2 用法・用量
治療は、疾患の治療に熟練した医師の監督下で開始すること。

<u>用量</u>
FIRDAPSE は 1 日 3〜4 回に分けて投与すること。推奨開始用量はアミファンプリジン 1 日 15 mg であり、4〜5 日ごとに 5 mg ずつ増量し、1 日最大 60 mg まで増量できる。1 回の投与量は 20 mg を超えないこと。

錠剤は食事とともに服用する。アミファンプリジンの摂食時及び空腹時のバイオアベイラビリティに関する詳細な情報は、5.2 項を参照のこと。

治療が中止されると、患者は何らかの LEMS の症状を経験する可能性がある。

腎臓又は肝臓の障害
FIRDAPSE は、腎臓又は肝臓に障害を有する患者には慎重に使用する必要がある。中等度又は重度の腎機能又は肝機能障害を有する患者に対しては、アミファンプリジン 5 mg（半錠）1 日 1 回の開始用量が推奨される。軽度の腎機能又は肝機能障害を有する患者に対しては、アミファンプリジン 1 日 10 mg（5 mg を 1 日 2 回）の開始用量が推奨される。腎機能又は肝機能障害のない患者よりも緩徐に、7 日ごとに 5 mg ずつ漸増する必要がある。何らかの副作用が発現した場合は、用量漸増を中止すること（4.4 項及び 5.2 項参照）。

小児集団
0～17 歳の小児に対する FIRDAPSE の安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。

投与方法
経口投与のみ。

4.3 禁忌
有効成分又は 6.1 項に記載した添加剤に対する過敏症
てんかん
コントロール不良の喘息
スルトプリドとの併用（4.5 項及び 5.1 項参照）
治療域が狭い医薬品との併用（4.5 項参照）
QTc 延長を引き起こす可能性が知られている医薬品との併用
先天性 QT 延長症候群を有する患者（4.4 項参照）

4.4 警告及び使用上の注意
腎及び肝臓機能障害
アミファンプリジンの薬物動態は、腎機能障害を有する患者を対象とした単回投与、第 1 相試験で評価されている（5.2 項参照）。

肝機能障害を有する患者を対象とした試験は実施されていない。医薬品への曝露が顕著に増加するリスクを考慮して、腎臓又は肝臓に障害を有する患者は注意深くモニタリングしなければならない。アミファンプリジンの用量漸増は、腎機能及び肝機能が正常な被験者に比べ、腎機能及び肝機能障害を有する被験者ではより緩徐に行うこと。何らかの副作用が発現した場合は用量漸増を中止すること（4.2 項参照）。

痙攣発作
アミファンプリジンへの曝露は、てんかん発作のリスク増加と関連している。痙攣発作のリスクは用量依存的に増加し、てんかんの閾値を下げる危険因子を有する患者では増加する（てんかんの閾値を下げることが知られている他の医薬品との併用を含む［4.5 項参照］）。痙攣発作が発現した場合は、投与を中止すること。

がん原性リスク
2 年間の食事によるがん原性試験において、アミファンプリジンを投与したラットに良性及び悪性のシュワン細胞腫が認められている（5.3 項参照）。アミファンプリジンは、標準的な組合せの *in vitro* 及び *in vivo* 試験において遺伝毒性を示さなかった。現時点では、アミファンプリジンの使用とヒトにおける腫瘍の発現との相関関係は不明である。

ほとんどのシュワン細胞腫は良性で無症状である。それらは多くの部位に発現する可能性があるため、臨床症状は様々である。触診で痛みを伴う腫瘤や圧迫性ニューロパチーに類似した症状を呈する患者では、シュワン細胞腫の診断を考慮すべきである。シュワン細胞腫は

一般に増殖が遅く、症状を伴わずに数ヵ月から数年にわたって存在しうる。アミファンプリジンによる治療を継続することのベネフィットは、シュワン細胞腫を発症したすべての被験者について検討すべきである。

シュワン細胞腫の既往歴がある患者、神経線維腫症 2 型の患者又は神経鞘腫症の患者など、シュワン細胞腫のリスクが高い患者には、アミファンプリジンを慎重に使用する必要がある。

心臓への影響

投与開始時及びその後は年 1 回、臨床的モニタリング及び心電図（ECG）モニタリングが適応となる。不整脈を示唆する徴候及び症状が認められた場合は、直ちに ECG 検査を実施すること。

合併症

合併症（特に喘息）の綿密なモニタリングが必要となる可能性があるため、被験者は助言を受けた医師に対して、本治験薬を服用していることを伝えるよう指示されなければならない。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

薬物動態学的相互作用

代謝又は能動分泌により消失する医薬品

アミファンプリジンが他の医薬品の代謝又は能動分泌に及ぼす影響に関するデータはない。したがって、代謝又は能動分泌により消失する医薬品を併用投与されている被験者では、特別な注意が必要である。可能であれば、モニタリングが推奨される。必要に応じて、併用する薬剤の用量を調節すること。治療域が狭い薬剤の併用は禁忌である（4.3 項参照）。

医薬品を代謝する酵素の強力な阻害剤である物質（5.2 項参照）

シメチジン、ケトコナゾールなどの強力なチトクローム P450（CYP450）酵素阻害薬は、ヒト N-アセチル化転移酵素（NAT）によるアミファンプリジンの代謝を阻害してアミファンプリジン曝露量を増加させる可能性は低い。*In vitro* CYP450 阻害試験の結果から、アミファンプリジンは併用薬の CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 の阻害に関連する代謝に基づく臨床薬物相互作用に関与している可能性が低いことが示唆される。いずれにしても、強力な酵素又は腎トランスポーター阻害薬による治療を開始する際には、副作用について患者を注意深くモニタリングすべきである。強力な阻害薬による治療を中止する場合は、アミファンプリジンの用量を増量する必要が生じる可能性があるため、患者の有効性をモニタリングする。

医薬品を代謝する酵素の強力な誘導剤である物質（5.2 項参照）

In vitro 試験の結果から、アミファンプリジンによる CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素誘導による薬物相互作用の可能性は、低いことが示唆されている。

薬力学的相互作用

アミファンプリジンの薬力学的特性に基づくと、スルトプリド又はQT延長を引き起こすことが知られている他の医薬品（例：ジソピラミド、シサプリド、ドンペリドン、リファンピシン、ケトコナゾール）との併用は、心室頻拍、特にtorsade de pointesのリスクを高める可能性があるため禁忌である（4.3項及び5.1項参照）。

使用上の注意が必要な併用

てんかんの閾値を下げることが知られている医薬品

アミファンプリジンとてんかんの閾値を下げることが知られている薬剤の併用は、痙攣発作のリスクを増加させる可能性がある。痙攣誘発薬又はてんかん閾値低下薬を併用投与するかどうかの決定は、関連するリスクの重症度に照らして慎重に検討すべきである。これらの物質には、ほとんどの抗うつ薬（三環系抗うつ薬、選択的セロトニン取込み阻害薬）、神経遮断薬（フェノチアジン系薬剤及びブチロフェノン系薬剤）、メフロキン、ブプロピオン及びトラマドールが含まれる（4.4項及び5.1項参照）。

考慮すべき組合せ

アトロピン作用を有する医薬品

アミファンプリジン及び医薬品をアトロピン作用と併用すると、両活性物質の作用が低下する可能性があるので、考慮すること。アトロピン作用を有する医薬品には、三環系抗うつ薬、ほとんどのH1アトロピン系抗ヒスタミン薬、抗コリン薬、抗パーキンソン病医薬品、アトロピン系鎮痙薬、ジソピラミド、フェノチアジン系抗精神病薬、クロザピンがある。

コリン作用を有する医薬品

アミファンプリジン及びコリン作用を有する医薬品（例：直接的又は間接的なコリンエステラーゼ阻害薬）の併用は、両製剤の効果を高める可能性があるため、考慮すること。

非脱分極性筋弛緩薬に作用する医薬品

アミファンプリジンと脱分極作用のない筋弛緩作用を有する薬剤（例：mivacurium、pipercurium）の併用は、両薬剤の効果を低下させる可能性があるため、考慮すること。

脱分極性筋弛緩薬に作用する医薬品

アミファンプリジンと脱分極筋弛緩作用を有する薬剤（スキサメトニウム等）の併用は、両薬剤の効果を減弱させる可能性があるので、考慮すること。

4.6　受胎能、妊婦及び授乳婦

妊婦

妊娠中はFIRDAPSEを使用しないこと。妊娠の可能性がある女性は、FIRDAPSEの治療中に有効な避妊法を使用しなければならない。アミファンプリジンにおける曝露妊娠に関する十分な臨床データは得られていない。アミファンプリジンは、ウサギの胚・胎児の生存及び発生に影響を及ぼさなかった。しかし、ラットでは、死産の出生児を出産する母親の数の増加が認められた（5.3項参照）。

授乳

アミファンプリジンがヒトの母乳中に排泄されるかどうかは不明である。動物で得られた生殖データから、授乳中の母親の乳汁中にアミファンプリジンが存在することが示されている。授乳中の新生児動物の評価では、母乳を介してアミファンプリジンに曝露されたときに有害反応の徴候は認められなかった。乳児への授乳と母親への治療それぞれのベネフィットを考慮したうえで、授乳を中止するか又はFIRDAPSEの投与中止する/控えるかを判断しなければならない。

受胎能
生殖機能に対するアミファンプリジンの影響について、非臨床安全性データが得られている。アミファンプリジンを対象とした非臨床試験（5.3項参照）において、受胎能の障害は認められていない。

4.7 運転及び機械操作能力に与える影響
眠気、浮動性めまい、痙攣発作及び霧視などの副作用により、アミファンプリジンは運転又は機械操作能力に軽微又は中等度の影響を及ぼす可能性がある（4.8項参照）。

4.8 副作用
安全性プロファイルの要約
最も多く報告されている副作用は、錯感覚（末梢性及び頬周辺の錯感覚など）及び胃腸障害（心窩部痛、下痢、悪心及び腹痛など）である。ほとんどの副作用の重症度及び発現割合は用量に依存する。

アミファンプリジンで報告された副作用を以下の表1に示す。

副作用の一覧表
発現頻度は、極めて高頻度（1/10以上）、高頻度（1/100以上1/10未満）、低頻度（1/1,000以上1/100未満）、まれ（1/10,000以上1/1,000未満）、非常にまれ（1/10,000未満）、不明（得られたデータからは推定できない）と定義する。
発現頻度の各グループ内では、重篤度の高い順に表記する。

健康被験者を対象に30 mg又は60 mg単回投与時の心臓再分極に対するアミファンプリジンの影響を評価する臨床試験に基づき、発現頻度を推定した。

表1　FIRDAPSEで報告された副作用

MedDRA 器官別大分類	MedDRA 基本語	発現頻度
精神障害	睡眠障害、不安	不明
神経系障害	痙攣、舞踏病、Myoclonia drowsiness（ミオクロニー傾眠状態）、脱力、疲労、頭痛	不明
	浮動性めまい[1]、感覚鈍麻[1]、錯感覚[1]	極めて高頻度
眼障害	霧視	不明
心臓障害	心調律異常、動悸	不明

MedDRA 器官別大分類	MedDRA 基本語	発現頻度
血管障害	レイノー症候群	不明
	四肢冷感[1]	高頻度
呼吸器、胸部および縦隔障害	気管支分泌過多、喘息患者又は喘息の既往を有する患者における喘息発作、咳嗽	不明
胃腸障害	口の感覚鈍麻[1]、口の錯感覚[1]、末梢及び頬周辺の錯感覚、悪心[1]	極めて高頻度
	腹痛	高頻度
	下痢、心窩部痛	不明
肝胆道系障害	肝酵素値レベル（トランスアミナーゼ）の上昇	不明
皮膚および皮下組織障害	多汗症[1]、冷汗[1]	極めて高頻度

[1] 健康被験者を対象にアミファンプリジン 30 mg 又は 60 mg を単回投与した時の心臓再分極に対する影響を検討した臨床試験で報告された副作用。

副作用疑いの報告

医薬品の承認後に副作用疑いを報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、副作用疑いがある場合、添付資料 5 に記載されている国内の報告システムを用いて報告するよう求められる。

4.9 過量投与

過量投与の経験はほとんどない。急性過量投与の症状には嘔吐や腹痛などがある。過量投与が発生した場合は投与を中止する。特異的な解毒剤は知られていない。臨床的に必要な場合は、バイタルサインの綿密なモニタリングを含め、支持療法を行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬効薬理

薬物療法的分類：その他の神経系薬剤、ATC コード：N07XX05

作用機序

アミファンプリジンは電位依存性カリウムチャネルを遮断し、それによってシナプス前細胞膜の脱分極を延長させる。活動電位を延長させると、神経終末へのカルシウムの輸送が促進される。その結果、細胞内カルシウム濃度が上昇すると、アセチルコリン含有小胞のエキソサイトーシスが促進され、次に神経筋伝達が促進される。

これは筋力と安静時複合筋活動電位（CMAP）振幅を改善し、全体の加重平均差は 1.69 mV（95%CI：0.60～2.77）であった。

薬力学的作用

アミファンプリジンの薬力学的プロファイルは一定の用量範囲で検討されている。ランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）患者 26 例を対象とした前向き、プラセボ対照、無作

為化試験では、アミファンプリジンに対する臨床効果が標準推奨最大用量 60 mg/日で報告された（Sanders *et al* 2000）。さらに、計 57 例の LEMS 患者を対象とした 2 つの試験で、より高用量のアミファンプリジンから得られたデータが報告されている。McEvoy et al.（1989）は、LEMS 患者 12 例を対象とした短期試験のデータを報告し、アミファンプリジンを 100 mg/日までの用量で 3 日間投与することが LEMS の自律神経症状及び運動症状の治療に有効であることを示した。Sanders et al.（1998 年）は、平均 31 カ月間アミファンプリジン治療を受けた LEMS 患者 45 例を対象に、100 mg/日までの用量での治療の有効性及び安全性に関するデータを提示した。したがって、例外的な状況において、適切な安全性モニタリングとともに投与する場合には、最高 80 mg/日までの高用量が有益となる可能性がある。60 mg/日から 80 mg/日まで、7 日ごとに 5 mg ずつ漸増することが推奨される。副作用又は ECG 異常が認められた場合は、用量漸増を中止する。

アミファンプリジンリン酸塩 30 mg 又は 60 mg の単回投与のデータを用いて、健康被験者における心臓再分極曝露に対するアミファンプリジン濃度の薬物動態－QTc 関係を評価した。この評価は、アセチル化が遅い健康な男女（n=52）を対象に、これらの用量でのアミファンプリジンリン酸塩の ECG に対する影響をプラセボ及びモキシフロキサシン（陽性対照）と比較する第 1 相、二重盲検、無作為化、クロスオーバー試験で実施された。心拍数、心拍数で測定した房室伝導又は心臓脱分極、PR 間隔及び QRS 間隔に対するアミファンプリジンリン酸塩の影響は認められなかった。アミファンプリジンリン酸塩投与により、臨床的に意義のある新たな ECG 上の形態変化が認められた被験者はいなかった。QTc 間隔を用いて評価した心臓再分極に対するアミファンプリジンリン酸塩の影響は認められなかった。

<u>臨床的有効性及び安全性</u>

LEMS 患者を対象にアミファンプリジンリン酸塩の有効性及び安全を評価する二重盲検、プラセボ対照、無作為化、治療中止試験が、18 歳以上の成人患者（n=26）を対象に実施された。無作為化前の少なくとも 7 日間、アミファンプリジンリン酸塩の単回投与量及び投与回数を一定に維持した。この 4 日間の試験では、0 日目にアミファンプリジンリン酸塩（被験者の至適用量）又はプラセボに被験者を無作為に 1:1 に割り付けた。ベースライン評価は 0 日目に実施した。主要評価項目は、4 日目の患者全般印象度（SGI）及び定量的重症筋無力症（QMG）スコアのベースラインからの変化（CFB）とした。有効性の副次評価項目は、治療医が判定した CGI-I スコアのベースラインから 4 日目までの変化とした。患者は、安定用量の末梢性コリンエステラーゼ阻害薬又はコルチコステロイドの使用を許可された。免疫調節療法（例：アザチオプリン、ミコフェノール酸、シクロスポリン）、リツキシマブ、免疫グロブリン G の静脈内投与、及び血漿交換を最近受けた患者は試験から除外された。患者の年齢中央値は 55.5 歳（31～75 歳）で、62%が女性、38%が男性であった。

4 日間の二重盲検中止期間の後、アミファンプリジンリン酸塩の投与を受けた患者は筋力を維持したのに対して、プラセボの投与を受けた患者は筋力が悪化した。QMG の総スコアと SGI のベースラインからの変化の投与群間差の平均は、それぞれ-6.54（95%CI : -9.78、-3.29 ; p=0.0004）及び 2.95（95%CI : 1.53、4.38 ; p=0.0003）で、いずれも統計学的に有意であり、アミファンプリジンリン酸塩の方が良好であった。さらに、医師が 4 日目に判定した CGI-I スコアは、アミファンプリジンリン酸塩投与を継続していた患者でプラセボ群と比較して

有意な改善を示した（p=0.0020）。

有効性の主要評価項目及び副次評価項目のベースラインからの変化の要約

評価	アミファンプリジン(n=13)	プラセボ(n=13)
QMG Scores[a]		
LS Mean[d]	0.00	6.54
LS Mean Diff（95%CI）	-6.54（-9.78、-3.29）	
p値[d]	0.0004	
SGI Scores[b]		
LS Mean[d]	-0.64	-3.59
LS Mean Diff（95%CI）	2.95（1.53、4.38）	
p値[d]	0.0003	
CGI-I Scores[c]		
平均値（標準偏差）	3.8（0.80）	5.5（1.27）
p値[e]	0.0020	

[a] QMG スコアの範囲は 0～39 で、13 項目からなり、各項目 0～3 点である。点数が多い=症状が悪化。
[b] SGI は 7 ポイントの尺度であり、治験薬の効果に関する全体的な印象を評価する（1=最悪～7=満足)。
[c] CGI-I は、症状、行動及び機能的能力の変化に基づく 7 段階評価である（1=非常に改善～7=非常に悪化)。
[d] 治療群及びベースラインの QMG について固定効果として、QMG 総スコアに対する CFB を反応としてモデル化した。
[e] 投与群間差の Wilcoxon 順位和検定に基づく p 値。

本剤は「例外的な状況」下で承認されている。
この疾患はまれであるため、この医薬品に関する完全な情報を得ることができなかったということを示している。

欧州医薬品庁（EMA）は、毎年得られる可能性のある新たな情報を検討し、本 SmPC は必要に応じて更新される。

5.2 薬物動態

吸収

経口投与されたアミファンプリジンはヒトにおいて速やかに吸収され、0.6～1.3 時間（平均値）で最高血漿中濃度に達する。

ヒトでは、アミファンプリジンの吸収速度と程度は食物の影響を受ける（表 2 参照)。アミファンプリジンリン酸塩を食事とともに投与したときは、食事なしと比較して C_{max} 及び AUC が低下し、最高血漿中濃度に達するまでの時間が延長した。食事ありでは、C_{max} 到達時間（T_{max}）に 2 倍の増加が認められた。同様に、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は空腹時の方が摂食時よりも大きかった。全体として、食事はアミファンプリジンの吸収を遅らせ、また、減少させ、幾何平均比（摂食時/空腹時）に基づく C_{max} は約 44%、AUC は約 20%減少した。

食事の影響を検討した試験では、血漿中終末相消失半減期に被験者間で 3～4 倍の差が認められた。尿中のアミファンプリジン未変化体及び主要な代謝物 3-N-アセチル化アミファン

プリジンの回収率に基づくと、バイオアベイラビリティは約 93～100%である。

表 2　アミファンプリジンリン酸塩を空腹時及び摂食時に単回経口投与した時のアミファンプリジンの PK パラメータ

アミファンプリジン 20 mg	**C_{max}（ng/mL）平均（SD）、範囲**	**$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）平均（SD）、範囲**	**T_{max}（hr）平均（SD）、範囲**	**$t_{1/2}$（hr）平均（SD）、範囲**
空腹時（N=45）	59.1（34.4）、16～137	117（76.6）、22.1-271	0.637（0.247）、0.25-1.5	2.5（0.73）、1.23-4.31
摂食時*（n=46）	40.6（31.3）、2.81-132	109（76.4）、9.66-292	1.31（0.88）、0.5～4.0	2.28（0.704）、0.822-3.78

*標準的な高脂肪食を摂取している。

健康被験者を対象とした試験では、アミファンプリジンの全身曝露量は、NAT 酵素の全体的な代謝アセチル化活性と NAT2 遺伝子型に顕著に影響された。NAT 遺伝子は高度に多型性であり、その結果、アセチル化の速度が遅いものから速いものまでさまざまな表現型が生じる。健康被験者を対象とした試験では、”アセチル化の速い人”はカフェイン代謝物の比が 0.3 を超える、”アセチル化の遅い人”はカフェイン代謝物の比が 0.2 未満と定義された。アミファンプリジンへの曝露は、アセチル化の遅い人のほうがアセチル化の速い人よりも有意に高かった。すべての用量レベルにおいて、アミファンプリジンの PK パラメータである C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$ 及び見かけのクリアランスに、アセチル化の速い群と遅い群で統計学的有意差が認められた。本試験では、アセチル化が遅い人はアセチル化が速い人よりも多くの有害反応を経験した。本試験の安全プロファイルは、アミファンプリジンの投与を受けた患者に認められた副作用と一致している。

表 3　健康被験者にアミファンプリジンを単回経口投与（5～30 mg）した後の平均 PK パラメータ（アセチル化の速い人、遅い人）

アミファンプリジン用量（mg）	**5**		**10**		**20**		**30**	
被験者（例数）	6	6	6	6	6	6	6	6
アセチル化能表現型	速い	遅い	速い	遅い	速い	遅い	速い	遅い
平均アミファンプリジンPKパラメータ								
AUC_{0-t}(ng·hr/mL)	2.89	30.1	9.55	66.3	24.7	142	43.5	230
$AUC_{0-\infty}$(ng·hr/mL)	3.57	32.1	11.1	68.9	26.2	146	45.2	234
C_{max}(ng/mL)	3.98	17.9	9.91	34.4	16.2	56.7	25.5	89.6
T_{max}(hr)	0.750	0.830	0.805	1.14	1.04	1.07	0.810	1.29
$t_{1/2}$(hr)	0.603	2.22	1.21	2.60	1.23	2.93	1.65	3.11

漸増用量を 4 回投与した 12 例の平均カフェインアセチル化の比は、アセチル化の速い人で 0.408、遅い人で 0.172 であった。

分布

アミファンプリジンの分布をラットで検討した。放射標識した[14C]アミファンプリジンを

経口投与すると、放射性物質は消化管から速やかに吸収され、全身に広く分布する。組織中濃度は一般に血漿中濃度と同程度又はそれ以上であり、排泄器官（肝臓、腎臓及び消化管）及び一部の腺組織（涙腺、唾液腺、粘膜、下垂体及び甲状腺）で最も高い濃度であった。

生体内変化

ヒトを対象とした *in vitro* 及び *in vivo* 試験から、アミファンプリジンは単一の主要代謝物である 3-N-アセチル化アミファンプリジンに代謝されることが示されている。

消失

ヒトでは、投与後 24 時間以内にアミファンプリジンの 93.2～100%がアミファンプリジン（19%）及びその代謝物である 3-N-アセチル化アミファンプリジン（74.0～81.7%）として尿中に排泄される。血漿中消失半減期は、アミファンプリジンで約 2.5 時間、3-N-アセチル化アミファンプリジンで 4 時間である。

アミファンプリジンの全身クリアランスは主に N-アセチル化によるものであり、アセチル化剤の表現型は、腎機能による消失よりも個体の代謝及びアミファンプリジンの消失に大きな影響を及ぼす（表 4 参照）。

腎機能障害

アミファンプリジンの曝露量は、腎機能障害を有する被験者では腎機能が正常な被験者よりも概して高かったが、NAT2 の表現型は、腎機能の状態よりもアミファンプリジンへの曝露量に対して大きな影響を及ぼした（表 4 参照）。$AUC_{0-\infty}$によるアミファンプリジンの曝露量は、腎機能が正常な被験者と比較して、重度の腎機能障害を有する被験者において、アセチル化が遅い被験者では最大 2 倍、アセチル化が速い被験者では最大 3 倍高かった。C_{max} による曝露量は、アセチル化の状態にかかわらず、腎機能障害の影響をわずかに受けた。

対照的に、3-N-アセチル代謝物の曝露量は、アミファンプリジンよりも腎機能障害の影響を大きく受けた。$AUC_{0-\infty}$による 3-N-アセチル代謝物の曝露量は、腎機能が正常な被験者と比較して、重度の腎機能障害を有する被験者において、アセチル化が遅い被験者では最大 6.8 倍、アセチル化が速い被験者では最大 4 倍高かった。C_{max} による曝露量は、アセチル化の状態にかかわらず、腎機能障害の影響をわずかに受けた。この代謝物はカリウムチャネルでは不活性であるが、蓄積によるオフターゲット効果の可能性は不明である。

表 4　アセチル化の速い及び遅い表現型において、健康被験者及び腎機能障害を有する被験者にアミファンプリジン 10 mg を単回投与した後の PK パラメータ

腎臓の状態	正常		軽度		中等度		重度	
被験者（例数）	4	4	4	4	4	4	4	4
NAT2表現型	速い	遅い	速い	遅い	速い	遅い	速い	遅い
アミファンプリジンの平均PKパラメータ								
$AUC_{0-\infty}$(ng·h/mL)	10.7	59.1	16.1	81.3	14.3	126	32.8	119
C_{max}(ng/mL)	7.65	38.6	11.1	33.5	8.33	52.5	9.48	44.1

T_{max}(hr)	0.44	0.43	0.88	0.88	0.51	0.55	0.56	0.63
$t_{1/2}$(hr)	1.63	2.71	1.86	2.95	1.72	3.89	1.64	3.17
3-N-アセチルアミファンプリジンの平均PKパラメータ								
$AUC_{0-\infty}$(ng·h/mL)	872	594	1264	1307	2724	1451	3525	4014
C_{max}(ng/mL)	170	115	208	118	180	144	164	178
T_{max}(hr)	1.13	0.75	1.44	1.38	2.00	1.13	1.63	2.81
$t_{1/2}$(hr)	4.32	4.08	5.35	7.71	13.61	6.99	18.22	15.7

肝機能障害

肝機能障害を有する患者におけるアミファンプリジンの薬物動態に関するデータはない（4.2 項及び 4.4 項参照）。

小児集団

小児患者におけるアミファンプリジンの薬物動態に関するデータはない（4.2 項参照）。アミファンプリジンの薬物動態に及ぼす年齢の影響は検討されていない。

5.3 非臨床安全性

ラットを用いた安全性薬理試験では、10 mg/kg まで呼吸器系に関連した影響は認められず、40 mg/kg まで中枢神経系に関連した影響は認められなかった。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、中枢神経及び自律神経系への影響、肝臓及び腎臓重量の増加、心臓への影響（第 2 度房室ブロック）が認められた。動物試験では、使用した動物モデルの感度のため、ヒト曝露量に対する安全域は達成されなかった。

ラットの 2 年間混餌投与がん原性試験において、アミファンプリジンは、両性においてシュワン細胞腫の発現割合及び雌において子宮体がんの発現割合に、わずかではあるが統計学的に有意な用量依存的な増加を引き起こした。これらの結果の臨床的意義は不明である。

アミファンプリジンは、標準的な組合せの *in vitro* 及び *in vivo* 試験において遺伝毒性を示さなかった。

ラット及びウサギを用いたアミファンプリジンの生殖発生毒性を評価する動物試験を 75 mg/kg/日までの用量で実施した。アミファンプリジンは 75 mg/kg/日までの用量でラットの雌雄の受胎能に有害反応を示さず、投与動物の出生児に出生後の発生又は受胎能への影響は認められなかった。妊娠ラットにアミファンプリジンを投与した周産期/生後生殖試験では、22.5 mg/kg/日及び 75 mg/kg/日（C_{max} に基づくヒトの 1 日 80 mg 用量の 1.1 及び 2.7 倍）で用量に関連した死産児を有する母動物の割合の増加（16.7～20%）が認められた。しかし、妊娠ウサギを用いた同様の試験では、57 mg/kg/日までの用量で出生直前に評価したとき、胚・胎児の生存率に影響は認められなかった。

6. 薬剤特性

6.1 添加剤のリスト

微結晶セルロース
コロイド状無水ケイ素
ステアリン酸カルシウム

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 使用期限

3 年間

6.4 貯法上の留意点

30℃を超えて保管しないこと。遮光・防湿のため、元の包装で保管すること。

6.5 包装

10 錠を含有する穿孔処理された単位用量熱成形ブリスター（熱成形アルミニウム-PVC/PVDC ラミネートシート）。

1 箱に 10 本のストリップからなる 100 錠（各ストリップにつき 10 錠）が入っている。

6.6 廃棄時の特別な注意

未使用の製品又は廃棄物は、各国・地域の規制要件に従って処分する。

7. 製造販売承認取得者

SERB S.A
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgium

8. 製造販売承認番号

EU/1/09/601/001

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日：2009 年 12 月 23 日
最新の更新日：2019 年 8 月 23 日

10. 改訂日

本剤に関する詳細な情報は、以下の欧州医薬品庁（EMA）のウェブサイトで入手できる：
http://www.ema.europa.eu.

アミファンプリジンリン酸塩
製造販売承認申請
CTD　第 1 部

1.7　同種同効薬一覧

ダイドーファーマ株式会社

1.7　外国における使用状況等に関する資料

国内で添付文書上ランバート・イートン筋無力症候群に対する効能・効果を有する薬剤は存在しないため、同種同効薬はない。

アミファンプリジンリン酸塩
製造販売承認申請
CTD　第 1 部

1.8　添付文書（案）

ダイドーファーマ株式会社

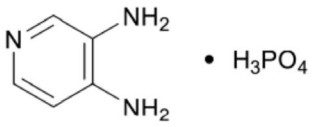
目次

1.8　添付文書（案）.....5
1.8.1　効能・効果（案）及びその設定根拠.....5
1.8.1.1　効能・効果（案）.....5
1.8.1.2　効能・効果（案）の設定根拠.....5
1.8.2　用法・用量（案）及びその設定根拠.....6
1.8.2.1　用法・用量（案）.....6
1.8.2.2　用法・用量（案）の設定根拠.....6
1.8.2.3　用法・用量に関連する注意及びその設定根拠.....9
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....9
1.8.4　添付文書（案）.....16

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	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
Ca^{2+}	Calcium ion	カルシウムイオン
CL_{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
K^{+}	Potassium ion	カリウムイオン
LEMS	Lambert-Eaton myasthenic syndrome	ランバート・イートン筋無力症候群
NAT	N-acetyltransferase	N-アセチル化転移酵素
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
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
SGI	Subject global impression	主観的全般印象度

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
アミファンプリジンリン酸塩	一般名： アミファンプリジンリン酸塩 化学式： $C_5H_7N_3$・H_3PO_4 構造式： 

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 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

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

ランバート・イートン筋無力症候群（Lambert-Eaton myasthenic syndrome: LEMS）は、重度の衰弱性の神経筋障害である。LEMS は、神経筋接合部のシナプス前膜にある P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル（VGCC）に対する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カルシウムイオン（Ca^{2+}）の神経への流入が阻害され、コリン作動性神経終末からシナプスへのアセチルコリンの放出が減少することにより、神経筋伝達が減少す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、特徴的な近位筋の筋力低下は、歩行や階段を上るなどのごく基本的な作業をも困難にする。

本剤（アミファンプリジンリン酸塩）は、電位依存性カリウム（K^{+}）チャネル阻害薬である。K^{+}チャネルの阻害によって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 VGCC の開口をもたらし、その後の Ca^{2+}の流入が可能となる。細胞内 Ca^{2+}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し、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。

本剤の効能・効果は、日本人 LEMS 患者を対象とした LMS-005 試験、海外 LEMS 患者を対象とした第 3 相試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）の結果に基づき設定した。これら臨床試験では、いずれも定量的重症筋無力症（QMG）スコアを主要な有効性評価指標とした。QMG は、重症筋無力症及び LEMS 患者における典型的な筋肉群の機能の定量的測定に基づく標準化された臨床尺度で、顔面筋力、飲み込み、握力、手足を伸ばした状態で維持できる時間など 13 項目を医師が評価する。

日本人 LEMS 患者を対象とした LMS-005 試験は、無対照、単盲検、多施設共同、長期投与試験である。本試験では、本剤を 15 mg/日（5 mg を 1 日 3 回）から投与開始し、至適投与量まで漸増した。被験者の状態を確認しながら増量し、1 日投与量が 80 mg/日までは 1 日 3～4 回投与、最大単回投与量 20 mg とした。ただし、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最大 100 mg/日（最大単回投与量 30 mg 又は 1 日最大 5 回投与）まで投与可とした。LMS-005 試験の主要評価項目である治療期終了時点（Visit 6）での QMG スコアのベースライン（Visit 3）からの変化量は−5.2±2.8（平均値±標準偏差）で、全ての被験者で治療期終了時点の QMG スコアはベースラインより低下した（2.7.6.9）。

海外で実施された LEMS 患者を対象とした第 3 相試験である 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）、投与中止試験である。LEMS 患者を対象に本剤（30～80 mg/日で最大 1 回投与量 20 mg）を反復投与し、至適投与量に到達した後に、

本剤の投与を漸減後中止する群（プラセボを投与）と本剤を投与する群とに無作為に割り付け、プラセボを対照に本剤の有効性を検証した。LMS-002 試験の主要評価項目は、二重盲検期ベースラインからの QMG スコアの変化量及び主観的全般印象度（SGI）スコアの変化量とした。QMG スコアの変化量及び SGI スコアの変化量を本剤群とプラセボ群とで比較した結果、本剤群の変化量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差（p=0.0452 及び p=0.0028）が認められた（2.7.6.7）。

LMS-003 試験は、既にアミファンプリジンリン酸塩にて治療されている海外 LEMS 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、投与中止試験である。被験者は本試験開始前に拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）で本剤を非盲検下で投与されていた。スクリーニング期に非盲検下で至適投与量の本剤を少なくとも 1 週間投与した後、Day 0 に本剤（各被験者の至適投与量）又はプラセボを投与する群に 1：1 の割合で無作為に割り付け、本剤又はプラセボのいずれかの治験薬が 4 日間投与された。LMS-003 試験の主要評価項目は、二重盲検期ベースラインからの QMG スコアの変化量及び SGI スコアの変化量とした。QMG スコアの変化量及び SGI スコアの変化量を本剤群とプラセボ群とで比較した結果、本剤群の変化量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差（p=0.0004 及び p=0.0003）が認められた。

以上より、いずれの試験でも本剤により LEMS の中核的な臨床症状である筋力低下に対する改善が認められたことから、本剤の効能・効果を「ランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）」とすることは適切と考える。

なお、審査の過程で臨床試験に用いた有効性評価指標などを踏まえ、効能・効果案を『ランバート・イートン筋無力症候群の筋力低下の改善』に変更した。

1.8.2　用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　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。

1.8.2.2　用法・用量（案）の設定根拠

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-アセチル化転移酵素（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 20 mg 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（Fast Acetylator）と遅い人（Slow Acetylator）では 3.5 倍及び 5.5 倍の差がみられる（表 2.7.2.2-4）。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 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 15～30 mg/日（3～4 回/日）、増量は 3～4 日ごとに 5 mg/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、15 mg/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 LMES 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 15 mg/日、増量方法を原則 3～4 日ごとに 5 mg/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、本開始用量及び増量方法により、至適投与量を決定することができると判断した。

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 80 mg/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・用量は、成人 LEMS 患者に対しては「1 日投与量は 80 mg 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 5～39 mg/日、最終的な維持量が 21～100 mg/日であった（表 2.7.3.4-1）。このことから、日本人の LEMS 患者では患者の状態によって 80 mg/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（100 mg/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 [1)、2)]、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 100 mg までとし、安全性及び有効性を検討した。LMS-005 試験の結果、80 mg/日超の使用を制限すべき臨床上の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 PV データから、80 mg/日超で発現した主な有害事象の発現割合は、80 mg/日以下での発現割合と同程度か低く、さらに、80 mg/日超投与時に発現した有害事象は、80 mg/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時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ブラム（EAP-001 試験）及び市販後 PV データでは、80 mg/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 45 kg 以上の患者に対する最大 1 日投与量は米国では 100 mg/日

と規定され、100 mg/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 100 mg 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 30 mg を単回投与時及び 100 mg/日投与時の PK を検討した母集団薬物動態解析の結果、投与量を 80 mg/日から 100 mg/日にした場合、また単回投与量を 20 mg から 30 mg 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（2.7.2.2.1.6）。また、Thorough QTc 評価試験（QTC-002 試験）では、本剤の臨床用量（30 mg）及び臨床用量を超える用量（60 mg）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見られなかった。これらの結果から LMS-005 試験では、80 mg/日（最大単回投与量 20 mg、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 30 mg（最大 100 mg/ 日）まで投与可とした。その結果、最大単回投与量 30 mg 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 100 mg（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 30 mg 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 30 mg 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 80 mg/日までは 3～4 回/日、LMS-005 試験では 80 mg/日（最大単回投与量 20 mg、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 20 mg を健康成人被験者に投与した際の消失半減期は 1.8±1.9～2.5±0.730 時間（平均値±標準偏差）であり、20 mg 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（2.7.2.2.1.1、2.7.2.2.1.2、2.7.2.2.1.3）。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。

1.8.2.2.1　参考文献

1) McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. N Engl J Med 1989;321(23):1567-71.【5.4.32】
2) Sanders DB, Howard JF, Jr., Massey JM. 3,4-Diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 1993;681:588-90.【5.4.34】

1.8.2.3　用法・用量に関連する注意及びその設定根拠

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。

【設定根拠】
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。

1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

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

【設定根拠】
2.1：国内臨床試験では認められていないが、海外での試験（LEMS レジストリ及び EAP-001）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、海外市販後で、本剤が投与された痙攣性疾患の患者において、重度な痙攣発作に関連する有害事象が認められてい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。

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。

【設定根拠】
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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 痙攣発作の既往歴のある患者［11.1.1 参照］

9.2 腎機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇することがある。［16.6.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇することがある。［16.6.2 参照］

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【設定根拠】

9.1.1 国内臨床試験では認められていないが、海外での試験（LEMS レジストリ及び EAP-001）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、海外市販後で、本剤が投与された痙攣性疾患の既往歴のある患者において、痙攣発作に関連する事象が認められていることから設定した。

9.2：「16.6 特定の背景を有する患者、16.6.1 腎機能障害患者」の項で記載しているように、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。本剤は尿中に排泄されるため、腎機能障害を有する患者に対する本剤の用量調節は慎重に行う必要があるため注意喚起した。

9.3：「16.6 特定の背景を有する患者、16.6.2 肝機能障害患者」の項で記載しているように、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。なお、肝機能障害の程度によっては血中濃度が上昇するおそれがあるため注意喚起した。

9.5：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等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。

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（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。

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。

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 三環系抗うつ薬 イミプラミン塩酸塩等 フェノチアジン系及びブチロフェノン系抗精神病薬 クロルプロマジン、ハロペリドール等 非定型抗精神病薬 リスペリドン等	痙攣発作のリスクが高まる可能性がある。	本剤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恐れがあるため、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。

【設定根拠】

本剤と痙攣発作の閾値を下げる薬剤の併用は、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、副作用のリスクを高めるおそれがある。コリンエステラーゼ阻害薬もコリン作動薬と同様に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、副作用のリスクを高めるおそれがある。

これら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。

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。

【設定根拠】

国内及び海外臨床試験成績等に基づき、本剤の副作用に共通する注意事項として設定し

た。

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。

【設定根拠】

11.1.1：国内臨床試験では認められていないが、海外での試験（LEMS レジストリ及びEAP-001）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、海外市販後で、本剤が投与された患者において、痙攣発作に関連する有害事象が認められていることから設定した。

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。

11.2 その他の副作用

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

【設定根拠】

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 LEMS 患者を対象とした国内第 III 相試験（LMS-005 試験）、海外 LEMS 患者を対象とした海外第 III 相試験（LMS-002 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。

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[1)]（外国人データ）。

【設定根拠】

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 360 mg/日服用した事例に基づき記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2　ブリスター包装の薬剤はブリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

【設定根拠】

14.1.1：本剤の安定性試験はすべてレーヨンコイルを封入した状態で実施したため。

14.1.2：一般的な注意事項として、類薬の添付文書の記載に基づき設定した。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

【設定根拠】

がん原性: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。本剤の長期投与により腫瘍が発生する可能性が否定でないことから、注意喚起のため設定した。

1.8.4　添付文書（案）

以下に添付文書（案）を示す。

添付文書(案)

202x 年 xx 月作成（第 1 版）

貯　　法：室温保存
有効期間：ボトル包装：3 年
ブリスター包装:1 年

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
87129

承認番号	XXXXXXXX
販売開始	202x 年 x 月

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
処方箋医薬品[注)]

ファダプス®錠 10mg

FIRDAPSE®Tablets 10mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 てんかん等の痙攣性疾患の患者[症状が悪化するおそれがある。]

2.2 本剤の成分（アミファンプリジン）又は他のアミノピリジン系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

ランバート・イートン筋無力症候群の筋力低下の改善

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 痙攣発作の既往歴のある患者［11.1.1 参照］

9.2 腎機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇することがある。[16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇することがある。[16.6.2 参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 痙攣発作（頻度不明）

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

11.1.2 過敏症反応（頻度不明）

アナフィラキシー等の過敏症反応があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

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

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[1)]（外国人データ）。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 ブリスター包装の薬剤はブリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

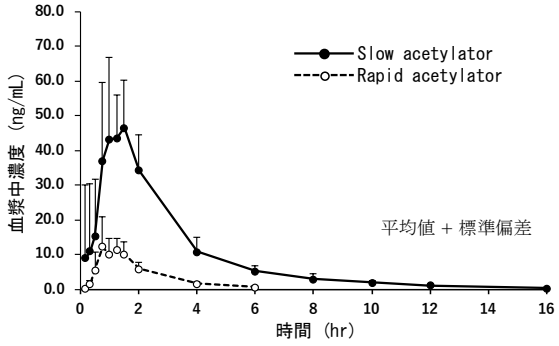
健康成人に本剤5、10、20、30mgを食後に単回経口投与したときのN-アセチル転移酵素（NAT）2遺伝子型別のアミファンプリジンの薬物動態パラメータは次のとおりであった[2)]（外国人データ）。

表1 健康成人に本剤を単回経口投与したときのアミファンプリジンの薬物動態パラメータ

投与量 (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）
RA：rapid acetylator、SA：slow acetylator

図1 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



16.1.2 反復投与

(1) 健康成人

健康成人に本剤20mgを1日4回4時間間隔で食後に反復経口投与したときの投与4日目の1回目投与後のNAT2遺伝子型別のアミファンプリジンの薬物動態パラメータは次のとおりであった[2)]（外国人データ）。

表2 健康成人に本剤を反復経口投与したときのアミファンプリジンの薬物動態パラメータ

NAT2 遺伝子型	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
RA	5	13.6±6.6	0.75 (0.50, 1.50)	1.95±0.723	31.9±10.1
SA	5	72.5±43.9	1.25 (0.50, 2.00)	3.24±1.03	190±33.4

平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値（最小値，最大値）

(2) LEMS 患者

LEMS 患者に本剤 20mg を 1 日 3 又は 4 回食事とともに反復経口投与したときの NAT2 遺伝子型別のアミファンプリジンの薬物動態パラメータは次のとおりであった[3](外国人データ)。

表 3 LEMS 患者に本剤を反復経口投与したときのアミファンプリジンの薬物動態パラメータ

NAT2 遺伝子型	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-4h} (ng·h/mL)
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）
IM: intermediate acetylator

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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、$AUC_{0-\infty}$は 17.7%低下した[4](外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 血漿タンパク結合率

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 0.3～10μmol/L）は 8～12%であった[5]。

16.4 代謝

アミファンプリジンは主にNAT2により、N-(4-aminopyridin-3-yl)acetamide（3-N-アセチル体）に代謝される[6]。なお、NAT2 には遺伝子多型(rapid acetylator(RA)、intermediate acetylator（IM）又は slow acetylator（SA））が存在し、日本人での SA の割合は 10%程度である[7]。

16.5 排泄

健康な被験者に本剤を経口投与したとき、24 時間以内に投与量の 93～100%がアミファンプリジン又は 3-N-アセチル体として尿中に排泄された[4](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害を有する被験者（軽度（CL_{cr} 50～80mL/min)、中等度（CL_{cr} 30～50mL/min）及び重度（CL_{cr} 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薬物動態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 $AUC_{0-\infty}$は、腎機能が正常な被験者（CL_{cr}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[8](外国人データ)。[9.2 参照]

表 4 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薬物動態パラメータ

NAT2 遺伝子型	腎機能	例数	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (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

16.6.2 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薬物動態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[9](外国人データ)。[9.3 参照]

表 5 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薬物動態パラメータ

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相試験（LMS-005 試験）

17 歳以上の日本人 LEMS 患者 12 例を対象とした用量調節期（約 10 週間)、治療期（7 日間）及び継続治療期（51 週間）により構成される非対照試験が実施された。用量調節期において本剤 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。その後、治療期において、本剤の至適用量を 7 日間投与した。その結果、有効性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））からの変化量は表 6 のとおりであった。

表 6 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）
主要評価項目において統計学的な検定は計画されなかった
a) 用量調節期における本剤投与 1 日目（本剤投与前）

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[10]。

17.1.2 海外第 III 相試験（LMS-002 試験）

18 歳以上の LEMS 患者 53 例を対象とした非盲検導入期（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（2 年間）から構成されるプラセボ対照二重盲検無作為化治療中止試験が実施された。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。その後、二重盲検投与中止期においてプラセボ群と本剤群に割付けされ、プラセボ群では本剤が漸減され、本剤群では二重盲検投与中止期及び二重盲検投与期において非盲検導入期で決定された至適用量が投与された。その結果、有効性の主要評価項目（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 日目における QMG 総スコア及び主観的全般印象度（Subject Global Impression：SGI）スコアのベースラインからの変化量は表 7 のとおりであった。

表 7 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

	本剤群	プラセボ群
評価例数	16	21
QMG 総スコア		
ベースライン値（平均値±標準偏差）	6.4±3.2	5.6±4.0
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		
ベースライン値（平均値±標準偏差）	5.6±1.3	5.9±1.2
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。

本剤投与時の副作用は、非盲検導入期 62.3%（33/53 例）、二重盲検投与中止期及び二重盲検投与期 0%、非盲検長期投与期 27.5%（11/40 例）に認められ、主な副作用は口の錯感覚 39.6%（21/53 例）、錯感覚 30.2%（16/53 例）が非盲検導入期に認められた[11]。

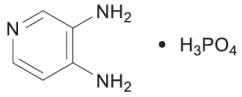
18. 薬効薬理

18.1 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放出の亢進を介して神経筋伝達を増強することにより、LEMS 患者における筋力低下を改善すると考えられている[12)、13)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アミファンプリジンリン酸塩
(Amifampridine Phosphate)
化　学　名：Pyridine-3,4-diamine monophosphate
分　子　式：$C_5H_7N_3 \cdot H_3PO_4$
分　子　量：207.12
性　　状：白色の結晶性の粉末で、水に溶けやすく、エタノールに極めて溶けにくく、メタノール又は酢酸に溶けにくい。アミファンプリジンリン酸塩1%水溶液の pH は 4.4 である。
化学構造式：



融　　点：225～231℃

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。

22. 包装

10 錠（ブリスター、10 錠×1）、240 錠（ポリエチレンボトル、バラ）

23. 主要文献

1) Boerma CE, et al. : J Toxicol Clin Toxicol.1995; 33(3):249-51
2) 社内資料：CTDM2.7.6.3
3) 社内資料：CTDM2.7.6.7
4) 社内資料：CTDM2.7.6.2
5) 社内資料：CTDM2.6.4.4.1
6) 社内資料：CTDM2.6.4.5.4
7) 生物薬剤学. 朝倉書店;2011.p66
8) 社内資料：CTDM2.7.6.4
9) 社内資料：CTDM2.7.6.5
10) 社内資料：CTDM2.7.6.9
11) Oh SJ, et al. : Muscle Nerve. 2016; 53(5):717-25
12) Thomsen RH, Wilson DF : J Pharmacol Exp Ther.1983; 227(1):260-5
13) Vohra MM, Pradhan SN : Arch Int Pharmacodyn Ther. 1964;150(3-4):413-24

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

ダイドーファーマ株式会社
〒530-0005 大阪市北区中之島二丁目 2 番 7 号

アミファンプリジンリン酸塩
製造販売承認申請
CTD　第 1 部

1.9　一般的名称に係る文書

ダイドーファーマ株式会社

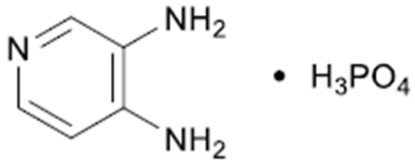
1.9.1　国内の一般的名称（JAN）

一般的名称 (JAN) は，令和 5 年 1 月 16 日付薬生薬審発 0116 第 1 号により通知された。

登録番号 304-2-B6

JAN（日本名）: アミファンプリジンリン酸塩

JAN（英 名）: Amifampridine Phosphate



$C_5H_7N_3$・H_3PO_4

ピリジン-3,4-ジアミン 一リン酸塩

Pyridine-3,4-diamine monophosphate

1.9.2　国際一般名（INN）

国際一般名 (INN) は、WHO Drug Information, Vol. 21, No. 3, 2007（Recommended INN: List 58）に収載されている。

INN：amifampridine

pyridine-3,4-diamine

薬生薬審発 0116 第１号
令 和 ５ 年 １ 月 16 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

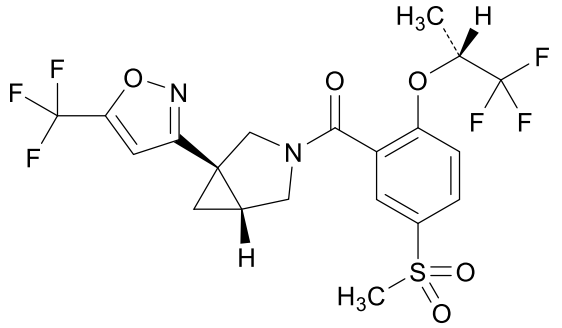
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　304-2-B2

JAN（日本名）：イクレペルチン

JAN（英　名）：Iclepertin



$C_{20}H_{18}F_6N_2O_5S$

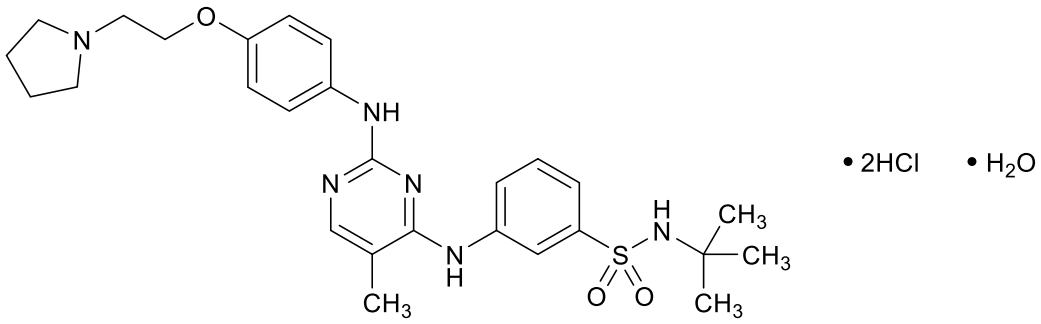
[5-(メタンスルホニル)-2-{[(2*R*)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]{(1*R*,5*R*)-1-[5-(トリフルオロメチル)-1,2-オキサアゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル}メタノン

[5-(Methanesulfonyl)-2-{[(2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]oxy}phenyl]{(1*R*,5*R*)-1-[5-(trifluoromethyl)-1,2-oxazol-3-yl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl}methanone

登録番号　304-2-B3

JAN（日本名）：フェドラチニブ塩酸塩水和物

JAN（英　名）：Fedratinib Hydrochloride Hydrate



$C_{27}H_{36}N_6O_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$

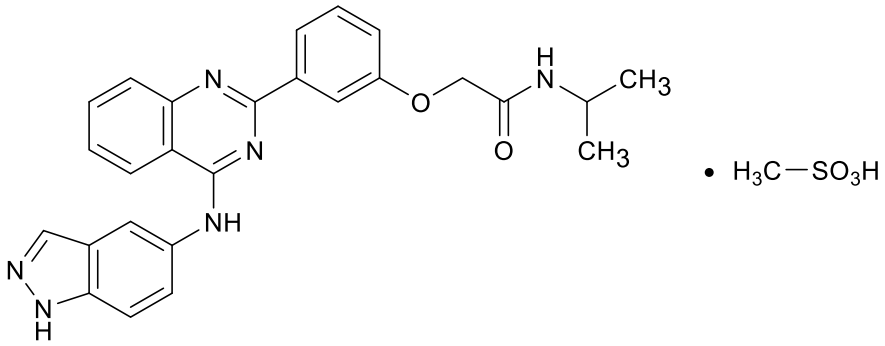
N-tert-ブチル-3-[(5-メチル-2-{4-[2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ]アニリノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド　二塩酸塩一水和物

N-tert-Butyl-3-[(5-methyl-2-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]anilino}pyrimidin-4-yl)amino]benzenesulfonamide dihydrochloride monohydrate

登録番号　304-2-B5

JAN（日本名）：ベルモスジルメシル酸塩

JAN（英　名）：Belumosudil Mesilate



$C_{26}H_{24}N_6O_2$・CH_4O_3S

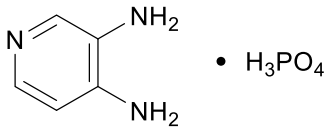
2-(3-{4-[(1*H*-インダゾール-5-イル)アミノ]キナゾリン-2-イル}フェノキシ)-*N*-(プロパン-2-イル)アセトアミド　一メタンスルホン酸塩

2-(3-{4-[(1*H*-Indazol-5-yl)amino]quinazolin-2-yl}phenoxy)-*N*-(propan-2-yl)acetamide monomethanesulfonate

登録番号　304-2-B6

JAN（日本名）：アミファンプリジンリン酸塩

JAN（英　名）：Amifampridine Phosphate



$C_5H_7N_3 \cdot H_3PO_4$

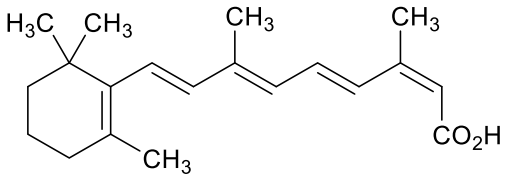
ピリジン-3,4-ジアミン　一リン酸塩

Pyridine-3,4-diamine monophosphate

登録番号　304-2-B7

JAN（日本名）：イソトレチノイン

JAN（英　名）：Isotretinoin



$C_{20}H_{28}O_2$

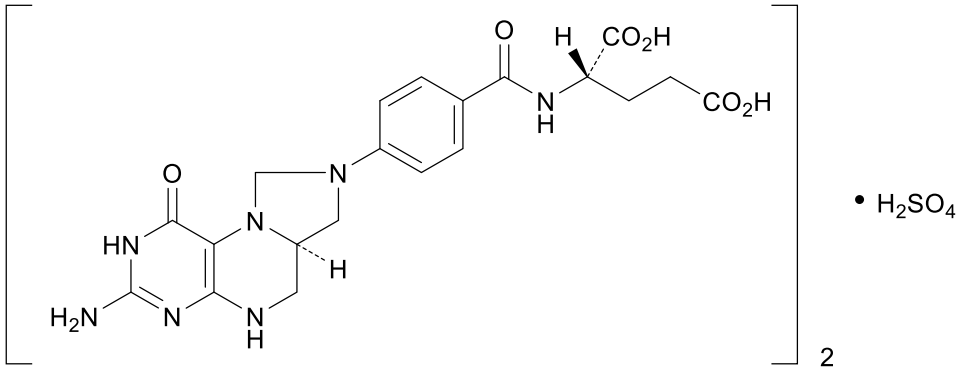
(2*Z*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-ジメチル-9-(2,6,6-トリメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ノナ-2,4,6,8-テトラエン酸

(2*Z*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-Dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)nona-2,4,6,8-tetraenoic acid

登録番号　304-2-B8

JAN（日本名）：アルホリチキソリン硫酸塩

JAN（英　名）：Arfolitixorin Sulfate



$(C_{20}H_{23}N_7O_6)_2 \cdot H_2SO_4$

N-{4-[(6a*R*)-3-アミノ-1-オキソ-1,2,5,6,6a,7-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-*f*]プテリジン-8(9*H*)-イル]ベンゾイル}-L-グルタミン酸　ヘミ硫酸塩

N-{4-[(6a*R*)-3-Amino-1-oxo-1,2,5,6,6a,7-hexahydroimidazo[1,5-*f*]pteridin-8(9*H*)-yl]benzoyl}-L-glutamic acid hemisulfate

登録番号　304-2-B13

JAN（日本名）：センダキマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Cendakimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
EVTLRESGPG  LVKPTQTLTL  TCTLYGFSLS  TSDMGVDWIR  QPPGKGLEWL     50
AHIWWDDVKR  YNPALKSRLT  ISKDTSKNQV  VLKLTSVDPV  DTATYYCART     100
VSSGYIYYAM  DYWGQGTLVT  VSSASTKGPS  VFPLAPSSKS  TSGGTAALGC     150
LVKDYFPEPV  TVSWNSGALT  SGVHTFPAVL  QSSGLYSLSS  VVTVPSSSLG     200
TQTYICNVNH  KPSNTKVDKK  VEPKSCDKTH  TCPPCPAPEA  AGGPSVFLFP     250
PKPKDTLMIS  RTPEVTCVVV  DVSHEDPEVK  FNWYVDGVEV  HNAKTKPREE     300
QYNSTYRVVS  VLTVLHQDWL  NGKEYKCKVS  NKALPAPIEK  TISKAKGQPR     350
EPQVYTLPPS  REEMTKNQVS  LTCLVKGFYP  SDIAVEWESN  GQPENNYKTT     400
PPVLDSDGSF  FLYSKLTVDK  SRWQQGNVFS  CSVMHEALHN  HYTQKSLSLS     450
PGK                                                           453
```

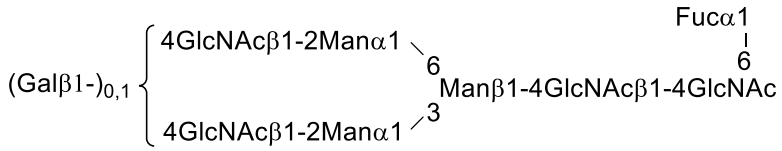
L 鎖

```
DIQMTQSPSS  LSASVGDRVT  ISCRASQDIR  NYLNWYQQKP  GKAPKLLIFY     50
TSKLHSGVPS  RFSGSGSGTD  YTLTISSLQP  EDIATYYCQQ  GNTLPLTFGG     100
GTKVEIKRTV  AAPSVFIFPP  SDEQLKSGTA  SVVCLLNNFY  PREAKVQWKV     150
DNALQSGNSQ  ESVTEQDSKD  STYSLSSTLT  LSKADYEKHK  VYACEVTHQG     200
LSSPVTKSFN  RGEC                                              214
```

H 鎖 N303：糖鎖結合；H 鎖 K453：部分的プロセシング

H 鎖 C226 – L 鎖 C214，H 鎖 C232 – H 鎖 C232，H 鎖 C235 – H 鎖 C235：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6508}H_{10116}N_{1724}O_{2028}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2227}H_{3455}N_{583}O_{680}S_{16}$

L 鎖　$C_{1027}H_{1607}N_{279}O_{334}S_{6}$

センダキマブは，遺伝子組換え抗インターロイキン-13 モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウス抗体に由来し，その他はヒト IgG1 に由来する．H 鎖の 2 つのアミノ酸残基が置換（L240A, L241A）されている．センダキマブは，CHO 細胞により産生される．センダキマブは，453 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Cendakimab is a recombinant anti-interleukin-13 monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1. In the H-chain, the amino acid residues are substituted at 2 positions (L240A, L241A). Cendakimab is produced in CHO cells. Cendakimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 453 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 58

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–96) and Recommended (1–57) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 12, 2007* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 58

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–96) et recommandées (1–57) dans la *Liste récapitulative No. 12, 2007* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 58

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–96) y Recomendadas (1–57) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 12, 2007* (disponible sólo en CD-ROM).

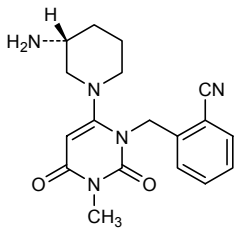
Latin, English, French, Spanish:

Recommended INN	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada*

alogliptinum

alogliptin	2-({6-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl}methyl)benzonitrile
alogliptine	2-({6-[(3*R*)-3-aminopipéridin-1-yl]-3-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl}méthyl)benzonitrile
alogliptina	2-({6-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il}metil)benzonitrilo

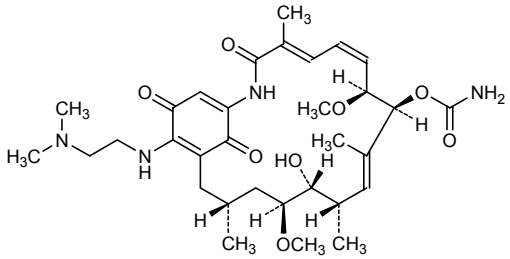
$C_{18}H_{21}N_5O_2$



alvespimycinum

alvespimycin	(4*E*,6*Z*,8*S*,9*S*,10*E*,12*S*,13*R*,14*S*,16*R*)-19-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-13-hydroxy-8,14-dimethoxy-4,10,12,16-tetramethyl-3,20,22-trioxo-2-azabicyclo[16.3.1]docosa-1(21),4,6,10,18-pentaen-9-yl carbamate
alvespimycine	carbamate de (4*E*,6*Z*,8*S*,9*S*,10*E*,12*S*,13*R*,14*S*,16*R*)-19-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-13-hydroxy-8,14-diméthoxy-4,10,12,16-tetraméthyl-3,20,22-trioxo-2-azabicyclo[16.3.1]docosa-1(21),4,6,10,18-pentaén-9-yle
alvespimicina	carbamato de (4*E*,6*Z*,8*S*,9*S*,10*E*,12*S*,13*R*,14*S*,16*R*)-19-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-13-hidroxi-4,10,12,16-tetrametil-8,14-dimetoxi-3,20,22-trioxo-2-azabiciclo[16.3.1]docosa-1(21),4,6,10,18-pentaen-9-ilo

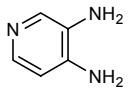
$C_{32}H_{48}N_4O_8$



amifampridinum

amifampridine	pyridine-3,4-diamine
amifampridine	pyridine-3,4-diamine
amifampridina	piridina-3,4-diamina

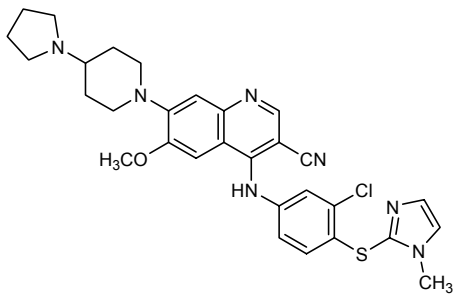
$C_5H_7N_3$



balamapimodum

balamapimod	4-({3-chloro-4-[(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl}amino)-6-methoxy-7-[4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]quinoline-3-carbonitrile
balamapimod	4-({3-chloro-4-[(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)sulfanyl]phényl}amino]-6-méthoxy-7-[4-(pyrrolidin-1-yl)pipéridin-1-yl]quinoléine-3-carbonitrile
balamapimod	4-({3-cloro-4-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)sulfanil]fenil}amino]-6-metoxi-7-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]quinolina-3-carbonitrilo

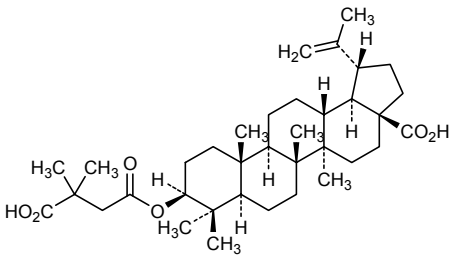
$C_{30}H_{32}ClN_7OS$



bevirimatum

bevirimat	3β-(3-carboxy-3-methylbutanoyloxy)lup-20(29)-en-28-oic acid
bévirimat	acide 3β-(3-carboxy-3-méthylbutanoyloxy)lup-20(29)-én-28-oïque
bevirimat	ácido 3β-(3-carboxi-3-metilbutanoiloxi)lup-20(29)-en-28-oico

$C_{36}H_{56}O_6$



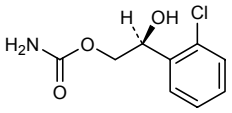
carisbamatum

carisbamate (2*S*)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl carbamate

carisbamate carbamate de (2*S*)-2-(2-chlorophényl)-2-hydroxyéthyle

carisbamato carbamato de (2*S*)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietilo

$C_9H_{10}ClNO_3$



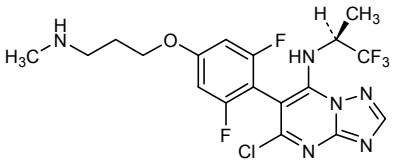
cevipabulinum

cevipabulin 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-*N*-[(1*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-amine

cévipabuline 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(méthylamino)propoxy]phényl}-*N*-[(1*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-amine

cevipabulina 5-cloro-6-à2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-*N*-[(1*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina

$C_{18}H_{18}ClF_5N_6O$



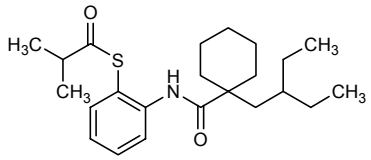
dalcetrapibum

dalcetrapib *S*-{2-[1-(2-ethylbutyl)cyclohexanecarboxamido]=phenyl} 2-methylpropanethioate

dalcétrapib 2-méthylpropanethioate de *S*-[2-[[[1-(2-éthylbutyl)=cyclohexanecarboxamido]phényle]

dalcetrapib 2-metilpropanotioato de *S*-[2-[[[1-(2-etilbutil)=ciclohexanocarboxamido]fenilo]

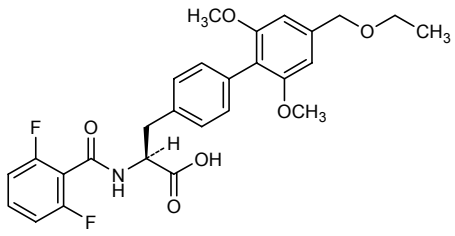
$C_{23}H_{35}NO_2S$



firategrastum

firategrast	(2*S*)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-[4'-(ethoxymethyl)-2',6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl]propanoic acid
firatégrast	acide (2*S*)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-[4'-(éthoxyméthyl)-2',6'-diméthoxy-[1,1'-biphényl]-4-yl]propanoïque
firategrast	ácido (2*S*)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-[4'-(etoximetil)-2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]propanoico

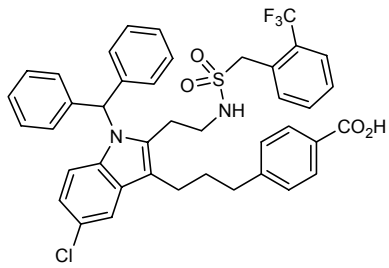
$C_{27}H_{27}F_2NO_6$



giripladibum

giripladib	4-{3-[5-chloro-1-(diphenylmethyl)-2-(2-{[2-(trifluoromethyl)=phenyl]methanesulfonamido}ethyl)-1*H*-indol-3-yl]propyl}benzoic acid
giripladib	acide 4-{3-[5-chloro-1-(diphénylméthyl)-2-(2-{[2-(trifluoromethyl)=phényl]méthanesulfonamido}éthyl)-1*H*-indol-3-yl]propyl}benzoïque
giripladib	ácido 4-{3-[5-cloro-1-(difenilmetil)-2-(2-{[2-(trifluorometil)fenil]=metanesulfonamido}etil)-1*H*-indol-3-il]propil}benzoico

$C_{41}H_{36}ClF_3N_2O_4S$



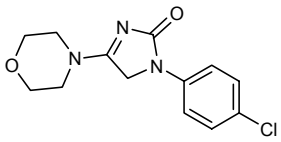
imepitoinum

imepitoin — 1-(4-chlorophenyl)-4-(morpholin-4-yl)-1,5-dihydro-2*H*-imidazol-2-one

imépitoïne — 1-(4-chlorophényl)-4-(morpholin-4-yl)-1,5-dihydro-2*H*-imidazol-2-one

imepitoina — 1-(4-clorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1,5-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona

$C_{13}H_{14}ClN_3O_2$



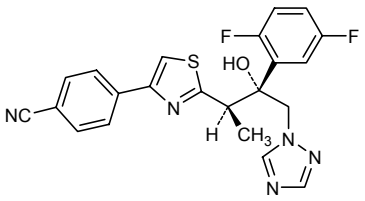
isavuconazolum

isavuconazole — 4-{2-[(2*R*,3*R*)-3-(2,5-difluorophenyl)-3-hydroxy-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl]-1,3-thiazol-4-yl}benzonitrile

isavuconazole — 4-{2-[(2*R*,3*R*)-3-(2,5-difluorophényl)-3-hydroxy-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl]-1,3-thiazol-4-yl}benzonitrile

isavuconazol — 4-{2-[(2*R*,3*R*)-3-(2,5-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il]-1,3-tiazol-4-il}benzonitrilo

$C_{22}H_{17}F_2N_5OS$



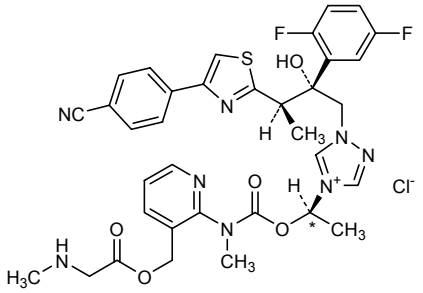
isavuconazonii chloridum

isavuconazonium chloride — 1-{(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cyanophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-(2,5-difluorophenyl)-2-hydroxybutyl}-4-{(1*RS*)-1-[methyl-(3-{[(methylamino)acetyloxy]methyl}pyridin-2-yl)carbamoyloxy]ethyl}-*1*,2,4-triazolium chloride

chlorure d'isavuconazonium — chlorure de 1-{(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cyanophényl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-(2,5-difluorophényl)-2-hydroxybutyl}-4-{(1*RS*)-1-[méthyl-(3-{[(méthylamino)acétyloxy]méthyl}pyridin-2-yl)carbamoyloxy]éthyl}-1,2,4-triazolium

cloruro de isavuconazonio — cloruro de 1-{(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil}-4-{(1*RS*)-1-[metil-(3-{[(metilamino)acetiloxi]metil}piridin-2-il)carbamoiloxi]etil}-1,2,4-triazolium

$C_{35}H_{35}ClF_2N_8O_5S$



and epimer at C*
et l'épimère en C*
y el epímero al C*

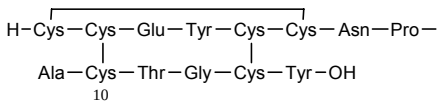
linaclotidum

linaclotide — [9-L-tyrosine]heat-stable enterotoxin (*Escherichia coli*)-(6-19)-peptide

linaclotide — [9-L-tyrosine]entérotoxine thermostable (*Escherichia coli*)-(6-19)-peptide

linaclotida — [9-L-tirosina]enterotoxina termoestable (*Escherichia coli*)-(6-19)-péptido

$C_{59}H_{79}N_{15}O_{21}S_6$



litenimodum

litenimod — *P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-thymidine

liténimod — *P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-thymidine

litenimod

P-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-*P*-tiotimidill-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-timidina

$C_{256}H_{322}N_{95}O_{129}P_{25}S_{25}$

(3'-5')d(*P*-thio) (T-A-A-A-C-G-T-T-A-T-A-A-C-G-T-T-A-T-G-A-C-G-T-C-A-T)

managlinatum dialanetilum

managlinat dialanetil

diethyl *N,N'*-{5-[2-amino-5-(2-methylpropyl)-1,3-thiazol-4-yl]furan-2-ylphosphonoyl}di-L-alaninate

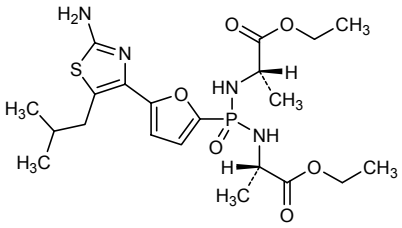
managlinat dialanétil

N,N'-{5-[2-amino-5-(2-méthylpropyl)-1,3-thiazol-4-yl]furan-2-ylphosphonoyl}di-L-alaninate de diéthyle

managlinat dialanetilo

N,N'-{5-[2-amino-5-(2-metilpropil)-1,3-tiazol-4-il]furan-2-ilfosfonoil}=di-L-alaninato de dietilo

$C_{21}H_{33}N_4O_6PS$



masitinibum

masitinib

4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-*N*-(4-methyl-3-{[4-(pyridin-3-yl)-1,3-thiazol-2-yl]amino}phenyl)benzamide

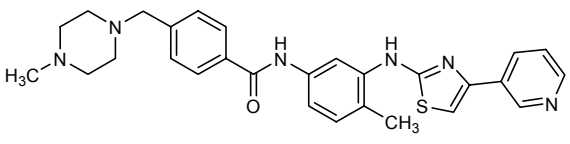
masitinib

4-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-*N*-(4-méthyl-3-{[4-(pyridin-3-yl)-1,3-thiazol-2-yl]amino}phényl)benzamide

masitinib

4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-*N*-(4-metil-3-{[4-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)benzamida

$C_{28}H_{30}N_6OS$



methylnaltrexonii bromidum

methylnaltrexone bromide

(17*S*)-17-(cyclopropylmethyl)-4,5α-epoxy-3,14-dihydroxy-17-methyl-6-oxo-14β-morphinanium bromide

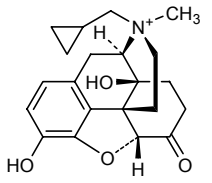
bromure de méthylnaltrexone

bromure de (17*RS*)-17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-3,14-dihydroxy-17-méthyl-6-oxomorphinanium

bromuro de metilnaltrexona

bromuro de (17*RS*)-17-(ciclopropilmetil)-4,5α-epoxi-3,14-dihidroxi-17-metil-6-oxomorfinanio

$C_{21}H_{26}BrNO_4$



and epimer at N^+
et l'épimère en N^+
y el epímero al N^+

naptumomabum estafenatoxum*

naptumomab estafenatox

immunoglobulin fragment, anti-[trophoblast glycoprotein (TPBG, 5T4)] monoclonal 5T4 gamma1 heavy chain fragment fusion protein [*Mus musculus* VH (5T4V14: H41>P, S44>G, I69>T, V113>G)-IGHG1_CH1)] - [Glycyl-Glycyl-Prolyl] - superantigen SEA/E-120 (synthetic), non-disulfide linked with monoclonal 5T4 kappa light chain [*Mus musculus* V-KAPPA (5T4V18: F10>S, T45>K, I63>S, F73>L, T77>S, L78>V, L83>A)-IGKC]

naptumomab estafénatox

immunoglobuline fragment, anti-[glycoprotéine du trophoblaste (TPBG, 5T4)] protéine de fusion du fragment de la chaîne lourde gamma1 du monoclonal 5T4 [*Mus musculus* VH (5T4V14: H41>P, S44>G, I69>T, V113>G)-IGHG1_CH1)]- [Glycyl-Glycyl-Prolyl] - superantigène SEA/E-120 (synthétique), associée de manière non covalente à la chaîne légère kappa du monoclonal 5T4 [*Mus musculus* V-KAPPA (5T4V18: F10>S, T45>K, I63>S, F73>L, T77>S, L78>V, L83>A)-IGKC]

naptumomab estafenatox

fragmento de inmunoglobulina, anti-[glicoproteína de trofoblasto (TPBG, 5T4)] proteína de fusión del fragmento de la cadena pesada gamma1 del monoclonal 5T4 [*Mus musculus* VH (5T4V14: H41>P, S44>G, I69>T, V113>G)-IGHG1_CH1)] - [Glicil-Glicil-Prolil]– superantígeno SEA/E-120 (sintético), asociada no covalentemente a la cadena ligera kappa del monoclonal 5T4 [*Mus musculus* V-KAPPA (5T4V18: F10>S, T45>K, I63>S, F73>L, T77>S, L78>V, L83>A)-IGKC]

$C_{3255}H_{5025}N_{855}O_{1050}S_{18}$

Heavy chain GGP toxin / Chaîne lourde GGP toxine / Cadena pesada GGP toxina

EVQLQQSGPD	LVKPGASVKI	SCKASGYSFT	GYYMHWVKQS	PGKGLEWIGR	50
INPNNGVTLY	NQKFKDKATL	TVDKSSTTAY	MELRSLTSED	SAVYYCARST	100
MITNYVMDYW	GQGTSVTVSS	AKTTPPSVYP	LAPGSAAQTN	SMVTLGCLVK	150
GYFPEPVTVT	WNSGSLSSGV	HTFPAVLQSD	LYTLSSSVTV	PSSTWPSETV	200
TCNVAHPASS	TKVDKKIVPR	DSGGPSEKSE	EINEKDLRKK	SELQGTALGN	250
LKQIYYYNSK	AITSSEKSAD	QFLTNTLLFK	GFFTGHPWYN	DLLVDLGSTA	300
ATSEYEGSSV	DLYGAYYGYQ	CAGGTPNKTA	CMYGGVTLHD	NNRLTEEKKV	350
PINLWIDGKQ	TTVPIDKVKT	SKKEVTVQEL	DLQARHYLHG	KFGLYNSDSF	400
GGKVQRGLIV	FHSSEGSTVS	YDLFDAQGQY	PDTLLRIYRD	NTTISSTSLS	450
ISLYLYTT				458	

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

SIVMTQTPTS	LLVSAGDRVT	ITCKASQSVS	NDVAWYQQKP	GQSPKLLISY	50'
TSSRYAGVPD	RFSGSGYGTD	FTLTISSVQA	EDAAVYFCQQ	DYNSPPTFGG	100'
GTKLEIKRAD	AAPTVSIFPP	SSEQLTSGGA	SVVCFLNNFY	PKDINVKWKI	150'
DGSERQNGVL	NSWTDQDSKD	STYSMSSTLT	LTKDEYERHN	SYTCEATHKT	200'
STSPIVKSFN	RNES				214'

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

22-96 23'-88' 134'-194' 147-202 321-331

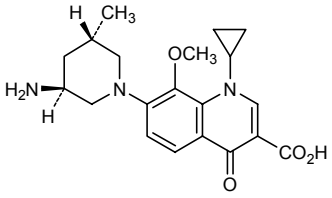
nemonoxacinum

nemonoxacin — 7-[(3*S*,5*S*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

némonoxacine — acide 7-[(3*S*,5*S*)-3-amino-5-méthylpipéridin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-méthoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

nemonoxacino — ácido 7-[(3*S*,5*S*)-3-amino-5-metilpiperidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

$C_{20}H_{25}N_3O_4$



obinepitidum

obinepitide — [34-L-glutamine]pancreatic hormone (human)

obinépitide — [34-L-glutamine]hormone pancréatique humaine

obinepitida — [34-L-glutamina]hormona pancreática humana

$C_{185}H_{288}N_{54}O_{55}S_2$

H-Ala-Pro-Leu-Glu-Pro-Val-Tyr-Pro-Gly-Asp-Asn-Ala-
10
Thr-Pro-Glu-Gln-Met-Ala-Gln-Tyr-Ala-Ala-Asp-Leu-
20
Arg-Arg-Tyr-Ile-Asn-Met-Leu-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr-NH_2
30

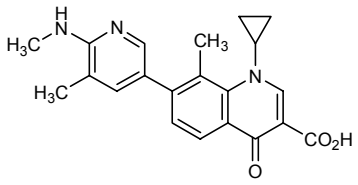
ozenoxacinum

ozenoxacin — 1-cyclopropyl-8-methyl-7-[5-methyl-6-(methylamino)pyridin-3-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

ozénoxacine — acide 1-cyclopropyl-8-méthyl-7-[5-méthyl-6-(méthylamino)pyridin-3-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

ozenoxacino — ácido 1-ciclopropil-7-[5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il]-8-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

$C_{21}H_{21}N_3O_3$



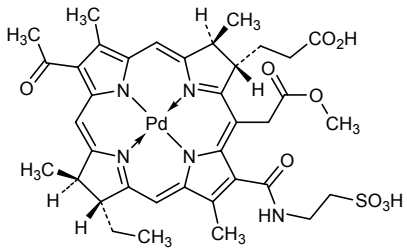
padeliporfinum

padeliporfin — dihydrogen (3-{(7*S*,8*S*,17*R*,18*R*)-13-acetyl-18-ethyl-5-(-2-methoxy-2-oxoethyl)-2,8,12,17-tetramethyl-3-[(2-sulfonatoethyl)carbamoyl]-7,8,17,18-tetrahydroporphyrin-7-yl}propanoato)palladium

padéliporfine — dihydrogéno(3-{(7*S*,8*S*,17*R*,18*R*)-13-acétyl-18-éthyl-5-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2,8,12,17-tétraméthyl-3-[(2-sulfonatoéthyl)carbamoyl]-7,8,17,18-tétrahydroporphirin-7-yl}propanoato)palladium

padeliporfina — dihidrógeno(3-{(7*S*,8*S*,17*R*,18*R*)-13-acetil-18-etil-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-2,8,12,17-tetrametil-3-[(2-sulfonatoetil)carbamoil]-7,8,17,18-tetrahidroporfirin-7-il}propanoato)paladio

$C_{37}H_{43}N_5O_9PdS$



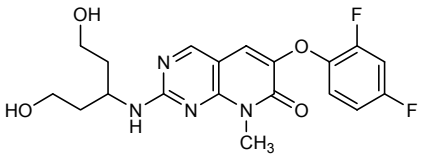
pamapimodum

pamapimod — 6-(2,4-difluorophenoxy)-2-[(1,5-dihydroxypentan-3-yl)amino]-8-methylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one

pamapimod — 6-(2,4-difluorophénoxy)-2-[(1,5-dihydroxypentan-3-yl)amino]-8-méthylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one

pamapimod — 6-(2,4-difluorofenoxi)-2-[(1,5-dihidroxipentan-3-il)amino]-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona

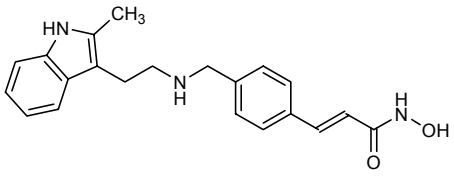
$C_{19}H_{20}F_2N_4O_4$



panobinostatum

panobinostat	(2*E*)-*N*-hydroxy-3-[4-({[2-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl]amino}methyl)phenyl]prop-2-enamide
panobinostat	(2*E*)-*N*-hydroxy-3-[4-({[2-(2-méthyl-1*H*-indol-3-yl)éthyl]amino}méthyl)phényl]prop-2-énamide
panobinostat	(2*E*)-*N*-hidroxi-3-[4-({[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]amino}metil)fenil]prop-2-enamida

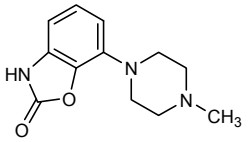
$C_{21}H_{23}N_3O_2$



pardoprunoxum

pardoprunox	7-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one
pardoprunox	7-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one
pardoprunox	7-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona

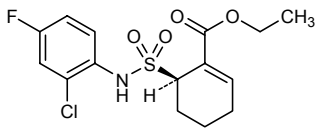
$C_{12}H_{15}N_3O_2$



resatorvidum

resatorvid	ethyl (6*R*)-6-[(2-chloro-4-fluorophenyl)sulfamoyl]cyclohex-1-ene-1-carboxylate
résatorvid	(6*R*)-6-[(2-chloro-4-fluorophényl)sulfamoyl]cyclohex-1-ène-1-carboxylate d'éthyle
resatorvid	(6*R*)-6-[(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil]ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo

$C_{15}H_{17}ClFNO_4S$



rusalatidum

rusalatide	human prothrombin-(508-530)-peptidamide (thrombin heavy chain fragment (TRAP 508))
rusalatide	prothrombine humaine-(508-530)-peptidamide (fragment de la chaîne lourde de la thrombine (TRAP 508))
rusalatida	protrombina humana-(508-530)-peptidamida (fragmento de la cadena pesada de la trombina (TRAP 508))

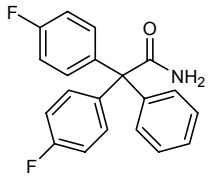
$C_{97}H_{147}N_{29}O_{35}S$

H-Ala-Gly-Tyr-Lys-Pro-Asp-Glu-Gly-Lys-Arg-Gly-Asp-
Ala-Cys-Glu-Gly-Asp-Ser-Gly-Gly-Pro-Phe-Val-NH_2

senicapocum

senicapoc	2,2-bis(4-fluorophenyl)-2-phenylacetamide
sénicapoc	2,2-bis(4-fluorophényl)-2-phénylacétamide
senicapoc	2-fenil-2,2-bis(4-fluorofenil)acetamida

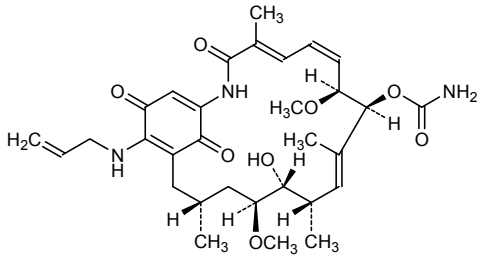
$C_{20}H_{15}F_2NO$



tanespimycinum

tanespimycin	(4*E*,6*Z*,8*S*,9*S*,10*E*,12*S*,13*R*,14*S*,16*R*)-13-hydroxy-8,14-dimethoxy-4,10,12,16-tetramethyl-3,20,22-trioxo-19-[(prop-2-en-1-yl)amino]-2-azabicyclo[16.3.1]docosa-1(21),4,6,10,18-pentaen-9-yl carbamate
tanespimycine	carbamate de (4*E*,6*Z*,8*S*,9*S*,10*E*,12*S*,13*R*,14*S*,16*R*)-13-hydroxy-8,14-diméthoxy-4,10,12,16-tétraméthyl-3,20,22-trioxo-19-[(prop-2-én-1-yl)amino]-2-azabicyclo[16.3.1]docosa-1(21),4,6,10,18-pentaén-9-yle
tanespimicina	carbamato de (4*E*,6*Z*,8*S*,9*S*,10*E*,12*S*,13*R*,14*S*,16*R*)-13-hidroxi-8,14-dimetoxi-4,10,12,16-tetrametil-3,20,22-trioxo-19-[(prop-2-en-1-il)amino]-2-azabiciclo[16.3.1]docosa-1(21),4,6,10,18-pentaen-9-ilo

$C_{31}H_{43}N_3O_8$



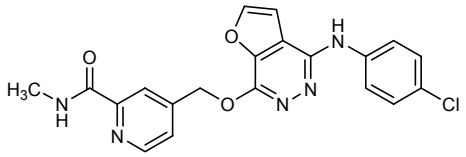
telatinibum

telatinib — 4-[({4-[(4-chlorophenyl)amino]furo[2,3-*d*]pyridazin-7-yl}oxy)methyl]-*N*-methylpyridine-2-carboxamide

télatinib — 4-[({4-[(4-chlorophényl)amino]furo[2,3-*d*]pyridazin-7-yl}oxy)méthyl]-*N*-méthylpyridine-2-carboxamide

telatinib — 4-[({4-[(4-clorofenil)amino]furo[2,3-*d*]piridazin-7-il}oxi)metil]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida

$C_{20}H_{16}ClN_5O_3$



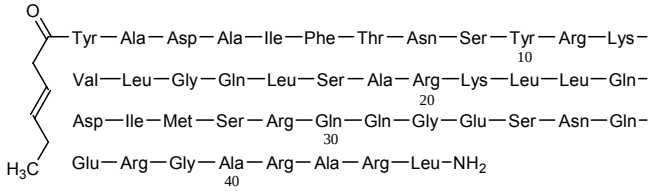
tesamorelinum

tesamorelin — (3*E*)-hex-3-enoylsomatoliberin (human GHRH)

tésamoréline — (3*E*)-hex-3-enoylsomatolibérine humaine

tesamorelina — (3*E*)-hex-3-enoilsomatoliberina humana

$C_{221}H_{366}N_{72}O_{67}S$



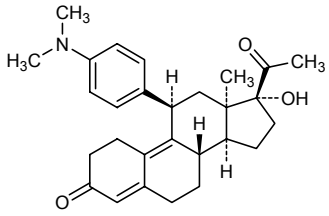
ulipristalum

ulipristal — 11β-[4-(dimethylamino)phenyl]-17-hydroxy-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

ulipristal — 11β-[4-(diméthylamino)phényl]-17-hydroxy-19-norprégna-4,9-diène-3,20-dione

ulipristal — 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-17-hidroxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona

$C_{28}H_{35}NO_3$



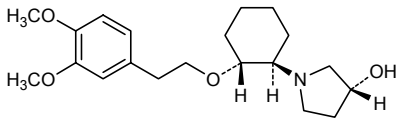
vernakalantum

vernakalant (3*R*)-1-{(1*R*,2*R*)-2-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy]=cyclohexyl}pyrrolidin-3-ol

vernakalant (3*R*)-1-{(1*R*,2*R*)-2-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthoxy]=cyclohexyl}pyrrolidin-3-ol

vernakalant (3*R*)-1-{(1*R*,2*R*)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]ciclohexil}pirrolidin-3-ol

$C_{20}H_{31}NO_4$



votucalisum*

votucalis methionyl[145-leucine]FS-HBP2 (*Rhipicephalus appendiculatus* (Brown ear tick) Female-Specific Histamine-Bending Protein 2)

votucalis méthionyl[145-leucine]FS-HBP2 (Protéine 2 se liant à l'histamine spécifique à la tique femelle *Rhipicephalus appendiculatus*)

votucalis metionil[145-leucina]FS-HBP2 (Proteína 2 que se une a la histamina específica de la garrapata hembra *Rhipicephalus appendiculatus*)

$C_{858}H_{1259}N_{221}O_{289}S_{10}$

```
                                                                M
NQPDWADEAA   NGAHQDAWKS   LKADVENVYY   MVKATYKNDP   VWGNDFTCVG   50
VMANDVNEDE   KSIQAEFLFM   NNADTNMQFA   TEKVTAVKMY   GYNRENAFRY  100
ETEDGQVFTD   VIAYSDDNCD   VIYVPGTDGN   EEGYELWTTD   YDNILANCLN  150
KFNEYAVGRE   TRDVFTSACL   E                                     171
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

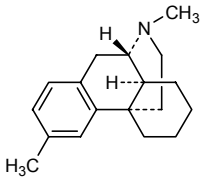
48-169 119-148

AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 14
(WHO Chronicle, Vol. 28, No. 10, 1974)

p. 4 **dimemorfanum**

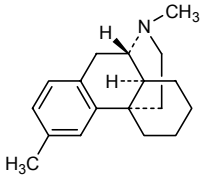
dimemorfan *insert the following graphic formula:*



Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 14
(Chronique OMS, Vol. 28, No. 10, 1974)

p. 4 **dimemorfanum**

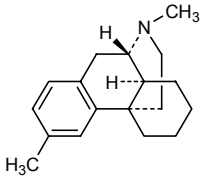
dimémorfane *insérer la formule développée suivante:*



Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 14
(Crónica de la OMS, Vol. 28, No. 10, 1974)

p. 4 **dimemorfanum**

dimemorfano *insértese la formúla désarollada siguiente:*



Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 34
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 34
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 34
(WHO Drug Information, Vol. 8, No. 3, 1994)

	suprimáse	*insértese*
p. 167	afovirseno	afovirsén

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 37
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 37
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 37
(WHO Drug Information, Vol. 11, No. 1, 1997)

	suprimáse	*insértese*
p. 41	fomivirseno	fomivirsén

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 39
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 39
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 39
(WHO Drug Information, Vol. 12, No. 1, 1998)

	suprimáse	*insértese*
p. 57	trecovirseno	trecovirsén

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 47
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 47
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 47
(WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002)

	suprimáse	*insértese*
p. 84	alicaforseno	alicaforsén

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 49
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 49
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 49
(WHO Drug Information, Vol. 17, No. 2, 2003)

	suprimáse	*insértese*
p. 129	oblimerseno	oblimersén

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 51
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 51
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 51
(WHO Drug Information, Vol. 18, No. 1, 2004)

	suprimáse	*insértese*
p. 85	aprinocarseno	aprinocarsén

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 57
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 57
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 57
(WHO Drug Information, Vol. 21, No. 1, 2007)

p. 55 **aclidinii bromidum**

bromuro de aclidinio

sustitúyase el nombre químico por el siguiente:

bromuro de (3*R*)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(hidroxibis(tiofen-2-il)acetiloxi)]-1-2-butil-3-{4-[3-(dibutilamino)propil]benzoil}- $1\lambda^5$-azabiciclo[2.2.2]octan-1-ilio

* Electronic structure available on Mednet: http://mednet.who.int/
* Structure électronique disponible sur Mednet: http://mednet.who.int/
* Estructura electrónica disponible en Mednet: http://mednet.who.int/

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les listes des DCI proposées.

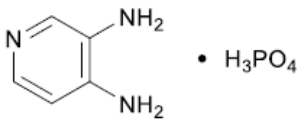
El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en las listas de DCI propuestas.

アミファンプリジンリン酸塩
製造販売承認申請
CTD　第 1 部

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ダイドーファーマ株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	Pyridine-3,4-diamine monophosphate（別名　アミファンプリジンリン酸塩）及びその製剤
構造式	
効能・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・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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：アミファンプリジンリン酸塩 製剤：ファダプス錠 10mg（1 錠中に遊離塩基換算でアミファンプリジン 10 mg 含有）
毒性	＜単回投与（急性毒性）＞

動物種（性）	投与経路	概略の致死量（遊離塩基換算）
マウス（雌雄）	経口	52.6 mg/kg
マウス（雄）	静脈内	13.2 mg/kg
マウス（雌）	静脈内	13.2 mg/kg を超える量
ラット（雌雄）	経口	13.2 mg/kg を超える量
ラット（雌雄）	経口	50 mg/kg（遊離塩基を投与）
ラット（雌雄）	静脈内	13.2 mg/kg

＜反復投与（亜急性毒性）＞

- 雌雄 Sprague-Dawley ラットにアミファンプリジン遊離塩基を 39.5 mg/kg/日（リン酸塩 75 mg/kg/日）の用量で 1 日 3 回 28 日間経口投与すると、CNS 関連の一般状態変化（雌雄）及び体重増加量、尿量並びに腎臓及び肝臓重量（相対及び絶対；雌のみ）の変化が認められた。これらの所見は、2 週間の休薬期間終了時までに回復した。12.6 mg/kg/日群では 39.5 mg/kg/日群と同様に、軽微な流涎が認められたが、毒性とはみなさなかった。以上の結果から、アミファンプリジン遊離塩基の NOAEL は 12.6 mg/kg/日（リン酸塩 24 mg/kg/日）と考えられた。
- 雌雄ビーグル犬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 4.0 mg/kg/日までの用量で 1 日 3 回 4 週間経口投与したところ、CNS に関連した雌雄の一般状態変化、体重増加量の変化並びに消化管組織の暗色化及び筋変性が認められたことから、NOAEL はアミファンプリジン遊離塩基 1.0 mg/kg/日（リン酸塩 1.9 mg/kg/日）と判断した。
- 雌雄ビーグル犬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 3.3 mg/kg/日までの用量で 1 日 3 回 4 週間経口投与した結果、すべての投与群で用量に関連した CNS の雌雄の一般状

<table>
<tr><td></td><td>態の変化、用量に関連した体重増加抑制及び肝重量の増加が認められ、本試験では NOAEL は得られなかった。

＜反復投与（慢性毒性）＞
- 雌雄 Sprague-Dawley ラットにアミファンプリジンリン酸塩を 1 日 3 回 26 週間反復経口投与したところ、アミファンプリジン遊離塩基 39.5 mg/kg/日群で一般状態変化及び唾液腺（下顎）に腺房細胞肥大が認められた。これらの所見には回復性が確認された。上記所見に基づき、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 11.8 mg/kg/日であると判断した。
- 雌雄ビーグル犬にアミファンプリジンリン酸塩を 1 日 3 回、最長 39 週間経口投与した結果、アミファンプリジン遊離塩基 1.0 及び 2.0 mg/kg/日群では、非特異的な神経学的所見（痙攣、振戦、流涎、口なめずり及び斜視）の発現と投薬に強い関連性が認められた。アミファンプリジンの NOAEL は、遊離塩基として 0.53 mg/kg/日と判断した。アミファンプリジン遊離塩基 1.0 及び 2.0 mg/kg/日群のアミファンプリジン曝露に関連した所見は、いずれも 4 週間の休薬期間中に回復した。</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国内第 III 相試験（LMS-005 試験）
<table><tr><th>SOC
PT</th><th>N=12
n (%)</th><th>件数</th></tr><tr><td>全体</td><td>5(41.7)</td><td>10</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>4(33.3)</td><td>4</td></tr><tr><td>異常感覚</td><td>2(16.7)</td><td>2</td></tr><tr><td>錯感覚</td><td>1(8.3)</td><td>1</td></tr><tr><td>感覚障害</td><td>1(8.3)</td><td>1</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>3(25.0)</td><td>4</td></tr><tr><td>腹痛</td><td>1(8.3)</td><td>1</td></tr><tr><td>上腹部痛</td><td>1(8.3)</td><td>1</td></tr><tr><td>便秘</td><td>1(8.3)</td><td>1</td></tr><tr><td>排便回数増加</td><td>1(8.3)</td><td>1</td></tr><tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>1(8.3)</td><td>1</td></tr><tr><td>多汗症</td><td>1(8.3)</td><td>1</td></tr><tr><td>腎および尿路障害</td><td>1(8.3)</td><td>1</td></tr><tr><td>頻尿</td><td>1(8.3)</td><td>1</td></tr></table>MedDRA/J Ver. 24.0

アミファンプリジンリン酸塩の治験を通じて、血液学的検査値に影響は認められなかった。肝酵素（ALT 及び AST）の上昇など、血液生化学検査値上昇のいくつかが有害事象とされたが、いずれも臨床的に問題となる変動ではなかった。また、アミファンプリジンリン酸塩は尿検査値に影響を及ぼさなかった。</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ダイドーファーマ株式会社　輸入（製剤）</td></tr>
</table>

アミファンプリジンリン酸塩
製造販売承認申請
CTD　第 1 部

1.12　添付資料一覧

ダイドーファーマ株式会社

目次

第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書.....3
第 4 部（モジュール 4）：4.2 非臨床試験報告書.....12
第 4 部（モジュール 4）：4.3 参考文献.....21
第 5 部（モジュール 5）：5.3 臨床試験報告書.....24
第 5 部（モジュール 5）：5.4 参考文献.....28

第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書

CTD 番号	報告書番号	報告書名／タイトル	評価／参考
3.2.S			
3.2.S.1	3.2.S.1	一般情報（アミファンプリジン酸塩）	
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1	名称	評価
		3.2.S.1.1 Nomenclature	
	—	医薬品の一般的名称について	
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2	構造	評価
		3.2.S.1.2 Structure	
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3	一般特性	評価
		3.2.S.1.3 General Properties	
		Amifampridine Phosphate Hygroscopicity Report	
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1	製造業者	評価
		3.2.S.2.1 Manufacturer(s)	
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	評価
		3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	
		3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3	原材料の管理	評価
		3.2.S.2.3 Control of Materials	
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	評価
		3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	

CTD 番号	報告書番号	報告書名／タイトル	評価／参考
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	評価
		3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation	
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	評価
		3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development	
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	評価
		3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics	
		Research Report: The Effect of Crystal Shape on XRPD diffractograms of Amifampridine Phosphate	
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2	不純物	評価
		3.2.S.3.2 Impurities	
		VALIDATION REPORT VR 4607	
3.2.S.4.1	3.2.4.1	規格及び試験方法	評価
		3.2.4.1 Specifications	
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	評価
		3.2.S.4.2 Analytical Procedures	
		Limit of Residual Elemental *不純物B Content in 3,4-Diaminopyridine or 3,4-Diaminopyridine Phosphate by Inductivery Coupled Plasma Mass Spectrometry	
		ATTACHMENT 3.2.S.4.2-1 Analytical Method for DAPP Particle Size Distribution	
		ATTACHMENT 3.2.P.4.2-2 HPLC Method for Assay Determination of DAPP	
		ATTACHMENT 3.2.P.4.2-3 HPLC Method for Impurities and Purity of DAPP	
		ATTACHMENT 3.2.P.4.2-4 HPLC Method for Residual *不純物A in DAPP	

＊新薬承認情報提供時に置き換え

CTD 番号	報告書番号	報告書名／タイトル	評価／参考
		ATTACHMENT 3.2.P.4.2-5 Determination of Residual [redacted], [redacted] and [redacted] in DAPP	
		ATTACHMENT 3.2.P.4.2-6 GC Method for Residual [redacted] in DAPP	
		ATTACHMENT 3.2.P.4.2-7 GC Method for Residual [redacted] in DAPP	
		Chapter 191 containing ID test for phosphate	
		Method 5240 KF	
		Preparation of 0.1 N Silver Nitrate VS	
		Preparation of Ammonium Molybdate TS	
		system suitability for the test for *不純物B	
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	評価
		3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures	
		3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures – [redacted]	
		VALIDATION REPORT VR 4543	
		VALIDATION REPORT VR 4542	
		Validation of a Particle Size Analysis Method for Milled 3,4 Diaminopyridine Monophosphate (DAPP) Drug Substance Using a Malvern Mastersizer 2000	
		REPORT FOR THE VALIDATION OF ANALYTICAL METHOD 2357 FOR THE ASSAY BY HPLC OF *不純物A IN AMIFAMPRIDINE PHOSPHATE IMI-R-43-AV-2014	
		REPORT FOR THE VALIDATION OF ANALYTICAL TEST METHOD 5241 FOR THE ANALYSIS OF RESIDUAL [redacted], [redacted], AND [redacted] IN 3,4-DIAMINOPYRIDINE PHOSPHATE IMI-R-29-AV-2014	
		REPORT FOR THE VALIDATION OF ANALYTICAL METHOD 5242 FOR THE ANALYSIS OF RESIDUAL [redacted]	

＊新薬承認情報提供時に置き換え

CTD 番号	報告書番号	報告書名／タイトル	評価／参考
		[redacted] IN 3,4-DIAMINOPYRIDINE PHOSPHATE IMI-R-009-AV-2015	
		Validation of the Method for the Limit Test Determination of Residual Elemental *不純物Ｂ Content in 3,4-Diaminopyridine and 3,4-Diaminopyridine Phosphate by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS) ([redacted]!Catalyst Pharmaceuticals)	
		ATTACHMENT 3.2.P.4.3-6 Method Validation Report for Residual [redacted] in Amifampridine Phosphate (DAPP) by GC Headspace	
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4	ロット分析	評価
		3.2.S.4.4 Batch Analyses	
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	評価
		3.2.S.4.5 Justification of Specifications	
3.2.S.5	3.2.S.5	標準品又は標準物質	評価
3.2.S.6	3.2.S.6	容器及び施栓系	評価
		3.2.S.6 Container/Closure System	
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	評価
		3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions	
		3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions – [redacted]	
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	評価
		3.2.S.7.2 Stability Protocol and Stability Commitment	
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3	安定性データ	評価

＊新薬承認情報提供時に置き換え

CTD 番号	報告書番号	報告書名／タイトル	評価／参考
		3.2.S.7.3 Stability Data	
		3.2.S.7.3 Stability Data – [redacted]	
3.2.P			
3.2.P.1	3.2.P.1	製剤及び処方	評価
		3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product	
3.2.P.2	3.2.P.2	製剤開発の経緯	評価
		Scale-Up Demonstration Report CIN-OPS-20-5504	
		Scale-Up Demonstration Report CIN-OPS-21-5858	
		3.2.P.2 Pharmaceutical Development - [redacted]	
		Amifampridine PSD of milled [redacted] API	
		32p2-1 Water Activity Report	
		ATTACHMENT 3.2.P.2-2 [redacted] ELEMENTAL IMPURITIES RISK ASSESSMENT	
		32p2-3 Split Tablet Testing Report	
		32p2-3-2 Split Tablet Testing Report	
		32p2-4 Split Tablet Stability Report	
		32p35-2 Registration Batch Report	
		CAY-738 Elemental impurity risk assessment signed 09NOV20121	
		3.2.P.2 Pharmaceutical Development - [redacted]	
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1	製造者	評価

CTD 番号	報告書番号	報告書名／タイトル	評価／参考
		3.2.P.3.1 Manufacturer(s)	
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2	製造処方	評価
		3.2.P.3.2 Batch Formula	
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	評価
		3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls	
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	評価
		3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	評価
		3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation	
		Process Validation Report	
		Scale-Up Validation Report	
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1	規格及び試験方法	評価
		3.2.P.4.1 Specifications	
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	評価
		3.2.P.4.2 Analytical Procedures	
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	評価
		3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures	
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	評価
		3.2.P.4.4 Justification of Specifications	

CTD 番号	報告書番号	報告書名／タイトル	評価／参考
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	評価
		3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6	新規添加剤	評価
		3.2.P.4.6 Novel Excipients	
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1	規格及び試験方法	評価
		3.2.P.5.1 Specifications	
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	評価
		3.2.P.5.2 Analytical Procedures	
		Amifampridine 10 mg Tablets Analytical Method	
		3.2.P.5.2-1 [redacted] Test Method 930825	
		3.2.P.5.2-2 [redacted] Test Method 930823	
		3.2.P.5.2-3 [redacted] Test Method 930824	
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	評価
		3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures	
		VALIDATION REPORT VR 4485	
		VALIDATION REPORT VR 4543	
		VALIDATION REPORT VR 4542	
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4	ロット分析	評価
		3.2.P.5.4 Batch Analyses	

CTD 番号	報告書番号	報告書名／タイトル	評価／参考
		Amifampridine 10mg Certificate of Analysis	
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5	不純物の特性	評価
		3.2.P.5.5 Characterization of Impurities	
		VALIDATION REPORT VR 4607	
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	評価
		3.2.P.5.6 Justification of Specification(s)	
3.2.P.6	3.2.P.6	標準品又は標準物質	評価
		3.2.P.6 Reference Standards or Materials	
3.2.P.7	3.2.P.7	容器及び施栓系	評価
		3.2.P.7 Container Closure System	
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	評価
		3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion	
	3.2.P.8.1-2	安定性のまとめ及び結論	評価
		3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion（24month）	
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	評価
		3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3	安定性データ	評価
		3.2.P.8.3 Stability Data	
	3.2.P.8.3-2	安定性データ	評価

CTD 番号	報告書番号	報告書名／タイトル	評価／参考
		3.2.P.8.3 Stability Data（24month）	

第 4 部（モジュール 4）：4.2 非臨床試験報告書

資料番号	タイトル	試験番号	試験実施場所	評価 ／参考	試験実施期間/ 試験期間
4.2.1.1.01	Solubility Assessment and Determination of the Effects of BMN125 and the 3-N-acetyl BMN125 Metabolite on hKv1.7 Current Expressed in Mammalian Cells	BMN125-10-111	[redacted]	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.1.1.02	Effects of BMN125 and the 3-N-acetyl BMN125 Metabolite on hKv1.1, 1.2, 1.3, 1.4 and 1.5 Ion Channels Expressed in Mammalian Cells	BMN125-10-112	[redacted]	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.1.2.01	HitProfilingScreen Data Report /BMN125	BMN125-10-084	[redacted], Taiwan	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.1.2.02	Delta Adverse-Emzyme Profiling Screen Data Report/ BMN125	BMN125-10-085	[redacted], Taiwan	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.1.2.03	In Vitro Pharmacology and ADME-Tox Study of N-(4-aminopyridin-3-yl)-acetamide Hydrochloride	100014186	[redacted], France	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.1.2.04	In Vitro Pharmacology Study of Two Compounds	100034669	[redacted], France	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.1.3.01	Effects of 3,4–diaminopyridine phosphate on hERG K+-currents in CHO-K1 cells	1711/AGE/03	[redacted], Switzerland	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.1.3.02	Effects of 3, 4–diaminopyridine phosphate: on action potential duration in rabbit Purkinje fibers	1710/AGE/03	[redacted], Switzerland	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.1.3.03	Cardiovascular safety Phrmacology evaluation of BMN125 administered by oral gavage to male telemetry-instrumented conscious dogs	BMN125-10-059	[redacted], USA	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

資料番号	タイトル	試験番号	試験実施場所	評価 ／参考	試験実施期間/ 試験期間
4.2.1.3.04	3,4-DAP phosphate： Behavioural Irwin test and effects on body temperature following sigle oral administration in the rat	20070139PGR	[redacted], [redacted], France	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.1.3.05	Sigle dose respiratory safety pharmacology evaluation usign Head-Out plethysmography of BMN125 following gavage administration ot Male Rats.	BMN125-10-058	[redacted], [redacted], [redacted], USA	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.2.1.01	Analytical Method Validation and Stability Determination for BMN125 in Formulations	BMN125-10-044	[redacted], [redacted], [redacted], USA	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.2.1.02	Amifampridine: The Validation of an Analytical Procedure for the Determination of Amifampridine in Dose Solutions by LC with Ultraviolet Detection and the Validation of the Method of Preparation and Stability Assessment of Test Item for Preclinical Studies	[redacted]5344	[redacted], [redacted] Italy	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.2.1.03	Validation and Long-Term Matrix Stability Assessment of an LC/MS/MS Method for the Quantitation of BMN125 in K_2EDTA Rat Plasma	BMN125-10-045	[redacted], [redacted], USA	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.2.1.04	Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of 3,4-diaminopyridine in rat plasma	[redacted]065501	[redacted], France	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.2.1.05	Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of 3,4-diaminopyridine in dog plasma	[redacted]065547	[redacted], France	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.2.1.06	Validation of the Assay Method of Serum 3,4-Diaminopyridine by High-Performance Liquid Chromatography Coupled with Electrochemical Detection (Amperometry) after Liquid-Solid Extraction	23377	[redacted], [redacted], France	参考	
4.2.2.1.07	Validation of an LC/MS/MS Method for the Quantitation of N-(4-Aminopyridin-3-yl) Acetamide in K_2EDTA Rat Plasma	BMN125-10-074	[redacted], [redacted], USA	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

資料番号	タイトル	試験番号	試験実施場所	評価 ／参考	試験実施期間/ 試験期間
4.2.2.1.08	Quantitative Determination of BMN 125 and 3-N-Acetyl BMN 125 Metabolite in Dog Plasma (K2EDTA) by LC/MS/MS	TRTPS13-053	[redacted], [redacted], [redacted], USA	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.2.1.09	3,4-Diaminopyridine: The Validation of a Method for the Determination of 3,4-Diaminopyridine in Rat Plasma (range 0.25 to 250 ng/mL) using LC-MS/MS	[redacted]4959	[redacted], [redacted], Italy	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.2.1.10	3,4-Diaminopyridine: The Validation of a Method for the Determination of 3,4-Diaminopyridine and N-(4-aminopyridin-3-yl)-acetamide in Rat Plasma (Range 0.25 to 250 ng/mL) using LC-MS/MS	[redacted]5547	[redacted], [redacted], Italy	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.2.2.01	Determination of the Apparent Permeability of ^{14}C-BMN125 through Caco-2 Monolayers and Evaluation as a P-gp Substrate and Inhibitor	BMN125-10-042	[redacted], [redacted], [redacted], USA	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.2.2.02	3,4-Diaminopyridine-comparative bioavailability study (salt vs base) after a single oral administration in the rat.	[redacted] 266/009	[redacted], [redacted], France	参考	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.2.2.03	A Study of Pharmacokinetics and Bioavailability of BMN125 Following Intravenous or Oral Doses to Male and Female Rats	BMN125-10-036	[redacted], [redacted], [redacted], USA	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.2.2.04	Amifampridine: Pharmacokinetic Study in Male and Female CD Rats Following Single Intraperitoneal Dosing	[redacted]4932	[redacted], [redacted], Italy	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.2.2.05	[^{14}C]3,4-Diaminopyridine Phosphate: Pharmacokinetic and Excretion Studies in the Dog after Single Intravenous and Oral Dosing	BMN125-10-004	[redacted], [redacted], UK	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.2.2.06	3,4-Diaminopyridine - Biocomparison/Bioavailability study (salt vs base) after ora1 (gavage) administration in the beagle dog.	[redacted] 266/008	[redacted], [redacted], France	参考	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

資料番号	タイトル	試験番号	試験実施場所	評価 ／参考	試験実施期間/ 試験期間
4.2.2.3.01	The In Vitro Plasma Protein Binding of 14C-BMN125 in Rat, Dog, Monkey, and Human and Blood-to-Plasma Partitioning in Human	BMN125-10-041	[redacted], USA	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.3.02	[^{14}C]3,4-Diaminopyridine Phosphate Absorption, Distribution and Excretion Studies in the Rat after Single Intravenous and Oral Dosing	BMN125-10-005	[redacted], UK	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.4.01	In vitro interspecies comparison of the clearance of3,4-DAP phosphate using cryopreserved hepatocytes from rat, dog, monkey and humans	PR6958/CC22[redacted]	[redacted] France	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.4.02	In Vitro Metabolism of ^{14}C-BMN125 by Rat, Rabbit, Dog, Monkey, Minipig, and Human Hepatocytes	BMN125-10-038	[redacted], USA	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.4.03	In Vitro Metabolism of BMN125 by Human Hepatocytes	BMN125-10-037	[redacted], USA	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.4.04	Identification of Human Cytochromes P450 and N-Acetyltransferase Enzymes Involved in the Metabolism of ^{14}C-BMN125	BMN125-10-040	[redacted], USA	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.4.05	[^{14}C]3,4-Diaminopyridine Phosphate Metabolite Profiling and Identification Studies in Rats and Dogs after Single Dosing	BMN125-10-006	[redacted], UK	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.4.06	In Vitro Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of BMN125	BMN125-10-054	[redacted] USA	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.4.07	In Situ Assessment of the Induction Potential of BMN125 in Primary Cultures of Human Hepatocytes	BMN125-10-053	[redacted] USA	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

資料番号	タイトル	試験番号	試験実施場所	評価 ／参考	試験実施期間/ 試験期間
4.2.2.6.01	Assessment of BMN125 and 3-N-acetyl BMN125 as inhibitors of human efflux and uptake transporters	BMN125-12-008	[redacted], [redacted], [redacted], USA	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.1.01	3,4-Diaminopyridine phosphate salt – Single dose toxicity study by the oral route in the mouse	[redacted] 266/005	[redacted], France	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.1.02	3,4-Diaminopyridine phosphate salt – Single dose toxicity study by the intravenous route in the mouse	[redacted] 266/007	[redacted], France	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.1.03	3,4-Diaminopyridine, phosphate salt – Single dose toxicity study by the oral route in the rat	[redacted] 266/004	[redacted], France	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.1.04	3,4-Diaminopyridine free base – Single dose toxicity study by the oral route in the rat	[redacted] 266/012	[redacted], France	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.1.05	3,4-Diaminopyridine phosphate salt – Single dose toxicity study by the intravenous route in the rat	[redacted] 266/006	[redacted], France	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.1.06	Maximum Tolerated Dose Study of Amifampridine Phosphate (BMN 125) in Beagle Dogs	S12300	[redacted], [redacted], [redacted], USA	参考	～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.2.01	3,4-Diaminopyridine phosphate salt – 7-day preliminary study by multiple oral (gavage) administration in the rat.	[redacted] 266/011	[redacted], France	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.2.02	21-Day Three Times Daily Oral Gavage Toxicity Study of Amifampridine Phosphate (BMN 125) in Sprague-Dawley Rats	S12741	[redacted], [redacted], [redacted], USA	参考	～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

資料番号	タイトル	試験番号	試験実施場所	評価 ／参考	試験実施期間/ 試験期間
4.2.3.2.03	3,4-Diaminopyridine phosphate salt - 4 week toxicity study by multiple oral (gavage) administration in the rat followed by a 2 week treatment-free period	[redacted] 266/013	[redacted], France	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.3.2.04	3,4-Diaminopyridine phosphate salt - 4-week oral (gavage) pharmacokinetics study in the Sprague Dawley rat	[redacted] AA40848	[redacted], France	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.3.2.05	13-Week Three Times Daily Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with BMN125 in Rats with a 4-Week Recovery Phase	BMN125-10-055	[redacted], [redacted], [redacted], USA	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.3.2.06	26-Week Repeat Dose Toxicology and Toxicokinetic Study of Amifampridine Administered as the Phosphate Salt (BMN 125) in Sprague-Dawley Rats with a 4-Week Recovery	S12033	[redacted], [redacted], USA	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.3.2.07	3,4-Diaminopyridine phosphate salt - Determination of the maximum tolerated dose by multiple oral (gavage) administration in the beagle dog	[redacted] 266/010	[redacted], France	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.3.2.08	3,4-Diaminopyridine phosphate salt - 4 week toxicity study by multiple oral (gavage) administration in the beagle dog	[redacted] 266/014	[redacted], France	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.3.2.09	3,4-Diaminopyridine phosphate salt - 4-week oral (gavage) toxicity study in the beagle dog followed by a 2-week treatment-free period	[redacted] AA40847	[redacted], France	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.3.2.10	9 Month Repeat Dose Oral Toxicology Study of Amifampridine (BMN125) Phosphate in Beagle Dogs	S12032	[redacted], [redacted], USA	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.3.3.1.01	MUTAGENICITY TEST ON SALMONELLA TYPHIMURIUM HIS-USING B.N. AMES'S TECHNIQUE WITH 3-4 DIAMINO PYRIDINE	[redacted] 010310	[redacted], France	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

資料番号	タイトル	試験番号	試験実施場所	評価 ／参考	試験実施期間/ 試験期間
4.2.3.3.1.02	MUTAGENICITY TEST ON BACTERIA (Salmonella typhimurium his-) USING B.N. AMES TECHNIQUE Strains TA1538 and TA98 with metabolic activation by hamster S9	[redacted] 010506	[redacted], France	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.3.3.1.03	MUTATION ASSAY AT THE TK LOCUS IN L5178Y MOUSE LYMPHOMA CELLS USING A MICROTITER CLONING TECHNIQUE (Trifluorothymidine Resistance) WITH 3,4-diaminopyridine	[redacted] 010515	[redacted], France	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.3.3.2.01	MEASUREMENT OF UNSCHEDULED DNA SYNTHESIS (UDS) IN RAT HEPATOCYTES USING AN in vivo PROCEDURE WITH 3,4 DIAMINOPYRIDINE	[redacted] 020404	[redacted], France	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.3.3.2.02	MUTAGENICITY STUDY USING THE MICRONUCLEUS TEST IN RAT WITH 3-4 DIAMINO PYRIDINE	[redacted] 010417	[redacted], France	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.3.4.1.01	A 26-week Carcinogenicity Study of Amifampridine by Dietary Administration in CByB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mice	20[redacted]9225	[redacted], [redacted], [redacted], USA	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 （ Completion in life ）
4.2.3.4.1.02	104-Week Dietary Carcinogenicity Study with BMN 125 in Rats	8264515	[redacted], [redacted], [redacted], USA	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.3.4.2.01	A Non-GLP 7-day Study of Amifampridine by Oral and Dietary Routes in Mice	20[redacted]9237	[redacted], [redacted], [redacted], USA	参考	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 （ Completion in life ）
4.2.3.4.2.02	A GLP 7- and 28-day Tolerance Study of Amifampridine by Dietary Administration in CByB6F1- Tg(HRAS)2Jic Hybrid mice (wt/wt) non-transgenic	20[redacted]9230	[redacted], [redacted], [redacted], USA	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 （ Completion in life ）

資料番号	タイトル	試験番号	試験実施場所	評価 ／参考	試験実施期間/ 試験期間
4.2.3.4.2.03	3-Week Palatability and Toxicokinetic Dietary Study for BMN 125 in Rats	BMN125-13-011	[redacted], USA	参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.5.1.01	Combination Fertility and Developmental Toxicity Study of BMN 125 Administered to Rats by Oral Gavage	BMN125-13-012	[redacted] USA	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.5.2.01	Oral Gavage Tolerability Study with BMN 125 in Non-Pregnant Rabbits	BMN125-13-013	[redacted] USA	参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.5.2.02	Dose Range-Finding Oral Gavage Developmental and Reproductive Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits: BMN 125 Effects on Embryo-Fetal Development	BMN125-13-014	[redacted] USA	参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.5.2.03	Definitive Oral Gavage Developmental and Reproductive Toxicity Study in Rabbits: BMN 125 Effects on Embryo-Fetal Development	BMN125-13-015	[redacted] USA	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.5.3.01	Oral Gavage Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of BMN 125 in Rats, Including Postnatal Behavioral/Functional Evaluation	BMN125-13-025	[redacted] USA	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.7.4.01	Amifampridine: Assessment of Stimulus Generalization to Cocaine in a Two-choice Drug Discrimination Paradigm in the Male Sprague Dawley Rat	[redacted]5604	[redacted], Italy	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.7.4.02	Amifampridine: Assessment of Reinforcing Properties in a Cocaine Self-administration Substitution Procedure in Male Sprague Dawley Rat	[redacted]5336	[redacted], Italy	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.7.4.03	Amifampridine: Assessment of Spontaneous Withdrawal following 28 Days Oral Dosing in Male Sprague Dawley Rat	[redacted]5401	[redacted], Italy	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

資料番号	タイトル	試験番号	試験実施場所	評価 ／参考	試験実施期間/ 試験期間
4.2.3.7.6.01	BACTERIAL MUTAGENICITY TEST ON SALMONELLA TYPHIMURIUM HIS- (5 STRAINS) USING B.N. AMES'S TECHNIQUE WITH *不純物C	[redacted]-080408	[redacted], France	評価	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.3.7.6.02	Derek for Windows evaluation of impurities of 3,4-Diaminopyridine phosphate	EUA001[redacted]	[redacted], UK	参考	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
4.2.3.7.6.03	Derek evaluation of *不純物C	OPI0002[redacted]	[redacted], UK	参考	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

＊新薬承認情報提供時に置き換え

第 4 部（モジュール 4）：4.3 参考文献

資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
4.3.01	Thomsen RH, Wilson DF. Effects of 4-aminopyridine and 3,4-diaminopyridine on transmitter release at the neuromuscular junction. J Pharmacol Exp Ther 1983;227(1):260-5.
4.3.02	Vohra MM, Pradhan SN. Pharmacology of 3,4-diaminopyridine. Arch Int Pharmacodyn Ther 1964;150(3-4):413-24.
4.3.03	Gilhus NE. Lambert-Eaton myasthenic syndrome; pathogenesis, diagnosis, and therapy. Autoimmune Dis 2011;2011(973808):1-5.
4.3.04	Spillane J, Ermolyuk Y, Cano-Jaimez M, Lang B, Vincent A, Volynski KE, et al. Lambert-Eaton syndrome IgG inhibits transmitter release via P/Q Ca^{2+} channels. Neurology 2015;84(6):575-9.
4.3.05	Uchida Y, Nakamura F, Tomaru T, Sumino S, Kato A, Sugimoto T. Phasic contractions of canine and human coronary arteries induced by potassium channel blockers. Jpn Heart J 1986;27(5):727-40.
4.3.06	Haroldsen PE, Garovoy MR, Musson DG, Zhou H, Tsuruda L, Hanson B, et al. Genetic variation in aryl N-acetyltransferase results in significant differences in the pharmacokinetic and safety profiles of amifampridine (3,4-diaminopyridine) phosphate. Pharmacol Res Perspect 2014;3(1):e00099.
4.3.07	Motomura M, Lang B, Johnston I, Palace J, Vincent A, Newsom-Davis J. Incidence of serum anti-P/Q-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neurol Sci 1997;147:35-42.
4.3.08	Augustine GJ. Regulation of transmitter release at the squid giant synapse by presynaptic delayed rectifier potassium current. J Physiol 1990;431:343-64.
4.3.09	Verschuuren JJ, Wirtz PW, Titulaer MJ, Willems LN, van Gerven J. Available treatment options for the management of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Expert Opin Pharmacother 2006;7(10):1323-36.
4.3.10	Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: diagnosis and treatment. Ann N Y Acad Sci 2003;998:500-8.
4.3.11	Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. Am J Physiol 1956;187:612-3.

資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
4.3.12	Wirtz PW, Smallegange TM, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. Clin Neurol Neurosurg 2002;104(4):359-63.
4.3.13	O'Neill JH, Murray NMF, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. Brain 1988;111(Pt 3):577-96.
4.3.14	Siegel LS, Johnson-Winegar AD, Sellin LC. Effect of 3,4-diaminopyridine on the survival of mice injected with botulinum neurotoxin type A, B, E, or F. Toxicol Appl Pharmacol 1986;84:255-63.
4.3.15	Simpson LL. A preclinical evaluation of aminopyridines as putative therapeutic agents in the treatment of botulism. Infect Immun 1986;52:858-62.
4.3.16	Rowan EG, Harvey AL. Potassium channel blocking actions of β-bungarotoxin and related toxins on mouse and frog motor nerve terminals. Br J Pharmacol 1988;94:839-47.
4.3.17	Molgó J, Dasgupta BR, Thesleff S. Characterization of the actions of botulinum neurotoxin type E at the rat neuromuscular junction. Acta Physiol Scand 1989;137:497-501.
4.3.18	McGivern J, Scholfield CN, Dolly JO. Action of α-dendrotoxin on K+ currents in nerve terminal regions of axons in rat olfactory cortex. Br J Pharmacol 1993;109:535-8.
4.3.19	Kirsch GE, Narahashi T. 3,4-diaminopyridine. A potent new potassium channel blocker. Biophys J 1978;22:507-12.
4.3.20	Scheer HW, Lavoie PA. Mechanism of aminopyridine-induced release of [3H]dopamine from rat brain synaptosomes. Gen Pharmacol 1991;22:169-72.
4.3.21	van Lunteren E, Moyer M. Electrophysiologic and inotropic effects of K+-channel blockade in aged diaphragm. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:820-6.
4.3.22	Riesz M, Kápáti E, Szporny L. Antagonism of non-depolarising neuromuscular blockade by aminopyridines in cats. J Pharm Pharmacol 1986;38:156-8.

資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
4.3.23	Boireau A, Richard F, Olivier V, Aubeneau M, Miquet JM, Dubédat P, et al. Differential effects of potassium channel blockers on dopamine release from rat striatal slices. J Pharm Pharmacol 1991;43:798-801.
4.3.24	Freeman GB, Mykytyn V, Gibson GE. Differential alteration of dopamine, acetylcholine, and glutamate release during anoxia and/or 3,4-diaminopyridine treatment. Neurochem Res 1987;12:1019-27.
4.3.25	Prior HM, Yates MS, Beech DJ. Functions of large conductance Ca2+-activated (BKCa), delayed rectifier (KV) and background K+ channels in the control of membrane potential in rabbit renal arcuate artery. J Physiol 1998;511:159-69.
4.3.26	Nakazawa M, Mustafa SJ. Effects of adenosine and calcium entry blockers on 3,4-diaminopyridine-induced rhythmic contractions in dog coronary artery. Eur J Pharmacol 1988;149:345-9.
4.3.27	Potreau D, Gomez JP, Fares N. Depressed transient outward current in single hypertrophied cardiomyocytes isolated from the right ventricle of ferret heart. Cardiovasc Res 1995;30:440-8.
4.3.28	Lee SB, Kim SY, Sung KW. Cardiovascular regulation by cholinergic mechanisms in rostral ventrolateral medulla of spontaneously hypertensive rats. Eur J Pharmacol 1991;205:117-23

第 5 部（モジュール 5）：5.3 臨床試験報告書

資料番号	タイトル	試験番号	試験実施者	試験実施期間	実施国	申請電子データ提出の有無	評価/参考
5.3.1.1.01	DAPSEL STUDY: Relative Bbioavailability of 3,4-DAP Administered as a Salt or a Base	DAPSEL	EUSA Pharma	20[redacted] ～ 20[redacted]	France	有（SDTMのみ）	参考
5.3.1.1.02	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Two-Treatment, Two-Period Crossover Study to Evaluate the Effect of Food on Relative Bioavailability of Amifampridine Phosphate (3,4-Diaminopyridine Phosphate) in Healthy Subjects	LMS-001	BioMarin Pharmaceuticals Inc.	20[redacted] ～ 20[redacted]	UK	有	評価
5.3.1.4.01	Validation of the Assay Method of 3,4-Diaminopyridine in Serum with High Performance Liquid Choromatography with Electrochemical Detection After Solid-Liquid Extraction	33203	EUSA Pharma	～20[redacted]	France	無	評価
5.3.1.4.02	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of Amifampridine and the 3-N-acetly Metabolite of Amifampridine in Human Urine using Solid Phase Extraction followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC MS/MS)	8279305	Catalyst Pharmaceuticals Partners,Inc	20[redacted] ～ 20[redacted]	UK	無	評価
5.3.1.4.03	Determination of Amifampridine and 3-N-Acetyl Metabolite of Amifampridine in Human Plasma Samples from Clinical Study LMS-002 using LC-MS/MS	8283112	Catalyst Pharmaceuticals Partners,Inc	20[redacted] ～ 20[redacted]	UK	無	評価
5.3.1.4.04	Validation of an LC/MS/MS Method for the Qunatitation of Amifampridine (BMN125) and 3-N-Acetyl Metabolite of Amifampridine in Human Plasma	BAS-VR-[redacted]-003	BioMarin Pharmaceuticals Inc.	20[redacted] ～ 20[redacted]		無	評価
5.3.3.1.01	A Phase 1,2-Part, Opne Label Pharmacokinetics and Safety to Evaluate Dose Proportionality and Accumulation of Firdapse® (3,4-Diaminopyridine Phaophate)after Single and Multiple Oral Doses in Healthy Volunteers	FIR-001	BioMarin Pharmaceuticals Inc.	2011/[redacted] ～ 2011/6/[redacted]	Netherlands	有	評価

資料番号	タイトル	試験番号	試験実施者	試験実施期間	実施国	申請電子データ提出の有無	評価/参考
5.3.3.3.01	A Multi-center, Open-Label Phase 1 Study to Investigate the Effect of Different Degrees of Renal Impairment on the Single- Dose Pharmacokinetics of Amifampridine Administered as a Phosphate Salt in Patients with Renal Impairment Compared to Subjects with Normal Renal Function.	REN-002	Catalyst Pharmaceuticals,Inc	20[redacted] ～ 20[redacted]	Czech, Slovakia	有	評価
5.3.3.3.02	A Phase 1, Open-label, Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Firdapse® in Subjects with Varying Degrees of Hepatic Impairment Compared to Healthy Subjects	HEP-001	Catalyst Pharmaceuticals,Inc	20[redacted]～ 20[redacted]	USA	有	評価
5.3.3.5.01	A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Randomized Discontinuation Study Followed by an Open-label Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Amifampridine Phosphate (3,4-Diaminopyridine Phosphate) in Patients with Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS)	8329162	Catalyst Pharmaceuticals,Inc	20[redacted] ～ 20[redacted]	USA	無	評価
5.3.3.5.02	Population Pharmacokinetic Simulations of Amifampridine in Adults	CAT0101F-AdultSim	Catalyst Pharmaceuticals,Inc	20[redacted] ～ 20[redacted]	USA	無	評価
5.3.4.1.01	A Phase1, Double-Blind, Randomized, Crossover Study to Define the ECG Efffects of Amifampridine Phosphate Using a Theerapeutic and a Supertheapeutic Dose Compared to Placebo and Moxifloxacin (a Posiive Control) in Healthy Men and Women Who are Slow Acetylators: A Thorough QT Study	QTC-002	BioMarin Pharmaceuticals Inc.	20[redacted] ～ 20[redacted]	UK	有	評価

資料番号	タイトル	試験番号	試験実施者	試験実施期間	実施国	申請電子データ提出の有無	評価/参考
5.3.5.1.01	A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Discontinuation Study Followed by an Open-Label Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Amifampridine Phosphate (3,4-Diaminopyridine phosphate) in Patients with Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS) An Open-Label, Continuation Protocol for Amifampridine Phosphate (3,4-Diaminopyridine Phosphate) Treatment in Patients with Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS) Completing 2-year Follow-up in Phase 3 LMS-002 Study	LMS-002/ LMS-002EXT	Catalyst Pharmaceuticals,Inc	2011/9/[redacted] ～ 20[redacted]/[redacted]（Part 1~Phase 3） ～ 2016/7/[redacted]（Part 4, EXT）	France, Germany, Hungary, Poland, Russia, Serbia, Spain, USA	有	評価
5.3.5.1.02	A Phase3, Double-blind, Pacebo-controlled, Randomized, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Amifampridine Phosphate (3,4-Diaminopyridine Phosphate) in Patients with Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS)	LMS-003	Catalyst Pharmaceuticals,Inc	2017/1/[redacted] ～ 2017/10/[redacted]	USA	有	評価
5.3.5.2.01	LEMS 患者を対象とした DYD-301 錠の長期投与試験	DYD-301-11 (LMS-005)	ダイドーファーマ株式会社	2022/3/2～ 2023/[redacted]/[redacted]（中間集計）	日本	有	評価
5.3.5.2.02	LEMS 患者を対象とした DYD-301 錠の長期投与試験（最終版）	DYD-301-11 (LMS-005)	ダイドーファーマ株式会社	2022/3/2～ 2023/11/[redacted]（最終解析）	日本	有	評価
5.3.5.3.01	Integrated summary of efficacy					無	評価
5.3.5.3.02	Integrated summary of safety					無	評価

資料番号	タイトル	試験番号	試験実施者	試験実施期間	実施国	申請電子データ提出の有無	評価/参考
5.3.5.3.03	13th Periodic Safety Update Report for Amifampridine (3,4-diaminopyridine) phosphate			20[redacted]（報告日）		無	参考
5.3.5.3.04	Integrated summary of safety_100 mg					無	評価
5.3.7.1	患者データ一覧表及び症例記録 （1）用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表					無	評価
5.3.7.2	患者データ一覧表及び症例記録 （2）有害事象が観察された症例の一覧表					無	評価
5.3.7.3	患者データ一覧表及び症例記録 （3）重篤な有害事象が観察された症例の一覧表					無	評価
5.3.7.4	患者データ一覧表及び症例記録 （4）臨床検査値変動が観察された症例の一覧表					無	評価
5.3.7.5	患者データ一覧表及び症例記録 （5）観察された臨床検査値の変動を適切に示した図					無	評価

第 5 部（モジュール 5）：5.4 参考文献

資料番号	著者名・文献タイト・書誌事項
5.4.01	Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED. Defect of neuromuscular condition associated with malignant neoplasms. Am J Physiol. 1956; 187: 612-13.
5.4.02	Motomura M, Lang B, Johnston I, Palace J, Vincent A, Newsom-Davis J. Incidence of serum anti-P/O-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neurol Sci. 1997 Mar 20;147(1):35-42.
5.4.03	Augustine GJ. Regulation of transmitter release at the squid giant synapse by presynaptic delayed rectifier potassium current. J Physiol. 1990 Dec; 431:343-64.
5.4.04	Verschuuren JJ, Wirtz PW, Titulaer MJ, Willems LN, van Gerven J. Available treatment options for the management of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Expert Opin Pharmacother. 2006 Jul;7(10):1323-36.
5.4.05	日本神経学会監. Clinical Question 10-2 LEMS の診断はどのように行うか.In: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.東京:南江堂;2022.p.159-62.
5.4.06	日本神経学会監. Clinical Question 10-3 LEMS の症状は.In: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.東京:南江堂;2022.p.163-6.
5.4.07	Wirtz PW, Smallegange TM, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. Clin Neurol Neurosurg. 2002 Sep;104(4):359-63
5.4.08	日本神経学会監. Clinical Question 10-5 LEMS の疫学は. In: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.東京:南江堂;2022.p.172.
5.4.09	日本神経学会監. Clinical Question 10-6 LEMS の予後は. In: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.東京:南江堂;2022.p.173-5.
5.4.10	日本神経学会監. Clinical Question 11-1 LEMS 治療の基本的な考え方は. In: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.東京:南江堂;2022.p.178-82
5.4.11	Firdapse : Summary of Product Characteristics. EMA

資料番号	著者名・文献タイト・書誌事項
5.4.12	Firdapse : Drug Label Information.FDA
5.4.13	Ruzurgi : Drug Label Information. FDA
5.4.14	Ruzurgi : Productmonograph. Health Canada.
5.4.15	Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. Lancet Neurol 2011;10(12):1098-107.
5.4.16	Kurose K, Sugiyama E, Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27(1):9-54.
5.4.17	Kitanosono H, Shiraishi H, Motomura M. [P/Q-type Calcium Channel Antibodies in Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome]. Brain Nerve. 2018 Apr;70(4):341-355.
5.4.18	日本神経学会監. Clinical Question 11-2 LEMS に 3,4-ジアミノピリジンをどのようにもちいるか. In: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.東京:南江堂;2022.p.183-6.
5.4.19	Sanders DB, Juel VC, Harati Y, Smith AG, Peltier AC, Marburger T, et al.; Dapper Study Team. 3,4-diaminopyridine base effectively treats the weakness of Lambert-Eaton myasthenia. Muscle Nerve. 2018 Apr;57(4):561-8.
5.4.20	Raust JA, Goulay-Dufay S, Le Hoang MD, Pradeau D, Guyon F, Do B. Stability studies of ionised and non-ionised 3,4-diaminopyridine: hypothesis of degradation pathways and chemical structure of degradation products. J Pharm Biomed Anal. 2007;43(1):83-8.
5.4.21	Lundh H, Nilsson O, Rosen I. Treatment of Lambert-Eaton syndrome: 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine. Neurology. 1984;34(10):1324-30.

資料番号	著者名・文献タイト・書誌事項
5.4.22	Newsom-Davis J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Rev Neurol (Paris) 2004;160(2):177-80.
5.4.23	Bever CT Jr, Anderson PA, Leslie J, Panitch HS, Dhib-Jalbut S, Khan OA, et al. Treatment with oral 3,4 diaminopyridine improves leg strength in multiple sclerosis patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Neurology 1996;47(6):1457-62.
5.4.24	Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR. Distribution of electrophysiological abnormality in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65(2):213-7.
5.4.25	Spillane J, Ermolyuk Y, Cano-Jaimez M, Lang B, Vincent A, Volynski KE, et al. Lambert-Eaton syndrome IgG inhibits transmitter release via P/Q Ca2+ channels. Neurology 2015;84(6):575-9.
5.4.26	Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR. Effect of 3,4-diaminopyridine on the time course of decay of compound muscle action potential augmentation in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Muscle Nerve 1998;21(9):1196-8.
5.4.27	Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Semin Neurol 2003;23(2):191-8.
5.4.28	Jost WH, Mielke U, Forrett-Kaminsky MC, Schimrigk K. [Long-term treatment of Lambert-Eaton syndrome by 3, 4 diaminopyridine]. Rev Neurol (Paris) 1992;148(12):776-9.
5.4.29	Lundh H, Nilsson O, Rosén I, Johansson S. Practical aspects of 3,4-diaminopyridine treatment of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Acta Neurol Scand 1993;88(2):136-40.
5.4.30	Tsuchiya N, Sato M, Uesaka Y, Kurose N, Haida M, Nakano J, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with Sjögren's syndrome and discoid lupus erythematosus. Scand J Rheumatol 1993;22(6):302-4.
5.4.31	Wirtz PW, van Gerven JMA, van Dijk JG. The effects of 3,4-DAP (DAP) and pyridostigmine (PS) on muscle function in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a double-blind placebo-controlled cross-over study. Neuromuscul Disord 2002;12:760.
5.4.32	McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. N Engl J Med 1989;321(23):1567-71.

資料番号	著者名・文献タイト・書誌事項
5.4.33	Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, Edwards LJ. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 2000;54(3):603-7.
5.4.34	Sanders DB, Howard JF, Jr., Massey JM. 3,4-Diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 1993;681:588-90.
5.4.35	Sanders DB. Lambert-eaton myasthenic syndrome: diagnosis and treatment. Ann N Y Acad Sci 2003;998:500-8.
5.4.36	Boerma CE, Rommes JH, van Leeuwen RB, Bakker J. Cardiac arrest following an iatrogenic 3,4-diaminopyridine intoxication in a patient with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Toxicol Clin Toxicol 1995;33(3):249-51.
5.4.37	Wirtz PW, Verschuuren JJ, van Dijk JG, de Kam ML, Schoemaker RC, van Hasselt JG, et al. Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Clin Pharmacol Ther 2009;86(1):44-8.
5.4.38	Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Cochrane Database Syst Rev. John Wiley & Sons, Ltd., 2011:CD003279.
5.4.39	Oh SJ, Claussen GG, Hatanaka Y, Morgan MB. 3,4-Diaminopyridine is more effective than placebo in a randomized, double-blind, cross-over drug study in LEMS. Muscle Nerve 2009;40(5):795-800.
5.4.40	Bever CT Jr, Leslie J, Camenga DL, Panitch HS, Johnson KP. Preliminary trial of 3,4-diaminopyridine in patients with multiple sclerosis. Ann Neurol. 1990 Apr;27(4):421-7.
5.4.41	Aisen ML, Sevilla D, Edelstein L, Blass J. A double-blind placebo-controlled study of 3,4-diaminopyridine in amytrophic lateral sclerosis patients on a rehabilitation unit. J Neurol Sci. 1996 Jun;138(1-2):93-6.
5.4.42	Lorenz D, Hagen K, Ufer M, Cascorbi I, Deuschl G, Volkmann J. No benefit of 3,4-diaminopyridine in essential tremor: a placebo-controlled crossover study. Neurology. 2006 Jun 13;66(11):1753-5.
5.4.43	Russell JW, Windebank AJ, Harper CM Jr. Treatment of stable chronic demyelinating polyneuropathy with 3,4-diaminopyridine. Mayo Clin Proc. 1995 Jun;70(6):532-9.

資料番号	著者名・文献タイト・書誌事項
5.4.44	Ishida N, Kobayashi E, Kondo Y, Matsushita R, Komai K. Pharmacokinetics and safety of 3,4-diaminopyridine base in healthy Japanese volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther. 2015 Aug;53(8):674-80.
5.4.45	Katz R. FDA: evidentiary standards for drug development and approval. NeuroRx 2004;1(3):307-16.
5.4.46	Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol 2006;13(7):691-9.
5.4.47	Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol 2010;17(7):893-902.
5.4.48	Lindquist S, Stangel M. Update on treatment options for Lambert-Eaton myasthenic syndrome: focus on use of amifampridine. Neuropsychiatr Dis Treat 2011;7:341-9.
5.4.49	Weinberg DH. Clinical features and diagnosis of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. UpToDate; 2010
5.4.50	Argov Z, Shapira Y, Averbuch-Heller L, Wirguin I. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) in association with lymphoproliferative disorders. Muscle Nerve 1995;18(7):715-9.
5.4.51	Smith AG, Wald J. Acute ventilatory failure in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and its response to 3,4-diaminopyridine. Neurology 1996;46(4):1143-5.
5.4.52	Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. N Engl J Med 1987;316(12):719-24.
5.4.53	Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. Ann N Y Acad Sci 2541998;841:769-72.
5.4.54	Besinger UA, Toyka KV, Homberg M, Heininger K, Hohlfeld R, Fateh- Moghadam A. Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. Neurology 1983;33(10):1316-21.

資料番号	著者名・文献タイト・書誌事項
5.4.55	Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 1993;681:539-51.
5.4.56	Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Muscle Nerve 2002;26(4):549-52.
5.4.57	Farrar JT, Young Jr. JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 2001;94(2):149-58.
5.4.58	Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976, Rockville, MD: US Department of: US Department of Health, Education, and Welfare.
5.4.59	Busner J, Targum SD, Miller DS. The Clinical Global Impressions scale: errors in understanding and use. Compr Psychiatry 2009;50(3):257-62.
5.4.60	O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. Brain 1988;111(Pt 3):577-96.
5.4.61	Mantegazza R, Meisel A, Sieb JP, Le Masson G, Desnuelle C, Essing M. The European LEMS Registry: Baseline Demographics and Treatment Approaches. Neurol Ther 2015;4(2):105-24.
5.4.62	Gilhus NE. Lambert-eaton myasthenic syndrome; pathogenesis, diagnosis, and therapy. Autoimmune Dis 2011;2011(973808):1-5.
5.4.63	Quartel A, Turbeville S, Lounsbury D. Current therapy for Lambert-Eaton myasthenic syndrome: development of 3,4-diaminopyridine phosphate salt as first-line symptomatic treatment. Curr Med Res Opin 2010;26(6):1363-75.
5.4.64	Maddison P. Treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Ann N Y Acad Sci 2012;1275:78-84.
5.4.65	Sanders DB. 3,4-Diaminopyridine (DAP) in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). Ann N Y Acad Sci 1998;841:811-6.

資料番号	著者名・文献タイト・書誌事項
5.4.66	Murray NMF, Newsom-Davis J, Karni Y, Wiles CM. Oral 3.4-diaminopyridine in the treatment of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47:1052-6.
5.4.67	Lundh H, Nilsson O, Rosén I. Novel drug of choice in Eaton-Lambert syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1983 Jul;46(7):684-5.
5.4.68	Laroche CM, Mier AK, Spiro SG, Newsom-Davis J, Moxham J, Green M. Respiratory muscle weakness in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Thorax. 1989 Nov;44(11):913-8.
5.4.69	Chalk CH, Murray NM, Newsom-Davis J, O'Neill JH, Spiro SG. Response of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. Neurology. 1990 Oct;40(10):1552-6.
5.4.70	Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). Clinical and electrodiagnostic features and response to therapy in 59 patients. Ann N Y Acad Sci. 1998 May 13;841:823-6.
5.4.71	Maddison P, Lang B, Mills K, Newsom-Davis J. Long term outcome in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without lung cancer. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Feb;70(2):212-7.
5.4.72	Manji H, Schwartz MS, McKeran RO. Lambert Eaton syndrome: autonomic neuropathy and inappropriate antidiuretic hormone secretion in a patient with small cell carcinoma of the lung. J Neurol. 1990 Aug;237(5):324-5.
5.4.73	Jost WH, Mielke U, Schimrigk K. Therapeutic approaches to Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the intra-individual comparison. Wien Klin Wochenschr. 1991;103(20):629-32.
5.4.74	Cooke JD, Hefter H, Brown SH, Toyka KV, Freund HJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: evaluation of movement performance following drug therapy. Electromyogr Clin Neurophysiol. 1994 Mar;34(2):87-93.
5.4.75	Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 32-1994. A 61-year-old man with muscular weakness. N Engl J Med. 1994 Aug 25;331(8):528-35.
5.4.76	Nicolle MW, Stewart DJ, Remtulla H, Chen R, Bolton CF. Lambert-Eaton myasthenic syndrome presenting with severe respiratory failure. Muscle Nerve. 1996 Oct;19(10):1328-33.

資料番号	著者名・文献タイト・書誌事項
5.4.77	Sadeh M, River Y, Argov Z. Stimulated single-fiber electromyography in Lambert-Eaton myasthenic syndrome before and after 3,4-diaminopyridine. Muscle Nerve. 1997 Jun;20(6):735-9.
5.4.78	Arbusow V, Voltz RD, Strupp M, Schulz P. Successful treatment of peripheral paraneoplastic neurological syndromes in small cell cancer. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 Oct;65(4):609-10.
5.4.79	Kim DS, Claussen GC, Oh SJ. Single-fiber electromyography improvement with 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Muscle Nerve. 1998 Aug;21(8):1107-8.
5.4.80	Oh SJ, Kim DS, Kwon KH, Tseng A, Mussell H, Claussen GC. Wide spectrum of symptomatic treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Ann N Y Acad Sci. 1998 May 13;841:827-31.
5.4.81	Kanzato N, Motomura M, Suehara M, Arimura K. Lambert-Eaton myasthenic syndrome with ophthalmoparesis and pseudoblepharospasm. Muscle Nerve. 1999 Dec;22(12):1727-30.
5.4.82	Tyagi A, Connolly S, Hutchinson M. Lambert-Eaton myaesthenic syndrome: a possible association with Hodgkin's lymphoma. Ir Med J. 2001 Jan;94(1):18-9.
5.4.83	Satoh K, Motomura M, Suzu H, Nakao Y, Fujimoto T, Fukuda T, Nakane S, Nakamura T, Eguchi K. Neurogenic bladder in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and its response to 3,4-diaminopyridine. J Neurol Sci. 2001 Jan 15;183(1):1-4.
5.4.84	Petty R. Lambert Eaton myasthenic syndrome. Pract Neurol. 2007 Aug;7(4):265-7. doi: 10.1136/jnnp.2007.
5.4.85	長沼亮滋, 矢部一郎, 高橋育子,ほか.ランバート・イートン筋無力症症候群における 3,4-diaminopyridine 治療効果の後方視的検討.臨床神経学 2018 ; 58:83-87.
5.4.86	菊池昭夫, 小野寺純一, 中島一郎, ほか. 若年発症の治療抵抗性 Lambert-Eaton 筋無力症候群における 3,4-diaminopyridine の効果. 神経治療学 1999; 16:505-509.
5.4.87	大石健一, 大矢寧, 山本敏之, ほか. ランバート・イートン筋無力症症候群に対する 3,4-ジアミノピリジン治療の動的筋力測定装置をもちいた定量的評価. 臨床神経学 2001;41:515-518.

資料番号	著者名・文献タイト・書誌事項
5.4.88	Hiroi Y, Nakao T, Tsuchiya N, Takeda N, Maemura K, Nakamura F, Ohno M, Hirata Y, Nagai R. Exacerbation of Lambert-Eaton myasthenic syndrome caused by an L-type Ca2+ channel antagonist. Jpn Heart J. 2003 Jan;44(1):139-44.
5.4.89	上北久美, 石田卓, 関根聡子, ほか. 3,4-diaminopyridine が奏効した肺小細胞癌による Lambert-Eaton 筋無力症候群の 1 例. 日本呼吸器学会雑誌 2009; 47: 76-80.
5.4.90	片田栄一, 中村友彦, 渡邊宏久 ほか. 肺扁平上皮癌に合併した抗 P/Q 型 voltage-gated calcium channel 抗体陽性の Lambert-Eaton 症候群の 1 例. 臨床神経学 2010; 50: 17-19.
5.4.91	福原和秀, 中野喜久雄, 鳥居剛, 益田武. 人工呼吸管理を要し、3,4-diaminopyridine が奏効した肺小細胞癌による Lambert-Eaton 筋無力症候群の 1 例. 肺癌 2014; 54:962-968.
5.4.92	Engelsen BA, Grønning M. Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated? Seizure. 1997 Oct;6(5):377-82.
5.4.93	Moreau T, Sochurkova D, Lemesle M, Madinier G, Billiar T, Giroud M, Dumas R. Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations. Epilepsia. 1998 Aug;39(8):893-6.
5.4.94	Kinnunen E, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K. Multiple sclerosis in a nationwide series of twins. Neurology. 1987 Oct;37(10):1627-9.
5.4.95	Palace J, Wiles CM, Newsom-Davis J. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of congenital (hereditary) myasthenia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991 Dec;54(12):1069-72.
5.4.96	Bertorini TE, Rashed H, Zeno M, Tolley EA, Igarashi M, Li YD. Effects of 3-4 diaminopyridine (DAP) in motor neuron diseases. J Clin Neuromuscul Dis. 2011 Mar;12(3):129-37.
5.4.97	Harper CM, Andrew GE. Treatment of 31 Congenital Myasthenic Syndrome (CMS) Patients with 3,4-Diaminopyridine (DAP). Neurology.2000.54(suppl 3):A395.
5.4.98	Report on the safety of use of 3,4 diaminopyridine: acollaborative study at Rennes CHU.

資料番号	著者名・文献タイト・書誌事項
5.4.99	Retrrospective Follw-up study of Patints with Lambert-Eaton myasthenic syndrome and Treated with 3,4-diaminopyridine.
5.4.100	Retrospective Collection of Safety Data from Patients Treated with 3,4-Diaminopyridine under French ATU Rogram.
5.4.101	Beeson D, Hantaï D, Lochmüller H, Engel AG. 126th International Workshop: congenital myasthenic syndromes, 24-26 September 2004, Naarden, the Netherlands. Neuromuscul Disord. 2005 Jul;15(7):498-512.
5.4.102	Clouston PD, Saper CB, Arbizu T, Johnston I, Lang B, Newsom-Davis J, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. III. Cerebellar degeneration, cancer, and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology. 1992 Oct;42(10):1944-50.
5.4.103	Merino-Ramírez MÁ, Bolton CF. Review of the Diagnostic Challenges of Lambert-Eaton Syndrome Revealed Through Three Case Reports. Can J Neurol Sci. 2016 Sep;43(5):635-47.
5.4.104	Chan KY, Chang RS, Lau VW, Chan ML, Lai T. Palliative care for a patient with Lambert-Eaton myasthenic syndrome: role of 3,4-diaminopyridine. Ann Palliat Med. 2016 Oct;5(4):311-4.