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
2.5 臨床に関する概括評価

ダイドーファーマ株式会社

2.5　臨床に関する概括評価

目次

2.5　臨床に関する概括評価.....2
2.5.1　製品開発の根拠.....5
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価.....18
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価.....20
2.5.4　有効性の概括評価.....29
2.5.5　安全性の概括評価.....45
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論.....67
2.5.7　参考文献.....74

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
AE	Adverse event	有害事象
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
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
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration	時間 0 から測定可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}4h}$	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 4 hours after dose	投与後 0～4 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours after dose	投与後 0～24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	Daily area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours at steady state	定常状態での血漿中濃度－時間曲線下面積
Ca^{2+}	Calcium ion	カルシウムイオン
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement	臨床全般印象度－改善度
CI	Confidence interval	信頼区間
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
CMAP	Compound muscle action potential	複合筋活動電位
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	Maximum concentration from 0 to 24 hours at steady state	定常状態での最高血漿中濃度
ECG	Electrocardiogram	心電図
EU	European Union	欧州連合
FA	Fast acetylator	アセチル化の速いヒト
FAS	Full analysis set	
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議

略号	省略しない表現	日本語
IM	Intermediate acetylator	アセチル化速度が中間のヒト
ITT	Intent to treat	
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
MedDRA	Medical Dictionary of Regulatory Activities	国際医薬用語集
NAT	N-acetyltransferase	N-アセチル化転移酵素
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
popPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	MedDRA の基本語
PV	Pharmacovigilance	医薬品安全性監視
QMG	Quantitative myasthenia gravis	定量的重症筋無力症
QOL	Quality of life	生活の質
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 法で補正した QT 間隔
SA	Slow acetylator	アセチル化速度が遅いヒト
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SCLC	Small cell lung cancer	小細胞肺がん
SGI	Subject global impression	主観的全般印象度
SOC	System organ class	MedDRA の器官別大分類
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で認められた有害事象
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
VGCC	Voltage-gated calcium channel、Voltage-dependent calcium channel	電位依存性カルシウムチャネル
WO	Wash out	前治療の中止

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　目標適応症及び開発の根拠

2.5.1.1.1　目標適応症の概要

ランバート・イートン筋無力症候群（Lambert-Eaton myasthenic syndrome: LEMS）は極めてまれな、重度の衰弱性の神経筋障害であり、重症筋無力症と異なる電気生理学的特徴を有する疾患として 1956 年に最初に報告された [1)]。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）に対する免疫グロブリン G 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 [2)]。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 [1),3),4)]。

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。腱反射の低下は 85～92%の症例で見られるとする報告がある一方、必ずしも高感度ではないとする報告もある。反復運動による筋力の増強や腱反射の運動後増強は LEMS に特徴的な所見と考えられるが、統計的には 40～50%の症例でしかみられない [5)]。自律神経障害の出現頻度は 19～95%と幅広いが、これは自覚もしくは他覚症状のアンケート調査によるものが多いためと考えられる。自律神経症状としてドライマウス、性機能障害、便秘が高頻度に見られている [6)]。イギリス、日本、オランダ、米国、中国でのケースシリーズ研究から、患者のうち男性が占める割合は約 6 割と国別による大きな違いはなく、平均発症年齢も 54～62 歳とほぼ同じである [6)]。LEMS の臨床症状として報告されている下肢筋力低下、上肢筋力低下、腱反射の低下などいずれの国でも割合が高いが、自律神経症状の割合は欧米では高いものの日本では 37%と比較的低頻度である（表 2.5.1.1-1）。

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。神経筋伝達障害の症状は、多くは 40 歳以降に現れ、50～70 歳で発症のピークを迎える [7),8)]。症状の発現は通常、緩徐でかつ潜行性で、数週間から数ヵ月、さらには数年にわたる場合がある。脳神経機能障害に関連する症状もよくみられ、複視、不明瞭な発語、細声、嚥下困難、頭部の直立位保持困難などがある [1),4),8),9)]。

2018 年の「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」班と「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班の合同調査では、2017 年に受診した LEMS 患者を 348 人と推定した。このことから人口 10 万人あたりの有病率は 0.27 人となる。諸外国における有病率は Wirtz ら（2004 年）のオランダの疫学調査では 10 万人あたり 0.25 人、Abenroth らの米国退役軍人の調査では 0.26 人と推定されている [10)]。

LEMS は傍腫瘍性神経症候群の古典的病態のひとつとされ、LEMS 患者の 50～70%に悪性腫瘍が合併し、その 8 割以上が小細胞肺がん（SCLC）である [11)]。LEMS の予後は悪性腫瘍（特に SCLC）の合併の有無によって異なるとされている。オランダで行われた疫学調査では、SCLC を合併した LEMS（SCLC-LEMS）と悪性腫瘍を合併していない LEMS（NT-

LEMS）で比較した場合、SCLC-LEMS で生存期間が NT-LEMS より短いことが報告されている。SCLC-LEMS での主な死因はがんであるが、NT-LEMS では生命予後に影響がないことが報告されている。2001 年に報告された NT-LEMS 47 名での長期観察研究（観察期間中央値 10.5 年、平均値 11.8 年、観察範囲 2.3～36 年）では、10 名が観察期間中に死亡した（LEMS 罹病期間中央値 11.4 年）。悪性腫瘍を合併していない NT-LEMS での生命予後は良好であったが、一方で生存患者の 25%以上の患者では観察終了時点で日常生活に車いすが必要となり、長期的な身体障害は重度で、生活の質（QOL）を著しく損ねている [11]。

表 2.5.1.1-1　これまでの LEMS ケースシリーズ研究

	O'Neill ら	Nakao ら	Titulaer ら	Abenroth ら	Liu ら
報告年	1988	2002	2008	2017	2019
症例数	50	110	97	48	50
国	英	日	蘭	米国*2	中
男性例（%）	64	66	57	98	64
平均発症年齢（歳）	54	62	57	60	56
悪性腫瘍合併（%）	50	61(SCLC*1)	54(SCLC*1)	58(SCLC*1)	46(SCLC*1)
下肢筋力低下（%）	100	97	100	83	100
上肢筋力低下（%）	78	80	82		
複視（%）	25	5	38	38	48
眼瞼下垂（%）	21	28	46		
構音障害（%）	12		64	33	68
咀嚼障害（%）	8		32		
嚥下障害（%）	12		43		
呼吸筋障害（%）	6	5			10
自律神経障害（%）	80	37		19	80
ドライマウス（%）	37	31	78		56*3
性機能障害（%）	13	4	65		19
便秘（%）	9	11	29		26
排尿障害（%）					20
腱反射低下（%）	92	85			100
腱反射の強収縮後増強（%）	78				
小脳失調（%）		9	9	2	14

*1 合併する悪性腫瘍は小細胞肺癌（small cell lung cancer: SCLC）のみ
*2 米国退役軍人を対象に展開されている健康情報システム（Veterans Health Information System and Technology Architecture: VistA）による調査、*3 ドライマウスとドライアイの併存
出典：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 2022Clinical Question 10-3、表 1 より

2.5.1.1.2　LEMS の診断と現在の治療

(1)　診断

日本での診断基準

LEMS の診断は臨床症状、電気生理学的検査、血清学的検査から行われる。本邦でも 2022 年に重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン（以下、LEMS 診療ガイドライン）が発行された。LEMS 診療ガイドラインでの診断基準は以下のとおりである。

表 2.5.1.1-2　LEMS 診断基準

A:症状
1)　四肢近位筋の筋力低下 2)　腱反射低下 3)　自律神経症状
B：反復刺激試験の異常
1)　1 発目の複合筋活動電位の振幅低下 2)　低頻度刺激（2～5Hz）で 10%以上の漸減現象 3)　高頻度刺激（20～50Hz）あるいは 10 秒間の最大随意収縮後に 60%以上の漸増現象
C：病原性自己抗体
P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル抗体
D：判定
以下の場合、LEMS と診断する. A のうち 1)を含む 2 項目以上があり、B の 3 項目がすべて認められる. A のうち 1)を含む 2 項目以上があり、B のうち 3)を含む 2 項目以上を満たし、C が陽性.

出典：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　Clinical Question 10-2 表 1 より

P/Q 型 VGCC 抗体は必ずしも LEMS だけに検出される特異的自己抗体ではなく、実際 SCLC 患者の一部には P/Q 型 VGCC 抗体が陽性で LEMS ではない症例が存在することから、今回のガイドラインでは、反復刺激試験の異常を確認することが必須となった。なお、P/Q 型 VGCC 抗体測定は 2021 年より LEMS の診断補助を目的としたラジオイムノアッセイ（Radio immunoassay: RIA）法による抗体検査が保険収載されている。

海外での診断基準

海外での LEMS の診断（Criteria for diagnosis of LEMS）は、以下に示すとおりで [12]、本邦での診断基準（LEMS 診療ガイドライン）と反復神経刺激の頻度や異常と判断する基準に若干の違いはあるものの LEMS の診断基準での評価項目は共通である。

- 臨床所見（近位筋の筋力低下、自律神経症状、腱反射の低下）
- VGCC 抗体の有無

- 反復神経刺激異常
  低い複合筋活動電位（Compound muscle action potential: CMAP）
  低周波（1-5Hz）で 10%以上低下
  最大随意筋収縮後又は高周波（50Hz）で 100%以上の増加

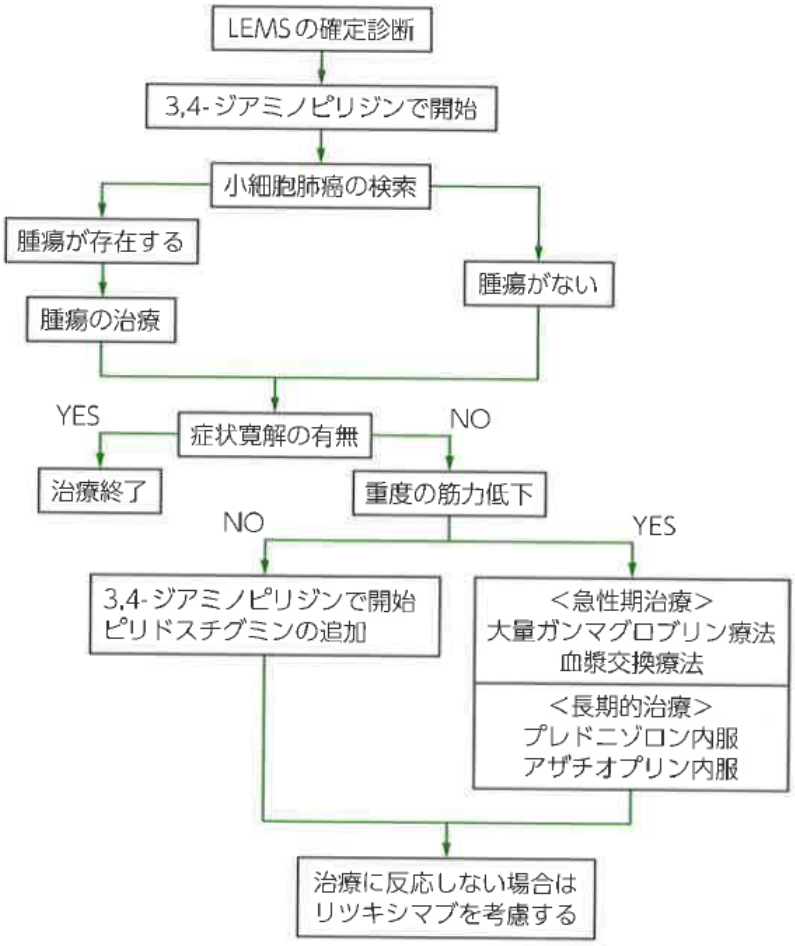
(2) 現行の治療とその課題

LEMS 治療の基本的な考え方は 1998 年の Newsom-Davis の LEMS 治療アルゴリズム、これを発展させた 2011 年 Titulaer ら、2014 年 Evoli ら、2018 年 Kitanosono らにより提唱されたものが基本となっており、その中で、アミファンプリジン（論文中では 3,4-ジアミノピリジンと表記）は治療の第一選択として推奨されている。欧州神経学会でも LEMS の対症療法の第一選択として推奨され、2011 年の Cochrane レビューでは、アミファンプリジンと免疫グロブリン静注療法がエビデンスのある LEMS 治療として取り上げられている [13)]。

本邦で 2022 年に発行された LEMS 診療ガイドラインで推奨されている治療アルゴリズムでは、Kitanosono らが提唱した治療のアルゴリズムがもとになっている。このガイドラインでは、治療の第一選択は、悪性腫瘍の有無にかかわらず、アミファンプリジン（3,4-ジアミノピリジン）を使用することとしている（図 2.5.1-1）。また、LEMS 患者では悪性腫瘍を合併していることが多いため、並行して LEMS 診断時に、悪性腫瘍（特に SCLC）の広範な検索を行い、悪性腫瘍が見つかった場合は悪性腫瘍の治療を行い、腫瘍がない場合はアミファンプリジンでの治療と並行して最低 2 年間は悪性腫瘍の検索を行うこととしている。アミファンプリジンで十分に LEMS の症状が治療されている場合はそれを継続し、筋力低下が重度でさらなる治療を必要とする場合は、重症筋無力症の免疫治療に準じてステロイド、血漿交換、免疫グロブリン静注療法及び免疫抑制剤を併用することとしている [13)]。

アミファンプリジンについては 2021 年（令和 3 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未承認薬・適応外薬検討会議より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。このことから、LEMS 治療の第一選択薬としてガイドラインにも規定されているアミファンプリジンを有効性及び安全性が確認された医療用医薬品として LEMS 治療の場に速やかに提供できるようにする必要があると考える。

図 2.5.1-1　LEMS の治療アルゴリズム



出典：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　Clinical Question 11-1 図 1 より

2.5.1.2　申請医薬品の薬理学的特性

国内で実施した臨床試験（LMS-005 試験）で用いた治験薬（DYD-301 錠）はアミファンプリジンリン酸塩含有製剤で、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遊離塩基はアミファンプリジンリン酸塩の活性部分で、アミファンプリジンリン酸塩の別の名称は、3,4-ピリジンジアミンリン酸塩（1:1）、ピリジン-3,4-ジアミンリン酸塩、ジアミノ-3,4-ピリジンリン酸塩、3,4-ジアミノピリジンリン酸塩である。

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、現在欧州連合（EU）の 22 カ国及び米国、英国、イスラエル、スイス及びカナダで 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 患者を対象に承認された。なお、アミファンプリジン遊離塩基を有効成分とする Ruzurgi®が 6 歳以上 17 歳未満の LEMS 患者への適応で 2019 年に米国で、6 歳以上の LEMS 患者への適応で 2020 年にカナダで承認されている。アミファンプリジン含有製剤の主な国での承認状況を表 2.5.1.2-1、表 2.5.1.2-2 に示した。

なお、本剤の医薬品製造販売承認申請後の 2024 年 5 月に米国では成人及び 45 kg 以上の小児に対し Firdapse®の最大 1 日投与量が 100 mg まで承認された。

表 2.5.1.2-1　アミファンプリジン含有製剤の主な国での承認状況（1）

商品名		FIRDAPSE[14)]	FIRDAPSE[15)]
承認国（地域）		欧州	アメリカ
有効成分		アミファンプリジンリン酸塩	アミファンプリジンリン酸塩
承認年		2009 年	2018 年
適応		成人ランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）の対症療法	成人及び 6 歳以上の小児のランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）患者の治療
用法用量	開始用量	15 mg/日（1 日に 3～4 回の分割投与） ＊中等度又は重度の腎機能障害、肝機能障害の患者では 1 日 1 回 5 mg から投与を開始することが推奨される。 軽度腎機能障害、肝機能障害の患者では 10 mg/日（1 回 5 mg、1 日 2 回）から投与を開始することが望ましい。	＜本剤承認申請時点＞ 体重 45 kg 未満の小児 5～15 mg/日（1 日に 3～4 回の分割投与） 成人及び体重 45 kg 以上の小児 15～30 mg/日（1 日に 3～4 回の分割投与） ＊腎機能障害、肝機能障害及び NAT2[a] 代謝活性の低い患者はそれぞれの最小開始用量から開始する。
			＜2024 年 5 月時点＞ 体重 45 kg 未満の小児 5～15 mg/日（1 日に 3～5 回の分割投与） 成人及び体重 45 kg 以上の小児 15～30 mg/日（1 日に 3～5 回の分割投与） ＊腎機能障害、肝機能障害及び NAT2[a] 代謝活性の低い患者はそれぞれの最小開始用量から開始する。
	増量幅・増量方法	4～5 日ごとに 5 mg/日 ＊腎機能障害、肝機能障害の患者では 7 日ごとに 5 mg ずつ増量する。副作用が発現した場合には、漸増を中止する。	体重 45 kg 未満の小児 3～4 日ごとに 2.5 mg/日 成人及び体重 45 kg 以上の小児: 3～4 日ごとに 5 mg/日
	最大 1 日投与量（維持用量）	60 mg/日	＜本剤承認申請時点＞ 体重 45 kg 未満の小児：40 mg/日 成人及び体重 45 kg 以上の小児：80 mg/日
			＜2024 年 5 月時点＞ 体重 45 kg 未満の小児：50 mg/日 成人及び体重 45 kg 以上の小児：100 mg/日
	最大 1 回投与量	20 mg	体重 45 kg 未満の小児：10 mg 成人及び体重 45 kg 以上の小児：20 mg

a：N-アセチルトランスフェラーゼ 2

表 2.5.1.2-2　アミファンプリジン含有製剤の主な国での承認状況（2）

商品名		RUZURGI[16]	RUZURGI[17]
承認国（地域）		アメリカ	カナダ
有効成分		アミファンプリジン遊離塩基	アミファンプリジン遊離塩基
承認年		2019 年 [a]	2020 年 [b]
適応		6 歳以上 17 歳未満のランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）患者の治療	6 歳以上のランバート･イートン筋無力症候群（LEMS）の対症療法。
用法用量	開始用量	体重 45 kg 未満 7.5～15 mg/日（分割投与） 体重 45 kg 以上 15～30 mg/日（分割投与） ＊腎機能又は肝機能障害のある患者、NAT2[c] 代謝活性の低い患者では、それぞれの最低用量から開始する。	体重 45 kg 未満 5～10 mg/日（1 日に 2～3 回の分割投与） ＊NAT2[c] 代謝活性の低い患者及び軽度又は中等度の肝機能障害患者では 1 日 5 mg を 1 日 2～3 回の分割投与。腎機能障害患者では、7.5 mg/日 体重 45 kg 以上 10～20 mg/日（1 日に 2～3 回分割投与） ＊NAT2[c] 代謝活性の低い患者及び軽度又は中等度の肝機能障害患者では 1 日 10 mg を 1 日 2～3 回の分割投与。腎機能障害患者では、15 mg/日
	増量幅・増量方法	体重 45 kg 未満 2.5～5 mg/日、1 日 5 回までの分割投与 体重 45 kg 以上 5～10 mg/日、1 日 5 回までの分割投与	体重 45 kg 未満 2.5～5 mg/日、1 日 5 回までの分割投与 体重 45 kg 以上 5～10 mg/日、1 日 5 回までの分割投与
	最大 1 日投与量（維持用量）	体重 45 kg 未満：50 mg/日 体重 45 kg 以上：100 mg/日	体重 45 kg 未満：40 mg/日、ただし、腎機能障害及び軽度又は中等度肝機能障害患者では 20 mg/日 体重 45 kg 以上：80 mg/日、ただし、腎機能障害及び軽度又は中等度肝機能障害患者では 40 mg/日（患者によっては、1 日の総投与量を 100mg とすることで効果が得られる場合がある）
	最大 1 回投与量	体重 45 kg 未満：15 mg 体重 45 kg 以上：30 mg	体重 45 kg 未満：10 mg 体重 45 kg 以上：20 mg

a：初回の承認が出された年（ただし、現状 tentative approval）
b：初回の承認が出された年
c：N-アセチルトランスフェラーゼ 2

2.5.1.3　臨床開発計画

2.5.1.3.1　臨床開発経計画の概略

日本における LEMS 適応に対するアミファンプリジンリン酸塩の臨床データパッケージは、[redacted]相談（＃[redacted]）での相談結果を踏まえ、表 2.5.1.4-1 に示すとおりとした。なお、[redacted]相談以降に実施した肝機能障害被験者での薬物動態（PK）試験（HEP-001 試験）及び国内患者対象臨床試験（LMS-005 試験）を本デー

タパッケージに加えた。

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則、医薬品規制調和国際会議（ICH）の「医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）のガイドライン」及び各地域で適応される規制要件を遵守し実施した。

アミファンプリジンリン酸塩の開発に際し、まず、海外健常人を用いた PK 試験（DAPSEL 試験）をフランスで実施し、単回投与時の臨床的忍容性及びアミファンプリジンリン酸塩と遊離塩基の生物学的同等性を評価した。次いで健康被験者を対象とした食事の影響検討試験（LMS-001 試験）を実施した。健康被験者を対象とした第 1 相臨床薬理試験（FIR-001 試験）では、用量漸増単回投与後のアミファンプリジン及び代謝物の N-(4-aminopyridin-3-yl) acetamide（以下、3-N-アセチル体）の PK プロファイル及び反復経口投与時の定常状態での PK 及び蓄積性を評価した。また、アミファンプリジンリン酸塩の PK プロファイルに対する腎機能障害及び肝機能障害の影響の有無及び安全性プロファイルを検討するために、腎機能障害被験者での PK 試験（REN-002 試験）及び肝機能障害被験者での PK 試験（HEP-001 試験）、更に QT 延長への影響を検討する試験（QTC-002 試験）を実施した。有効性は海外成人 LEMS 患者を対象とした 2 つのプラセボ対照試験（LMS-002 試験、LMS-003 試験）及び日本人 LEMS 患者を対象とした単盲検長期投与試験で評価した。

LMS-002 試験は、米国、EU、ロシアの臨床試験施設において、38 名（二重盲検比較期組み入れ時点）の LEMS 成人患者を対象に実施された多施設共同、二重盲検プラセボ対照無作為化、投与中止試験で、二重盲検での治療終了後に継続してオープンラベルの長期安全性試験を実施した。LMS-002 試験の結果、二重盲検期期間中の定量的重症筋無力症（QMG）スコアについて、プラセボ群では投与中止による悪化が認められたが、アミファンプリジンリン酸塩群ではスコアの変化はみられなかった。QMG スコアのベースラインからのアミファンプリジンリン酸塩群の変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に小さく、アミファンプリジンリン酸塩の有効性が示された。LMS-003 試験は、米国においてアミファンプリジンリン酸塩の継続治療を受けている患者 26 名を対象に二重盲検、プラセボ対照、無作為化、投与中止試験として実施された。LMS-003 試験の結果、QMG スコアのベースラインからのアミファンプリジンリン酸塩群の変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に小さく、アミファンプリジンリン酸塩の有効性が示された。また、主観的全般印象度（SGI）スコアも LMS-002 試験、LMS-003 試験共に QMG スコアと同様にアミファンプリジンリン酸塩群の変化量はプラセボ群と比較して統計学的に有意に小さかった。

日本人 LEMS 患者での有効性及び安全性を評価するため、多施設共同、単盲検、無対照試験（LMS-005 試験）を実施した。日本での臨床試験実施にあたり、被験者数を含めた試験デザインについて[redacted]相談（#[redacted]、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）及び[redacted]相談（#[redacted]）を実施した。

2.5.1.4　試験デザインの妥当性、規制当局との協議

2.5.1.4.1　試験デザインの妥当性

国内 LEMS 患者を対象とした臨床試験（LMS-005 試験）は、[redacted]相談（#[redacted]、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）及び[redacted]相談（#[redacted]）の内容を踏まえ試験デザインを以下のとおりとした。

試験デザイン

LMS-005 試験ではアミファンプリジンでの治療経験のない新規患者と前治療として他のアミファンプリジン製剤（院内製剤など）を使用している既治療患者を組み入れ、薬物療法を行わない期間（プラセボ投与期間）を設けてベースラインを確立してからアミファンプリジンリン酸塩を投与し、有効性（症状の改善）を確認することとした。また、アミファンプリジンリン酸塩を 1 年間投与したときの安全性に係る成績を得ることとした。

投与量・投与方法

新規患者及び他のアミファンプリジン製剤での前治療の中止（ウォッシュアウト：WO）に同意した既治療患者は用量調節期開始日から単盲検下でプラセボを 4 日間投与し、プラセボ投与終了時にベースライン評価を行った。

新規患者及び WO を行った既治療患者は、治験薬を 15 mg/日（5 mg を 1 日 3 回投与）から投与開始し、至適投与量まで漸増した。増量は原則 3～4 日ごとに行い、増量幅は 1 日用量として 5 mg とし、被験者の状態を確認しながら増量した。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。

既治療患者で WO を行わなかった被験者は、前治療薬として使用していた他のアミファンプリジン製剤の 1 日投与量及び 1 回投与量で等用量若しくはそれより低い用量から投与を開始し、至適投与量まで漸増した。増量は原則 3～4 日ごとに行い、増量幅は 1 日用量として 5 mg とし、被験者の状態を確認しながら増量した。1 日投与量が 80 mg/日までは 1 日 3～4 回投与、最大単回投与量は 20 mg とし、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。

予定症例数

LEMS 患者（新規患者、既治療患者合わせて）5～10 名

主な評価項目

主な有効性評価項目は、Visit 6（治療期終了時点）での QMG スコアのベースラインからの変化量とした。QMG スコアは、重症筋無力症の重症度（筋力低下）を評価する 13 項目か

らなるカテゴリカル評価尺度であり、医師が評価する。各項目を 0～3 点の 4 段階で得点をつけるため、合計スコアは 0～39 点となり、得点が高いほど筋力が低下していることを示す。海外で実施した LMS-002 試験及び LMS-003 試験でも有効性評価項目として本指標を用いていることから設定した。

2.5.1.4.2　申請電子データ提出について

アミファンプリジンリン酸塩の申請電子データに関して、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。

表 2.5.1.4-1　臨床データパッケージ

試験番号、開発の相 （資料番号）	試験デザイン	対象	実施国 （地域）	資料区分
DAPSEL 試験、第 1 相 （5.3.1.1.01）	パート 1：非盲検、単回投与試験 パート 2：二重盲検、無作為化、単回投与、2 剤 2 期クロスオーバー試験	健康成人男性	フランス	参考
LMS-001 試験、第 1 相 （5.3.1.1.02）	非盲検、無作為化、2 群 2 期クロスオーバー試験	健康成人男性及び女性	イギリス	評価
FIR-001 試験、第 1 相 （5.3.3.1.01）	パート 1：非盲検、用量漸増単回投与試験 パート 2：反復経口投与試験	健康成人男性及び女性	オランダ	評価
REN-002 試験、第 1 相 （5.3.3.3.01）	多施設共同、非盲検単回投与試験	腎機能正常被験者、 腎機能障害被験者	チェコ、 スロバキア	評価
HEP-001 試験、第 1 相 （5.3.3.3.02）	非盲検、非無作為化、単回経口投与試験、アダプティブデザイン縮小試験	肝機能正常被験者 肝機能障害被験者	アメリカ	評価
QTC-002 試験、第 1 相 （5.3.4.1.01）	パート 1：無作為化、二重盲検、プラセボ対照、被験者内用量漸増単回投与試験 パート 2：単施設、二重盲検（モキシフロキサシンを除く）、無作為化、プラセボ対照、陽性対照、4 群クロスオーバー試験	健康男性及び女性被験者	イギリス	評価
LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験、 第 3 相 （5.3.5.1.01）	多施設共同試験 パート 1 導入期： 非盲検 パート 2 二重盲検投与中止期：二重盲検、プラセボ対照、無作為化、投与中止 パート 3 二重盲検投与期:二重盲検、プラセボ対照、無作為化 パート 4 長期投与期及び投与継続試験：非盲検	LEMS 患者	フランス、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、ロシア、セルビア、スペイン、アメリカ	評価
LMS-003 試験 第 3 相 （5.3.5.1.02）	二重盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群間比較試験	LEMS 患者	アメリカ	評価
LMS-005 試験 第 3 相 （5.3.5.2.02）	無対照、単盲検、多施設共同、長期投与試験	LEMS 患者	日本	評価

2.5.1.5 参考文献

1) Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED. Defect of neuromuscular condition associated with malignant neoplasms. Am J Physiol.1956;187: 612-13.【5.4.01】
2) 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 Mar 20;147(1):35-42.【5.4.02】
3) Augustine GJ. Regulation of transmitter release at the squid giant synapse by presynaptic delayed rectifier potassium current. J Physiol. 1990 Dec;431:343-64.【5.4.03】
4) 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.【5.4.04】
5) 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.【5.4.05】
6) 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.【5.4.06】
7) O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. Brain. 1988 Jun;111(Pt 3):577-96.【5.4.60】
8) 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.【5.4.07】
9) Weinberg DH. Clinical features and diagnosis of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. UpToDate.2010.【5.4.49】
10) 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.【5.4.08】
11) 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.【5.4.09】
12) Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. Lancet Neurol. 2011 Dec;10(12):1098-107.【5.4.15】
13) 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.【5.4.10】
14) Firdapse - Summary of Product Characteristics. EMA.【5.4.11】
15) Firdapse - Drug label information. FDA.【5.4.12】
16) Ruzurgi - Drug label information. FDA.【5.4.13】
17) Ruzurgi - Product monograph. Health Canada.【5.4.14】

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

国内臨床試験で使用した製剤は、有効成分としてアミファンプリジンリン酸塩（アミファンプリジン遊離塩基 10 mg 相当）を含有する割線入りの錠剤である。LEMS 患者を対象とした臨床試験での投与方法については、2.7.3.4（推奨用法・用量に関する臨床情報の解析）に詳述した。

EU 申請時のアミファンプリジンリン酸塩製剤の臨床評価は、主にアミファンプリジン遊離塩基を用いた臨床成績に関する公表文献に基づいて実施した。加えてアミファンプリジンリン酸塩製剤（錠剤）と遊離塩基製剤（カプセル）の 2 種類の製剤を比較する相対的バイオアベイラビリティ試験（DAPSEL 試験: 5.3.1.1.01）を実施している。また、アミファンプリジンリン酸塩の PK に対する食事の影響を LMS-001 試験（5.3.1.1.02）で検討した。これら 2 つの生物薬剤学的試験の要約を表 2.7.1.4-1 に示した。アミファンプリジンリン酸塩の生物薬剤学的特性については、2.7.1 に詳述した。

2.5.2.1　生物学的同等性

アミファンプリジンの遊離塩基とリン酸塩の相対的バイオアベイラビリティを無作為化クロスオーバー臨床試験である DAPSEL 試験で評価した。アミファンプリジンリン酸塩の PK プロファイル、遊離塩基の PK プロファイルは、被験者間で大きく変動することが示された。また、アミファンプリジンの血漿中濃度の変動は、リン酸塩よりも遊離塩基で大きかった。吸収はリン酸塩の方が遊離塩基よりもやや速く、最高血漿中濃度（C_{max}）も大きかった。（2.7.1.2.1）。

アミファンプリジンリン酸塩と遊離塩基における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の比の 90%信頼区間（CI）が生物学的同等性試験の許容域である 80～125%の範囲内であったことから、吸収量は生物学的に同等と判断した（表 2.7.1.2-2）。いずれの製剤を投与された被験者においても良好な忍容性が確認された。

また、ラット及びイヌを用いた非臨床試験で、アミファンプリジン遊離塩基及びリン酸塩を経口投与したときのバイオアベイラビリティは同等であることが示された（2.6.4.3）。

2.5.2.2　食事の影響

LMS-001 試験では、健康な被験者におけるアミファンプリジンリン酸塩のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価した。本試験は、非盲検、無作為化、単回投与、2 群、2 期のクロスオーバー試験としてデザインされ、47 名の健康被験者が組み入れられた。各被験者にアミファンプリジンリン酸塩（遊離塩基 20 mg 相当）を、6 日間隔で絶食下及び標準的な高脂肪の朝食摂取後の 2 回投与した。臨床的忍容性（有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、12 誘導心電図（ECG）、身体所見）は試験期間をとおして評価された。食後投与時の PK データは被験者 46 名から、絶食下投与時の PK データは被験者 45 名から得られた（2.7.1.2.2）。アミファンプリジンリン酸塩を食後投与したとき、絶食下投与と比べその曝露量は C_{max} では約 40%減少し AUC では約 20%減少した。さらに、アミファンプリジンを絶

食下で投与したときの T_{max} の中央値は 0.500 h であり、食後投与では 1.00 h であった（表 2.7.1.2-3、表 2.7.1.2-4）。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

生物薬剤学に関する概括評価で記載した DAPSEL 試験、LMS-001 試験を含め、アミファンプリジンリン酸塩の PK に関して健康被験者、腎機能又は肝機能障害を有する被験者並びに LEMS 患者を対象とした試験の概要を表 2.7.2.2-1 に示した。

本項にて記載している PK パラメータ等の平均値は別途記載がない限り、平均値±標準偏差で記述している。また、臨床薬理試験でのアミファンプリジンリン酸塩の投与量は、特に記載がない限り遊離塩基換算で記述している。

2.5.3.1　吸収、分布、代謝及び排泄

吸収

LMS-001 試験でアミファンプリジンリン酸塩を健康成人に絶食下で 20 mg を経口投与した際、アミファンプリジンは速やかに吸収され、T_{max} の中央値は投与後 0.500 h（範囲：0.25～1.50）、消失半減期は 2.50±0.730 h であった（表 2.7.1.2-3）。

アミファンプリジンを経口投与した際の薬物動態は個体間変動が大きく、LMS-001 試験では C_{max} 及び AUC の変動係数が約 60～70%であり（表 2.7.1.2-3）、個々の被験者のパラメータの変動の範囲は 10 倍を超えていた（2.7.2.2.1.2）。これは代謝の個人差によるものが大きいと考えられる。アミファンプリジンの主代謝経路はアセチル化であり、アセチル化に関与する N-アセチル化転移酵素（NAT）1 及び NAT2 には遺伝子多型が存在するため、その代謝能（表現型）は非常に多様である。アセチル化速度が速い人（Fast Acetylator: FA）と遅い人（Slow Acetylator: SA）ではアミファンプリジンリン酸塩 20 mg 単回経口投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に約 3.5 倍及び 5.5 倍の差がみられた（表 2.7.2.2-4）。

アミファンプリジンリン酸塩を絶食下及び食後投与した場合、絶食下に比べ食後投与により C_{max} は約 40%及び AUC（$AUC_{0\text{-}\tau}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ ともに）は約 20%減少した（表 2.7.1.2-3 及び表 2.7.1.2-4）。

分布

臨床試験 5 試験の結果を用いた母集団薬物動態（popPK）解析結果（2.7.2.2.1.5）から推定された分布容積（中心コンパートメント：85.7 L、末梢コンパートメント：424 L）はいずれも大きく、アミファンプリジンは組織に広く分布することが示唆された（表 2.7.2.2-8）。[^{14}C]アミファンプリジンリン酸塩を用いた血漿中タンパク結合率と血球-血漿分配を検討した結果、ヒト血漿中タンパクへの結合割合は薬物濃度 0.3～10 μmol/L の範囲で 8～12%と低く、濃度依存性はみられなかった（表 2.6.4.4-1）。また、平均血液-血漿分配比は 0.89～1.11 であり、［^{14}C］アミファンプリジンは血漿と血球に均等に分配することが示された（2.6.4.4.1）。

ラットを用いた組織分布試験の結果から、[^{14}C]アミファンプリジンは、中枢神経系（脳）、脂肪及び眼を除き、血液及び血漿と同程度又はそれ以上の濃度で広く分布することが示された（2.6.4.4.2、2.4.3）。

代謝

ヒトから単離・プールした凍結肝細胞を用いて、アミファンプリジンの代謝を検討した結果、ヒト肝細胞は選択的に 3-N-アセチル体を生成した（2.6.4.5.3）。

また、ヒト肝ミクロソームを用いた実験では、検出可能な代謝物は認められなかったことからアミファンプリジンはチトクローム P450（CYP）によって容易に代謝されるとは考えられない。ヒト肝 S9 画分とアセチル補酵素 A を補因子として用いた実験では、単一の代謝物（3-N-アセチル体）への代謝が示された。

3-N-アセチル体の生成は、特異的阻害剤を用いた検討と個別に発現した組換え酵素の検討から、NAT1 と NAT2 アイソフォームの両方によって触媒されることが示された。しかし、個別に発現した酵素データから、NAT2 が NAT1 と比較してより効率的に代謝する可能性が示された（2.6.4.5.4）。

ヒト NAT は遺伝子多型の存在が知られており、代謝の遅い Slow、中間型 Intermediate、代謝の速い Fast（もしくは Rapid）の表現型があり、このことがアミファンプリジンの PK 及び曝露量が個体間で変動する要因であると考えられる。

排泄

LMS-001 試験の尿中排泄データから、アミファンプリジンリン酸塩投与後 0～24 時間で、投与量の平均 19%のアミファンプリジン（未変化体）及び 74.0～81.7%の主要代謝物（3-N-アセチル体）が尿中に排泄された。このことから、アミファンプリジンリン酸塩投与後 24 時間で未変化体及び代謝物合わせて投与量の 93.2～100%が尿中に排出されることが示された（2.7.2.2.1.2）。

2.5.3.2 血中薬物動態

アミファンプリジンは主に NAT2 で N-アセチル化され 3-N-アセチル体を生成する。NAT2 の遺伝子型によりアセチル化の速度が個体間で異なるため、この遺伝子型がアミファンプリジンの血中動態、薬理反応に影響を及ぼすことが考えられる。

アミファンプリジンの NAT2 遺伝子型を考慮した PK の検討のため、FIR-001 試験、REN-002 試験、LMS-002 試験の 3 つの臨床試験が実施された。これらの試験の概要を表 2.7.2.2-1 に示す。

2.5.3.2.1 健康被験者

FIR-001 試験では、健康被験者を対象にアミファンプリジンリン酸塩を単回漸増投与（4 用量：5、10、20 及び 30 mg）及び反復投与（20 mg を 1 日 4 回）後の用量比例性及び蓄積性を評価した。加えて、NAT の遺伝子型がアミファンプリジンの代謝に及ぼす影響を評価した。26 名の被験者が組み入れられ、被験者の半数が FA、残りの半数は SA であった。

アミファンプリジンリン酸塩単回投与後の平均 C_{max} は SA の方が FA よりも 3.4～4.7 倍、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 5.1～8.9 倍高く、消失半減期は SA の方が FA の 2～4 倍程度長かった（表 2.7.2.2-

4)。アミファンプリジンの PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$、$t_{1/2}$ 及び経口クリアランス）に関し、すべての用量で FA と SA との間に統計学的有意差が認められた（表 2.7.2.2-4)。代謝物である 3-N-アセチル体の血漿中濃度は、アミファンプリジンリン酸塩の用量とともに増加し、FA 及び SA のいずれにおいても血漿中アミファンプリジン濃度より高かった。

FA 及び SA のいずれにおいても、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に関して検討した 4 用量範囲でアミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の PK に線形性が認められた（2.7.2.2.1.3)。

アミファンプリジンリン酸塩の反復投与（アミファンプリジンリン酸塩 20 mg を 4 時間間隔で 1 日 4 回投与）後の吸収、分布及び消失速度は速く、単回投与でみられたように FA では SA よりも一貫して血漿中アミファンプリジン濃度は低かった（表 2.7.2.2-5、図 2.7.2.2-3)。また、血漿中アミファンプリジン濃度は FA 及び SA いずれもアミファンプリジンリン酸塩 20 mg 1 日 4 回投与の各投与日内で定常状態に達することが示された。

FA 及び SA のいずれも $AUC_{0\text{-}4h}$ 比に基づくアミファンプリジンの日内の蓄積はわずかであり、3-N-アセチル体の日内の蓄積は 2 倍未満であった。また、FA 及び SA のいずれにおいても $AUC_{0\text{-}4h}$ 又は $AUC_{0\text{-}24h}$ に基づくアミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の日間の蓄積はほとんど認められなかった（2.7.6.3.1)。

C_{max} に基づくアミファンプリジンの日内の蓄積は、FA ではわずかであり、SA でも 1.5 倍未満であった。FA 及び SA のいずれにおいても C_{max} に基づく 3-N-アセチル体の日内の蓄積は低かった（1.55 倍未満)。また、FA 及び SA のいずれも C_{max} に基づくアミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の日間の蓄積は 1.6 倍未満であった（2.7.6.3.1)。

以上の結果から、アミファンプリジンリン酸塩投与後のアミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の AUC 及び C_{max} には用量反応性が認められ、反復投与（1 日 4 回投与）ではアミファンプリジンの血漿中濃度は 1 日以内に定常状態に達することが示された。また、反復投与によるアミファンプリジンの日内及び日間の蓄積はみられなかった。一方で、アミファンプリジンの曝露及び消失に関連する PK パラメータは NAT の遺伝子型に大きく影響されることが示唆された。

2.5.3.2.2　LEMS 患者

LMS-002 試験では、LEMS 患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照、無作為化、投与中止試験で、アミファンプリジンリン酸塩を反復投与したときの有効性、安全性及び PK を検討した。投与中止期であるパート 2 の Day 1 及び Day 2 で採血し、PK を評価した。PK の評価の際に各被験者の NAT2 の遺伝子型に基づき slow acetylator（SA)、intermediate acetylator（IM)、fast acetylator（FA）に分類して評価した。

アミファンプリジンリン酸塩は経口投与後速やかに吸収され、20 mg 投与の Day 2 では投与後 0.50～1.50 時間（T_{max} 中央値）で C_{max} に到達した。NAT2 によるアセチル化能により C_{max} に大きな差が認められ、Day 2 での C_{max} の平均値は、IM 及び FA では SA と比較してそれぞれ 49.5%及び 75.4%減少した。20 mg を投与したときの曝露量は、SA、IM 及び FA の順に減少し、$AUC_{0\text{-}4h}$ の平均値は、IM 及び FA では SA と比較してそれぞれ 52.9%及び 70.5%

減少した（表 2.7.2.2-7）。

アミファンプリジンリン酸塩 20 mg を投与したときの 3-N-アセチル体の曝露量は、SA、IM 及び FA の順に増加し、Day 2 の C_{max} の平均値は、IM 及び FA では SA と比較してそれぞれ約 1.62 倍及び 1.70 倍高値であった（2.7.2.2.1.4）。

2.5.3.2.3　母集団薬物動態解析

海外で実施した 5 試験（FIR-001 試験、LMS-001 試験、REN-002 試験、QTC-002 試験、LMS-002 試験）の被験者 201 名を対象にアミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の popPK 解析を実施した（2.7.2.2.1.5）。

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

5 試験の被験者のデータを集計し、初期ベースモデルで推定・算出されたアミファンプリジンの吸収半減期［$t_{1/2}$（KA）］は 0.769 時間と速やかに吸収され、その後速やかに排泄され $t_{1/2}$ は 5.13 時間と算出された。また、3-N-アセチル体の $t_{1/2}$ は 1.64 時間であり、アミファンプリジンより早く消失することが確認された（2.7.2.2.1.5）。

初期ベースモデルにおけるアミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の予測濃度推移は、実測値を適切に再現していた。母集団の予測濃度は、特に高濃度において、実測値より大きな広がりを示した。しかし、各個体の予測濃度は実測値と一致し、個体間のばらつきが大きく、有意な共変量が存在する可能性が示唆された。

共変量の解析の結果アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の PK に関し、アミファンプリジンの有意な共変量は、NAT2 遺伝子型で、3-N-アセチル体の有意な共変量は、クレアチニンクリアランス（CLcr）、体重、年齢であった（2.7.2.2.1.5）。これらの共変量を組み入れた最終補正モデルでの個体間変動は、初期ベースモデルと比較して、アミファンプリジンの見かけの経口クリアランス（CL/F）で 78.99%から 56.75%、3-N アセチル体のクリアランス／経口バイオアベイラビリティ（CLM/FM）で 56.48%から 28.05%、アミファンプリジンの末梢コンパートメントの分布容積／経口バイオアベイラビリティ（V4/F）で 75.30%から 60.00%といずれも有意に低下した。また、アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の残余誤差は、初期ベースモデルと最終モデルでは同程度であった。

最終的な popPK モデルに基づくと、アミファンプリジンリン酸塩 24 mg（遊離塩基換算）を 1 日 3 回及び 20 mg（遊離塩基換算）を 1 日 4 回投与したときの推定 $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 445.3±259.3 ng·h/mL 及び 494.8±228.1 ng·h/mL であった（表 2.7.2.2-9）。

2.5.3.2.4　特別な集団での薬物動態

2.5.3.2.4.1　内因性要因

年齢及び性別

母集団 PK 解析の結果から、年齢、性別はアミファンプリジンの PK パラメータの共変量として検出されなかった（2.7.2.2.1.5）ことから、アミファンプリジンの PK は年齢、性別の影響を受けないと推定され、年齢、性別による用量調整の必要はないと考えられた。

腎機能障害

腎機能障害被験者（軽度、中等度及び重度）を対象にアミファンプリジンリン酸塩 10 mg（遊離塩基換算）を単回経口投与したときの PK を腎機能正常被験者と比較した。NAT2 アセチル化能（遺伝子型）に基づき被験者を層別化［アセチル化速度の速い（以下、RA サブグループ）、アセチル化速度の遅い（以下、SA サブグループ）］し、アセチル化の速度による試験群のバランスを取った。腎機能別の 4 群（正常、軽度、中等度及び重度）に各 8 名、計 32 名を組み入れ、それぞれの腎機能群に NAT2 アセチル化能のサブグループ（SA 及び RA）を各 4 名組み入れた（2.7.2.4.1）。

アミファンプリジンリン酸塩は経口投与後速やかに吸収され、アセチル化能のサブグループを含む検討したすべての腎機能群でラグタイムはほとんどなく、平均 T_{max} は 1 時間未満であった。$AUC_{0\text{-}inf}$ は、RA サブグループと同様、SA サブグループにおいても腎機能正常被験者と比較して腎機能障害被験者では約 1.6 倍から 3 倍高い値を示した。ただし SA サブグループでは、中等度腎機能障害被験者と重度腎機能障害被験者で血漿中アミファンプリジン濃度は同様で、腎機能悪化に伴う血漿中濃度上昇は認められなかった。また、いずれの acetylator においても、腎機能障害被験者では腎機能正常被験者と比較してアミファンプリジンの C_{max} の上昇は 1.5 倍未満であった（2.7.2.4.1、2.7.6.4）。

CL/F は、アセチル化能サブグループのいずれも腎機能障害被験者に比べ腎機能正常被験者では最大 2 倍高い値であった。ただし、CL/F は障害の重症度に従った順序にはならなかったため、腎機能障害の重症度を必ずしも反映するわけではなかった。未変化体の腎クリアランス（CLr）は、SA 及び RA のサブグループいずれも腎機能障害被験者よりも腎機能正常被験者の方が約 2～6 倍高かった。主として N-アセチル化による代謝がアミファンプリジンの CL/F に関与しており、CLr の寄与よりも大きかったためと考える（2.7.2.4.1、2.7.6.4）。

一方で、代謝体である 3-N-アセチル体の PK には腎機能群間で差があり、腎機能障害の重症度が高い被験者ほど曝露量は高かった。SA サブグループにおける曝露量は RA サブグループよりも高く、平均 $AUC_{0\text{-}inf}$ は重度腎機能障害被験者の方が腎機能正常被験者よりも約 4～7 倍高かった。また、代謝物の消失は、腎機能正常被験者と比較して腎機能障害被験者で延長し、重度腎機能障害被験者における $t_{1/2}$ 及び終末相の見かけの消失速度定数（λz）は、それぞれ腎機能正常被験者と比較して約 4～5 倍延長及び短縮した。主として腎機能に依存する差は 3-N-アセチル体の CLr についても認められ、その平均値は腎機能正常被験者の方が重度腎機能障害被験者よりも約 6 倍高く、アセチル化能による差はみられなかった

（2.7.2.4.1、2.7.6.4）。

以上の結果から、腎機能障害被験者では腎機能正常被験者と比べてアミファンプリジンリン酸塩投与時のアミファンプリジンの C_{max} の上昇は 1.5 倍未満であったが、AUC は約 1.6 倍から 3 倍増加することが示された。

肝機能障害

軽度、中等度又は重度の肝機能障害男性及び女性被験者に絶食下でアミファンプリジンリン酸塩（遊離塩基 10 mg 相当）を単回経口投与したときの薬物動態を肝機能正常被験者と比較した。本治験はアダプティブデザイン縮小試験で実施され、まず中等度肝機能障害被験者と肝機能正常被験者に最初に投与し、PK 及び安全性の評価終了後、必要に応じて軽度／重度肝機能障害被験者を組み入れることとし、最終的に中等度肝機能障害被験者と体格指数（BMI）、年齢、性別、アセチル化能が一致した肝機能正常被験者で評価した（2.7.2.4.2）。

コホート 3（中等度肝機能障害被験者）におけるアミファンプリジンの吸収量（$AUC_{0\text{-}inf}$）及び C_{max} は、コホート 1（肝機能正常被験者）よりもそれぞれ 33%及び 22%高かったが、統計学的に有意ではなかった（2.7.2.4.2）。アミファンプリジンの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} のコホート 1（肝機能正常被験者）に対するコホート 3（中等度肝機能障害者）の最小二乗幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 1.760（0.932, 3.322）、1.330（0.813, 2.177）及び 1.226（0.806, 1.863）であった。T_{max} の中央値はいずれのコホートにおいても 0.50 時間（範囲：0.25～2.00 時間）であった。

コホート 3（中等度肝機能障害者）における代謝物 3-N-アセチル体の AUC はコホート 1（肝機能正常被験者）と比較して 64～87%高く、統計学的有意差が認められた。一方、C_{max} の最小二乗幾何平均比（コホート 3／コホート 1）は 1.011 であり、中等度肝機能障害被験者と肝機能正常被験者に差は認められなかった。

以上の結果より、中等度肝機能障害被験者では肝機能正常被験者と比較して、アミファンプリジンの曝露量が若干増加した。

日本人での薬物動態（NAT2 遺伝子型）

アミファンプリジンは NAT2 でアセチル化され、その PK は NAT2 のアセチル化能に大きく影響を受けることがわかっている。また、NAT2 の遺伝子頻度（allele frequency）には人種間で違いがあることがわかっており、アセチル化能の低い（SA）遺伝子の頻度が欧米人では約 70%と高く、一方で日本人や東アジアの人種では 30%程度とその頻度が低いことが報告されている [1)]。海外臨床試験（FIR-001 試験）の結果からアセチル化能の違い（FA 又は SA）によりアミファンプリジンリン酸塩を単回投与した場合の平均 C_{max} は SA が FA に比べ 3.4～4.7 倍、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 5.1～8.9 倍高く、消失半減期は SA が 2～4 倍程度長いことがわかっている（2.5.3.2.1）。ただし、日本人では上述のとおりアセチル化能が低い遺伝子の頻度が 30%程度と低いことから、日本人の多くが FA または IM に該当すると考えられる。実際日本人での血中動態について、健康成人 5 名を用いた PK 試験の結果が Ishida らにより報告さ

れている[2)]。この試験では、アミファンプリジン遊離塩基 10 mg 又は 20 mg を食後又は絶食下で投与した。Ishida らの試験では、用いた薬剤がアミファンプリジン遊離塩基であったこと、被験者の NAT2 遺伝子型の情報が不明であること、また、血中動態評価用の最終採血ポイントが投与後 120 分と短く消失相をすべてカバーできていないことなど FIR-001 試験と異なる点があり、PK パラメータを直接比較検討することが難しいが、報告されている日本人健康成人での PK パラメータは、いずれも海外臨床試験（FIR-001 試験）の FA 被験者と SA 被験者での PK パラメータの範囲内であった。

表 2.5.3.2-1　健康成人での血中動態比較（日本人被験者及び海外被験者）

	日本人健康成人薬物動態 [1)]		海外健康成人薬物動態（FIR-001 試験）			
投与量	10 mg	20 mg	10 mg		20 mg	
NAT2 遺伝子型			Fast	Slow	Fast	Slow
T_{max} (h)	0.62±0.37 (37±22)*	0.65±0.33 (39±20)*	0.805±0.411	1.14±0.492	1.04±0.368	1.07±0.543
$t_{1/2}$ (h)	0.91±0.48 (54.4±28.7)*	0.39±0.13 (23.6±7.7)*	1.21±0.279	2.60±0.688	1.23±0.309	2.93±0.588
C_{max} (ng/mL)	8.09±4.47	35.8±15.7	9.91±5.28	34.4±21.6	16.2±4.56	56.7±6.1
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	10.7±3.55 (639±213)**	35.0±15.6 (2097±936)**	11.1±1.90	68.9±12.8	26.2±2.62	146±31.4

*T_{max} 及び $t_{1/2}$ の単位は min、**：$AUC_{0\text{-}inf}$ の単位は ng· min/mL
Source：文献 2) Table2、FIR-001（5.3.3.1.01）Table 11.1 より抜粋

2.5.3.2.4.2　外因性要因

食事

健康被験者を対象としたアミファンプリジンリン酸塩のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価した（LMS-001 試験：2.7.1.2.2、2.5.2.2）。アミファンプリジンリン酸塩を食後に経口投与した場合、絶食下投与に比べ C_{max} は幾何平均で約 40%、AUC は約 20%減少した。

薬物相互作用

アミファンプリジンリン酸塩を用いた薬物相互作用試験は実施していない。アミファンプリジンの代謝は NAT2 による N-アセチル化であり、3-N-アセチル体が生成される（2.6.4.5.3）。アミファンプリジンはヒトチトクローム P450、フラビン含有モノオキシゲナーゼによる代謝はなく（2.6.4.5.4）、*in vitro* の CYP 阻害能試験の結果からアミファンプリジンは併用する薬剤の CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 代謝阻害に基づく薬物-薬物作用には関与しないと考えられた（2.6.4.5.6）。また、*in vitro* CYP 誘導能試験の結果から、アミファンプリジンが CYP1A2、

CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素誘導による薬物相互作用を起こす可能は低いと考えられた（2.6.4.5.7）。

アミファンプリジンリン酸塩を用いた臨床薬物相互作用に関する試験は実施していないが、これらの非臨床 *in vitro* 試験の結果から、薬物代謝酵素に関連する薬物相互作用を懸念すべき情報は現状ない。

2.5.3.2.5　薬力学

アミファンプリジンリン酸塩の薬力学を評価した解析は行っていない。LEMS 患者を対象にアミファンプリジン遊離塩基、ピリドスチグミン、両剤併用、プラセボを投与したときの筋力及び CMAP に対する効果を評価した試験で、PK-PD モデリングを用いて神経筋パラメータに対するアミファンプリジンの濃度-反応関係を評価した結果が文献で報告されている[3)]。その結果、筋力及び CMAP はアミファンプリジン投与時及び両剤併用時にはいずれもプラセボ投与時と比較して有意に上昇した。すべての濃度-反応関係の結果から、筋力及び CMAP はともに血清中濃度に比例して上昇した。また、筋機能の変化は、アミファンプリジンの血漿中濃度－時間プロファイルの変化率から予想されるよりも緩やかで、長期間持続することが示された（2.7.2.3.2.1）。

LEMS 患者 54 名を対象とした無作為化、プラセボ対照試験 4 試験によるメタアナリシスの結果、アミファンプリジン群ではプラセボ群と比較して QMG スコア及び CMAP 振幅が有意に改善することが示された[4)]（2.7.2.3.2.2）。

以上の報告より、アミファンプリジンの薬力学的評価から LEMS 患者における用量-濃度-反応関係が認められたと考える。

2.5.3.2.6　QT 延長への影響

QTC-002 試験は、2 つのパートからなる第 1 相、二重盲検、無作為化、クロスオーバー試験で、単一施設で実施された。本試験の目的は NAT2 の SA の健康男性被験者及び女性被験者において臨床用量及び臨床用量を超える用量のアミファンプリジンリン酸塩の ECG パラメータに与える影響を評価し、プラセボと比較することであった（2.7.2.4.3、2.7.6.6）。

本試験の結果、臨床用量（30 mg）及び臨床用量を超える用量（60 mg）のアミファンプリジンリン酸塩を単回投与した場合、心拍数、PR 及び QRS 間隔により測定される房室伝導及び心脱分極に影響を与えないことが示された。また、アミファンプリジンリン酸塩投与後に臨床的に関連する心電図の変化を発現した被験者はいなかった。QT 間隔［Fridericia 法で補正した QT 間隔（QTcF）］及び PK-薬力学的関係を用いた評価から、SA の被験者にアミファンプリジンリン酸塩 30 mg もしくは 60 mg を投与した際にアミファンプリジンリン酸塩による QT 間隔延長を示す有意な影響は認められなかった（2.7.2.4.3）。

2.5.3.2.7　100 mg/日及び 30 mg/回投与時の薬物動態

アミファンプリジンリン酸塩 30 mg 単回投与時及び 100 mg/日投与時の PK を検討するた

め popPK 解析を実施した（2.7.2.2.1.6）。解析のために PK データを集約した試験は LMS-002 試験（2.7.2.2.1.4）、FIR-001 試験（2.7.2.2.1.3）、QTC-002 試験（2.7.2.4.3）であり、LMS-001 試験は NAT の遺伝子型に関する情報がないこと、また CLcr はアミファンプリジンのクリアランスに重要ではないと考えられたことから REN-002 試験のデータは本解析に使用しなかった。アミファンプリジンのクリアランスと相対的バイオアベイラビリティの共変量として、NAT2 の表現型（SA、IM、FA）を評価した。抽出されたすべての被験者が SA であると仮定し、以下の用法・用量で投与したときの PK パラメータ［定常状態での AUC 及び C_{max}、以下、定常状態での AUC（AUC_{ss}）及び定常状態での C_{max}（$C_{max, ss}$）］を算出した。

- 20 mg を 6 時間ごと（Q6H）に 4 回投与（80 mg/日）
- 25 mg を Q6H に 4 回投与（100 mg/日）
- 30-20-20-30 mg の用量を Q6H に投与（100 mg/日）
- 20 mg を 5 時間ごと（Q5H）に 5 回投与（100 mg/日）

この解析の結果、アミファンプリジンリン酸塩 100 mg/日投与時の AUC_{ss}、$C_{max, ss}$ はともに 80 mg/日投与時より高かった。100 mg/日投与時の AUC_{ss} は、25 mg Q6H、30-20-20-30 mg Q6H、20 mg Q5H のいずれの用法でも同様であった。また、$C_{max, ss}$ は 30-20-20-30 mg Q6H で高かった（表 2.7.2.2-10）。

以上より、アミファンプリジンリン酸塩の投与量を増量することにより曝露量が増加することが示された。また、これらの結果から投与量を 80 mg/日から 100 mg/日にした場合、もしくは単回投与量を 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。

2.5.3.3 参考文献

1) 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.【5.4.16】
2) 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.【5.4.44】
3) 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.【5.4.37】
4) Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Cochrane Database Syst Rev. John Wiley & Sons, Ltd., 2011:CD003279.【5.4.38】

2.5.4　有効性の概括評価

アミファンプリジンリン酸塩の LEMS 患者に対する有効性は、海外で LEMS 患者を対象とした 2 つの第 3 相臨床試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）及び国内 LEMS 患者を対象とした第 3 相臨床試験（LMS-005 試験）の結果を用いて評価した。これら臨床試験で用いたアミファンプリジンリン酸塩の投与量は、特に記載がない限り遊離塩基換算で記述している。

アミファンプリジンリン酸塩の有効性の評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3.1-1 及び表 2.7.3.1-2 に示した。

なお、本章で有効性の結果として記載している平均値（算術平均値）は、別途記載がない限り平均値±標準偏差で記述している。

2.5.4.1　有効性の評価方法

2.5.4.1.1　対象患者

(1) 海外臨床試験

LMS-002 試験では 18 歳以上で後天的な近位筋力低下がみられ、筋電図所見又は P/Q 型 VGCC 抗体陽性にて LEMS と診断された患者を対象とした（2.7.3.1.1.1）。LMS-003 試験では LMS-002 試験と同様に LEMS と診断され、治験開始前に拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）に参加し LMS-003 試験での無作為割付け前にアミファンプリジンリン酸塩を非盲検で少なくとも 1 週間安定した用量及び回数で投与されていた患者を対象とした（2.7.3.1.1.2）。

(2) 国内臨床試験

LMS-005 試験では 17 歳以上の LEMS 患者で筋電図検査又は P/Q 型 VGCC 抗体陽性にて LEMS と診断された患者を対象とした（2.7.3.1.2）。

2.5.4.1.2　投与量、投与方法

(1) 海外臨床試験

LMS-002 試験は多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化（1：1）、投与中止試験であり、LEMS 患者を対象にアミファンプリジンリン酸塩（30～80 mg/日で最大 1 回投与量 20 mg）を反復投与した。当該試験は非盲検導入期、二重盲検投与中止期、二重盲検投与期、非盲検長期投与期の 4 期から構成された。

非盲検導入期（パート 1）では、すべての被験者でアミファンプリジン（リン酸塩又は遊離塩基）を投与し、少なくとも 7 日から 91 日間かけて用量を調節した。各被験者の最適な用量は治験担当医師の判断で決められ、15～80 mg/日（最大 1 回投与量 20 mg）を 3～4 回に分けて投与した。なお、アミファンプリジンでの治療歴のない被験者では 15 mg/日（5 mg を 1 日 3 回投与）から開始し漸増することとし、二重盲検投与中止期（パート 2）への登録前にすべての被験者において 1 回最高 20 mg、1 日の総投与量 30～80 mg まで増量した（な

お、パート 2 での割り付け直前の連続 7 日間は同じ用量・用法で投与した)。

パート 2 では、パート 1 終了時に 2 つのグループに無作為に割り付けられ、アミファンプリジンリン酸塩群に割り付けられた被験者は、パート 2 Day 2 からパート 1 で確立した用量で 7 日間投与した。プラセボ群に割り付けられた被験者は、パート 2 Day 2 からアミファンプリジンリン酸塩錠に加えてプラセボ錠を併せて投与し、7 日間かけてプラセボ錠の割合を増やし、Day 7 にすべての錠剤をプラセボ錠に置き換えた。

二重盲検投与期（パート 3）では、パート 2 のアミファンプリジンリン酸塩群に割り付けられた被験者はパート 2 と同じ用量・用法で更に 7 日間投与を継続した。プラセボ群に割り付けられた被験者ではプラセボを 7 日間継続投与した。

非盲検長期投与期（パート 4）では、治験担当医師の評価に基づいて各被験者で決定した投与量のアミファンプリジンリン酸塩 30～80 mg/日を 1 日 3～4 回（1 回最高 20 mg）に分けて非盲検で最長 2 年間投与した（2.7.3.1.1.1 及び 2.7.6.7.1)。なお、パート 4 での投与が完了した被験者のうち、Firdapse®が米国で承認されるまで継続投与を希望する被験者は、引き続き LMS-002EXT 試験に参加することができた。

LMS-003 試験は、第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、投与中止試験で、被験者は治験開始前に拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）でアミファンプリジンリン酸塩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用量のアミファンプリジンリン酸塩を少なくとも 1 週間投与した後、LMS-003 試験 Day 0 にアミファンプリジンリン酸塩（各被験者の至適用量）又はプラセボに 1：1 の割合で無作為に割り付けた。治療期 Day 0 のベースライン評価後、各被験者の投与タイミングに従って、アミファンプリジンリン酸塩又はプラセボ錠のいずれかの治験薬が 4 日間投与された（2.7.3.1.1.2 及び 2.7.6.8.1)。

(2) 国内臨床試験

LMS-005 試験は、LEMS 患者におけるアミファンプリジンリン酸塩の有効性及び安全性を評価するための無対照、単盲検（被験者盲検)、多施設共同、長期投与試験である。本試験はスクリーニング期、用量調節期、治療期、継続治療期の 4 期で構成された。本試験ではアミファンプリジンでの治療経験のない新規患者と前治療として他のアミファンプリジン製剤を使用している既治療患者を組み入れ、薬物療法を行わない期間（プラセボ投与期間）を設けてベースラインを確立してからアミファンプリジンリン酸塩を投与し、有効性（症状の改善）を確認した。新規患者及び前治療薬の中止（ウォッシュアウト：WO）に同意した既治療患者は用量調節期開始から 4 日間プラセボを 1 日 3 回投与し、プラセボ投与終了時にベースライン評価を行った。

用量調節期では、新規患者及び WO を行った既治療患者は、アミファンプリジンリン酸塩を 15 mg/日（5 mg を 1 日 3 回投与）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。既治療患者で WO を行わなかった被験者は、前治療薬として使用していたアミファンプリジンの 1 日投与量及び 1 回投与量で等用量もしくはそれより低い用量から投与を開始し、約 10 週間かけて至適投与量まで漸増した。治療期では用量調節期で設定した至適投与量のアミファンプリジンリン酸塩を 7 日間投与した。治療期終了時（Visit 6）に有効性評価を行った。継続治療期も同様に用量調節期で設定した至適投与量を最大 51 週間投与した。なお、被験者の状態により適宜投与量の増減を可とした（2.7.3.1.2）。

2.5.4.1.3　評価項目

(1) 海外臨床試験

LMS-002 試験では主要評価項目を二重盲検期ベースライン（パート 2 の Day 1）から Day 14（パート 3 の最終日）までの QMG スコアの変化量及び SGI スコアの変化量とした。

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[1),2)]、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 項目からなり、医師により評価される。重症筋無力症の患者では、3 ポイント以上の低下で臨床的改善が認められると判断されているが、LEMS の患者では、重症筋無力症の患者に比べて眼瞼下垂の程度が重篤ではないことから、一般に 2 ポイント以上の変化が臨床的に有意な変化とされている[3)]。

SGI は、治験薬の効果の全般的印象を被験者本人が評価する 7 段階（1：ひどい・非常に不満、2：やや不満、3：はっきりしない・どちらでもない、4：少し満足、5：ほぼ満足、6：満足、7：とても満足）からなる評価尺度である[4)]。

副次的評価項目として、Day 14（パート 3 の最終日）の臨床全般印象度-改善度（CGI-I）スコアの測定値及び二重盲検期ベースライン（パート 2 の Day 1）から Day 14（パート 3 の最終日）までの Timed-25-foot walk（T25FW）における歩行スピードの変化量とした。

CGI-I は症状の改善度を臨床評価する全般的な評価尺度で、7 段階の臨床評価尺度である。治療を行った医師がベースラインの状態と比較しその変化を判定する。得点が高いほど、臨床症状が悪化したと判断される。

T25FW は、Multiple Sclerosis Functional Composite の構成要素の一つであり、T25FW（National Multiple Sclerosis Society）に基づいて定量的な移動機能と脚機能の性能を評価する。被験者は、明確に表示された 25 フィートのコースを可能な限り迅速かつ安全に歩行するよう指示される。少なくとも 5 分間の休息後、T25FW を繰り返し、2 回の歩行の平均速度（フィート/分）を測定した（2.7.3.1.1.1）。

LMS-003 試験では、主要評価項目をベースライン（Day 0）から Day 4 までの QMG スコア及び SGI スコアの変化量とし、副次的評価項目を Day 4 の CGI-I スコアの測定値とした（2.7.3.1.1.2）。

(2) 国内臨床試験

LMS-005 試験での主要評価項目は治療期終了時における QMG スコアのベースラインか

らの変化量とした。副次的評価項目は治療期終了時における QMG サブスコア、SGI スコアのベースラインからの変化量及び CGI-I スコア測定値とした（2.7.3.1.2 及び 2.7.6.9.1）。

2.5.4.1.4　統計解析手法

2.5.4.1.4.1　解析対象集団

(1) 海外臨床試験

LMS-002 試験及び LMS-003 試験のいずれも、Full Analysis Set（FAS）を有効性の主要な解析セットとした。各試験における FAS の定義を以下に示す（2.7.3.1.1.3）。

- LMS-002 試験：無作為割り付けされ、パート 2 で治験薬（アミファンプリジンリン酸塩又はプラセボ）を少なくとも 1 回投与され、ベースライン評価後に少なくとも 1 回有効性が評価されたすべての被験者
- LMS-003 試験：無作為割り付けされ、治験薬（アミファンプリジンリン酸塩又はプラセボ）を少なくとも 1 回投与され、投与後に少なくとも 1 回有効性が評価されたすべての被験者

なお、LMS-002 試験で治験実施計画書からの逸脱が認められたロシアの 1 施設（施設番号 [redacted]）の被験者を除外した集団を modified ITT（mITT）と規定し、含む集団を Intent to treat（ITT）と規定した。結果的に ITT は FAS と同一の集団である。

また、LMS-002 試験及び LMS-003 試験の FAS、LMS-002 試験の mITT と LMS-003 試験の FAS を併合した集団（それぞれ、併合 FAS 及び併合 mITT）を対象に、有効性の主要評価項目に関する併合解析を実施した。ベースラインからの変化を応答変数とし、ベースライン及び治験薬投与の影響をモデル化した共分散分析（ANCOVA）モデルにより最小二乗平均値及び標準偏差を求めた。ANCOVA モデルでアミファンプリジンリン酸塩投与後のスコアとプラセボ投与後のスコアの対比推定値の最小二乗平均値の差、標準誤差、信頼区間、及び p 値を算出した。なお、LMS-002 試験では Day 14、LMS-003 試験では Day 4 の投与後のデータをそれぞれ投与終了時データとした。

(2) 国内臨床試験

LMS-005 試験では、有効性解析対象集団を有効性の解析セットとした。

有効性解析対象集団は、治験に組み入れられた被験者のうち、アミファンプリジンリン酸塩を 1 回以上投与された新規患者及びアミファンプリジンでの治療を中止した（4 日間の WO を完了した）既治療患者で、以下の項目を満たす被験者で構成した（2.7.3.1.2）。

- 有効性評価項目のベースライン及び治療期終了後の測定値がある。
- ベースライン時の QMG スコアが 8 以上、かつ既治療患者で WO を行った被験者では WO 前後で QMG スコアが 3 以上悪化した。

2.5.4.2　試験対象集団の特性

(1)　海外臨床試験

LMS-002 試験の二重盲検期（パート 2 及び 3）に組み入れられた被験者は女性の割合が高く（60.5%）、平均年齢は 51.5 歳で、ほとんどの被験者は白人で、非ヒスパニック又は非ラテン系であった（2.7.3.3.1.1.2）。二重盲検期に組み入れた患者のうち 32 名（84.2%）が自己免疫性、6 名（15.8%）が腫瘍随伴性の LEMS であった。罹病期間の中央値は 1.90 年（範囲：0.1～21.5 年）で、35 名（92.1%）が VGCC 抗体陽性であった。QMG スコアの平均値は、スクリーニング期開始時で 10.2（範囲：2～21）、パート 2 Day 1 で 6.1（範囲：0～13）であった。10 名（26.3%）の被験者（プラセボ群 31.8%、アミファンプリジンリン酸塩群 18.8%）が、治験組み入れ直前まで LEMS 治療のためにアミファンプリジン（遊離塩基又はリン酸塩）が投与されていた。また、合計で 32 名（84.2%）の被験者が LEMS に対する最善と考えられる治療薬を投与されていた。治験薬の初回投与時、ピリドスチグミン臭化物が 14 名（36.8%）、メチルプレドニゾロンが 10 名（26.3%）に投与されていた（2.7.3.3.1.1.3）。

LMS-003 試験では拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）でアミファンプリジンリン酸塩を非盲検投与されていた患者を対象とした。治験薬投与期を完了した被験者の平均年齢は 54.2 歳で 61.5%が女性であった。ほとんどの被験者は非ヒスパニック又は非ラテン系であった（2.7.3.3.1.1.2）。組入れ前の治療として、各群 7 名（53.8%）でピリドスチグミン臭化物が、各群の 3 名（23.1%）でプレドニゾロンが投与されていた。また、アミファンプリジンリン酸塩群の 1 名（7.7%）では、組入れ前に LEMS 治療のために免疫グロブリン静注療法を受けており、プラセボ群の 2 名（15.4%）では LEMS に関連する呼吸器障害で酸素療法を受けていた（2.7.3.3.1.1.3）。

(2)　国内臨床試験

LMS-005 試験では 14 名がスクリーニング期に組み入れられ、12 名が用量調節期の投与を開始した（2.7.3.3.1.2.1）。用量調節期に移行したうち、有効性解析対象集団の被験者 10 名の平均年齢は 60.7±15.9 歳で 7 名（70.0%）が男性であった（2.7.3.3.1.2.2）。被験者の年齢は LMS-002 試験及び LMS-003 試験と同様であったが、性別は LMS-002 試験及び LMS-003 試験とは反対に男性が多かった。LEMS の平均罹病期間は 2180.5±2006.3 日、中央値で 1503.0 日（範囲 17～4914 日）と広かった（2.7.3.3.1.2.3）。LEMS 診断の根拠は VGCC 抗体陽性が 9/10 名（90.0%）、筋電図（EMG）検査結果が 9/10 名（90.0%）で、このうち 8 名（80.0%）は両方によって診断されていた。スクリーニング時の QMG スコアの平均値は 12.3±2.9（範囲：9～17）で、有効性解析対象集団の 10 名はいずれも他のアミファンプリジン製剤による前治療が行われていない新規患者（但し、アミファンプリジンを過去に使用し治験前には中断していた 2 名を含む）であった（表 2.7.3.3-8）。

2.5.4.3　有効性の結果

(1) 海外臨床試験

1) 主要評価項目（QMG スコア、SGI スコア）

LMS-002 試験の主要評価項目は二重盲検投与中止期ベースライン（パート 2 の Day 1）から Day 14（パート 3 の最終日）までの QMG スコアの変化量及び SGI スコアの変化量とし、アミファンプリジンリン酸塩群とプラセボ群とで両スコアを比較した。QMG スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、アミファンプリジンリン酸塩群では 0.4、プラセボ群では 2.2 とプラセボ群では投与中止による悪化が認められたが、アミファンプリジンリン酸塩群ではスコアの変化はみられなかった。QMG スコアのベースラインからのアミファンプリジンリン酸塩群の変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に小さかった（p=0.0452、表 2.5.4.3-1）。SGI スコアも QMG スコアと同様にベースラインからの変化量は、アミファンプリジンリン酸塩群では−0.8、プラセボ群では−2.6 であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意に小さかった（p=0.0028）。

LMS-003 試験での主要評価項目は、ベースライン（Day 0）から Day 4 までの QMG スコア及び SGI スコアの変化量とし、アミファンプリジンリン酸塩群とプラセボ群で両スコアを比較した。QMG スコアのベースラインからの変化量は、アミファンプリジンリン酸塩群では 0.00、プラセボ群では 6.54 とプラセボ群では投与中止による悪化が認められたが、アミファンプリジンリン酸塩群では、スコアの変化はみられなかった。QMG スコアのベースラインからのアミファンプリジンリン酸塩群の変化量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に小さかった（p=0.0004、表 2.5.4.3-2）。SGI スコアのベースラインからの変化量は、アミファンプリジンリン酸塩群では−0.64、プラセボ群では−3.59 であり、アミファンプリジンリン酸塩群の変化量は QMG スコアと同様にプラセボ群と比較して統計学的に有意に小さかった（p=0.0003、表 2.5.4.3-2）。

以上、プラセボを対照とした臨床試験（LMS-002 試験、LMS-003 試験）の結果、LEMS に対するアミファンプリジンリン酸塩の有効性が示された。

表 2.5.4.3-1　LMS-002 試験における QMG スコア及び SGI スコア変化量［ITT（FAS）］

Assessment	Amifampridine phosphate	Placebo
	N = 16	N = 21
Quantitative Myasthenia Gravis Scores		
LS mean change from baseline	0.4	2.2
Difference in LS means (amifampridine phosphate minus placebo (95% CI))	–1.7 (–3.4, –0.0)	
p-value[a]	0.0452[b]	
Subject Global Impression Scores		
LS mean change from baseline	–0.8	–2.6
Difference in LS means (amifampridine phosphate minus placebo (95% CI))	1.8 (0.7, 3.0)	
p-value	0.0028	

CI = confidence interval; LS = least squares.
a: Pairwise contrast at Day 14 from mixed-effects model repeated measures.
b: Statistical significance is greater (p = 0.0048) when analysis is performed with the modified ITT population (LMS-002, Table 11-20).
表 2.7.3.3-9 再掲

表 2.5.4.3-2　LMS-003 試験における QMG スコア及び SGI スコア変化量（FAS）

Assessment	Amifampridine phosphate	Placebo
	N = 13	N = 13
Quantitative Myasthenia Gravis Scores		
LS mean[b] change from baseline	0.00	6.54
Difference in LS means : amifampridine phosphate minus placebo (95% CI)	–6.54 (–9.78, –3.29)	
p-value[b]	0.0004	
Subject Global Impression Scores		
LS mean[a] change from baseline	–0.64	–3.59
Difference in LS means : amifampridine phosphate minus placebo (95% CI)	2.95 (1.53, 4.38)	
p-value	0.0003	

CI = confidence interval; LS = least squares.
a: Change from baseline for SGI score was modeled as the response, with fixed effects terms for treatment and SGI at baseline.
b: Change from baseline for QMG total score was modeled as the response, with fixed effects terms for treatment and QMG at baseline.
表 2.7.3.3-10 再掲

(2) 国内臨床試験

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 で、全ての被験者で治療期終了時点（Visit 6）の QMG スコアはベースライン（Visit 3）より低下し、LEMS の症状が改善した（表 2.5.4.3-3）。治療期終了時点（Visit 6）の被験者ごとの QMG スコア変化量は−1〜−10 と被験者により異なるものの、2 ポイント以上低下した被験者は 10 名中 9 名、3 ポイント以上低下した被験

者は 8 名とその多くで臨床的に意味のある改善が認められた（表 2.5.4.3-4）。

表 2.5.4.3-3　QMG スコアの Visit 6 時点のベースラインからの変化量の要約（LMS-005 試験）（有効性解析対象集団）（最終解析時）

測定時期	統計量	測定値	変化量
ベースライン	n	10	-
	Mean	13.2	-
	Std.Dev.	3.1	-
	Median	13.5	-
	Minimum	8	-
	Maximum	18	-
Visit 6	n	10	10
	Mean	8.0	-5.2
	Std.Dev.	2.7	2.8
	Median	8.0	-5.5
	Minimum	4	-10
	Maximum	14	-1

Source：表 2.7.3.2-4 再掲

表 2.5.4.3-4　被験者ごとの QMG スコア推移（有効性解析対象集団）（最終解析時）

被験者番号	Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 6 （変化量）	Visit 7	Visit 8	Visit 9	Visit 10	Visit 11	Visit 12	Visit 13
DYD301-*被験者A	11	11	8	6 (−5)	6	7	10	10	9	7	7
DYD301-*被験者B	13	13	8	10 (−3)	10	12	13	11	11	8	14
DYD301-*被験者C	17	16	16	14 (−2)	15	15	16	15	15	15	15
DYD301-*被験者D	16	18	9	8 (−10)	7	7	6	5	4	4	4
DYD301-*被験者E	9	8	4	4 (−4)	11	17	-	4	2	2	2
DYD301-*被験者F	11	15	12	9 (−6)	10	10	12	12	14	15	13
DYD301-*被験者G	14	15	8	7 (−8)	8	-	-	3	3	-	3
DYD301-*被験者H	9	9	9	8 (−1)	8	-	6	6	6	6	6
DYD301-*被験者I	9	13	7	6 (−7)	5	6	5	5	6	4	4
DYD301-*被験者J	14	14	11	8 (−6)	6	-	8	6	8	8	4

変化量：Visit 6−Visit 3（ベースライン）
Source:表 2.7.3.2-6 再掲

副次的評価項目である、治療期終了時点（Visit 6）での SGI スコアのベースライン（Visit 3）からの変化量は 1.7±0.9 であり、アミファンプリジン治療効果に対する被験者本人の印象は改善していた（表 2.7.3.2-7）。ベースライン（Visit 3）の時点では各被験者のスコアは 1（ひどい・非常に不満）～6（満足）に分布していたが、治療期終了時点（Visit 6）では 3（はっきりしない・どちらでもない）～6（満足）に改善していた。

治療期終了時点（Visit 6）での CGI-I スコアは 2.5±0.7 であり、いずれの患者もアミファンプリジンでの治療によりベースライン（Visit 3）と比較して改善（1：著明改善～3：軽度改善）していると評価された（表 2.7.3.2-8）。

治療期終了時点（Visit 6）でのベースライン（Visit 3）からの QMG サブスコアは、「%FVC（努力肺活量/予測肺活量×100）」を除き、QMG スコアと同様、ベースラインより低下し、LEMS の症状の改善が認められた（2.7.3.2.2）。

2.5.4.4　長期投与時の有効性及び効果の持続（耐薬性）

(1) 海外臨床試験

LMS-002 試験に組み入れられた被験者はパート 1（非盲検導入期）で 91 日間以上、LMS-003 試験に組み入れられた被験者は試験開始前に 7 日間以上アミファンプリジンリン酸塩が投与され、その後に各試験で無作為割付けられた。なお、LMS-003 試験の被験者の多く（18/26 名）は、当該試験に組み入れられる前に EAP-001 試験で 90 日間以上アミファンプリジンリン酸塩が投与されていた。二重盲検投与中止期や治験薬投与期へ移行したときのアミファンプリジンリン酸塩の用量をもとに、耐薬性を検討した。

LMS-002 試験では 1 日当たり 30～80 mg の範囲で投与され、パート 1（非盲検導入期）での平均 1 日投与量は 50.5±14.24 mg、パート 2（二重盲検投与中止期）では 64.4±18.61 mg、パート 3（二重盲検投与期）では 64.4±18.61 mg であった（表 2.7.4.1-2）。また、LMS-002 試験の長期投与期（パート 4＋LMS-002EXT 試験）では 40 名に対し、アミファンプリジンリン酸塩が平均で 785.5±310.5 日間継続投与され、平均 1 日投与量は 66.0±17.9 mg であった（表 2.7.4.1-3）。したがって、アミファンプリジンリン酸塩を長期間投与した場合での投与量はパート 2 及びパート 3 での平均 1 日投与量と比べてほとんど変化していなかった。

LMS-003 試験に組み入れられた被験者のアミファンプリジンリン酸塩の投与量の中央値は、アミファンプリジンリン酸塩群で 60 mg/日（30～80 mg/日）であった（表 2.7.4.1-4）。LMS-003 試験の被験者の多く（18/26 名）は、EAP-001 試験からの投与を含め 90 日間を超える期間アミファンプリジンリン酸塩が投与されており、アミファンプリジンリン酸塩を長期間投与しているこれらの被験者でも投与量が安定していた。耐薬性が生じ、効果が減弱した場合、ほとんどの患者ではアミファンプリジンリン酸塩の LMS-002 試験、LMS-003 試験の最大投与量である 80 mg/日まで漸増することが予想されるが、上述のとおり長期投与時の投与量は安定していたことから、長期間にわたって臨床的有効性は持続し、長期投与による効果の減弱（耐薬性）はないと考えられる。

(2) 国内臨床試験

LMS-005 試験の Visit 10（投与半年時点：中間集計時）までの QMG スコア平均値は、ベースライン（Visit 3）が 13.2±3.1、Visit 5 が 9.2±3.2、Visit 6 が 8.0±2.7、Visit 7 が 8.6±3.0、Visit 8 が 10.6±4.3、Visit 9 が 9.5±3.9、Visit 10 が 7.7±4.0 と推移し、投与 1 年時点（最終解析時）で集計された Visit 11 以降の QMG スコアの平均値±標準偏差は、Visit 11 が 7.8±4.5、Visit 12 が 7.7±4.6、Visit 13 が 7.2±4.9 と推移した（2.7.3.5.2）。また、SGI スコア、CGI-I スコア及び各 QMG サブスコアの平均値の推移からもアミファンプリジンリン酸塩を長期投与したときの有効性（持続的な症状の改善）が認められた（2.7.3.2.2）。なお、QMG スコアの被験者ごとの推移では、いずれもベースラインより低値で維持されたが、長期間投与する中ではスコアがベースライン近くまで戻る被験者も見られた（表 2.5.4.3-4）。それら被験者のうち Visit 7 以降に免疫グロブリン静注療法（IVIG）又は血漿交換の併用療法を行った被験者（被験者番号：DYD-301-*被験者C、DYD-301-*被験者E、DYD-301-*被験者G）では、併用療法以降の QMG スコアが Visit 6 時点の数値に、もしくはより低値になった。このことから日本人 LEMS 患者にアミファンプリジンリン酸塩を長期間投与した場合に効果の減弱（耐薬性）は少ないと考えられるが、一部の患者ではアミファンプリジンリン酸塩だけでは自己抗体産生に伴う症状の悪化を抑えらず、長期にわたって使用する際には抗体産生を抑制するための治療（IVIG や血漿交換等）を適切に追加する必要があると考える。

2.5.4.5 部分集団での有効性

海外 LEMS 患者を対象とした LMS-002 試験及び LMS-003 試験の被験者を併合した集団を用いて人口統計学的基準値（年齢、性別、人種）での部分集団解析を行った。まず、LMS-002 試験の ITT（FAS）と LMS-003 試験の FAS を対象とした併合 FAS 64 名での主要評価項目に関する併合解析では、被験者は、アミファンプリジンリン酸塩群 29 名（45%）又はプラセボ群 35 名（55%）に無作為に割付けられた。アミファンプリジンリン酸塩群及びプラセボ群における QMG スコアの変化量の差の最小二乗平均値は–3.67（95% CI：–5.47, –1.87）であり、アミファンプリジンリン酸塩群で統計学的に有意に低下した（p<0.001）。また、アミファンプリジンリン酸塩群及びプラセボ群における SGI スコアの変化量の差の最小二乗平均値は 2.25（95% CI：1.40, 3.10）であり、アミファンプリジンリン酸塩群で統計学的に有意に上昇し、有効性が示された（p<0.001）（表 2.7.3.3-13）。

併合した集団（併合 FAS）を用いた人口統計学的基準値（年齢、性別、人種）での部分集団解析を行った（2.7.3.3.4）。年齢（65 歳以上、65 歳未満）での部分集団解析の結果、65 歳未満の集団では、QMG スコア変化量、SGI スコア変化量ともにアミファンプリジンリン酸塩群では全体集団と同じくプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。一方で、65 歳以上集団では被験者が少なく、QMG スコア変化量、SGI スコア変化量ともにプラセボ群との差に統計学的有意差は認められなかったものの、アミファンプリジンリン酸塩群では、QMG スコア変化量のプラセボ群との差は–4.85（95% CI：–9.72, 0.02）、SGI スコア変化量のプラセボ群との差は 1.12（95% CI：–1.24, 3.48）と有効性を示唆する結果であった

（表 2.7.3.3-16、表 2.7.3.3-17）。性別（男性、女性）では、いずれの集団も QMG スコア変化量、SGI スコア変化量ともにアミファンプリジンリン酸塩群では全体集団と同じくプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。人種（白人、その他の人種）では、白人での QMG スコア変化量 SGI スコア変化量はともにアミファンプリジンリン酸塩群では全体集団と同じくプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。その他の人種では、プラセボ群の被験者がいなかったことから比較ができなかった。

以上より、一部の集団（65 歳以上、その他の人種）では、その集団での被験者が少なく解析できなかったものの、各部分集団（年齢、性別、人種）に関係なくアミファンプリジンリン酸塩群では全体集団と同じくプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。

日本人集団（LMS-005 試験）では、被験者が少なく部分集団解析は実施いていない。主要評価項目であるベースラインからの QMG スコア平均変化量は−5.2 であり、被験者ごとの QMG スコア変化量は−1～−10 と被験者により異なるものの、2 ポイント以上低下した被験者は 10 名中 9 名、3 ポイント以上低下した被験者は 8 名とその多くで臨床的に意味のある改善が認められた。LMS-005 試験は海外の第 3 相試験（2 試験）と試験デザインが異なり直接比較はできないものの、LEMS の診断基準や治療アルゴリズムは、日本と海外とでほとんど同じであり、海外臨床試験に組み入れられた被験者の罹病期間や前治療の背景は日本人被験者と大きな違いはなかったことから、海外患者対象臨床試験で示された有効性は日本人被験者でも再現できると考える。

2.5.4.6　有効性と用法・用量との関係

アミファンプリジンリン酸塩の曝露量の個体間変動は大きく LMS-001 試験の結果から C_{max} 及び AUC の変動係数は約 60～70%であり、個々の被験者のパラメータの変動の範囲は 10 倍を超えていた（2.7.1.2.2）。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 NAT2 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ことから、アミファンプリジンリン酸塩の曝露量の個体間変動は代謝の個人差によるものと考えられる。例えば、アミファンプリジンリン酸塩 20 mg 単回経口投与時の PK では、アセチル化速度が速い人（FA）と遅い人（SA）では C_{max} で 3.5 倍、AUC で 5.5 倍の差がみられた（2.5.3.1）。このようにアミファンプリジンリン酸塩の曝露量には代謝による個体差があること、また、高用量では痙攣発作の発現リスクが報告されていること [7]から、患者ごとに適切な効果を得るためには用量を患者ごとに慎重に調整する必要があり、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。

開始用量及び増量幅・増量方法

国内臨床試験（LMS-005 試験）開始時点で、米国で承認されていた成人での用法用量は「開始用量 15～30 mg/日（3～4 回分割/日）、増量は 3～4 日ごとに 5 mg/日」であった。ただし、「腎障害患者、肝障害患者及び NAT2 の poor metabolizer については、15 mg/日から開

始すること」と規定された。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。したがって、日本人 LEMS 患者に本剤を投与する場合は、国内患者対象臨床試験（LMS-005 試験）で実績のある 15 mg/日（5 mg を 1 日 3 回）から開始し、患者の状態を確認しながら 3～4 日ごとに 5 mg/日ずつ増量することが妥当と考える。この開始用量及び増量方法により、NAT2 アセチル化代謝能が低い患者が使用する場合でも安全に投与を開始し、患者の至適投与量を設定できると考える。

最大 1 日投与量、最大単回投与量

アミファンプリジンリン酸塩を用いた海外患者対象臨床試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）では最大 1 日投与量 80 mg/日、最大 1 回投与量 20 mg までの安全性が確認されている。海外臨床試験での結果を受けて米国で承認された用法用量では、成人 LEMS 患者に対して「1 日投与量は 80 mg を超えないこと、最大単回投与量は 20 mg」と規定された。

日本人 LEMS 患者にアミファンプリジン遊離塩基を用いた症例報告 [5),9),10),11),12),13),14),15)]では、アミファンプリジンの初回投与量として 5～39 mg/日、最終的な維持量として 21～100 mg/日、投与回数 3～7 回/日、最大 1 日投与量として 150 mg/日までの投与実績が報告されている。このことから、日本人 LEMS 患者では、患者の状態によって 80 mg/日を超える用量が必要な場合があることが考えられた。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、国内 LEMS 患者を対象とした臨床試験（LMS-005 試験）では最大 1 日投与量を 100 mg までとし、100 mg/日までの安全性及び有効性を検討することとした。なお、100 mg/日まで増量する場合に 1 日の投与回数によっては、単回投与量が 20 mg を超える可能性が考えられたことから、単回投与量を 30 mg とした場合の PK を popPK で検討した。

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 popPK 解析の結果、最大 1 日投与量を 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（2.5.3.2.7）。加えて Thorough QTc 評価試験（QTC-002 試験）では、臨床用量としてアミファンプリジンリン酸塩 30 mg を、臨床用量よりも高い用量として 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。一方で、アミファンプリジン遊離塩基を高用量（100 mg/日）投与時に副作用として痙攣発作の発現が論文で報告されており、安全性の観点から 80～100 mg/日を上限とする報告が多い [7)]。これらの結果から国内臨床試験（LMS-005 試験）では、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 試験の結果、用量調節後の至適用量（Visit 5 時点）が 80 mg/日を超えていた被験者は安全性解析対象集団 12 名中 7 名、そのうち 100 mg/日であった被験者は 3 名、最大

単回投与量 30 mg を経験した被験者は 2 名であった。また、継続治療期（投与 1 年時点：最終解析時）も含めると 80 mg/日を超えていた被験者は 12 名中 8 名、100 mg/日の投与経験がある被験者は 5 名、最大単回投与量 30 mg を経験した被験者は 2 名であった（2.7.4.5.9.1）。少数例での知見ではあるが、80 mg/日超での投与時における安全性情報から、80 mg/日を超える用量の使用を制限すべき臨床上の問題はみられなかった（2.5.5.9）。したがって、患者の状況を十分に確認しながら 80 mg/日を超える用量で長期間投与することは可能と判断した。

2022 年に日本で発行された LEMS 診療ガイドラインではアミファンプリジンの開始用量や最大 1 日用量について明確な規定はないが、本診療ガイドラインの基となった Kitanosono らが提唱した治療アルゴリズムでは、アミファンプリジンの使用方法として 10～20 mg を 1 日 3～4 回で投与開始し漸増、最大 100 mg/日までの使用が推奨されている [6]。ただし、アミファンプリジンの投与量は文献や症例報告ごとに異なっており、メタアナリシスの報告では 1 日投与量 15 mg（1 日 3 回分割投与）から開始し、臨床症状の推移を観察しながら、最大量 60 mg（1 日に 3～4 回の分割投与）まで増量することが推奨されている [7]。

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®）を用いた LEMS 患者を対象とした臨床試験（DAPPER 試験）では、アミファンプリジンを 1 日 30～100 mg 投与されている LEMS 患者を組み入れ、アミファンプリジン遊離塩基 1 日 30～100 mg での有効性及び安全性をプラセボに置き換えた群（漸減/プラセボ群）と比較した。有効性の主要評価項目は、triple timed up-and-go 評価における変化（30%以上の悪化を示した被験者の割合）であり、LMS-002、003 及び 005 試験と異なる評価項目であったが、漸減/プラセボ群と比較してアミファンプリジン群での有効性が示された。また、アミファンプリジン遊離塩基を 30～100 mg/日の用量で継続投与した群での忍容性は良好であった [8]。以上の結果から、Ruzurgi®は 2019 年にアメリカでは 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た。体重 45 kg 以上の患者での最大 1 日投与量はアメリカでは 100 mg/日、カナダでは 80 mg/日と規定され、患者の状態によっては 100 mg/日まで投与が許容されている（表 2.5.1.2-2）。

国内患者対象臨床試験（LMS-005 試験）で最大 1 日投与量が 100 mg であった被験者での投与方法は、20 mg を 1 日 5 回投与、25 mg を 1 日 4 回投与、又は 1 日 4 回投与のうち最初の 2 回を 30 mg、残りの 2 回を 20 mg で投与していた。このように最大 1 日投与量に加え、単回投与量や 1 日での分割回数を考慮する要因として、例えば昼間に 4 回服薬し、夜間の中途覚醒時の動きづらさを避けるために就寝前にも服薬する場合や、起床後の動きづらさを避けるために起床後の用量を増やすといった使い方などが治験責任医師や分担医師へのヒヤリングから明らかとなった。長沼らの症例報告でも、必要とするアミファンプリジンの最大 1 日投与量や単回投与量及び分割回数は、患者の症状や生活状況によって異なると報告されている [5]ことから、患者の症状や生活状況に応じ安全性に十分配慮した上で最大 1 日投与量として 100 mg、最大単回投与量として 30 mg を使用可能とすることは医療上の意義があると考える。

なお、本剤の医薬品製造販売承認申請後の 2024 年 5 月に米国では成人及び 45 kg 以上の小児に対し Firdapse®の最大 1 日投与量が 100 mg まで承認された。

投与回数（分割回数）

海外臨床試験及び LMS-005 試験では投与量 80 mg/日までは 3～4 回/日、LMS-005 試験では 80 mg/日を超える投与量の場合は 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 を健康成人に投与した際の消失半減期は 1.8±1.9～2.5±0.730 時間であり（2.7.2.2.1.1、2.7.2.2.1.2、2.7.2.2.1.3）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、1 日以内で定常状態に到達することが確認された。なお、LMS-005 試験では 1 日の投与回数が 5 回であった被験者が 2 名おり、いずれの被験者でも安全性上の問題は見られていないことから、1 日 5 回まで分割投与することは可能と考える。

なお、本剤の医薬品製造販売承認申請後の 2024 年 5 月に米国では分割回数は 1 日 5 回まで可となった。

用法・用量のまとめ

以上より、日本人 LEMS 患者での推奨用法用量は、次の通りとする。

通常、成人にはアミファンプリジンとして初期用量 1 回 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。

2.5.4.7　有効性のまとめ

海外 LEMS 患者を対象とした 2 つの二重盲検比較試験からアミファンプリジンリン酸塩を LEMS の新規患者及び既治療患者に 1 日 30～80mg を 3～4 回に分けて投与した結果、主要評価項目である QMG および SGI スコアのベースラインからの変化量は、プラセボと比較して統計学的に有意な差が認められ、本剤の有効性が検証された。また、日本人 LEMS 患者を対象とした臨床試験 LMS-005 試験で最大 1 日投与量 100 mg/日まで投与した結果、海外患者対象臨床試験と同様の臨床的有効性が示され、長期投与でもその効果は持続した。

2.5.4.8　参考文献

1) 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.【5.4.52】
2) 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 1998;841:769-72.【5.4.53】
3) Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, Edwards LJ. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology. 2000 Feb 8;54(3):603-7.【5.4.33】

4) 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.【5.4.57】
5) 長沼 亮滋、矢部 一郎、高橋 育子、松島 理明、加納 崇裕、佐々木 秀直. 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;58:83-7.【5.4.85】
6) Kitanosono H, Shiraishi H, Motomura M. [P/Q-type Calcium Channel Antibodies in Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome]. Brain Nerve. 2018 Apr;70(4):341-55.【5.4.17】
7) 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用いるか. 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.【5.4.18】
8) 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.【5.4.19】
9) 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.【5.4.83】
10) 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;16:505-9.【5.4.86】
11) 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;41:515-8.【5.4.87】
12) Hiroi Y, Nakao T, Tsuchiya N, Takeda N, Maemura K, Nakamura F, et al. Exacerbation of Lambert-Eaton myasthenic syndrome caused by an L-type Ca2+ channel antagonist. Jpn Heart J. 2003 Jan;44(1):139-44.【5.4.88】
13) 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.【5.4.89】
14) 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;50:17-9.【5.4.90】
15) 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;54:962-8.【5.4.91】

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験

アミファンプリジンリン酸塩の LEMS 患者に対する安全性は、主に海外で実施した患者対象臨床試験（LMS-002 試験、LMS-003 試験）の 2 試験及び国内で実施した患者対象臨床試験（LMS-005 試験）で評価した。更に、健康被験者を対象とした臨床薬理試験（QTC-002 試験、LMS-001 試験、FIR-001 試験、DAPSEL 試験）並びに腎機能障害被験者及び肝機能障害被験者を用いた臨床試験（REN-002 試験、HEP-001 試験）で評価した。また、EU の LEMS レジストリ及び米国で実施した拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）の安全性情報、市販後の医薬品安全性監視（PV）データベースの情報及び公表論文中の安全性情報［重篤な有害事象（SAE）］を評価した。

本章では試験ごとの解析を中心に記載したが、健康被験者を対象とした臨床薬理試験の安全性解析は、試験のデザイン及び投与期間を考慮し 4 試験を併合した集団にて解析した結果を用いた。また、特殊な患者集団及び状況下における安全性は、海外患者対象臨床試験（LMS-002 試験、LMS-003 試験）の併合集団で解析した結果で評価した。併合データの詳細及びその集団での結果は 2.7.4 の各項で示した。なお、臨床試験で用いたアミファンプリジンリン酸塩の投与量は、特に記載がない限り遊離塩基換算で記述した。

患者対象試験の LMS-002 試験は、第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、投与中止試験で、非盲検導入期（パート 1）、二重盲検投与中止期（パート 2）、二重盲検投与期（パート 3）、非盲検長期投与期（パート 4）の 4 期からなる。パート 1 でアミファンプリジンリン酸塩を 15～80 mg/日で 7～91 日間投与し、投与量を調節し至適用量に到達した後、アミファンプリジンリン酸群とプラセボ群に無作為割付した。パート 2 ではアミファンプリジンリン酸塩群に割り付けられた被験者は、パート 1 の最後の 7 日間の投与量で 7 日間継続投与した。プラセボ群に割り付けられた被験者では、パート 2 Day 2 からアミファンプリジンリン酸塩錠に加えてプラセボ錠を併せて投与し、7 日間かけてプラセボ錠の割合を増やし、パート 2 Day 7 にすべての錠剤をプラセボ錠に置き換えた。パート 3 では、パート 2 でアミファンプリジンリン酸塩群に割り付けられた被験者は同じ用量・用法で更に 7 日間投与を継続した。プラセボ群に割り付けられた被験者はプラセボを 7 日間継続投与した。

LMS-003 試験は第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、投与中止試験で、被験者は治験開始前に拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）でアミファンプリジンリン酸塩を非盲検下で投与されていた。被験者は非盲検下（スクリーニング期）で至適用量のアミファンプリジンリン酸塩を少なくとも 1 週間投与された後、Day 0 にアミファンプリジンリン酸塩（各被験者の至適用量）又はプラセボに 1：1 の割合で無作為に割り付けられた。

併合集計を行ったグループは次のとおり分類した（2.7.4.1.1）。Tier 1 は、LMS-002 試験のパート 3 と LMS-003 試験の全安全性データから構成され、アミファンプリジンリン酸塩とプラセボでの安全性を比較した。Tier 2 は、LMS-002 試験のすべてのパートと LMS-003 試験でアミファンプリジンリン酸塩を投与されたすべての被験者のデータで構成されている。

Tier 3 では、健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験 4 試験のデータを併合し、Tier 5 は、EU の LEMS レジストリ及び米国で実施した拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）で報告された有害事象及び重篤な有害事象を要約した（いずれも Cutoff date：2017 年 9 月 30 日）。Tier 6 では公表文献に記載されている重篤な有害事象関連データを集計した。

LMS-005 試験は、無対照、単盲検（被験者盲検）、多施設共同、長期投与試験で、スクリーニング期（最大 2 週間）、用量調節期（約 10 週間）、治療期（7 日間）、継続治療期（51 週間）からなる。被験者はアミファンプリジンリン酸塩 1 日 15～80 mg を 3～4 回に分割投与された。ただし、被験者の安全性に問題がない場合は、最大 1 日 100 mg、1 日 5 回まで分割投与可とした。被験者の至適投与量は治験責任医師又は治験分担医師によって、被験者の忍容性と有効性に基づき決定した。

本章で安全性の結果として示している平均値は、別途記載がない限り平均値±標準偏差で記述している。

2.5.5.2　安全性の評価方法

アミファンプリジン酸塩の安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図などにより評価した。

LEMS 患者対象の海外臨床試験の有害事象名は、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）（Ver.13.1）、国内患者対象臨床試験の有害事象名は MedDRA/J（Ver.24.0）を用い、MedDRA/J の基本語（Preferred term: PT）及び器官別大分類（System organ class: SOC）で表記した。

2.5.5.2.1　有害事象

いずれの試験でも治験薬投与下で認められた有害事象（Treatment Emergent Adverse Event: TEAE）を定義し、本項での安全性の評価に用いた。

有害事象の重症度は海外患者対象の臨床試験（LMS-002 試験、LMS-003 試験）及び QTC-002 試験では Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）の重症度分類をもちいて、5 つのカテゴリで［Grade 1（mild）、Grade 2（moderate）、Grade 3（severe or medically significant）、Grade 4（Life-threatening）、Grade 5（Death）］で評価した。なお、LMS-002 試験、LMS-003 試験及び QTC-002 試験では Grade 4 又は 5 の有害事象は重篤な有害事象として報告された。上記以外の海外臨床試験及び国内の患者対象臨床試験（LMS-005 試験）では、重症度は mild（軽度）、moderate（中等度）、severe（重度）の 3 段階で判定した。

治験薬との因果関係判定は、海外臨床試験のうち DAPSEL 試験と HEP-001 試験を除く 6 試験では Not related、Possibly related 及び Probably related の 3 カテゴリで判定し、Possibly related 及び Probably related を副作用（Treatment related：治験薬との関連性あり）とした。DAPSEL 試験では Not related 及び Possibly related の 2 カテゴリで、HEP-001 試験では Not related、Unlikely related、Possibly related 及び Probably related の 4 カテゴリで判定した。国内試験では治験薬との因果関係は関連なし、関連あるかもしれない及び多分関連ありの 3 カテゴリで判定し、関連あるかもしれない及び多分関連ありを副作用（Treatment related：治験

薬との関連性あり）とした。

なお、LMS-002 試験では以下の事象が発現した場合も重篤な有害事象として報告した。

- 全身性強直性間代性発作／痙攣発作
- スクリーニング時に肝機能検査が正常であった患者が、次のような所見を示した場合（アラニン・アミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍超、総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍超、他の肝臓疾患や肝毒性を有する治療薬との併用など、他の説明がつかない場合）

また、LMS-003 試験では全身性強直性間代性発作／痙攣発作が発現した場合、重篤な有害事象として報告した。

2.5.5.2.2　臨床検査、バイタルサイン、心電図検査（ECG）

海外臨床試験（患者対象試験、健康成人対象試験）では、試験毎に臨床検査値、バイタルサインについて評価時期ごとに要約統計量を算出し、被験者ごとに基準値を超えた値について一覧で示し、評価した。

国内患者対象臨床試験では、臨床検査値、バイタルサインについて評価時期ごとに要約統計量を算出し評価した。

2.5.5.2.3　心電図（ECG）

海外臨床試験で、アミファンプリジンリン酸塩の QT 延長への影響を評価した QTC-002 試験では、各 ECG パラメータ［心拍数、PR、QRS、QT 及び QTc 間隔（Bazett 法及び Fridericia 法による補正）］の要約統計量及びベースラインからの変化量を算出するとともに、中心傾向及び外れ値を解析した。その他 LMS-002 試験、FIR-001 試験、REN-002 試験、HEP-001 試験、LMS-001 試験、DAPSEL 試験では、評価時期ごとの各 ECG パラメータの要約統計量を算出した。

国内患者対象臨床試験では評価時期ごとの各 ECG パラメータの要約統計量を算出し、加えて、ECG 所見の頻度集計を実施した。また、ICH E14 ガイドライン等を参考に設定した基準を超える ECG パラメータの頻度集計を行った。

2.5.5.3　全般的な曝露状況

(1) 海外臨床試験：患者対象試験

LMS-002 試験：非盲検導入期（パート 1）では、53 名の被験者に治験薬が投与され、投与期間は 81.0±43.19 日、投与量は 50.5±14.24 mg/日であった。そのうち二重盲検投与期（パート 3）で、アミファンプリジンリン酸塩群に割り付けられた 16 名の投与量は 64.4±18.61 mg/日であった（表 2.7.4.1-2）。長期投与期［パート 4（非盲検長期投与期）＋LMS-002EXT 試験（非盲検投与継続試験）］では、40 名の被験者にアミファンプリジンリン酸塩が投与され、投与期間は 785.5±310.5 日、投与量は 66.0±17.90 mg/日であった（表 2.7.4.1-3）。

LMS-003 試験：26 名が組み入れられ、アミファンプリジンリン酸塩群に 13 名、プラセボ

群に 13 名が割り付けられた。アミファンプリジンリン酸塩群での 4 日間の投与量は 60.0±19.58 mg/日であった（表 2.7.4.1-4）。

(2) 海外臨床試験：健康被験者対象試験・特殊な患者集団対象試験

健康被験者を対象とした臨床薬理試験 4 試験では 158 名にアミファンプリジンリン酸塩が投与された。治験デザイン上、100/158 名（63%）での投与量は 30 mg/日未満、58/158 名（37%）での投与量は 30～60 mg/日であった。すべての被験者で、投与期間の合計は 8 日未満であった（2.7.4.1.2.5）。

腎機能障害被験者を対象とした REN-002 試験では腎機能正常被験者及び腎機能障害被験者 32 名すべてにアミファンプリジンリン酸塩が投与され、投与量は 30 mg/日未満で、投与期間の合計は 8 日未満であった。

肝機能障害被験者を対象とした HEP-001 試験では、肝機能正常被験者及び肝機能障害被験者 17 名すべてにアミファンプリジンリン酸塩 10 mg が単回投与され、投与量は 30 mg/日未満であり、投与期間の合計は 8 日未満であった（2.7.4.1.2.6）。

(3) 国内臨床試験

LMS-005 試験の全般的な曝露状況を 2.7.4.1.2.7 に示した。

LMS-005 試験では、12 名の被験者に治験薬が投与され、投与半年時点（中間集計時）までの治験薬の平均投与期間は 222.6±71.8 日、中央値は 242.0 日（範囲：18～302 日）であった。平均投与量（1 日あたりの投与量）は 68.1±21.8mg/日、中央値は 77.7 mg/日（範囲：29～90 mg/日）であった。投与期間が 180 日以下の被験者は 1 名（8.3%）、181 日以上 310 日以下が 11 名（91.7%）、311 日以上の被験者はいなかった。平均投与量が 80 mg/日未満の被験者は 7 名（58.3%）、80 mg/日以上は 5 名（41.7%）であった。

治療期の平均投与量は、81.7±20.7 mg/日で中央値は 87.5 mg/日（範囲：30～100 mg/日）、平均投与期間は 6.6±0.5 日であった。継続治療期（投与半年時点：中間集計時）での平均投与量は、78.6±23.9 mg/日で中央値は 89.0 mg/日（範囲：30～100 mg/日）、平均投与期間は 172.8±3.9 日であった。

投与 1 年時点（最終解析時）での治験薬投与期間の平均値は 392.0±122.2 日、中央値は 427.0 日（範囲：19～492 日）であった。平均投与量（1 日あたりの投与量）の平均値は 70.6±24.8 mg/日、中央値は 82.0 mg/日（範囲：30～94 mg/日）であった。累積投与量の平均値は 29275.4±13341.4 mg、中央値は 34190.0 mg（範囲：565～43445 mg）であった。

投与期間が 360 日以下の被験者は 1 名（8.3%）、361 日以上 485 日以下が 10 名（83.3%）、486 日以上の被験者は 1 名（8.3%）であった。平均投与量が 80 mg/日未満の被験者は 5 名（41.7%）、80 mg/日以上は 7 名（58.3%）であった。

治療期及び継続治療期の平均投与量（1 日あたりの投与量）の平均値は 81.7±20.7 mg/日及び 78.5±25.3 mg/日であり、中央値は 87.5 mg/日（範囲：30～100 mg/日）及び 89.3 mg/日（範囲：30～100 mg/日）であった。

投与半年時点（中間集計時）と投与 1 年時点（最終解析時）で、継続治療期の平均投与量の平均値はほとんど同じであり、至適投与量で投与を開始した治療期の平均投与量の平均値ともほとんど同じであった。

2.5.5.4　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

安全性の評価に用いた臨床試験に組み入れられた被験者の内訳及び人口統計学的及び他の基準値の特性を 2.7.4.1.3.1 及び 2.7.4.1.3.2 に示した。

(1) 海外臨床試験：患者対象試験

LMS-002 試験を通じて、すべての被験者にアミファンプリジンリン酸塩が少なくとも 1 回投与された。パート 1 では、女性 35 名（66.0%）及び男性 18 名（34.0%）が組み入れられ、平均年齢は 52.1±16.0 歳（範囲：20～88 歳）であり、白人及び非ヒスパニック又は非ラテンがそれぞれ 90.6%であった。LMS-003 試験ではすべての被験者にアミファンプリジンリン酸塩が少なくとも 1 回投与された。女性 16 名（61.5%）及び男性 10 名（38.5%）が組み入れられ、年齢は 54.2±12.3 歳であり、非ヒスパニック又は非ラテン系が 80.8%であった。

LMS-002 試験の長期投与期（パート 4＋LMS-002EXT 試験）でアミファンプリジンリン酸塩が非盲検投与された被験者の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-14 に示した

(2) 海外臨床試験：健康被験者対象試験（4 試験併合）・特殊な患者集団対象試験

健康被験者を対象とした臨床薬理試験 4 試験では、女性 42 名（32.1%）及び男性 89 名（67.9%）が組み入れられた（DAPSEL 試験は含まず）。年齢は 32.8±12.11 歳で、範囲は 18～62 歳であった。人種は、88.5%が白人で、100%が非ヒスパニック又は非ラテン系であった（2.7.4.1.3.2.5）。

REN-002 試験では、合計で 32 名の被験者が組み入れられ、腎機能別に正常、軽度、中等度及び重度障害の 4 群に各 8 名が割り付けられた。組み入れられた被験者のうち女性が 15 名（46.9%）及び男性が 17 名（53.1%）であった。年齢は 56.5±9.55 歳で、範囲は 39～69 歳であった。人種は 100%が白人で、96.9%が非ヒスパニック又は非ラテン系であった。

HEP-001 試験では、17 名が組み入れられ、肝機能正常被験者 9 名及び中等度肝機能障害被験者 8 名であった。組み入れられた被験者のうち、男性が 14 名（82.4%）、女性が 3 名（17.6%）であった。年齢は 59.6±6.32 歳で、範囲は 48～69 歳であった。人種は 82.4%が白人で、41.2%が非ヒスパニック又は非ラテン系であった（2.7.4.1.3.2.6）。

(3) 国内患者対象臨床試験

LMS-005 試験の安全性解析対象集団 12 名の同意取得時の平均年齢は 61.1±14.6 歳で、性別は男性 9 名（75.0%）、女性 3 名（25.0%）であった。LEMS の罹病期間の平均値は 1898.7±1940.6 日、中央値は 1097.0 日（範囲：17～4914 日）、スクリーニング時の QMG スコアの平均値は 12.3±2.7 であった。12 名のうち、前治療薬として他のアミファンプリジン

製剤を使用していたのは 2/12 名（16.7%）であった（表 2.7.4.1-25）。

2.5.5.5　有害事象

2.5.5.5.1　比較的よく見られる有害事象

(1) 海外臨床試験：患者対象試験

LMS-002 試験：有害事象（TEAE）の発現状況を表 2.5.5.5-1 に示した。

有害事象の発現割合は、非盲検導入期（パート 1）で 38/53 名（71.7%）、二重盲検投与中止期（パート 2）でのアミファンプリジンリン酸塩群では 6/16 名（37.5%）、二重盲検治療期（パート 3）でのアミファンプリジンリン酸塩群では 3/16 名（18.8%）、非盲検長期投与期（パート 4）及び LMS-002 試験の継続投与試験である LMS-002EXT 試験での有害事象発現割合は 35/40 名（87.5%）であった。重篤な有害事象はパート 1 で 3/53 名（5.7%）に 3 件（呼吸不全、肺塞栓症、尿路結石）発現し、いずれも治験薬との関連性は否定された。更に、パート 4＋LMS-002EXT 試験では 10/40 名（25.0%）に 23 件発現し、そのうち肝酵素上昇（2 件）及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（1 件）は治験薬との関連性ありと判断された。

LMS-002 試験（パート 1）で発現した有害事象の事象別発現状況は、口の錯感覚が 21/53 名（39.6%）に、錯感覚が 18/53 名（34.0%）、次いで下痢、悪心、頭痛がそれぞれ 5/53 名（9.4%）に発現した。アミファンプリジンの投与経験のない被験者と投与経験のある被験者では有害事象の発現割合に差があり、投与経験のない被験者での発現割合が 35/42 名（83.3%）と投与経験のある被験者での割合 3/11 名（27.3%）より高かった（表 2.7.4.2-1）。重症度別では、軽度が 19/53 名（35.8%）、中等度が 16/53 名（30.2%）、重度（生命を脅かす恐れ含む）3/53 名（5.7%）とその多くが軽度又は中等度であった［LMS-002（5.3.5.1.01） Table 14.3.4］。重度（生命を脅かす恐れ含む）の有害事象は 3 名に 5 件（腹痛、下痢、嘔吐、無力症、呼吸不全）発現し、いずれの事象も治験薬との関連性ありと判断された。3 名以上に発現した治験薬との関連性ありと判断された有害事象（副作用）は口の錯感覚、錯感覚、悪心、下痢、口の感覚鈍麻、浮動性めまい、頭痛で、そのうち発現割合が高かったのは口の錯感覚で 21/53 名（39.6%）、次いで錯感覚 16/53 名（30.2%）であった（表 2.7.4.9-1）。

パート 2 のアミファンプリジンリン酸塩群で発現した有害事象のうち 2 名以上に発現した有害事象は頭痛が 2/16 名（12.5%）であった（表 2.7.6.7-2）。重症度別では、軽度が 5/16 名、中等度が 1/16 名で、重度の有害事象は発現しなかった［LMS-002（5.3.5.1.01） Table 14.3.8］。パート 3 のアミファンプリジンリン酸塩群で発現した有害事象は 3/16 名（18.8%）に発現し（表 2.7.6.7-3）、その重症度はいずれも軽度であった［LMS-002（5.3.5.1.01） Table 14.3.12］。

LMS-002 試験の長期投与期［非盲検長期投与期（パート 4）＋LMS-002EXT 試験］では、35/40 名（87.5%）に有害事象が発現した（表 2.5.5.5-1）。死亡は 1/40 名、死亡を含む重篤な有害事象は 10/40 名に発現した。事象別では、最も多かった事象は背部痛で 8/40 名（20.0%）、次いで上気道感染が 5/40 名（12.5%）、白内障、尿路感染、筋痙縮、鼻咽頭炎及び下痢が各

4 名（10.0%）に発現した（表 2.7.4.2-5）。重症度別では、軽度が 12/40 名（30.0%）、中等度が 18/40 名（45.0%）、重度が 4/40 名（10.0%）、生命を脅かす恐れが 1/40 名（2.5%）に発現した［LMS-002（5.3.5.1.01） 16.9.2 addendum Table 14.3.16］。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は 11/40 名（27.5%）に発現し、そのうち 2 名以上に発現した事象は口の錯感覚、浮動性めまい、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、呼吸困難でいずれも 2/40 名ずつ発現した（表 2.7.4.9-1）。

パート 1 で発現した錯感覚関連事象（口の錯感覚、錯感覚）の発現割合は治験参加前にアミファンプリジンの投与経験のない被験者で高かった（表 2.7.4.2-2）。これらの被験者での錯感覚関連事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重度以上の事象は発現しなかった（表 2.7.4.2-3）。パート 2 及びパート 3 では口の錯感覚及び錯感覚は発現せず、パート 4 では口の錯感覚 2/40 名（5.0%）、錯感覚 1/40 名（2.5%）とパート 1 での発現割合に比べて低かった（表 2.7.4.2-4）。このことから口の錯感覚及び錯感覚は投与開始初期に発現する可能性が高いことが示された。

LMS-003 試験では、有害事象はプラセボ群で 10/13 名（76.9%）に 50 件、アミファンプリジンリン酸塩群で 3/13 名（23.1%）に 3 件発現した。死亡、重篤及び投与中止に至った有害事象はいずれの群でも発現しなかった。事象別ではアミファンプリジンリン酸塩群では背部痛、四肢痛及び頭痛が各 1/13 名（7.7%）に発現した（表 2.7.6.8-1）。プラセボ群では筋力低下が最も多く 5/13 名（38.5%）に発現し、次いで、疲労が 4/13 名（30.8%）、口内乾燥、無力症、熱感、四肢不快感、筋痙縮及び平衡障害が各 2/13 名（15.4%）に発現した。重症度別では、アミファンプリジンリン酸塩群で発現した有害事象はいずれも軽度で、治験薬との関連性は否定された［LMS-003（5.3.5.1.02） Table 45b, Table 46b］。

表 2.5.5.5-1　治験薬投与下で認められた有害事象の発現状況（LMS-002 試験）

	Part 1			Part 2			Part 3			Part 4, LMS-002EXT
Parameter	Treatment-naive (N = 42)	Prior Treatment with Amifampridine (N = 11)	Overall (N = 53)	Placebo (N = 22)	Amifampridine (N = 16)	Overall (N = 38)	Placebo (N = 22)	Amifampridine (N = 16)	Overall (N = 38)	Number of Patients (N = 40)
Any TEAE, N (%)	35 (83.3%)	3 (27.3%)	38 (71.7%)	3 (13.6%)	6 (37.5%)	9 (23.7%)	6 (27.3%)	3 (18.8%)	9 (23.7%)	35 (87.5%)
Drug-related TEAE, N (%)	30 (71.4%)	3 (27.3%)	33 (62.3%)	1 (4.5%)	0	1 (2.6%)	2 (9.1%)	0	2 (5.3%)	11 (27.5%)
Serious TEAEs, N (%)	3 (7.1%)	0	3 (5.7%)	0	0	0	0	0	0	10 (25.0%)
TEAE resulting in study drug and/or study discontinuation, N (%)	4 (9.5%)	0	4 (7.5%)	0	0	0	0	0	0	2 (5.0%)*

AE = adverse event; N = total number of patients; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

* Patient [redacted] was withdrawn from drug treatment due to TEAE and one death was reported during the extension study (Patient [redacted]; small cell lung cancer).

Source: LMS-002 試験（5.3.5.1.01） Table 14.3.2,Table 14.3.6, Table 14.3.10 及び 16-9-2 Addendum Table 14.3.14

表 2.5.5.5-2　治験薬投与下で認められた有害事象の発現状況（LMS-003 試験）

Parameter	Placebo (N = 13)	Amifampridine (N = 13)	Overall (N = 26)
Any TEAE, N (%)	10 (76.9%)	3 (23.1%)	13 (50.0%)
Drug-related TEAE, N (%)	9 (69.2%)	0	9 (34.6%)
Serious TEAEs, N (%)	0	0	0
TEAE resulting in study drug and/or study discontinuation, N (%)	0	0	0

Source: LMS-003 試験（5.3.5.1.02）Table 41b, Table 44b 及び Table 45b

(2) 海外臨床試験：健康被験者対象（4 試験併合）・特別な患者集団対象

健康成人を対象とした臨床薬理試験（4 試験併合）では、有害事象は 125/158 名（79.1%）に発現し、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は発現しなかった（2.7.4.2.1.1.5、2.7.4.2.1.2.3、2.7.4.2.1.3.5）。投与中止に至った有害事象は 2/158 名（1.3%）に発現した（2.7.4.2.1.4.5）。

事象別では、口の錯感覚（SOC：神経系障害、SOC：胃腸障害）が最も多く、両 SOC での合算で 91/158 名（57.6%）に発現した。次いで、錯感覚が 81/158 名（51.3%）、浮動性めまいが 37/158 名（23.4%）、頭痛が 24/158 名（15.2%）、感覚鈍麻が 20/158 名（12.7%）、多汗症が 19/158 名（12.0%）、口の感覚鈍麻が 18/158 名（11.4%）及び悪心が 17/158 名（10.8%）に発現した（表 2.7.4.2-10）。なお、10%以上の被験者に発現した TEAE はいずれも治験薬との関連性ありと判断された（表 2.7.4.2-12）。

腎機能障害被験者を対象とした REN-002 試験では 3/32 名（9.4%）に 3 件の有害事象（耳痛、頭痛及び動悸）が発現した。また、死亡に至った有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象は見られなかった。肝機能障害被験者を対象とした HEP-001 試験では有害事象は発現しなかった（2.7.4.2.1.1.6）。

(3) 国内臨床試験

日本人 LEMS 患者を対象とした臨床試験（LMS-005 試験）では、投与半年時点（中間集計時）で、有害事象は 12/12 名に 61 件発現した。発現時期別の発現頻度は、用量調節期では 9/12 名（75.0%）、治療期では 4/12 名（33.3%）、継続治療期では 9/12 名（75.0%）であった（2.7.4.2.1.1.7）。死亡に至った有害事象は発現せず、その他重篤な有害事象は 2 名に 2 件（意識変容状態及びＣＯＶＩＤ－１９）発現し、いずれも治験薬との関連性なしと判断された（2.7.4.2.1.2.5、2.7.4.2.1.3.9）。投与中止に至った有害事象は 1 名に 1 件（嚥下障害）が発現した（2.7.4.2.1.4.7）。

事象別ではせつ、不眠症、異常感覚、白内障、発熱がそれぞれ 2/12 名（16.7%）に発現し、

その他の有害事象はいずれも 1 名に発現した。治験薬との関連性ありと判断された TEAE は、異常感覚が 2/12 名（16.7%）に 2 件認められたほかは、錯感覚、感覚障害、腹痛、上腹部痛、便秘、排便回数増加、多汗症及び頻尿がいずれも 1/12 名（8.3%）に認められた（2.7.4.2.1.1.7）。

投与 1 年時点（最終解析時）で有害事象は 12/12 名（100.0%）に 69 件認められ、このうち治験薬との関連性ありと判断された有害事象は 5/12 名（41.7%）に 10 件認められた。発現時期別の発現頻度は、用量調節期では 9/12 名（75.0%）、治療期では 4/12 名（33.3%）、継続治療期では 10/12 名（83.3%）であり、投与 1 年時点（最終解析時）では継続治療期で有害事象を発現した症例数が 1 名増加した。

投与 1 年時点（最終解析時）で投与半年時点（中間集計時）以降に新たに発現した有害事象は、蜂巣炎、甲状腺腫、脂肪肝及び血圧上昇であった。蜂巣炎は 1/12 名（8.3%）に 2 件、甲状腺腫、脂肪肝及び血圧上昇はそれぞれ 1/12 名（8.3%）に 1 件新たに発現し、下痢は 2/12 名（16.7%）2 件に発現し、咳嗽及び歯痛は発現例数に変化はなかったが、それぞれ 1 件増加した。投与 1 年時点（最終解析時）に新たに発現した治験薬との関連性ありと判断された有害事象はなかった。長期投与（Visit 13 まで）による有害事象の発現に特記すべき一定の傾向は認められなかった。

2.5.5.5.2　死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象

2.5.5.5.2.1　死亡

(1) 海外臨床試験：患者対象試験・健康被験者対象試験（4 試験併合）・特別な患者集団対象

海外で実施した臨床試験で有害事象により死亡した被験者は以下のとおりである。

LMS-002 試験パート 4 で 1 名（6[redacted] 歳白人女性）が小細胞肺癌により死亡した（被験者番号：[redacted]-[redacted]）。LMS-003 試験及び健康成人を対象とした臨床薬理試験（4 試験併合）、腎機能障害被験者を対象とした REN-002 試験及び肝機能障害被験者を対象とした HEP-001 試験では死亡した被験者はいなかった（2.7.4.2.1.2.1、2.7.4.2.1.2.2、2.7.4.2.1.3）。

(2) 国内臨床試験

LMS-005 試験では死亡した被験者はいなかった（2.7.4.2.1.2.5）。

(3) 欧州 LEMS レジストリ及び EAP-001 試験（Tier 5）

EU での LEMS レジストリ及び米国での拡大アクセスプログラム EAP-001 試験の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに収集したなかで、死亡は 17 名報告された。死亡に至った有害事象として、小細胞肺癌、病期不明が 3 名、心停止が 2 名、呼吸不全、誤嚥性肺炎、急性心筋梗塞、筋萎縮性側索硬化症、高炭酸ガス血症、腎不全、結腸癌、急性冠動脈症候群、シュードモナス感染、気管支吸引、肺の悪性新生物、呼吸停止が各 1 名に発現した。このうち、気管支吸引は LEMS 治療のために投与されていた薬剤との関連性ありと判断された。その他の事象はいず

れも治験薬との関連性なしと判断された（2.7.4.2.1.2.4）。

2.5.5.5.2.2　その他重篤な有害事象

(1) 海外臨床試験：患者対象試験・健康被験者対象試験（4 試験併合）・特別な患者集団対象

LMS-002 試験のパート 1 で重篤な有害事象が 3 名に 3 件発現した。発現した事象は呼吸不全、肺塞栓症、尿路結石で、いずれも回復／消失し、治験薬との関連性なしと判断された（2.7.4.2.1.3.1）。本治験のパート 2 及びパート 3 では重篤な有害事象は発現せず、長期投与期（パート 4＋LMS-002EXT 試験）では死亡を含む重篤な事象が 10 名に 23 件発現した（表 2.7.4.2-19）。このうち小細胞肺癌の 1 名は死亡し、黄斑変性及び肺の悪性新生物は未回復（Ongoing）で、これら以外はすべて回復／消失した。肝酵素上昇（2 件）及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の 1 件については、治験薬との関連性ありと判断された。

LMS-003 試験、健康成人を対象とした臨床薬理試験（4 試験併合）、特殊な患者集団での臨床薬理試験（腎機能障害被験者対象、肝機能障害被験者対象）では重篤な有害事象は発現しなかった（2.7.4.2.1.3.2、2.7.4.2.1.3.5、2.7.4.2.1.3.6）。

(2) 国内臨床試験

投与半年時点（中間集計時）までに LMS-005 試験で重篤な有害事象は 2 名に 2 件発現した。事象別では、意識変容状態、ＣＯＶＩＤ－１９が各 1 件で、いずれも治験薬との関連性なしと判断された（2.7.4.2.1.3.9）。

意識変容状態が発現したのは、5[redacted]歳男性で、治験参加の約 9 ヵ月前に LEMS と診断された。前治療として治験開始の約 1 ヵ月前よりアミファンプリジン遊離塩基（最大投与量 75 mg/日）を使用していた。LMS-005 試験参加にあたり、前治療薬（アミファンプリジン遊離塩基）を WO することに被験者から同意を得たため、単盲検（被験者盲検）下にて治験薬（プラセボ錠）を 1 日 3 回で投与開始した。プラセボ投与翌日の夜よりせん妄症状が発現した。4 日間の WO を経て治験薬（DYD-301 錠：アミファンプリジンリン酸塩錠）15 mg/日にて投与を開始し、3 日後に 20 mg/日に増量した。治験薬投与 11 日目に四肢筋力の低下、不穏症状など原疾患の悪化が極めて顕著に認められたため、治験責任医師の判断によりプロトコールの増量規定から逸脱し 7 日間で 70 mg/日まで増量した。この逸脱については、緊急の危険を回避するための逸脱として報告された。なお、治験薬投与 20 日目より嚥下困難となり、治験薬の経口投与が困難であることから投与 23 日目に治験中止となった。SAE 報告の第 1 報では有害事象名はせん妄と報告されたが、治験責任医師の再考により有害事象名が意識障害［MedDRA の基本語（PT）：意識変容状態］に変更された。治験中止後にステロイドパルス療法、免疫グロブリン療法、血漿交換等実施したが、治験中止から 3 ヵ月の時点で本事象は未回復である。なお、治験責任医師より「本事象はアミファンプリジンの WO に伴う事象と判断する。治験手順との因果関係はあるが、治験薬との因果関係はないと判断する。」と報告された（2.7.6.9.2.2）。

ＣＯＶＩＤ－１９は、治験参加の約 2 週間前に LEMS と診断された 6[redacted]歳男性で認められた。本試験開始時より原疾患が徐々に悪化し、治験薬投与 129 日目に原疾患に対して血漿交換を実施するため入院した。投与 140 日目に同じ病棟患者で新型コロナウイルス感染が報告されたため、濃厚接触者として PCR 検査を実施し、結果は陽性であった。投与 141 日目に体温が 38.5℃となるも、投与 143 日目には 36.7℃に解熱し、投与 153 日目に PCR 検査は陰性、投与 171 日目に回復した。本事象に対して治験薬の投与量の変更は行われなかった。治験責任医師より「同室者からの感染であり、4 人部屋の他の免疫抑制状態にない患者も感染していること、血漿交換以外にステロイド、免疫抑制剤を使用していなかったことから、偶然の感染であり治験薬との関連はないと考える。」と報告された（2.7.6.9.2.2）。

投与 1 年時点（最終解析時）で投与半年時点（中間集計時）以降に新たに発現した重篤な有害事象はなかった。

(3) 欧州 LEMS レジストリ及び EAP-001 試験（Tier 5）・公表論文（Tier 6）

EU の LEMS レジストリ及び拡大アクセスプログラム（Tier 5）では、250 名中 56 名に重篤な有害事象が発現した。Tier 5 で発現した重篤な有害事象のうち SOC 別では、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が最も多く 13 名（5.2%）、次いで「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」が 12 名（4.8%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「神経系障害」が各 11 名（4.4%）であった。事象別では無力症が最も多く 5 名（2.0%）に発現し、次いで、小細胞肺癌、病期不明が 4 名（1.6%）に発現した。重篤な有害事象のうち治験責任医師がアミファンプリジンとの関連性あり（possibly 又は probably）と判断した重篤な有害事象は 11 件発現した。PT 別では、発作が 2 名、全身性強直性間代性発作、無力症、心不全、骨粗鬆症、過量投与、背部痛、てんかん、気管支吸引及び膿瘍が各 1 名に発現した（2.7.4.2.1.3.7）。

公表論文（Tier 6）では、573 名中 25 名（4.4%）に重篤な有害事象が発現した。本データベースでは LEMS 患者（174 名）以外にも CMS 患者 140 名、多発性硬化症（MS）の患者 133 名が含まれている。事象別では LEMS 患者では悪性新生物が最も多く 6 名、次いで、発作が 5 名、死亡及び悪性新生物進行が各 2 名に発現した。その他、慢性気管支炎、肺塞栓症、呼吸不全、心停止及び心筋梗塞が各 1 名に発現した（2.7.4.2.1.3.8）。

2.5.5.5.2.3 中止に至った有害事象

(1) 海外臨床試験：患者対象試験・健康被験者対象試験（4 試験併合）・特別な患者集団対象

LMS-002 試験のパート 1 では治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象は 4 名に発現した。発現した事象は、呼吸不全、腹痛、嘔吐、下痢、眼痛、眼瞼下垂、疲労、怠惰、不随意性筋収縮、四肢痛、錯感覚、口の錯感覚、末梢冷感、上腹部痛で、そのうち呼吸不全を除く有害事象は治験薬との関連性あるかもしれない又は、おそらく関連性ありであった（2.7.4.2.1.4.1）。

LMS-002 試験パート 2、パート 3 では中止に至った有害事象は発現しなかった。パート 4 では 1 名の被験者に中止に至った有害事象が発現し、1 名は死亡により治験中止となった。発現した事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加と小細胞肺癌でいずれも治験薬との関連性は否定された。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は治験薬の中止により回復／消失、小細胞肺癌を発現した被験者は死亡した。

LMS-003 試験では、中止に至った有害事象は発現しなかった（2.7.4.2.1.4.2）。

健康被験者対象試験（4 試験併合）では、投与中止に至った有害事象が 2 名（1.3%）に発現した。事象別では、胃腸炎及び肝酵素上昇が各 1 名に発現した。REN-002 試験及び HEP-001 試験では、中止に至った有害事象は発現しなかった（2.7.4.2.1.4.5、2.7.4.2.1.4.6）。

(2) 国内臨床試験

LMS-005 試験では、投与半年時点（中間集計時）までに治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 名に 1 件（嚥下障害）が発現した。本事象は重篤な有害事象（意識変容状態）を発現した被験者で発現した。嚥下障害発現により錠剤である治験薬を服用できなくなったため、投与中止となった（2.7.4.2.1.4.7）。

投与 1 年時点（最終解析時）で投与半年時点（中間集計時）以降に新たに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

2.5.5.6 安全性上の注目事項

アミファンプリジンと構造的に関連する化合物（4-アミノピリジン他）の観察結果から痙攣発作のリスクが確認されている。また、公表文献にてアミファンプリジン遊離塩基の高用量（100 mg/日）で痙攣発作の報告[2)]があることから、注目すべき有害事象として痙攣発作を含む発作関連事象の発現状況について分析した（2.7.4.2.1.5.2.1）。

なお、LMS-002 試験や LMS-003 試験で用いられた MedDRA Version 13.1 では Seizure の日本語訳は『発作』であったが、LMS-005 試験に用いた MedDRA の Version を含め Version 16.0 以降では Seizure の日本語訳は『痙攣発作』となっている。そのため、本項では痙攣発作として考察した。なお、てんかん、痙攣、痙攣発作を発作関連事象として検討した。

(1) 海外臨床試験：患者対象試験・健康被験者対象（4 試験併合）・特別な患者集団対象

海外で実施した患者対象臨床試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）及び健康被験者対象の臨床薬理試験、特殊な患者集団（腎障害被験者対象、肝障害被験者対象）での臨床薬理試験では、痙攣発作を含む発作関連事象は発現しなかった。

(2) 国内臨床試験

LMS-005 試験では痙攣発作を含む発作関連事象は発現しなかった。

(3) 欧州 LEMS レジストリ及び EAP-001 試験（Tier 5）・公表論文（Tier 6）

EU の LEMS レジストリ及び米国での拡大アクセスプログラム（Tier 5）では、4 名の被験者に痙攣発作及び発作関連事象が発現した。発現した事象は、痙攣発作、全身性強直性間代性発作、てんかんであった。いずれもアミファンプリジンリン酸塩との関連性は否定されなかった。

公表文献及びその他の情報源からの痙攣発作を含む発作関連事象の発現状況を表 2.7.4.2-38 に示した。LEMS を含むすべての疾患を対象としているが、その中で 10 名に痙攣発作を含む発作関連事象が発現していることが報告されている。このうち LEMS 患者は 5 名で、うち 4 名での発現時の投与量は 100 mg/日又は 100 mg/日以上、1 名（脳転移合併患者）では 60 mg/日であった。

2.5.5.7 臨床検査、バイタルサイン

臨床検査値及びバイタルサインについては、臨床試験の結果から考察した。

2.5.5.7.1 臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）

(1) 海外臨床試験

患者対象試験である LMS-002 試験では血液生化学検査値、血液学的検査値、尿検査値のいずれの平均値もすべて基準値の範囲内であり、ベースラインからの変化量も臨床的に問題となる変動は見られなかった。LMS-002 試験の非盲検長期投与期（パート 4）及び LMS-002EXT 試験では、血液生化学検査値、血液学的検査値、尿検査値の平均値に、治験薬投与に関連したベースラインからの変動は認められなかった。また、すべての血液生化学検査値、血液学的検査値、尿検査値の平均値は基準値の範囲内であり、ベースラインからの変動もわずかであった（2.7.4.3.1.3、2.7.4.3.2.3、2.7.4.3.3.3）。なお、臨床検査値関連の重篤な有害事象としてパート 4 でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 2 名、肝酵素上昇が 1 名に発現した。いずれも治験薬の減量若しくは中止により回復／消失した（表 2.7.4.2-19）。

健康被験者対象の臨床薬理試験では、治験期間を通じて臨床検査値、尿検査値に臨床的に問題となる変動は見られなかった。

特殊な被験者集団を対象とした試験（REN-002 試験、HEP-001 試験）では、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査値）のベースラインからの変動に安全性上の懸念を示す逸脱又は傾向は認められなかった。

(2) 国内臨床試験

LMS-005 試験では、投与半年時点（中間集計時）で、血液学的検査値、血液生化学的検査値の平均値又はベースラインからの変化量の平均値に臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、尿検査値（尿糖、尿タンパク、尿潜血、ウロビリノーゲン）の Visit 5 以降で臨床的に問題となる変動は認められなかった（2.7.4.3.1.4、2.7.4.3.2.4、2.7.4.3.3.4）。

投与 1 年時点（最終解析時）でも同様にいずれの項目も臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.5.5.7.2　バイタルサイン

(1)　海外臨床試験

患者対象試験である LMS-002 試験及び LMS-003 試験では、治験期間中のバイタルサイン（血圧、心拍数、体温）に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

健康被験者対象の臨床薬理試験では、治験期間中のバイタルサインに臨床的に意味のある変動は認められなかった（2.7.4.4.1.1、2.7.4.4.1.2、2.7.4.4.1.3）。

(2)　国内臨床試験

LMS-005 試験では、投与半年時点（中間集計時）で、バイタルサイン（体重、体温、血圧、脈拍数、呼吸数、酸素飽和度）の平均値に臨床的に問題となる変動は認められなかった（2.7.4.4.1.4）。

投与 1 年時点（最終解析時）でも同様に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

2.5.5.8　心電図

2.5.5.8.1　QTC-002 試験

臨床用量及び臨床用量を超える用量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）と比較した QTC-002 試験を実施した。QTC-002 試験での評価項目は心拍数、PR、QRS、QT 及び QTc 間隔（Bazett 法及び Fridericia 法による補正）の中心傾向及び外れ値を解析した（2.7.4.4.3.1）。

心拍数

アミファンプリジンリン酸塩 30 mg 及び 60 mg 群では、心拍数のプラセボで補正したベースラインからの変動の平均値は、それぞれ−2.6 回/分及び−2.9 回/分であり、これらは臨床的に意味のある変動ではなかった。また、時系列解析においても、アミファンプリジンリン酸塩による心拍数への有意な影響は認められなかった。

PR 間隔及び QRS 間隔

アミファンプリジンリン酸塩 30 mg 及び 60 mg 群では、PR 間隔のプラセボで補正したベースラインからの変動の平均値は、それぞれ−2.9 msec 及び−4.1 msec で、いずれも臨床的に意味のある変動ではなかった。また、時系列解析においても、アミファンプリジンリン酸塩による PR 間隔への有意な影響は認められなかった。アミファンプリジンリン酸塩 30 mg 及び 60 mg 群では、QRS 間隔のプラセボで補正したベースラインからの変動の平均値は、それぞれ 0.3 及び 0.3 で、これらは臨床的に意味のある変動ではなかった。また、時系列解析においても、アミファンプリジンリン酸塩による QRS 間隔への有意な影響は認められなか

った。

QT 間隔及び QTc 間隔

アミファンプリジンリン酸塩 30 mg 及び 60 mg 群では、QTcF のプラセボで補正したベースラインからの変動の平均値は、それぞれ 1.3 msec 及び 2.7 msec であった。一方で陽性対照のモキシフロキサシン 400 mg 群では、QTcF のプラセボで補正したベースラインからの変動の平均値は 5.8 msec、プラセボ群ではベースラインからの変動の平均値は−2.1 msec であった。

QTcF エンドポイントの時間を一致させた解析において、モキシフロキサシン群では、事前に設定した 4 時点のうち 2 時点（投与後 3 時間及び 4 時間）で両側 97.5%信頼区間の下限値が 5 msec 以上であり、一方でいずれのアミファンプリジンリン酸塩群でも、すべての測定時間で両側 90%信頼区間の上限が 10 msec に近似又は超えることはなく、時間を一致させた解析においても心臓の再分極に対する影響は認められなかった。

2.5.5.8.2　LMS-002 試験

LMS-002 試験では、ECG のベースラインからの変動の平均値に一定の傾向は認められなかった。ECG 測定値の平均値はいずれも基準値の範囲内であり、ベースラインからの変動の平均値は臨床的に意味のある変動ではなかった。アミファンプリジンリン酸塩を 2 年間以上投与した被験者において、QTc 延長は認められなかった（2.7.4.4.3.3）。

2.5.5.8.3　LMS-005 試験

LMS-005 試験では、投与半年時点（中間集計時）で、1 名を除いて ECG 所見に臨床的意義のある異常は認められなかった。臨床的意義のある異常ありとして Visit 3、Visit 4-5 及び Visit 8 に ST 低下（V5-6）、左室高電位が 1 名に認められた。この所見はスクリーニング期の Visit 1 時点で既に認められていたものであった。投与 1 年時点（最終解析時）で投与半年時点（中間集計時）以降に臨床的意義のある異常は認められなかった。

投与半年時点（中間集計時）の心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc）の測定値及びベースラインからの変化量の平均値に一定の変動の傾向は認められず、臨床的に問題となる変動も認められなかった。また、投与 1 年時点（最終解析時）でも同様に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

投与半年時点（中間集計時）の QTc 間隔に関し、QTcF では、ベースライン後（Visit 3 以降）に 450 msec を超えた被験者が Visit 7 で 1 名認められたが、480 msec を超えた被験者は認められず、また QTcF がベースラインより 30 msec 超延長した被験者も認められなかった（2.7.4.4.3.4）。また、投与 1 年時点（最終解析時）では、ベースライン後に 450 msec を超えた被験者が Visit 13 でも 1 名認められたが、480 msec を超えた被験者は認められなかった。また、QTcF がベースラインより 30 msec 超延長した被験者は認められず、臨床的に意義のある QT 間隔延長は認められなかった。

投与半年時点（中間集計時）と比較して、投与 1 年時点（最終解析時）では投与期間が長くなるものの、本剤における 12 誘導心電図への影響は認められなかった。

2.5.5.9　高用量（80 mg/日超）投与時の安全性

(1) 国内臨床試験（LMS-005 試験）

投与半年時点（中間集計時）で、発現時のアミファンプリジンリン酸塩投与量（処方量）が 80 mg/日超であった有害事象は 15 件であった。事象別では、口腔咽頭痛（90 mg/日）、ＣＯＶＩＤ－１９（100 mg/日）、薬疹（100 mg/日）、自己免疫性甲状腺炎（100 mg/日）、睡眠障害（100 mg/日）、上咽頭炎（95 mg/日）、腹痛（100 mg/日）、感覚障害（85 mg/日）、白内障（85 mg/日）、喀血（90 mg/日）、季節性アレルギー（90 mg/日）、歯痛（90 mg/日）がそれぞれ 1 件発現し、咳嗽（95 mg/日）は同一被験者に 3 件発現した。上咽頭炎の重症度は中等度であったが、それ以外はいずれも軽度であった。また、ＣＯＶＩＤ－１９は軽度であったが入院が必要となったことから重篤な有害事象と判定された。これらの有害事象のうち、腹痛と感覚障害は治験薬との関連性ありと判断された（2.7.4.5.9.1）。

投与 1 年時点（最終解析時）の集計で投与半年時点（中間集計時）以降に発現し、発現時の投与量（処方量）が 80 mg/日超であった有害事象は、蜂巣炎（100 mg/日）が同一被験者に 2 件、甲状腺腫（100 mg/日）、脂肪肝（100 mg/日）、血圧上昇（90 mg/日）、下痢（100 mg/日）、咳嗽（100 mg/日）及び歯痛（90 mg/日）がそれぞれ 1 件であった。

LMS-005 試験の結果、投与量の制限が必要となる安全性上の問題は見られなかった。

(2) EAP-001 試験及び医薬品安全性監視（PV）データ

拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）で 80 mg/日を超える用量を投与された 7 名及び PV データベースから市販後に処方者の判断により 80 mg/日超の用量が使用された 36 名計 43 名での安全性情報をもとに、80 mg/日を超える用量での安全性を解析した（2.7.4.5.9.2）。

80 mg/日を超えて投与されていた 43 名のうち 80 mg/日超～100 mg/日未満で投与されていたのは 10 名で、うち 1 名が 85 mg/日、残り 9 名が 90 mg/日であった。100 mg/日以上で投与されていたのは 33 名で、うち 27 名が 100 mg/日、2 名が 110 mg/日、4 名が 120 mg/日であった。43 名での曝露期間（中央値）は 0.99 年（範囲 0.1～3.9 年）であった（2.7.4.5.9.2.1）。

有害事象は 24/43 名（55.8%）に発現した。死亡は 4/43 名（9.3%）、重篤な有害事象は 11/43 名（25.6%）、中止に至った有害事象は 5/43 名（11.6%）に発現した。死亡及び中止に至った有害事象を発現したすべての患者、並びに重篤な有害事象を発現した 11 名のうち 10 名はいずれも 100 mg/日以上を投与されていた（2.7.4.5.9.2.2）。また、アミファンプリジンリン酸塩の高用量（100 mg/日）投与時に痙攣発作の発現が文献で報告されているが、EAP-001 試験及び市販後の PV データから、80 mg/日超の用量で投与されていた患者では、痙攣発作及び発作関連事象の発現の報告はなかった（2.7.4.5.9.2.5）。

Firdapse®米国添付文書に示されている 80 mg/日以下の用量での有害事象の発現割合と、今回解析した EAP-001 試験及び市販後の PV データベースの情報から得られた 80 mg/日超で発現した主な有害事象の発現割合を比べると、80 mg/日までの用量での割合と同程度か低く（表 2.5.5.9-1）、80 mg/日以下での投与下で発現した事象と大きな違いはなかった。

表 2.5.5.9-1　80 mg/日を超える用量で発現した主な有害事象（80 mg/日以下との比較）

有害事象名（日本語訳）	Firdapse® [a] (≤80 mg/day) N=42 %	Firdapse® [b] (>80 to <100 mg/day) N=10 %	Firdapse® [b] (≥100 mg/day) N=33 %
Asthenia（無力症）	10	20.0	21.2
Nausea（悪心）	14	10.0	9.1
Fatigue（疲労）	－	10.0	9.1
Weight decreased（体重減少）	－	0	9.1
Paresthesia*（錯感覚）	62	0	6.1
Muscular weakness（筋力低下）	10	0	6.1
Dyspnea（呼吸困難）	－	10.0	6.1
Abdominal pain**（腹痛）	14	20.0	3.0
Diarrhea（下痢）	14	10.0	3.0
Headache（頭痛）	14	10.0	3.0
Muscle spasms（筋痙縮）	12	10.0	3.0
Dizziness（浮動性めまい）	10	0	3.0
Pain in extremity（四肢痛）	10	0	3.0
Constipation（便秘）	7	10.0	3.0
Fall（転倒）	7	0	3.0
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	33	0	0
Elevated liver enzymes***（肝酵素増加）	14	0	0
Back pain（背部痛）	14	0	0
Hypertension（高血圧）	12	0	0
Cataract（白内障）	10	0	0
Bronchitis（気管支炎）	7	0	0
Lymphadenopathy（リンパ節症）	7	0	0
Dyspepsia（消化不良）	－	0	0
Hypoesthesia（感覚鈍麻）	－	0	0

－=data not provided.
a TEAEs with an incidence ≥5% ［Firdapse US Package insert（5.4.12）］ .
b TEAEs with an incidence ≥5% (both doses combined) or appearing in the Firdapse US Package insert (5.4.12)

［ISS_100 mg（5.3.5.3.04）Table 5.3］

(3) 公表文献及びその他の情報源

アミファンプリジン遊離塩基の高用量（100 mg/日）投与時に痙攣発作の発現が報告されており[1]、安全性の観点（痙攣発作発現のリスク）からアミファンプリジンの投与量として1 日 80～100 mg を上限とする報告が多い[2]。そこで、論文等で公表されたアミファンプリジン投与時に発現した痙攣発作の発現状況を検討した（表 2.7.4.2-38）。LEMS を含むすべての疾患を対象として検討した結果、10 名に痙攣発作を含む発作関連事象が発現していることが報告されていた。このうち LEMS 患者は 5 名で、そのうち 4 名での発現時の投与量は80 mg/日を超える用量であった。

2.5.5.10 特殊な患者集団及び状況下における安全性

海外患者対象臨床試験の併合集団（Tier 1 及び Tier 2）での有害事象の発現状況について、年齢別、性別、人種別の有害事象発現状況に顕著な差は認められなかった。年齢別及び人種別の評価では、片方の被験者が少なく、部分集団解析結果の解釈は限定的であった（2.7.4.5.1.1、2.7.4.5.1.3）。また、有害事象の発現状況に男女差は認められず、投与を制限するものではないと考える（2.7.4.5.1.2）。

なお、日本人の被験者は 12 名と少ないことから、海外患者対象の臨床試験での発現状況との比較評価は限定的である。ただし、日本人で発現している有害事象の多くは軽度又は中等度であり、治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象は発現していないこと、海外で実施した臨床試験や市販後のデータでの安全性情報で報告されている内容から大きな違いはなかったことから、日本人患者特有の安全性の懸念はないと考える。

2.5.5.10.1 腎機能、肝機能

腎機能障害被験者を対象とした試験（REN-002 試験）では、32 名中 3 名に有害事象が発現した。事象別では耳痛（腎機能正常被験者）、頭痛（中等度腎障害被験者）、動悸（軽度腎障害被験者）で、重度腎機能障害被験者では発現しなかった。発現した事象はいずれも軽度又は中等度で回復／消失した。

腎機能障害被験者では腎機能正常被験者と比べてアミファンプリジンリン酸塩投与時の C_{max} の上昇は 1.5 倍未満であったが、AUC は NAT2 によるアセチル化速度の速い被験者（FA）では約 1.6 倍、遅い被験者（SA）では約 3 倍増加した（2.5.3.2.4.1）。

肝機能障害被験者を対象とした試験（HEP-001 試験）では有害事象は発現しなかった。

中等度肝機能障害被験者では肝機能正常被験者と比較して、アミファンプリジンの曝露量が若干増加したことが示された。

2.5.5.11 安全性に関するその他の情報

2.5.5.11.1 妊婦、授乳婦

ラットを用いた受胎能試験及び胚・胎児発生試験、ウサギを用いた胚・胎児発生試験、ラットを用いた出生前・出生後の発育試験の結果から、受胎能及び胚・胎児発生に対する影響、また、ウサギの胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。ラット出生前及び出生後試験で、アミファンプリジン遊離塩基 12 mg/kg/日以上（リン酸塩 22.5 mg/kg/日以上）で死産児を出産した母動物の割合が増加したが、アミファンプリジン遊離塩基 39.6 mg/kg/日（リン酸塩 75 mg/kg/日）までの用量では、出生後の F1 児の成長、生存率、繁殖能力及び神経行動に影響は認められなかった。また、動物を用いた生殖発生試験で、授乳期の母動物の乳汁中にアミファンプリジンが認められた（2.7.4.5.4）。

海外及び国内で実施した臨床試験では、妊婦及び授乳している女性の治験参加を除外し、また妊娠可能性な女性の場合、避妊に同意する被験者を選択しているため、妊婦及び授乳している女性での安全性情報は得られていない。

2.5.5.11.2 過量投与

海外及び国内で実施した臨床試験で過量投与は報告されていない。

文献報告では、アミファンプリジン遊離塩基を誤って 60 mg を 1 日 6 回（360 mg/日）投与された LEMS 患者が過量投与により全身脱力、錯感覚、悪心、嘔吐、動悸を訴えて入院した。入院後全身痙攣、上室性頻脈も発現した。当該被験者は、5 日間アミファンプリジンを休薬した後、完全に回復し、その後退院した（2.7.4.5.5）。

2.5.5.11.3 離脱症状及び反跳現象

離脱症状や反跳現象を評価した臨床試験は実施していない。非臨床試験の結果から、75 mg/kg/日までの用量のアミファンプリジンリン酸塩は、投与を突然中止しても、退薬症状の発現に関連する生理学的、運動学的及び神経行動学的パラメータの変化を誘発しなかった。なお、アミファンプリジンリン酸塩 75 mg/kg 群の投与 28 日目の C_{max}（250 ng/mL）は SA に 20 mg を単回投与したときの C_{max}（56.7 ng/mL）の約 4.4 倍であった（2.6.6.8.1.3）。このことからアミファンプリジンリン酸塩は離脱症候群を誘発する可能性は低いと考えられる。

2.5.5.11.4 薬物乱用

薬物乱用及び依存性を評価した臨床試験は実施していない。また、海外及び国内の患者対象の臨床試験では薬物乱用に関する有害事象は発現していない。

2.5.5.11.5 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

海外の健康成人対象及び患者対象の臨床試験で、浮動性めまい、傾眠、霧視などが、また、市販後のデータや公表文献では痙攣発作を含む発作関連事象の発現が報告されている

（2.7.4.5.8）。これらは運転や機械操作の能力に影響を与える可能性があるため、注意喚起することとした。

2.5.5.11.6 市販後データ

BioMarine 社が作成した Firdapse®の最新の安全性定期報告（13th Periodic Safety Update Report: PSUR：5.3.5.3.03）に基づき、LEMS 患者にアミファンプリジンリン酸塩を投与したときの市販後安全性データを示した（2.7.4.7）。報告期間は 2018 年 12 月 24 日から 2021 年 12 月 23 日の 3 年間である。なお当該 PSUR では、報告期間中に得られた Firdapse®の安全性及び有効性の情報について、これまでのベネフィット・リスク評価に影響するものはなく、安全性参照情報の変更を必要とする問題は生じていないと結論している。

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 FDA から医薬品の製造販売が承認され、現在米国、EU の 22 カ国及び英国、イスラエル、スイス及びカナダで 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。

本報告期間中にアミファンプリジンリン酸塩を投与された市販後の推定使用患者数は約 1069 人で推定の 1 日投与量は 44.7 mg/日あった。国際誕生日以降の累積での副作用報告（自発報告）は 4872 件、そのうち 1715 件が重篤報告であった。また、本報告期間中に報告された重篤報告は 1673 件、非重篤報告は 2976 件であった。重要な特定されたリスクである痙攣発作については、本報告期間中に痙攣発作関連［MedDRA 標準検索式（SMQ）：Convulsions］が 21 件新たに報告された。

最新の安全性定期報告から、重要な特定されたリスクの評価に影響を与えるようなデータはなく、潜在的リスクである運動障害、QTc 延長などの心毒性、末梢血管疾患/レイノー現象、気管支痙攣などの呼吸障害、肝毒性、重篤な胃腸障害、神経鞘腫発症のリスク及びいずれの不足情報についても、アミファンプリジンリン酸塩の使用上の注意の変更を要する新たな情報はなかった。

2.5.5.12 安全性の結論

海外患者対象臨床試験で、発現割合が高かった有害事象は口の錯感覚、錯感覚で次いで下痢、悪心、頭痛であった。これら事象の多くは軽度又は中等度であり、一過性で、減量や投与中止が必要となるものではなかった。死亡に至った有害事象は LMS-002 試験パート 4 で 1 名に認められたが、治験薬との関連性はなしと判断された。その他の重篤な有害事象で、治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇であった。重篤な有害事象の多くは治験薬の投与量を変更することなく、回復／消失した。臨床検査値評価、バイタルサイン、ECG では臨床的に意味のある変動は認められなかった。また、QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。

国内で実施した臨床試験での有害事象の発現状況は、海外で実施した臨床試験や市販後のデータでの安全性情報から大きな違いはなく、100 mg/日までの用量で長期間投与した結果からも、本剤の投与中止に至る、または、減量が必要となるような安全性上の問題は見られなかった。

以上より、海外及び国内臨床試験の結果並びに公表文献の安全性に関するデータから、成人 LEMS 患者にアミファンプリジンリン酸塩を使用した場合、臨床的安全性に大きな問題はみられず、良好な忍容性を有していることが示された。

2.5.5.13 参考文献

1) Sanders DB. 3,4-Diaminopyridine (DAP) in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). Ann N Y Acad Sci 1998;841:811-6.【5.4.65】
2) 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用いるか. 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.【5.4.18】

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

LEMS は極めてまれな、重度の衰弱性の神経筋障害である[1)]。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[2)]。自律神経症状としてはドライマウス、性機能障害、便秘が高頻度に見られている[3)]。神経筋伝達障害の症状は、多くは 40 歳以降に現れ、50～70 歳で発症のピークを迎える[4),5)]。症状の発現は通常、緩徐でかつ潜行性で、数週間から数ヵ月、さらには数年にわたる場合がある。脳神経機能障害に関連する症状もよくみられ、複視、不明瞭な発語、細声、嚥下困難、頭部の直立位保持困難などがある[1),5),6),7)]。国内の調査から 2017 年に受診した LEMS 患者は 348 人と推定され、そこから人口 10 万人あたりの有病率は 0.27 人と推定された。諸外国における有病率はオランダの疫学調査では 10 万人あたり 0.25 人、Abenroth らの米国退役軍人の調査では 0.26 人と推定されている[8)]。

LEMS は傍腫瘍性神経症候群の古典的病態のひとつとされ、LEMS 患者の 50～70%に悪性腫瘍が合併し、その 8 割以上が SCLC である[9)]。LEMS の予後は悪性腫瘍（特に SCLC）の合併の有無によって異なるとされている。小細胞肺癌を合併している SCLC-LEMS での主な死因はがんであるが、悪性腫瘍を合併していない NT-LEMS 患者では生命予後に影響はなく、生命予後は良好ではある一方で、生存患者の 25%以上の患者では観察終了時点で日常生活に車いすが必要となり、長期的な身体障害の程度は重度で、QOL を著しく損ねている[9)]。

2.5.6.1.2　現行の治療

本邦では、2022 年に LEMS 診療ガイドラインが発行された。

LEMS 診療ガイドラインでは、治療の第一選択は、悪性腫瘍の有無にかかわらずアミファンプリジン（3,4-ジアミノピリジン）を使用することとしている（図 2.5.1-1）。アミファンプリジンで十分に LEMS の症状が治療されている場合はそれを継続し、筋力低下が重度でさらなる治療を必要とする場合は重症筋無力症の免疫治療に準じてステロイド、血漿交換、免疫グロブリン静注療法、及び免疫抑制剤を併用することとしている[10)]。ただし、現時点でアミファンプリジンを含め LEMS を適応とした保険適用となっている医薬品はない。

アミファンプリジンは本邦では 2021 年（令和 3 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。これらの状況を踏まえ、LEMS 治療の第一選択として規定されているアミファンプリジンを有効性及び安全性が確認された医薬品として LEMS 治療の場に速やかに提供できるようにする必要がある。

2.5.6.2　ベネフィット

(1)　薬理学的メカニズムから LEMS 患者への臨床的有効性が期待できる

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[11]。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[1),6),12)]。

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する。したがって、アミファンプリジンリン酸塩はその薬理学的メカニズムからも、LEMS 患者の神経筋伝達系に直接的に働きかけ、神経筋伝達が増強されることにより、筋機能が改善することが期待できる。

(2)　LEMS 患者を対象とした臨床試験で有効性が確認された

アミファンプリジンリン酸塩の有効性は、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 試験と LMS-003 試験で検証した。加えて、日本人での有効性及び長期投与時の安全性を LEMS 患者対象の第 3 相長期投与試験（LMS-005 試験）で確認した。

LMS-002 試験及び 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 スコア変化量及び SGI スコア変化量である。QMG スコアは、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 13 項目からなり、医師により評価される。SGI スコアは治験薬の効果の全般的印象を被験者本人が 7 段階からなる評価尺度で評価する。

LMS-002 試験では二重盲検期ベースラインから二重盲検投与期の最終日（パート 3 の最終日）までの QMG スコアの変化量をアミファンプリジンリン酸塩群とプラセボ群とで比較した。その結果、プラセボ群では投与中止による悪化が認められたが、アミファンプリジンリン酸塩群では QMG スコアの変化はみられず、アミファンプリジンリン酸塩群のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に小さかった（p=0.0452、表 2.5.4.3-1）。LMS-003 試験では、ベースラインから治験薬投与期最終日までの QMG スコアの変化量をプラセボ群と比較した。その結果、プラセボ群では投与中止による悪化が認められた一方、でアミファンプリジンリン酸塩群では QMG スコアの変化はみられず、アミファンプリジンリン酸塩群のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に小さかった（p=0.0004、表 2.5.4.3-2）。

LMS-002 試験での SGI スコアのアミファンプリジンリン酸塩群のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に小さく（p=0.0028、表 2.5.4.3-1）、QMG スコアと同様に本剤の有効性が示された。また、LMS-003 試験でのアミファンプリジンリン

酸塩群の変化量は QMG スコアと同様にプラセボ群と比較して統計学的に有意に小さかった（p=0.0003、表 2.5.4.3-2）。

以上より LMS-002 試験及び LMS-003 試験での主要評価項目である QMG スコア及び SGI スコアのベースラインからのアミファンプリジンリン酸塩群の変化量は、いずれの試験でもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められ、本剤の有効性が検証された。

日本人 LEMS 患者を対象とした LMS-005 試験では、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からの平均変化量は−5.2±2.8 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、LEMS の症状が改善した（表 2.5.4.3-3）。被験者ごとの変化量は−1〜−10 と被験者により異なるものの、2 ポイント以上低下した被験者は 10 名中 9 名、3 ポイント以上低下した被験者は 8 名とその多くで臨床的に意味のある改善が認められた（表 2.5.4.3-4）。また、治験終了時（最終解析時：Visit 13）までの被験者ごとの QMG スコアは、引き続きベースラインより低値で維持された。

以上より、日本人 LEMS 患者を対象とした臨床試験 LMS-005 試験で最大 1 日投与量 100 mg/日まで投与した結果、試験デザインは異なるものの海外患者対象臨床試験と同様の臨床的有効性が示され、長期投与でもその効果は持続した。

(3) アミファンプリジンは国内外の LEMS 治療ガイドラインで治療の第一選択として推奨されている

LEMS 治療の基本的な考え方は 1998 年の Newsom-Davis の LEMS 治療アルゴリズム、そしてこれを発展させた 2011 年 Titulaer ら、2014 年 Evoli ら、2018 年 Kitanosono らにより提唱された治療アルゴリズムが基本となっており、その中でアミファンプリジンは LEMS 治療の第一選択として推奨されている。欧州神経学会でもアミファンプリジンは LEMS の対症療法の第一選択として推奨され、2011 年の Cochrane レビューでは、アミファンプリジンと免疫グロブリン静注療法がエビデンスのある LEMS 治療として取り上げられている [10]。

本邦で 2022 年に発行された LEMS 診療ガイドラインで推奨されている治療アルゴリズムは、Kitanosono らが提唱した治療のアルゴリズムがもとになっており、このガイドラインでの治療の第一選択は、悪性腫瘍の有無にかかわらず、アミファンプリジン（3,4-ジアミノピリジン）を使用することとしている（図 2.5.1-1）。このように特に国内で LEMS を適応として保険適用となっている医薬品はないなかで、LEMS 治療の第一選択としてアミファンプリジンを有効性及び安全性が確認された医療用医薬品として医療現場に提供することは意義があると考える。

本邦の LEMS 診療ガイドラインではアミファンプリジンの開始用量や最大 1 日用量について明確な規定はないが、本診療ガイドラインの基となった Kitanosono らが提唱した治療アルゴリズムでは、アミファンプリジンの使用方法として 10〜20 mg を 1 日 3〜4 回で投与開始し漸増し、最大 100 mg/日までの使用が推奨されている [13]。今回、日本人 LEMS 患者での臨床試験の結果を踏まえ、患者の症状や生活状況に応じ安全性に十分配慮した上で最大 1

日投与量として 100 mg、最大単回投与量として 30 mg を使用可能とすることでより広い医療ニーズをカバーできると考える。

(4) LEMS 治療薬として長期間にわたる使用実績がある

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、現在欧州連合（EU）の 22 カ国及び米国、英国、イスラエル、スイス及びカナダで 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 患者を対象に承認されており、海外では LEMS 治療薬として既に 10 年以上の使用実績があり、市販後のデータも集積されている。加えて、アミファンプリジン遊離塩基を有効成分とする薬剤（Ruzurgi®）が 6 歳以上 17 歳未満の LEMS 患者への適応で 2019 年に米国で、6 歳以上の LEMS 患者への適応で 2020 年にカナダで承認されている。

また、日本人 LEMS 患者にアミファンプリジン遊離塩基を用いた症例報告がある。一部の報告には投与量の記載もあり、アミファンプリジンの有効性、安全性及び至適投与量に関する情報が得られている（表 2.7.3.4-1）。

2.5.6.3 リスク

(1) 臨床試験からの安全性情報

LMS-002 試験で死亡に至った有害事象は非盲検長期投与期（パート 4）で発現した 1 名（有害事象名：小細胞肺癌）のみで、本事象は治験薬との関連性なしと判断された。その他重篤な有害事象は、非盲検導入期（パート 1）で 3 名に 3 件発現し、いずれも治験薬との関連性なしと判断された。二重盲検投与中止期（パート 2）及び二重盲検投与期（パート 3）では重篤な有害事象は発現せず、パート 4 では死亡を含む重篤な有害事象が 10 名に 23 件発現した。そのうち、治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇であった。重篤な有害事象の多くは治験薬の投与量を変更することなく、回復／消失した。

LMS-002 試験のパート 1 では、53 名中 38 名（71.7%）に 224 件の有害事象が発現し、発現割合が高かった事象は口の錯感覚が 21/53 名（39.6%）に、錯感覚が 18/53 名（34.0%）に発現し、次いで下痢、悪心、頭痛がそれぞれ 5/53 名（9.4%）に発現した。発現した事象の多くが軽度又は中等度であり、臨床的に問題となるものではなかった。発現割合の高かった錯感覚関連事象（口の錯感覚、錯感覚）の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重度以上の事象は発現しなかった（表 2.7.4.2-3）。また、口の錯感覚及び錯感覚はパート 2 及びパート 3 では発現せず、パート 4 では口の錯感覚 2/40 名（5.0%）、錯感覚 1/40 名（2.5%）とパート 1 での発現割合に比べてその割合は低かった。このことから口の錯感覚及び錯感覚は投与開始初期に発現する可能性が高いことが示された。パート 2 のアミファンプリジン

リン酸塩群での有害事象は、6/16 名（37.5%）に、パート 3 のアミファンプリジンリン酸塩群での有害事象は、3/16 名（18.8%）に認められが、いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度で重度の事象は発現しなかった。

LMS-002 試験の長期投与期（パート 4＋LMS-002EXT 試験）では、35/40 名（87.5%）に有害事象が発現した（表 2.5.5.5-1）。死亡は 1/40 名、死亡を含む重篤な有害事象は 10/40 名に発現した。発現割合が高かった有害事象は背部痛で次いで上気道感染、白内障、尿路感染、筋痙縮、鼻咽頭炎、下痢であった。有害事象の多くは軽度または中等度であり、一過性で、減量や投与中止となるものではなかった。

LMS-003 試験では死亡及びその他重篤な有害事象は発現しなかった。

海外臨床試験での臨床検査値評価、バイタルサイン、ECG では臨床的に意味のある変動は認められず、QT/QTc の延長は認められなかった。

日本人 LEMS 患者を対象とした LMS-005 試験では、有害事象は 12/12 名に 69 件発現した。重篤な有害事象が 2 名、中止に至った有害事象は 1 名に発現したが、いずれも治験薬との関連性はなしと判断された。事象別ではせつ、不眠症、異常感覚、白内障、下痢、発熱がそれぞれ 2/12 名（16.7%）に発現し、その他の有害事象はいずれも 1 名に発現した。海外で実施した臨床試験や市販後のデータでの安全性情報と大きな違いはなかった。また、100 mg/日までの投与量で長期間投与した結果からも、本剤の投与を中止又は減量が必要となるような安全性上の問題は見られず忍容性は良好であった。

米国拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）で 80 mg/日を超える用量を投与された 7 名及び PV データベースから市販後に処方者の判断により 80 mg/日超の用量が使用された 36 名の計 43 名での安全性情報をもとに、80 mg/日を超える用量での安全性を解析した。その結果、有害事象の発現割合は 80 mg/日以下の用量での発現割合と同程度か低く、80 mg/日以下での投与下で発現した事象と大きな違いはなかった。したがって、80 mg/日超での投与時における安全性情報を含めた安全性データから、80 mg/日を超える用量の使用を制限すべき臨床上の問題はみられず、患者の状況を十分に確認しながら 80 mg/日を超える用量で長期間投与することは可能と判断した。ただし、日本人 LEMS 患者での 80 mg/日を超える用量での使用経験は限られていることから、80 mg/日を超える用量を使用する場合は、患者の状態に十分留意しながら使用する必要があると考える。

(2) 特定すべきリスク

アミファンプリジンと構造的に関連する化合物（4-アミノピリジン他）の観察結果から痙攣発作を含む発作関連の事象のリスクが確認されていること、公表文献にてアミファンプリジン遊離塩基の高用量（100 mg/日）で痙攣発作の報告があることから、痙攣発作をリスクとして特定した。

これまでに海外で実施した患者対象臨床試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）及び健康被験者対象の臨床薬理試験、特殊な患者集団（腎障害被験者対象、肝障害被験者対象）での臨床薬理試験では、痙攣発作は発現しなかった。国内で実施した LMS-005 試験でも痙攣

発作を含む発作関連事象は発現しなかった。

米国での拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）及び PV データベースで、80 mg/日超の用量で投与されていた患者の安全性の解析結果から、痙攣発作を含む発作関連事象の発現の報告はなかったが、EU の LEMS レジストリ及び EAP-001 試験全体では、4 名の被験者に痙攣発作を含む発作関連事象が発現した。発現した事象は、痙攣発作、全身性強直性間代性発作、てんかんでいずれもアミファンプリジンリン酸塩投与との関連性はありと判断された。

また、公表文献等でアミファンプリジン遊離塩基投与による痙攣発作の発現は LEMS 患者 5 名に認められ、うち 4 名での発現時の投与量は 100 mg/日又は 100 mg/日以上、1 名（脳転移合併患者）で 60 mg/日であった（表 2.7.4.2-38）。LEMS 診療ガイドラインでも 100 mg/日程度の用量で痙攣の報告があるとの記載がある[14]ことから、本剤の使用は 100 mg/日を上限とした。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

日本人 LEMS 患者を対象とした試験では、QMG スコアのベースラインからの平均変化量は−5.1 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、LEMS の症状が改善した。低下の程度は−1～−10 ポイントと被験者により異なるものの、2 ポイント以上低下した被験者は 10 名中 9 名、3 ポイント以上低下した被験者は 8 名とその多くで臨床的有効性が認められている。このように日本人患者を用いた臨床試験の結果は、試験デザインは異なるものの海外患者対象臨床試験と同様に臨床的有効性が示されたことから、本剤を本邦での LEMS 診療ガイドラインで推奨されている第一選択薬として臨床現場に提供できる意義は大きいと考える。

LEMS 患者を対象とした海外臨床試験の結果から、アミファンプリジンリン酸塩を使用した際に発現した有害事象のほとんどは忍容可能であり、長期にわたる使用でも安全性プロファイルは良好であった。また、日本人 LEMS 患者を用いて最大 1 日投与量 100 mg/日を使用した結果からアミファンプリジンリン酸塩の安全性プロファイルを変更するような新たな所見は認められていない。

以上により LEMS 患者に対するアミファンプリジンリン酸塩の期待されるベネフィットはリスクを上回ると考えられた。

2.5.6.5 参考文献

1) Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED. Defect of neuromuscular condition associated with malignant neoplasms. Am J Physiol. 1956;187: 612-3【5.4.01】
2) 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.【5.4.05】
3) 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【5.4.06】
4) O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. Brain. 1988 Jun;111 (Pt 3):577-96.【5.4.60】
5) 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.【5.4.07】
6) 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.【5.4.04】
7) Weinberg DH. Clinical features and diagnosis of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. UpToDate.2010.【5.4.49】
8) 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.【5.4.08】
9) 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.【5.4.09】
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.【5.4.10】
11) 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 Mar 20;147(1):35-42.【5.4.02】
12) Augustine GJ. Regulation of transmitter release at the squid giant synapse by presynaptic delayed rectifier potassium current. J Physiol. 1990 Dec;431:343-64.【5.4.03】
13) 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. 【5.4.17】
14) 日本神経学会監. Clinical Question 11-2 LEMS に 3,4 ジアミノピリジン（3,4-DAP）をどのように用いるか. 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.【5.4.18】

2.5.7　参考文献

2.5　臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1　製品開発の根拠：「参考文献」の項
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価：該当なし
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価：「参考文献」の項
2.5.4　有効性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.5　安全性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項