アミファンプリジンリン酸塩
製造販売承認申請
CTD　第 2 部

2.2　緒言

ダイドーファーマ株式会社

2.2 緒言

治験薬（DYD-301 錠）はアミファンプリジンリン酸塩（IUPAC 名：ピリジン-3,4-ジアミン一リン酸、別名：3,4-ジアミノピリジン）含有製剤で、アミファンプリジンリン酸塩を遊離塩基換算で 10 mg 含有する。

アミファンプリジンは、電位依存性カリウム（K^+）チャネル阻害薬であり、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。

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

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

本剤の有効性及び安全性は主には海外で実施した LEMS 患者を対象とした 2 つの第 3 相試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）と日本人 LEMS 患者を対象とした国内で実施した第 3 相長期投与試験（LMS-005 試験）から評価した。更にこれらの結果に加え、公表論文、症例報告などの情報から、有効性及び安全性を評価した結果、本剤は日本人 LEMS 患者の症状改善において有用な薬剤と判断し、医薬品製造販売承認申請を行うこととした。