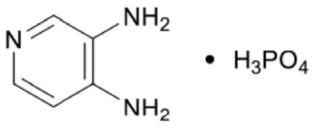
アミファンプリジンリン酸塩
製造販売承認申請
CTD　第 2 部
2.7　臨床概要
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

ダイドーファーマ株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要.....5
2.7.1.1　背景及び概観.....5
2.7.1.2　個々の試験結果の要約.....9
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....16
2.7.1.4　付録.....17
2.7.1.5　参考文献.....19

【本項における用語の説明】

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

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
3,4-DAP	3,4-Diaminopyridine	3,4-ジアミノピリジン
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度―時間曲線下面積
AUC_{0-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-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
CI	Confidence interval	信頼区間
CMAP	Compound muscle action potential	複合筋活動電位
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	タンデム質量検出器付き液体クロマトグラフィー
LEMS	Lambert-Eaton myasthenic syndrome	ランバート･イートン筋無力症候群
NAT	N-acetyl transferase	N-アセチル化転移酵素
NAT2	N-acetyl transferase gene 2	N-アセチル化転移酵素 2
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
SD	Standard deviation	標準偏差
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

アミファンプリジンは、電位依存性カリウムチャネル阻害剤で、シナプス前細胞膜の脱分極の持続時間を延長させる。活動電位持続時間が延長すると、神経終末へのカルシウムの流入が促進される。その結果、細胞内カルシウム濃度が上昇することによってアセチルコリン含有シナプス小胞のエキソサイトーシスが促進され、同様に神経筋伝達が促進される。このことから、筋力と安静時複合筋活動電位（CMAP）振幅を向上させることができる。

本資料では、アミファンプリジンリン酸塩の開発状況、バイオアベイラビリティ、使用した分析方法について要約した。

2.7.1.1.1　製剤の製造方法

本資料では、アミファンプリジン（3,4-DAP）をリン酸塩として製剤化したアミファンプリジンリン酸塩 10 mg 製剤について記載した。当該製剤は、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扁平円形の錠剤である。

アミファンプリジンは、遊離塩基体では安定性が低く[1)]、アレルギー反応などが認められるため取扱いには厳重な注意が必要である。そこで、アミファンプリジンの製剤特性を改善した新しい製剤が提案され、アミファンプリジン塩が合成された。検討したアミファンプリジン塩のうち、リン酸塩が最も適切な特性（収率及び純度）を有していたため、アミファンプリジン遊離塩基 10 mg 相当を含有するアミファンプリジンリン酸塩製剤を作製した。

アミファンプリジンリン酸塩製剤（錠剤）が遊離塩基製剤（カプセル）の代替品として適切であることを示すため、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）］を実施した。

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）との相対的バイオアベイラビリティ試験である DAPSEL 試験において、アミファンプリジンの臨床薬物動態（PK）を検討した。

生物学的同等性試験［DAPSEL 試験（5.3.1.1.01）］の結果、血漿中濃度―時間曲線下面積（AUC）による評価により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）の生物学的同等性が確認された。2009 年 12 月、アミファンプリジンリン酸塩 10 mg 製剤は Firdapse®の販売名で、欧州委員会から LEMS の治療薬として販売承認を取得した。その後 2018 年 11 月に、米国食品医薬品局（FDA）から医薬品の製造販売が承認された。

臨床試験に用いた製剤を表 2.7.1.1-1 に示す。本剤の最初の製剤開発は、[redacted]（[redacted]）で実施された。その後、製造工程は [redacted]（[redacted]）及び [redacted]（[redacted]）に移管された。[redacted] は [redacted] と同じ製造工程を用い、[redacted] でも重大な変更はなかった（2.3.P.2.3）。

表 2.7.1.1-1　　臨床試験で用いた製剤

試験番号	剤型	有効成分の含量	添加剤	製造工程
DAPSEL	錠	アミファンプリジンリン酸塩：18.98 mg	結晶セルロース：[redacted] mg 軽質無水ケイ酸：[redacted] mg ステアリン酸カルシウム：[redacted] mg	[redacted]
LMS-001	錠			[redacted]
FIR-001	錠			[redacted]
REN-002	錠			[redacted]
HEP-001	錠			[redacted]
QTC-002	錠			[redacted]
LMS-002	錠			[redacted]
LMS-003	錠			[redacted]
LMS-005	錠			[redacted]

2.7.1.1.2　分析方法

2.7.1.1.2.1　電気化学（電量的）検出器を用いた高速液体クロマトグラフィーによる濃度測定（DAPSEL 試験）

血漿試料の分析（アミファンプリジンの定量）は、固液抽出後にバリデートされた電気化学（電量的）検出器を用いた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で実施した。分離は、オクタンスルホン酸を対イオンとしたイオンペアリングによる HPLC で行った。電気化学検出では、測定電極としてガラス状炭素電極、参照電極として銀電極を用い、必要な酸化電位は約 1.0V であった。分析方法の詳細は assay validation 33203 試験（5.3.1.4.01）に記載した。

分析バリデーションは、以下のプレバリデーションの後に実施した。

1) 使用機器の適合性確認
2) 化合物の物理化学的安定性の検証、マトリックスの保存条件下での検証、及びアッセイ法の各分析段階での検証

統計解析では、特異性、直線性、正確性、精度（室内再現性）、定量下限をバリデーション基準とした。その結果、アミファンプリジンは 5.0～150.0 ng/mL の濃度範囲で特異性、正確性、直線性が確認され、定量下限は 5.0 ng/mL であった。この定量下限は、変動係数が約 20%であり、回収率 100±20%の限界値に含まれる 95%信頼区間内で、正確に測定可能な最低濃度として決定された。PK パラメータの算出には、特に断りのない限り算術平均値を用いた。

すべての統計的評価について、総合的なバリデーションの結論を表 2.7.1.1-2 に要約した。

表 2.7.1.1-2　　分析方法

基準	結論
特異性	収集した実験データから、3,4-ジアミノピリジンの分析方法の特異性を実証することができた。
直線性	生データを統計処理することにより、3,4-ジアミノピリジンの分析方法の直線性を統計的に実証することができた。
正確性	生データを統計処理することにより、5.0～150.0 ng/mL の濃度範囲において、分析方法の正確性を統計的に実証することができた。
精度	生データを統計処理することにより、5.0～150.0 ng/mL の濃度範囲における分析方法の精度を統計的に実証することができた。
定量下限	分析法の定量下限は検量線範囲の下限（5.0 ng/mL）と重ね合わせることができるため、分析法の感度は検討範囲に準じている。

3,4-ジアミノピリジン = アミファンプリジン

2.7.1.1.2.2　液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法による血漿中濃度測定（FIR-001 試験）

血漿試料の分析（アミファンプリジン、3-N-アセチル体の定量）は、タンパク質沈殿法により試料調製し、タンデム質量検出器付き HPLC（LC-MS/MS）を用いて実施された。測定法バリデーションは [redacted]（Study No. BAS-VR-[redacted]-003；5.3.1.4.04）で実施された。安定同位元素を標準物質として、ヒト血漿試料中アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体がそれぞれ 0.500～500 ng/mL 及び 1.00～1000 ng/mL の濃度範囲で特異性、正確性、精度、直線性、凍結融解による安定性を確認した。定量下限はそれぞれ 0.5 及び 1 ng/mL を設定した。アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体は、それぞれの濃度範囲で精度は許容範囲内であることが確認された。また、回収率は判定基準内であった。

PK パラメータの算出には、特に断りのない限り算術平均値を用いた。

2.7.1.1.2.3　液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法による血漿中濃度測定（LMS-002 試験）

血漿試料の分析（アミファンプリジン、3-N-アセチル体の定量）は、タンパク質沈殿法により試料調製し、LC-MS/MS を用いて実施された。測定法バリデーションは [redacted]（Study No. 8283112；5.3.1.4.03）で実施された。安定同位元素を標準物質として、ヒト血漿試料中アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体がそれぞれ 0.5～500 ng/mL 及び 1～1000 ng/mL の濃度範囲で特異性、正確性、精度、直線性を確認した。定量下限はそれぞれ 0.5 及び 1 ng/mL を設定した。本試験では、アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の測定について、上記濃度範囲内で再現性が確認され精度は許容範囲内であることが確認された。

PK パラメータの算出には、特に断りのない限り算術平均値を用いた。

2.7.1.1.2.4　液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法による血漿中濃度測定（QTC-002 試験）

血漿試料の分析（アミファンプリジン、3-N-アセチル体の定量）は、タンパク質沈殿法により試料調製し、LC-MS/MS を用いて実施された。測定法バリデーションは [redacted]（Study No. 8258210；5.3.4.1.01）で実施された。安定同位元素を標準物質として、ヒト血漿試料中アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体がそれぞれ 0.5～500 ng/mL 及び 1～1000 ng/mL の濃度範囲で特異性、正確性、精度、直線性を確認した。定量下限はそれぞれ 0.5 及び 1 ng/mL を設定した。本試験ではアミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の測定について、上記濃度範囲内で再現性が確認され精度は許容範囲内であることが確認された。

PK パラメータの算出には、特に断りのない限り算術平均値を用いた。

2.7.1.1.2.5　液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法による血漿中濃度測定（HEP-001 試験）

血漿試料の分析（アミファンプリジン、3-N-アセチル体の定量）は、タンパク質沈殿法により試料調製し、LC-MS/MS を用いて実施された。測定法バリデーションは [redacted]（Report No. CAP-W1-555(R1)；5.3.3.3.02）で実施された。安定同位元素を標準物質として、ヒト血漿試料中アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体がそれぞれ 0.400～200.000 ng/mL 及び 1.00～300.00 ng/mL の濃度範囲で特異性、正確性、精度、直線性、回収率を確認した。定量下限はそれぞれ 0.400 及び 1.00 ng/mL を設定した。アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の測定について、上記濃度範囲内でアミファンプリジン測定の精度と真度、回収率、3-N-アセチル体測定の精度と真度、回収率は基準値範囲内であった。

PK パラメータの算出には、特に断りのない限り算術平均値を用いた。

2.7.1.1.2.6　液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法による血漿中及び尿中濃度測定（LMS-001）

血漿試料の分析（アミファンプリジン、3-N-アセチル体の定量）は、タンパク質沈殿法により試料調製し、LC-MS/MS を用いて実施された。測定法バリデーションは [redacted]（Report No. [redacted]105045；5.3.1.1.02）で実施された。安定同位元素を標準物質として、ヒト血漿試料中アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体がそれぞれ 0.500～500 ng/mL 及び 2.00～2000 ng/mL の濃度範囲で特異性、正確性、精度、直線性を確認した。定量下限はそれぞれ 0.500 ng/mL 及び 2.00 ng/mL を設定した。アミファンプリジン測定の精度と真度は基準値範囲内であった。

尿試料の分析（アミファンプリジン、3-N-アセチル体の定量）は、試料調製後に LC-MS/MS を用いて実施された。測定法バリデーションは [redacted]（Report No. [redacted]105045；5.3.1.1.02）で実施された。安定同位元素を標準物質として、ヒト尿試料中アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体ともに 150～15000 ng/mL の濃度範囲で特異性、正確性、精度、直線

性を確認した。定量下限はともに 150 ng/mL を設定した。アミファンプリジン測定の精度と真度、3-N-アセチル体の精度と真度は基準値範囲内であった。

PK パラメータの算出には、特に断りのない限り算術平均値を用いた。

2.7.1.1.2.7　液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法による血漿中及び尿中濃度測定（REN-002 試験）

血漿試料の分析（アミファンプリジン、3-N-アセチル体の定量）は、タンパク質沈殿法により試料調製し、LC-MS/MS を用いて実施された。測定は [redacted]（Study No. 8298194；5.3.3.3.01）においてバリデートされた測定法で実施された。安定同位元素を標準物質として、ヒト血漿試料中アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体がそれぞれ 0.5～500 ng/mL 及び 1～1000 ng/mL の濃度範囲で特異性、正確性、精度、直線性を確認した。定量下限はそれぞれ 0.5 及び 1 ng/mL を設定した。アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の測定において、上記濃度範囲内で理論濃度の±15%以内（定量下限では±20%以内）であることが確認された。

尿試料の分析（アミファンプリジン、3-N-アセチル体の定量）は、[redacted]（Study No. 8279305；5.3.1.4.02）でバリデートされた測定法を用いた。安定同位元素を標準物質として、ヒト尿試料中アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体ともに 4～2000 ng/mL の濃度範囲で特異性、正確性、精度、直線性を確認した。定量下限はともに 4 ng/mL を設定した。アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体ともにこの濃度範囲で、精度、回収率が許容範囲内であることが確認された。

PK パラメータの算出には、特に断りのない限り算術平均値を用いた。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

ラット及びイヌを用いた非臨床試験では、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）のバイオアベイラビリティは同等で、生物学的同等性が確認された（2.6.4.3）。LEMS 患者を対象としたアミファンプリジンの臨床効果を評価した臨床試験 1 試験では、アミファンプリジン遊離塩基の経口投与及び静脈内投与の効果を間接的に比較した[2)]。ヒトを対象とした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）の相対的バイオアベイラビリティは、以下に示すバイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験［DAPSEL 試験（5.3.1.1.01）］で評価した。アミファンプリジンリン酸塩の相対的バイオアベイラビリティに対する食事の影響は健康被験者を対象とした LMS-001 試験（5.3.1.1.02）で評価した。

2.7.1.2.1　アミファンプリジンリン酸塩とアミファンプリジン遊離塩基の相対的バイオアベイラビリティ［DAPSEL 試験（5.3.1.1.01）］

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）の生物学的同等性を検討した無作為クロスオーバー試験である DAPSEL 試験において、アミファンプリジン

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評価した。本治験は 2 段階試験であり、フランス・パリのサン・アントワーヌ大学病院において実施された。パート 1 では、男性健康成人被験者 5 名を対象に、アミファンプリジンリン酸塩 10 mg（遊離塩基換算）を絶食下で非盲検にて単回経口投与したときの臨床的忍容性を評価した。パート 2 では、男性健康成人被験者 27 名を対象に、アミファンプリジン遊離塩基製剤（10 mg カプセルを 2 カプセル）又はリン酸塩製剤（アミファンプリジン遊離塩基換算で 10 mg 含有する錠剤を 2 錠）を絶食下で単回経口投与した二重盲検、無作為化、2 期クロスオーバー生物学的同等性試験を実施した。治験期間を通して、臨床的忍容性を評価した。治験開始後、27 名中 1 名が重篤な有害事象により早期に治験を中止したため（2.7.4.2.1.4.5）、26 名が治験を完了し、PK を解析した。

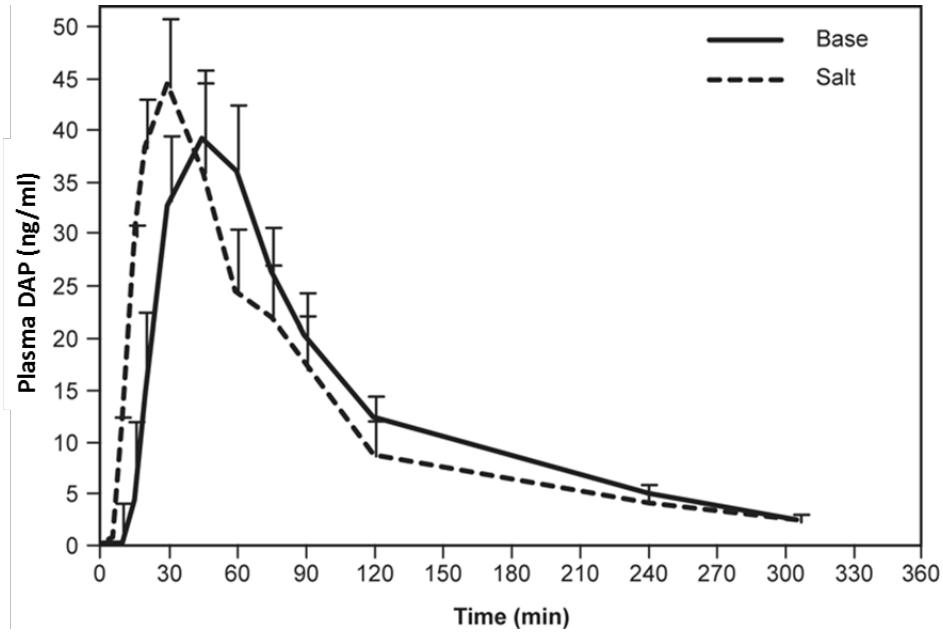
その結果、アミファンプリジンリン酸塩製剤又は遊離塩基製剤を投与したときの PK プロファイルに個体差が認められ、AUC 及び最高血漿中濃度（C_{max}）の変動係数は 30%を超えた。アミファンプリジンリン酸塩製剤又は遊離塩基製剤を投与したときの PK パラメータの算術平均値を表 2.7.1.2-1 に、平均血漿中アミファンプリジン濃度の推移を図 2.7.1.2-1 に示した。

表 2.7.1.2-1　　アミファンプリジンの PK パラメータの算術平均値

Mean PK Parameter	Administration A Amifampridine Salt (tablet) n = 26	Administration B Amifampridine Base (capsule) n = 26
AUC (ng·h/mL)		
Arithmetic mean ±SD	121.2 ±62.1	127.3 ±77.1
95% CI	96.2-146.3	96.1-158.4
Median	108.6	115.9
Geometric Mean	106.4	109.3
CV	51.2%	60.6%
%AUC (%)		
Arithmetic Mean ±SD	4.9 ±6.2	3.5 ±1.9
95% CI	2.4-7.4	2.8-4.3
Median	3.4	3.3
Geometric Mean	3.5	3.1
$AUC_{0\text{-}tn}$ (ng•h/mL)		
Arithmetic Mean ±SD	115.8 ±61.2	122.7 ±74.6
95% CI	91.1-140.5	92.6-152.8
Median	104.6	112
Geometric Mean	101	105.4
C_{max} (ng/mL)		
Arithmetic Mean ±SD	64.8 ±39.7	57 ±38.6
95% CI	48.8-80.9	41.4-72.6
Median	61.7	48.6
Geometric Mean	51.8	44.7
CV	61.2%	67.7%
λz (h^{-1})		
Arithmetic Mean ±SD	0.8 ±0.8	0.9 ±1.0
95% CI	0.5-1.2	0.5-1.3
Median	0.5	0.6
Geometric Mean	0.6	0.6
T_{max} (h)		
Arithmetic Mean ±SD	0.6 ±0.3	0.9 ±0.4
95% CI	0.4-0.7	0.7-1.0
Median	0.5	0.8
Geometric Mean	0.5	0.8
$t_{1/2}$ (h)		
Arithmetic Mean ±SD	1.8 ±1.9	1.6 ±1.2
95% CI	1.0-2.6	1.1-2.1
Median	1.4	1.3
Geometric Mean	1.2	1.2

AUC = area under the plasma concentration-time curve; $AUC_{0\text{-}tn}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 h to the last data point at time n (tn) after drug administration above the limit of quantitation;
%AUC = the percentage of the extrapolated area (AUC_{res}) to time infinity in relation to the total AUC; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration; $t_{1/2}$ = half-life; λz = elimination rate constant for the terminal portion of the plasma concentration time profile.
Source: Study DAPSEL（5.3.1.1.01）

図 2.7.1.2-1　　平均血漿中アミファンプリジン濃度の推移 [a]



DAP = diaminopyridine (amifampridine).
Source: Study DAPSEL（5.3.1.1.01）, Figure 1
a: Arithmetic means with standard error of the means

本治験では、アミファンプリジンリン酸塩錠と遊離塩基カプセルにおける 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であった。アミファンプリジン遊離塩基カプセルではリン酸塩錠より血漿中アミファンプリジン濃度のばらつきが大きかった。また、アミファンプリジンリン酸塩錠では遊離塩基カプセルより吸収速度が若干速く、C_{max} の平均値も高値であった。C_{max} の比の 90%CI の下限は 80%を下回ったが、変動が大きい薬物の許容域である 75%～133%に近かった。消失半減期はアミファンプリジンリン酸塩錠では 1.8±1.9 時間（Mean±SD）、遊離塩基カプセルでは 1.6±1.2 時間（Mean±SD）であった。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。

アミファンプリジンの AUC 及び C_{max} の遊離塩基／リン酸塩比の 90%CI を表 2.7.1.2-2 に示した。

表 2.7.1.2-2　　アミファンプリジンの AUC 及び C_{max} の遊離塩基／リン酸塩比の 90%CI

Parameter	Non-transformed Data		Log-transformed Data	
	Point Estimate	Shortest CI 90%	Point Estimate	Shortest CI 90%
Ratio $\left(\frac{AUC_{0-\infty}\ Base}{AUC_{0-\infty}\ Salt}\right)$ x 100	107.1	96.0-118.1	102.7	93.1-113.3
Ratio $\left(\frac{C_{max}\ Base}{C_{max}\ Salt}\right)$ x 100	94.1	81.0-107.2	86.3	73.9-100.8

$AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration.
Source: Study DAPSEL（5.3.1.1.01）, Table 4

アミファンプリジンリン酸塩を有効成分として含む新しい製剤は、薬物の PK プロファイルのみならず、全体的なバイオアベイラビリティに影響を及ぼす可能性がある。アミファンプリジンの遊離塩基溶液の pH は約 11 であるため [2)]、遊離塩基のカプセル剤又は錠剤を摂取したとき、常に胃内でイオン化した形態で存在するものと考えられる。

AUC に基づくと、両製剤の生物学的同等性が確認された。C_{max} での差は、リン酸塩錠の方が遊離塩基カプセルよりもわずかに速く吸収されることと関連している可能性がある。遊離塩基カプセル摂取後、リン酸塩錠摂取後と比較して C_{max} の個体差が大きく、C_{max} の平均値はリン酸塩錠の方が遊離塩基カプセルより大きかった。C_{max} の比の 90%CI の下限は変動が大きい薬物の許容域である 75%～133%に近く、C_{max} の平均値の絶対差（7.8 ng/mL）は、アミファンプリジンリン酸塩錠の C_{max} の標準偏差（39.7 ng/mL）の 1/5 であることを考慮すべきである。いずれの集団においても、アミファンプリジンリン酸塩錠又は遊離塩基カプセルを投与したときのアミファンプリジン濃度分布は重複していたことから、かなりの割合の被験者が同じ C_{max} の範囲内に入ると考えられる。臨床においてアミファンプリジンリン酸塩錠を投与したとき、遊離塩基カプセルを投与したときと比較して C_{max} が若干上昇するものの、血中濃度は同様であった。アミファンプリジンリン酸塩錠の吸収速度はやや速いが、吸収パターンの変動が少ないため、被験者のリスクが増大するとは考えられない。

結論

以上、本治験の結果から、アミファンプリジンリン酸塩製剤（錠剤）は遊離塩基製剤（カプセル）に代わる適切な剤形であることが示された。また、錠剤の相対的バイオアベイラビリティ及び PK はカプセルと同等かつ十分に類似しており、アミファンプリジンリン酸塩錠を用いた臨床試験を進めることの妥当性が確認された。

2.7.1.2.2　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相対的バイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価するための第 1 相、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験［LMS-001 試験（5.3.1.1.02）］

アミファンプリジンリン酸塩の相対的バイオアベイラビリティに対する食事の影響は健康被験者を対象とした LMS-001 試験で評価した。当該試験は無作為化、非盲検、単回投与、2 群 2 期クロスオーバー試験であり、47 名の健康被験者が組み入れられた。各被験者に対し、アミファンプリジンリン酸塩 20 mg（遊離塩基換算）を 6 日間隔で絶食下及び高脂肪の朝食後の 2 回投与した。試験期間を通じて臨床的忍容性（有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、12 誘導心電図及び身体所見）を評価し、絶食下投与時及び食後投与時の PK データをそれぞれ 45 名及び 46 名から得た。

血漿中アミファンプリジン濃度に顕著な個体差が認められ、C_{max} 及び AUC の変動係数は約 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。アミファンプリジンリン酸塩を食後投与したとき、絶食下投与と比べアミファンプリジンの曝露量は統計学的に有意に減少し、C_{max} は約 40%、AUC は約 20%減少した（表 2.7.1.2-3、表 2.7.1.2-4）。

表 2.7.1.2-3　アミファンプリジン[a]を絶食下及び食後投与したときのアミファンプリジンの主な PK パラメータ

Parameter	Treatment					
	Fed (N = 46)	SD	%CV	Fasted (N = 45)	SD	%CV
AUC_{0-t} (ng·h/mL)						
Arithmetic mean	103	74.8	72.6	113	75.0	66.2
Geometric mean	68.6			84.6		
Median	114			113		
Min.-max.	8.30-282			20.6-267		
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)						
Arithmetic mean	109	76.4	70.1	117	76.6	65.5
Geometric mean	75.1			88.2		
Median	119			116		
Min.-max.	9.66-292			22.1-271		
C_{max} (ng/mL)						
Arithmetic mean	40.6	31.3	77.1	59.1	34.4	58.2
Geometric mean	27.1			48.5		
Median	35.5			57.5		
Min.-max.	2.81-132			16.0-137		
T_{max} (h)						
Arithmetic mean	1.31	0.880	67.1	0.637	0.247	38.7
Geometric mean	1.10			0.597		
Median	1.00			0.500		
Min.-max.	0.50-4.00			0.25-1.50		
$t_{1/2}$ (h)						
Arithmetic mean	2.28	0.704	30.9	2.50	0.730	29.2
Geometric mean	2.16			2.39		
Median	2.44			2.51		
Min.-max.	0.822-3.78			1.23-4.31		

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; max. = maximum; min. = minimum; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration.
a: Represents amifampridine PK after administration of amifampridine phosphate tablets.
Source: Study LMS-001（5.3.1.1.02）, Table 11.4.1.1.

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とき AUC の幾何平均値の比（食後／絶食下）は、時間 0 から測定可能な最終時点までの AUC（AUC_{0-t}）で 80.0%、時間 0 から無限大までの AUC（AUC_{0-inf}）で 82.3%であり、アミファンプリジンリン酸塩を食後投与したときの曝露量は絶食下で投与したときと比較して約 18～20%減少したことが示された。C_{max} の幾何平均値の比（食後／絶食下）は 56.3%であり、食後投与により C_{max} が 44%減少したことが示された。幾何平均値の比の 90%CI は、C_{max} で 47.0～67.5%、AUC_{0-t} で 73.1～87.6%、AUC_{0-inf} で 76.0%～89.2%であり、いずれも生物学的同等性試験の許容域である 80%～125%の範囲外であった。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} は 0.637 時間であった。

表 2.7.1.2-4　健康被験者にアミファンプリジン[a] 20 mg を絶食下及び食後経口投与したときのアミファンプリジンの PK パラメータの比較

Fed vs. Fasted Parameter	Geometric Mean Ratio (%)[b] Fed/Fasted		
	Point Estimate	90% Confidence Interval	
		Lower Limit	Upper Limit
C_{max}	56.3	47.0	67.5
AUC_{0-t}	80.0	73.1	87.6
AUC_{0-inf}	82.3	76.0	89.2

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum plasma concentration.
a: Represents amifampridine pharmacokinetics after administration of amifampridine phosphate tablets.
b: Based on analysis of natural-log transformed data.
Source: LMS-001 試験（5.3.1.1.02）, Table 11.4.1.2

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

アミファンプリジンリン酸塩製剤（錠剤）とアミファンプリジン遊離塩基製剤（カプセル）との相対的バイオアベイラビリティを検証する試験を実施した。

さらに、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投与したときの PK 及びバイオアベイラビリティを評価する試験を 3 試験実施した（LMS-001 試験、FIR-001 試験及び REN-002 試験）。LMS-001 試験は、47 名の健康被験者を対象に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検討する非盲検、無作為化、単回投与、2 群 2 期のクロスオーバー試験であった。その結果、アミファンプリジンリン酸塩を食後投与したとき、絶食下投与と比べてその曝露量は C_{max} では約 40%減少し、AUC では約 20%減少した。アミファンプリジンリン酸塩 20 mg を単回投与したときの C_{max} 及び AUC を表 2.7.1.3-1 に示した。

表 2.7.1.3-1　　アミファンプリジンリン酸塩錠を単回投与したときのアミファンプリジン曝露量の平均値

Study	Dose	C_{max} (ng/mL) ±SD	AUC_{0-t} (ng•h/mL) ±SD
DAPSEL（5.3.1.1.01）	20 mg	64.8 ±39.7	115.8 ±61.2
LMS-001（5.3.1.1.02）	20 mg	Fed: 40.6 ±31.3 Fasted: 59.1 ±34.4	Fed: 103 ±74.8 Fasted: 113 ±75.0
FIR-001[a]（5.3.3.1.01）	20 mg	Fast: 16.2 ±5.46 Slow: 56.7 ±16.1	Fast:24.7 ±2.47 Slow: 142 ±32.1

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time t; C_{max} = maximum plasma concentration; SD = standard deviation.
a: Study FIR-001 evaluated amifampridine PK in fast and slow acetylator phenotypes.
Source: Study FIR-001（5.3.3.1.01）, Table 11.1 より抜粋

2.7.1.4　付録

DAPSEL 試験及び LMS-001 試験の概要を表 2.7.1.4-1 に示した。

表 2.7.1.4-1　　相対的バイオアベイラビリティ試験結果の要約

試験番号 （資料番号）	目的	試験デザイン	組入れ被験者数／ 完了被験者数 （男性／女性）	治験薬投与	PK パラメータ			
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
DAPSEL 試験 （5.3.1.1.01）	忍容性及びアミファンプリジンリン酸塩錠とアミファンプリジン遊離塩基カプセルの相対的バイオアベイラビリティ	アミファンプリジンリン酸塩錠とアミファンプリジン遊離塩基カプセルの忍容性及びPKを比較する無作為化クロスオーバー試験	組み入れ：男性健康成人被験者 27 名 完了：男性健康成人被験者 26 名	20 mg： 10 mg 錠 ×2 20 mg： 10 mg カプセル ×2	錠剤： 64.8 ±39.7 カプセル： 57 ±38.6	0.5 0.8	121.2 ±62.1 127.3 ±77.1	1.8 ±1.9 1.6 ±1.2
LMS-001 試験 （5.3.1.1.02）	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及ぼす食事の影響の評価	非盲検、無作為化、2 群 2 期クロスオーバー試験	健康成人被験者 47 名を組み入れ、食後投与 46 名、絶食下投与 45 名が試験完了	アミファンプリジンリン酸塩錠20 mg を 6 日間隔で 2 回経口投与	食後： 40.6 ±31.3 絶食下： 59.1 ±34.4	1.00 0.500	109 ±76.4 117 ±76.6	2.28 ±0.704 2.5 ±0.730

AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum plasma concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life; PK = pharmacokinetic; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration.

2.7.1.5　参考文献

1) Raust JA, Goulay-Dufay S, Le Hoang MD, Pradeau D, Guyon F, Do B. Stability studies of ionised and non-ionised 3,4-diaminopyridine: hypothesis of degradation pathways and chemical structure of degradation products. J Pharm Biomed Anal. 2007;43(1):83-8.【5.4.20】
2) Lundh H, Nilsson O, Rosen I. Treatment of Lambert-Eaton syndrome: 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine. Neurology. 1984;34(10):1324-30.【5.4.21】

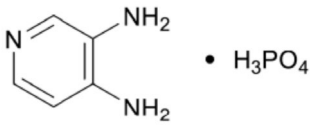
アミファンプリジンリン酸塩
製造販売承認申請
CTD　第 2 部
2.7　臨床概要
2.7.2 臨床薬理の概要

ダイドーファーマ株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理の概要.....6
2.7.2.1　背景及び概観.....6
2.7.2.2　個々の試験結果の要約.....6
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....33
2.7.2.4　特別な試験.....37
2.7.2.5　参考文献.....45

【本項における用語の説明】

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

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
3,4-DAP	3,4-Diaminopyridine	3,4-ジアミノピリジン
ALAG1	Absorption lag time	吸収ラグタイム
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}4h}$	Area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval (0-4 hours)	投与間隔（0～4 時間）の血漿中濃度－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
$AUC_{0\text{-}24h}$	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
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Amifampridine clearance	アミファンプリジンクリアランス
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
CLM	3-N-acetyl amifampridine clearance	3-N-アセチル体クリアランス
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
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CV	Coefficient of variation	変動係数
D1	Duration of zero-order input	
ECG	Electrocardiogram	心電図
F	Oral bioavailability of amifampridine	アミファンプリジンの経口バイオアベイラビリティ
FA	Fast acetylator	
F1	Relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FM	Oral bioavailability of 3-N-acetyl amifampridine	3-N-アセチル体の経口バイオアベイラビリティ
KA	First-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
KFMET	Formation rate of 3-N-acetyl amifampridine from amifampridine	アミファンプリジンから 3-N-アセチル体への代謝速度
LEMS	Lambert-Eaton myasthenic syndrome	ランバート･イートン筋無力

		症候群
MS	Multiple sclerosis	多発性硬化症
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NAT	N-acetyl transferase	N-アセチル化転移酵素
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
popPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q	Intercompartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
Q/F	Apparent (oral) intercompartmental clearance after oral dosing	経口投与後の見かけのコンパートメント間クリアランス
QID	four times per day	1 日 4 回
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
SA	Slow acetylator	
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V2	Central compartment volume of distribution for amifampridine	アミファンプリジンの中心コンパートメントの分布容積
V3	Central compartment volume of distribution for 3-N-acetyl amifampridine	3-N-アセチル体の中心コンパートメントの分布容積
V4	Peripheral compartment volume of distribution for amifampridine	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
Vc/F	Apparent central volume of distribution after oral dosing	経口投与後の見かけの中心コンパートメントの分布容積
Vp/F	Apparent peripheral volume of distribution after oral dosing	経口投与後の見かけの末梢コンパートメントの分布容積

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

本項では、アミファンプリジンの臨床薬理及び薬物動態（PK）を評価した試験を要約した。

アミファンプリジンは電位依存性カリウムチャネルを遮断し（2.6.2.2）、シナプス前膜の脱分極の持続時間を延長させ、再分極を遅らせるか抑制する。その結果、活動電位持続時間が延長すると、神経終末へのカルシウムの流入が促進される[1)]。細胞内カルシウム濃度が上昇することによってアセチルコリン含有シナプス小胞のエキソサイトーシスが促進する。筋電図モニタリングにおいて、アミファンプリジンの複合筋活動電位（CMAP）に対する大きな効果が報告されている。これらのデータは、この活動電位に対するアミファンプリジンのほぼ即時的な効果と、この効果とアミファンプリジンの想定される血漿中又は血清中濃度との比較的密接な相関があることを示している。

アミファンプリジンの臨床 PK は、アミファンプリジンリン酸塩とアミファンプリジン遊離塩基のバイオアベイラビリティを比較した DAPSEL 試験で十分に明らかになった（2.7.1.2.1）。DAPSEL 試験以前に得られたいくつかのデータでは、アミファンプリジン遊離塩基 20～100 mg を単回経口投与したとき、個体差が大きいものの曝露量は用量比例性を示し、最高血中濃度到達時間（T_{max}）は 20 分から 2 時間であると推定された。また、反復投与による蓄積は認められなかった。DAPSEL 試験におけるアミファンプリジンリン酸塩と遊離塩基の消失半減期（$t_{1/2}$）は、いずれも 2.6 時間未満であった。

ほとんどの PK 試験でアミファンプリジンの血中濃度は血清中濃度で評価されたが、一部の試験では血漿中濃度で評価された。しかし、アミファンプリジンの血漿中濃度と血清中濃度を比較した試験は実施していない。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

個々の臨床薬理試験の結果の要約を表 2.7.2.2-1 及び文献情報の要約を表 2.7.2.2-2 に示した。

表 2.7.2.2-1 に示した臨床薬理試験ではアミファンプリジンリン酸塩、その他文献で報告されている試験ではアミファンプリジン遊離塩基（文献中では 3,4-ジアミノピリジンまたは 3,4-DAP と記載されている場合もある）を用いて検討した。なお、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た。

表 2.7.2.2-1　　個々の臨床薬理試験の結果の要約

試験番号	目的	試験デザイン	組入れ被験者数／完了被験者数（男性／女性）	治験薬	PK パラメータ [a]				試験報告書の所在
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC[b] (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
健康被験者									
DAPSEL 試験	忍容性及びアミファンプリジンリン酸塩錠とアミファンプリジン遊離塩基カプセルの相対的バイオアベイラビリティの評価	アミファンプリジンリン酸塩錠とアミファンプリジン遊離塩基カプセルの忍容性及び PK を比較する無作為化、クロスオーバー試験	男性健康成人被験者 27 名を組み入れ、26 名が試験完了	20 mg： 10 mg 錠 ×2 20 mg： 10 mg カプセル ×2	錠剤： 64.8±39.7 カプセル： 57±38.6	0.5 0.8	121.2±62.1 127.3±77.1	1.8±1.9 1.6±1.2	5.3.1.1.01
LMS-001 試験	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及ぼす食事の影響の評価	非盲検、無作為化、2 群 2 期クロスオーバー試験	健康成人被験者 47 名を組み入れ、食後投与 46 名、絶食下投与 45 名が試験完了	アミファンプリジンリン酸塩錠 20 mg を 6 日間隔で 2 回経口投与	食後： 40.6±31.3 絶食下： 59.1±34.4	1.00 0.500	109±76.4 117±76.6	2.28±0.704 2.5±0.730	5.3.1.1.02
FIR-001 試験	男性又は女性健康被験者にアミファンプリジンリン酸塩を単回及び反復投与したときの安全性、忍容性及び PK の評価	2 パート非盲検、用量漸増単回及び反復（QID）経口投与試験	26 名（男性 18 名及び女性 8 名）	パート 1（SA 及び FA）： 5, 10, 20, 30 mg 単回投与	20 mg： FA： 16.2±4.56 SA： 56.7±16.1	 1.04±0.368 1.07±0.543	 26.2±2.62 146±31.4	 1.23±0.309 2.93±0.588	5.3.3.1.01
				パート 2（SA 及び FA）： 20 mg 反復（QID）投与	20 mg Day 4: FA： 13.6±6.6 SA： 72.5±43.9	 0.900±0.454 1.20±0.597	 31.9±10.1[c] 190±33.4[c]	 1.95±0.723 3.24±1.03	

試験番号	目的	試験デザイン	組入れ被験者数／完了被験者数（男性／女性）	治験薬	PK パラメータ [a]				試験報告書の所在
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC[b] (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
QTC-002 試験	SA を対象にアミファンプリジンの ECG パラメータに及ぼす影響及び MTD の検討	プラセボ及びモキシフロキサシン（陽性対照）と比較する無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験	パート 1： 8 名（男性 3 名及び女性 5 名）を組み入れ、6 名（男性 2 名及び女性 4 名）が試験完了	パート 1： アミファンプリジンリン酸塩 30, 60, 70, 80 mg を単回投与	パート 1： 30 mg (n = 5) 65.1±22.7 60 mg (n = 6) 134±58.0 70 mg (n = 5) 152±28.8 80 mg (n = 4) 184±34.0	 1.26±0.494 1.96±2.05 1.30±0.274 0.87	 195±53.0 433±22.1 543±136 607±101	 2.43±0.274 2.80±0.940 2.96±0.504 3.39±0.928	5.3.4.1.01
			パート 2： 52 名（男性 38 名及び女性 14 名）を組み入れ、51 名（男性 37 名及び女性 14 名）が試験完了	パート 2： プラセボ、モキシフロキサシン 400 mg、アミファンプリジンリン酸塩 30, 60 mg を単回投与	パート 2： 30 mg (n =52) 72.1±33.3 60 mg (n =50) 137±49.2	 1.28±0.888 1.25±0.82	 216±56.3 471±95.7	 2.58±0.416 3.02±0.641	
LEMS 患者									
LMS-002 試験	LEMS 患者におけるアミファンプリジン及び代謝物の 3-N-アセチル体の曝露量の評価	4 パートで構成される第 3 相多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化（1：1）、投与中止試験	LEMS 患者 38 名を組み入れ、すべてが試験完了	パート 2、 Day 1：10 又は 20 mg を初回投与し、パート 1 で確立した用量で継続投与 Day 2：10 又は 20 mg を初回投与を継続	Day 2 20 mg： SA (n = 18): 108±67.1 Intermediate (n = 7): 54.5±29.6	Day 2 20 mg： 1.50 (0.250, 4.00) 0.500 (0.250, 4.00)	Day 2 20 mg[c]： 197±69.4 92.7±71.1	ND	5.3.5.1.01

試験番号	目的	試験デザイン	組入れ被験者数／完了被験者数（男性／女性）	治験薬	PK パラメータ [a]				試験報告書の所在
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC[b] (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
					FA (n = 3): 26.6±19.3	0.500 (0.500, 1.50)	58.2±43.6		
特別な集団									
REN-002 試験	腎機能障害被験者にアミファンプリジンリン酸塩を単回投与したときの PK 及び安全性の評価	多施設、非盲検、単回投与試験	32 名（男性 17 名及び女性 15 名） 腎機能障害被験者 24 名及び健康被験者 8 名 SA 及び FA 各 16 名	アミファンプリジンリン酸塩錠 10 mg を単回経口投与	SA 及び RI: 31.3～52.3[d] SA 及び NL: 37.8 FA 及び RI: 7.8～10.2 FA 及び NL: 7.1	0.5～0.84 [d] 0.41 0.5～0.71 0.42	76.7～125.2 [d] 58.3 13.4～25.3 10.7	2.9～3.9 [d] 3.5 1.4～1.8 1.5	5.3.3.3.01

試験番号	目的	試験デザイン	組入れ被験者数／完了被験者数（男性／女性）	治験薬	PK パラメータ [a]				試験報告書の所在
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC[b] (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
HEP-001 試験	肝機能障害被験者にアミファンプリジンリン酸塩を単回投与したときの PK、安全性及び忍容性の評価	非盲検、単回投与試験	17 名（男性 14 名及び女性 3 名） 中等度肝機能障害被験者 8 名及び肝機能正常被験者 9 名 SA 9 名及び IM（FA に分類した）8 名	アミファンプリジンリン酸塩錠 10 mg を単回経口投与	肝機能正常被験者(n = 9) 27.3±12.6 肝機能障害被験者(n = 7) 34.5±17.5	 0.50 (0.25, 2.00) 0.50 (0.25, 2.00)	 49.2±25.7 59.7±27.6	 2.42±0.956 2.41±1.04	5.3.3.3.02

AUC = area under the plasma concentration-time curve; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum plasma concentration; ECG = electrocardiogram; LEMS = Lambert-Eaton myasthenic syndrome; MTD = maximum tolerated dose; ND = not done; NL = normal renal function; PK = pharmacokinetic; QID = four times per day; FA = fast acetylator; RI = renal impairment; SA = slow acetylator; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration.

a: Mean±standard deviation except for T_{max} for which the median is reported.

b: $AUC_{0\text{-}inf}$ for single doses; AUC over a dosing interval for multiple-dose studies.

c: AUC represented as $AUC_{0\text{-}inf}$

d: All values represent geometric mean results.

表 2.7.2.2-2　　個々の臨床薬理試験の結果の要約（文献情報）

試験番号	目的	試験デザイン	組入れ被験者数／完了被験者数（男性／女性）	治験薬	PK パラメータ [a]				試験報告書の所在
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC[b] (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
患者									
Bever et al., 1990 [18]	MS 患者を対象にアミファンプリジンの PK を評価し、用量及び CSF 濃度の決定	2 部構成の非盲検試験 第 1 部：1 日おき又は連日で 4 日間、用量漸増の単回投与 第 2 部：Day 5～21 に連日投与	VAMC より男性 MS 患者 10 名を組み入れ、試験を完了した 9 名を対象に PK を評価	第 1 部： 被験者 1～3 では、20 mg で開始し、1 日おきに 10 mg ずつ、100 mg まで増量 被験者 4～10 では、連日 20 mg ずつ、100 mg まで増量 第 2 部： 1 日最大 50～100 mg を 17 日間連日分割投与	5.6（20 mg q4h 投与）から 96.4（20 mg q3h 投与）	<0.33～1.0	ND	0.33～2.0	5.4.40
Bever et al., 1996 [2]	MS 患者を対象にアミファンプリジンを 100 mg/day まで分割投与したときの安全性、忍容性、有効性の評価	アミファンプリジン反復投与とニコチン酸を比較する無作為化、シュードプラセボ対照、クロスオーバー試験	MS 患者 36 名（男性 14 名及び女性 22 名）を組み入れ、28 名が試験完了	すべての患者に 1 日当たり 20 mg カプセル 1 個で投与開始し、5 個まで増量 5 日間投与後、患者を 30 日間継続投与期及び 30 日間休薬期に無作為割り付け	44±7.4	ND	ND	ND	5.4.23

試験番号	目的	試験デザイン	組入れ被験者数／完了被験者数（男性／女性）	治験薬	PK パラメータ [a]				試験報告書の所在
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC[b] (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
Aisen et al., 1996 [19]	ALS 患者を対象にアミファンプリジン単回投与の評価	アミファンプリジン遊離塩基カプセル又はプラセボを単回投与する、プラセボ対照、二重盲検、クロスオーバー試験	ALS により運動機能が低下した男性 5 名及び女性 4 名	アミファンプリジン遊離塩基カプセル 10 mg 又はプラセボ	平均値：20.11±5.11 範囲：13～27	1.25±0.56	ND	ND	5.4.41
Lorenz et al., 2006 [20]	本態性振戦患者を対象にアミファンプリジン単回投与の評価	アミファンプリジン遊離塩基カプセル又はプラセボを単回投与する、プラセボ対照、二重盲検、クロスオーバー試験	男性 15 名及び女性 4 名の本態性振戦患者	アミファンプリジン遊離塩基カプセル 20、40 mg 又はプラセボ	平均値：20 mg：33.6±27.7 40 mg：56.04±44.6	0.5～1	ND	ND	5.4.42
Russell et al., 1995 [21]	安定した脱髄性神経障害を有する患者を対象にアミファンプリジンの臨床的又は電気生理学的機能改善の判定	無作為化、対照、盲検、クロスオーバー試験	男女各 17 名の安定した脱髄性神経障害を有する患者	アミファンプリジン遊離塩基 5 mg カプセル又はプラセボを初日に QID 投与、Day 2 及び Day 3 に 10 mg QID 投与、Day 4 に 20 mg QID 投与	20 mg 投与後 1 時間の平均値：54.86±5.85	ND	ND	ND	5.4.43
Wirtz et al., 2009 [15]	アミファンプリジン、ピリドスチグミン、両剤併用、プラセボの筋力及び CMAP に対する効果を比較	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験	男性 5 名及び女性 4 名の LEMS 患者	アミファンプリジン、ピリドスチグミン、両剤併用、プラセボ：アミファンプリジン遊離塩基 10 mg を 60 分で点滴静脈内投与 ピリドスチグミン 10 mg を 0 分及び 40 分に静脈内投与	平均値：68[c]	ND	ND	58 min[c]（範囲：29～110 min）	5.4.37

試験番号	目的	試験デザイン	組入れ被験者数／完了被験者数（男性／女性）	治験薬	PK パラメータ [a]				試験報告書の所在
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC[b] (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
Ishida et al. 2015 [22]	日本人健康成人を対象にアミファンプリジン遊離塩基を食後及び空腹時に投与したときの PK を比較	アミファンプリジン遊離塩基を食後及び空腹時に単回投与する、クロスオーバー試験	日本人の男性健康被験者 5 名	アミファンプリジン遊離塩基を 1 週間間隔で 3 回単回経口投与 10 mg 食後投与 20 mg 食後投与 10 mg 空腹時投与	10 mg 食後投与： 8.09±4.47 20 mg 食後投与： 35.8±15.7 10 mg 空腹時投与： 13.8±6.75	10 mg 食後投与： 37±22 min 20 mg 食後投与： 39±20 min 10 mg 空腹時投与： 20±6 min	10 mg 食後投与： 639±213 ng·min/mL 20 mg 食後投与： 2097±936 ng·min/mL 10 mg 空腹時投与： 764±313 ng·min/mL	10 mg 食後投与： 54.4±28.7 min 20 mg 食後投与： 23.6±7.7 min 10 mg 空腹時投与： 43.6±31.2 min	5.4.44

ALS = amyotrophic lateral sclerosis; AUC = area under the plasma concentration-time curve; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum plasma concentration; CMAP = compound muscle action potential; CSF = cerebrospinal fluid; LEMS = Lambert-Eaton myasthenic syndrome; MS = multiple sclerosis; ND = not done; PK = pharmacokinetic; QID = four times per day; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration; VAMC = Veterans Administration Medical Center.

a: Mean±standard deviation except for T_{max} for which the median is reported.

b: $AUC_{0\text{-}inf}$ for single doses; AUC over a dosing interval for multiple-dose studies.

c: Mean PK values represent amifampridine administered alone.

2.7.2.2.1　臨床薬物動態

アミファンプリジンリン酸塩を経口投与した際の臨床 PK は、まず DAPSEL 試験において健康成人被験者 27 名を対象にアミファンプリジン遊離塩基製剤（カプセル）との相対的バイオアベイラビリティを検討した（2.7.2.2.1.1）。DAPSEL 試験実施前に多発性硬化症（MS）患者を対象に、アミファンプリジン遊離塩基の予備的な PK が検討されていた[2)]。ヒト血漿を用いた *in vitro* 非臨床試験の結果、アミファンプリジンはタンパク結合がほとんどないことが示されている（2.4.3）。イヌ及びラットを用いた試験で、アミファンプリジンは腎臓からすべて排泄されることが示された。LMS-001 試験及び FIR-001 試験などの臨床試験の結果から、アミファンプリジンが腎排泄されることが示された。

DAPSEL 試験、LMS-001 試験、FIR-001 試験及び QTC-002 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投与したときの PK を検討した。REN-002 試験では、腎機能障害被験者を対象にアミファンプリジンリン酸塩を投与したときの PK を検討した。また、HEP-001 試験では肝機能障害被験者を対象にアミファンプリジンリン酸塩を投与したときの PK を検討した。その他、アミファンプリジン遊離塩基（3,4-DAP）を用いた公表文献では、LEMS 患者を対象とした 2 試験、MS 及び筋萎縮性側索硬化症などの他の神経疾患患者を対象とした 6 試験においてアミファンプリジンの PK を検討した（表 2.7.2.2-2）。さらに、LMS-002 試験では、LEMS 患者を対象にアミファンプリジンリン酸塩を投与したときの PK を検討した。

2.7.2.2.1.1　アミファンプリジンリン酸塩又は遊離塩基を投与したときの相対的バイオアベイラビリティ評価試験［DAPSEL 試験（5.3.1.1.01）］

DAPSEL 試験は、アミファンプリジンリン酸塩製剤（錠）と遊離塩基製剤（カプセル）の相対的バイオアベイラビリティを検討した無作為化クロスオーバー試験である。試験デザイン及び実施に関する詳細は 2.7.1.2.1 項に記載した。パート 1 では、男性健康成人被験者 5 名を対象に、アミファンプリジンリン酸塩 10 mg を絶食下で非盲検にて単回経口投与したときの臨床的忍容性を評価した。パート 2 では、男性健康成人被験者 27 名を対象に、アミファンプリジン遊離塩基カプセル（10 mg カプセル×2）及びリン酸塩錠（アミファンプリジン遊離塩基として 10 mg を含有する錠剤×2）を絶食下で単回投与した二重盲検、無作為化、2 期クロスオーバー生物学的同等性試験を実施した。27 名中 26 名が試験を完了し、PK を解析した。なお、1 名は重篤な有害事象により早期に試験を中止した（2.7.4.2.1.4.5）。

その結果、アミファンプリジンリン酸塩又は遊離塩基を投与したとき、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）の変動係数はいずれも 30%以上であり、個体差が大きいことが示された。また、吸収に関し、AUC 比及び信頼区間（CI）が事前に設定した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が示された（2.7.1.2.1）。一方、アミファンプリジンリン酸塩錠の方が遊離塩基カプセルより吸収がやや速く、C_{max} の平均値も高値であった。C_{max} の比の 90%CI の下限は 80%を下回ったが、変動が大きい薬物で許容される 75%～133%に近かった。$t_{1/2}$ はリン酸塩錠で 1.0～2.6 時間、遊離

塩基カプセルで 1.1～2.1 時間であり、リン酸塩錠の方が遊離塩基カプセルよりやや長かった。C_{max} の個体差は大きかったが、これは本治験に登録された被験者のアセチル化能（Fast acetylator：FA 又は Slow acetylator：SA）の違いに起因すると考えられた。なお、当該試験実施時点では、被験者のアセチル化能は不明であった。FIR-001 試験（2.7.2.2.1.3）では、FA 及び SA 被験者にアミファンプリジンリン酸塩を単回投与したとき、C_{max} などのアミファンプリジンの PK に個体差が認められた。

2.7.2.2.1.2　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相対的バイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価するための第 1 相、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験［LMS-001 試験（5.3.1.1.02）］

アミファンプリジンリン酸塩の相対的バイオアベイラビリティに対する食事の影響は健康被験者を対象とした LMS-001 試験で評価した。当該試験は無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験であり、47 名の健康被験者が組み入れられた。各被験者に対し、アミファンプリジンリン酸塩 20 mg を 6 日間隔で絶食下及び高脂肪の朝食後の 2 回、単回投与した。試験期間を通じて臨床的忍容性（有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、12 誘導心電図及び身体所見）を評価し、絶食下投与時及び食後投与時の PK データをそれぞれ 45 名及び 46 名から得た。

血漿中アミファンプリジン濃度に顕著な個体差が認められ、C_{max} 及び AUC の変動係数は約 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。アミファンプリジンリン酸塩を食後投与したとき、絶食下投与と比べアミファンプリジンの曝露量は統計学的に有意に減少し、C_{max} は約 40%、AUC は約 20%減少した（表 2.7.1.2-3 及び表 2.7.1.2-4）。

LMS-001 試験は、アミファンプリジンの主要代謝物である 3-N-acetyl-アミファンプリジン（以下、3-N-アセチル体）の PK を初めて検討した臨床試験である。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ときの 3-N-アセチル体の C_{max} 及び AUC は、いずれもアミファンプリジンよりそれぞれ約 4.5 倍及び 12 倍高く［LMS-001 試験（5.3.1.1.02）Figure 11.4.2.2 及び Figure 11.4.2.3］、絶食下投与では食後投与と比較して 3-N-アセチル体の C_{max} は高く、T_{max} は短かった。また、アミファンプリジンリン酸塩を食後投与したときの 3-N-アセチル体及びアミファンプリジンの $t_{1/2}$ はそれぞれ 4.03 時間及び 2.28 時間、絶食下で投与したときの $t_{1/2}$ はそれぞれ 4.10 時間及び 2.50 時間であり、いずれも 3-N-アセチル体の方が長かった。

尿中排泄のデータから、アミファンプリジンリン酸塩投与後 0～24 時間の尿中に投与量の平均 19%がアミファンプリジンとして排泄された。また、アミファンプリジンリン酸塩投与後 0～24 時間の尿中に 3-N-アセチル体は投与量の 74.0%～81.7%が排泄された。これらの結果から投与後 0～24 時間の尿中に未変化体及び代謝物合わせて投与量の 93.2%～100%が排泄されることが示された。

以上、アミファンプリジンリン酸塩を食後投与したとき、絶食下で投与したときと比較し

て最高血漿中濃度及び曝露量が統計学的に有意に減少した。本薬剤は、食後投与、絶食下投与のいずれにおいても速やかに吸収され、広範に代謝され、投与後 24 時間以内にほぼ完全に尿中に排出された。

2.7.2.2.1.3　健康被験者を対象としたアミファンプリジンリン酸塩単回及び反復経口投与後の用量比例性及び蓄積性を評価する第 1 相、2 パート、非盲検、薬物動態及び安全性試験［FIR-001 試験（5.3.3.1.01）］

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単回及び反復経口投与後の用量比例性及び蓄積性を評価した。また、N-アセチル化転移酵素（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も評価した。アミファンプリジンは NAT で代謝される。NAT2 遺伝子の遺伝子多型により FA 又は SA に分けられ、アセチル化される薬剤の毒性及び有効性プロファイルに影響を及ぼす。本治験は、アミファンプリジンリン酸塩を投与した被験者を対象に遺伝子解析を実施した最初の臨床試験である。本治験では、FA 又は SA の被験者を組み入れ、intermediate acetylator（IM）は組み入れなかった。

FIR-001 試験は健康被験者 26 名を対象とした非盲検、単回用量漸増、反復［1 日 4 回（QID）］経口投与試験であった。被験者の半数は FA、残りの半数は SA であった。本治験では、NAT の表現型がアミファンプリジンの PK に及ぼす影響を評価した。

試験開始 7 日前に、カフェイン負荷試験及びその後の尿中のカフェインのアセチル化代謝物を測定することによって、NAT の表現型を明らかにした。カフェイン代謝物比が 0.3 超の FA 又はカフェイン代謝物比が 0.2 未満の SA を試験に組み入れ、カフェイン代謝物比が 0.2～0.3 の被験者を IM とし、試験に組み入れなかった。また、試験開始前日に採血し、NAT2 アセチル化能を判定した。

本治験は、2 パートで構成され、各被験者はいずれかのパートのみに参加した。各被験者は、NAT の表現型に基づいて各パート及び投与群に割り付けられた。健康な男性と女性の被験者 26 名が割り付けられた。パート 1 に 12 名（男性 7 名及び女性 5 名）、パート 2 ではグループ 1 に 4 名（男性 3 名及び女性 1 名）、グループ 2 に 10 名（男性 8 名及び女性 2 名）が割り付けられた。パート 1 では、アミファンプリジンリン酸塩を 4 用量（5、10、20 及び 30 mg）で単回漸増経口投与した。すべての被験者に対し、アミファンプリジンリン酸塩の最初の 3 用量（5～20 mg）を連続する 3 日間（Day 1～3）で投与した。その後、FA 及び SA（アセチル化の表現型で決定）各 2 名に先行して 30 mg を投与することとし、Day 4 に FA 2 名に 30 mg を投与し、Day 5 に SA 2 名に 30 mg を投与した。Day 7 に残りの 8 名（FA 及び SA 各 4 名）に 30 mg を投与した。パート 2 では 14 名の健康被験者を 2 つのグループに分けた（グループ 1 : 4 名、グループ 2 : 10 名）。先行投与として、グループ 1 の 4 名に対しアミファンプリジンリン酸塩 20 mg を 4 時間間隔で 4 回経口投与した。先行投与 4 名の安全性・忍容性の結果を検討し、問題ないと判断された後、グループ 2 の 10 名（FA 及び SA 各 5 名）に対し Day 1~3 に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 回投与し、Day 4 の朝に最終単回投与され、Day 5 に退院した。いずれの投与も食事又は軽食後 30

分以内に行った。試験デザインの概要を表 2.7.2.2-1 に示した。

本治験では、血液サンプルを採取し、血漿中アミファンプリジン濃度及び血漿中 3-N-アセチル体濃度を測定した。その結果、アミファンプリジンの血漿中濃度は線形的に増加し、反復投与（QID 投与）による蓄積及び時間依存性の PK は認められず、QID 投与では 1 日以内に定常状態に達することが示された。アミファンプリジンの C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$、$t_{1/2}$ 及び経口クリアランスに関し、FA 及び SA のいずれにおいても男女差は認められなかった。また、アミファンプリジンの PK パラメータと年齢との間に、明確な関連性は認められなかった。

アミファンプリジンリン酸塩を単回投与したときの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-1 及び図 2.7.2.2-2 に、PK 結果を表 2.7.2.2-3 に示した。

表 2.7.2.2-3　　Fast 及び slow acetylator の健康被験者にアミファンプリジンリン酸塩（遊離塩基換算で 5～30 mg）を単回経口投与したときのアミファンプリジンの PK パラメータの平均値

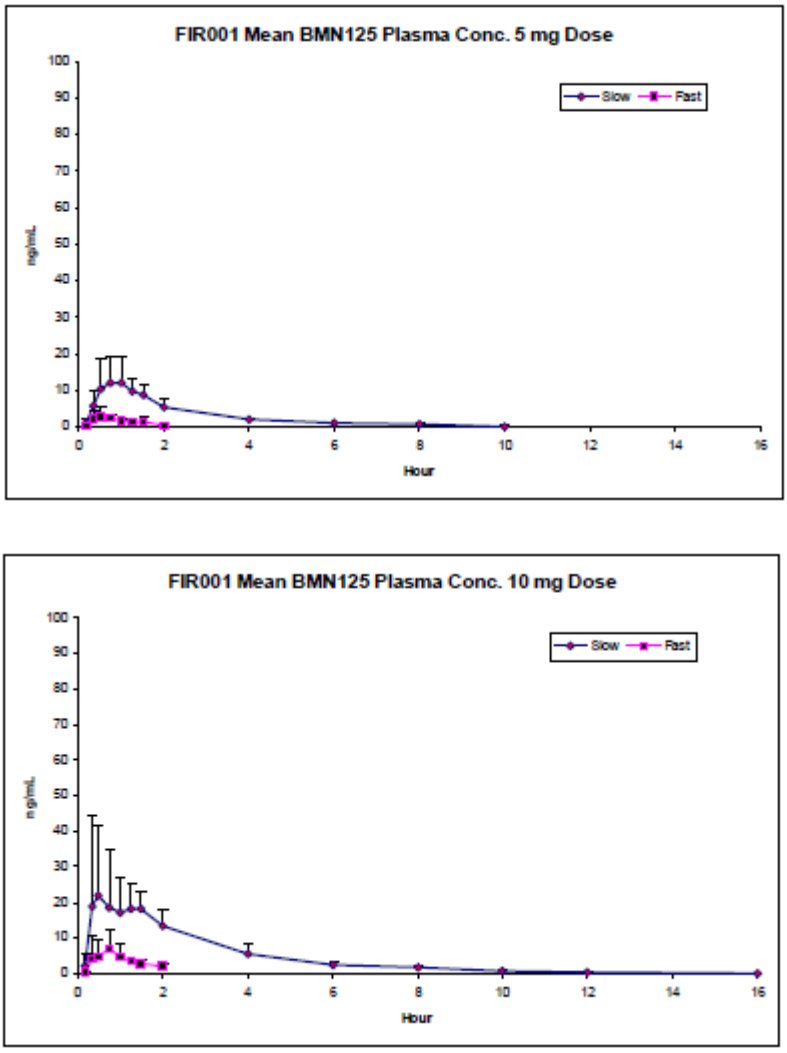
Dose[a]	Acetylator Phenotype	N	Pharmacokinetics (mean±SD)			
			$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
5 mg	Fast	6	3.57±0.585	3.98±1.71	0.750±0.387	0.603±0.304
	Slow	6	32.1±7.34	17.9±4.43	0.830±0.408	2.22±0.855
10 mg	Fast	6	11.1±1.90	9.91±5.28	0.805±0.411	1.21±0.279
	Slow	6	68.9±12.8	34.4±21.6	1.14±0.492	2.60±0.688
20 mg	Fast	6	26.2±2.62	16.2±4.56	1.04±0.368	1.23±0.309
	Slow	6	146±31.4	56.7±16.1	1.07±0.543	2.93±0.588
30 mg	Fast	6	45.2±6.44	25.5±7.17	0.810±0.411	1.65±0.634
	Slow	6	234±44.7	89.6±9.05	1.29±0.459	3.11±0.572

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum plasma concentration; SD = standard deviation; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life.

a: Dose in mg base equivalents.

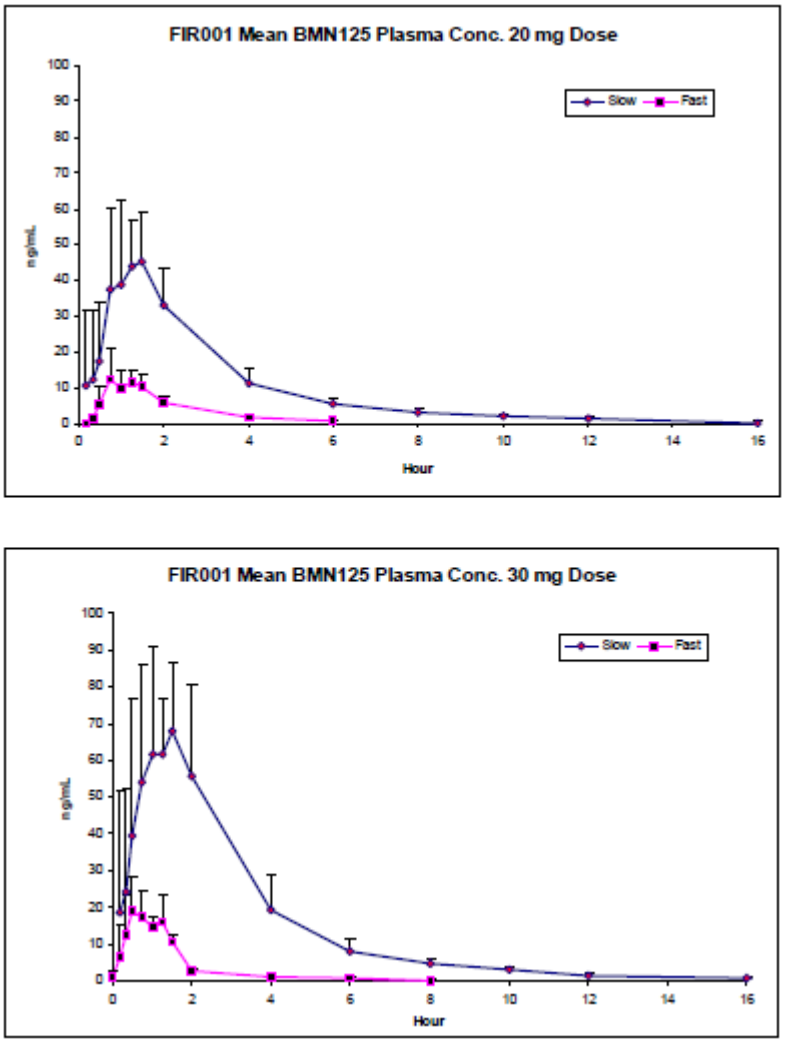
Source: Study FIR-001（5.3.3.1.01）, Table 11.1.

図 2.7.2.2-1　Fast 及び Slow acetylator の健康被験者にアミファンプリジンリン酸塩を単回経口投与した時のアミファンプリジンの血漿中濃度推移（5 mg、10 mg）



Source: Study FIR-001（5.3.3.1.01）, Figure 11.1

図 2.7.2.2-2　Fast 及び Slow acetylator の健康被験者にアミファンプリジンリン酸塩を単回経口投与した時のアミファンプリジンの血漿中濃度推移（20 mg、30 mg）



Source: Study FIR-001（5.3.3.1.01）, Figure 11.1

アミファンプリジンリン酸塩 5～30 mg を単回経口投与したとき、FA 及び SA のいずれにおいても用量依存的に血漿中アミファンプリジン濃度は増加したが、FA では SA と比較して血漿中アミファンプリジン濃度は低値で推移した。SA における血漿中アミファンプリジン濃度は、FA と比較して 3～4 倍高かった。アミファンプリジンリン酸塩 20 mg を単回経口投与したときの C_{max} は SA で 56.7±16.1 ng/mL、FA で 16.2±4.56 ng/mL（$p<0.001$）、AUC_{0-inf} は SA で 146±31.4 ng·h/mL、FA で 26.2±2.62 ng·h/mL（$p<0.001$）、$t_{1/2}$ は SA で 2.93±0.59 時間、FA で 1.23±0.31 時間（$p<0.001$）であった。

アミファンプリジンの PK パラメータの C_{max}、AUC_{0-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）。血漿中 3-N-アセチル体濃度はアミファンプリジン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値に到達した。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［FIR-001 試験（5.3.3.1.01）Figure 11.6 及び Figure 11.7）。

表 2.7.2.2-4　Fast 及び slow acetylator の健康被験者にアミファンプリジンリン酸塩（遊離塩基換算で 5～30 mg）を単回経口投与したときのアミファンプリジンの PK パラメータの比較

Amifampridine Dose	PK Parameter	Geometric LS Means Ratio of Slow/Fast Acetylators	90% Confidence Interval		
			Lower	Upper	P-value
5 mg	C_{max}	4.72	3.21	6.95	<0.0001
	$AUC_{0\text{-}inf}$	8.84	7.41	10.6	<0.0001
	$t_{1/2}$	3.85	2.81	5.29	<0.0001
	CL/F	0.113	0.0947	0.135	<0.0001
10 mg	C_{max}	3.38	2.29	4.98	<0.0001
	$AUC_{0\text{-}inf}$	6.14	5.14	7.33	<0.0001
	$t_{1/2}$	2.13	1.55	2.93	0.0004
	CL/F	0.163	0.136	0.195	<0.0001
20 mg	C_{max}	3.45	2.35	5.09	<0.0001
	$AUC_{0\text{-}inf}$	5.49	4.62	6.53	<0.0001
	$t_{1/2}$	2.41	1.78	3.27	<0.0001
	CL/F	0.182	0.153	0.217	<0.0001
30 mg	C_{max}	3.62	2.46	5.34	<0.0001
	$AUC_{0\text{-}inf}$	5.14	4.32	6.11	<0.0001
	$t_{1/2}$	1.96	1.44	2.66	0.0008
	CL/F	0.195	0.164	0.231	<0.0001

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CL/F = apparent oral clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; LS = least squares; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = elimination half-life.
Source: Study FIR-001（5.3.3.1.01）, Table 11.2.

反復経口投与試験（アミファンプリジンリン酸塩 20 mg を 4 時間間隔で QID 投与）では、血漿中アミファンプリジン濃度及び血漿中 3-N-アセチル体濃度はいずれも Day 1、Day 3 及び Day 4 の各投与間隔内で上昇及び下降し、アミファンプリジンの速やかな吸収、分布及び血漿クリアランスが認められた（図 2.7.2.2-3）。アミファンプリジンを反復投与したとき、アミファンプリジンの PK パラメータ［C_{max} 及び投与間隔（0～4 時間）の AUC（$AUC_{0\text{-}4h}$）］は、FA と比較して SA で顕著に高値であった（表 2.7.2.2-5 及び表 2.7.2.2-6）。アミファンプリジンリン酸塩を反復投与したとき、単回投与したときの PK と同様に、FA では SA と比較して血漿中アミファンプリジン濃度及び全身曝露量が低値で推移した。また、QID 投与後 0～24 時間の AUC（$AUC_{0\text{-}24h}$）で評価した 1 日のアミファンプリジン曝露量は、FA と SA との間に 6 倍以上の差が認められた。一方、アミファンプリジンと異なり、FA の 3-N-アセ

チル体の AUC は SA と比較して約 2 倍高値であった。

表 2.7.2.2-5　Fast 及び slow acetylator の健康被験者にアミファンプリジンリン酸塩（遊離塩基換算で 20 mg）を 4 時間間隔で QID 投与したときのアミファンプリジンの PK パラメータの比較（3 日間反復投与後、4 日目 1 回目投与後）

Phenotype			Mean PK Parameters Day 4					
	Dose Interval		AUC_{0-4} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/hr)
Fast	Dose 1	Arith Mean	22.6	31.9	13.6	0.900	1.95	673
		SD	10.0	10.1	6.60	0.454	0.723	195
		CV(%)	44.1	31.7	48.4	50.5	37.0	29.0
Slow	Dose 1	Arith Mean	133	190	72.5	1.20	3.24	108
		SD	21.9	33.4	43.9	0.597	1.03	17.6
		CV(%)	16.5	17.6	60.6	49.7	31.9	16.3

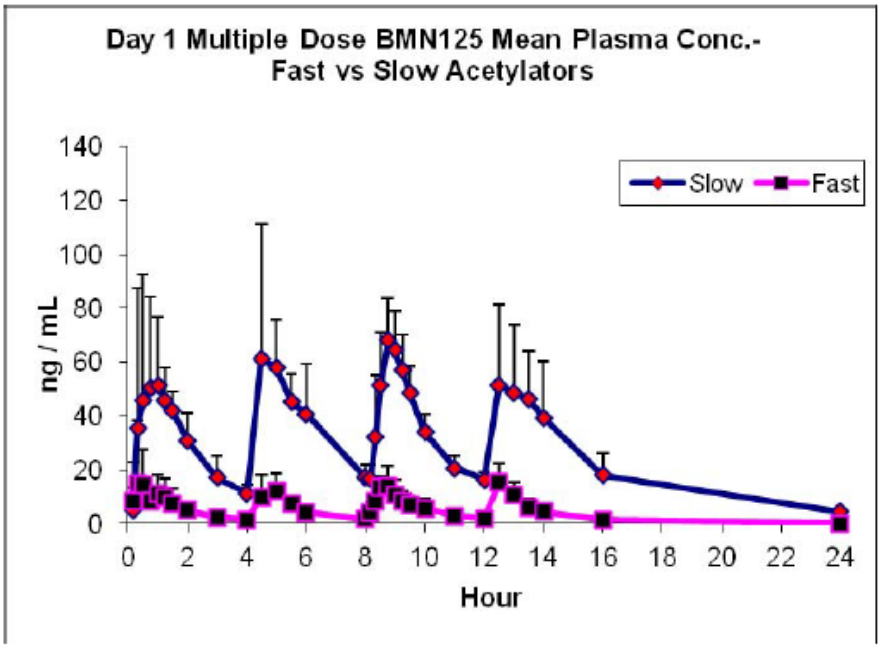
Source: FIR-001（5.3.3.1.01）, Table 11.7 より抜粋

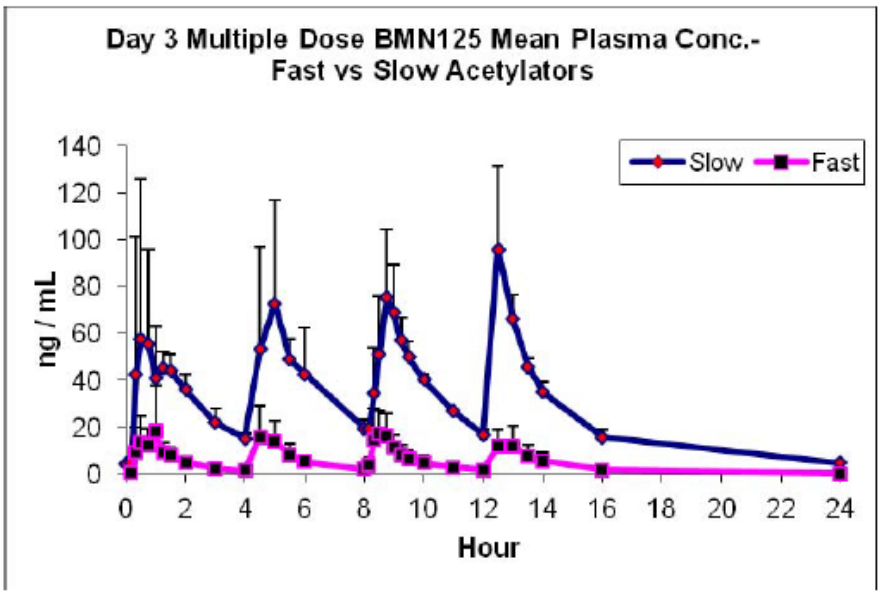
表 2.7.2.2-6　　Fast 及び slow acetylator の健康被験者にアミファンプリジンリン酸塩（遊離塩基換算で 20 mg）を 4 時間間隔で QID 投与したときのアミファンプリジンの PK パラメータの比較（3 日間反復投与後、4 日目 1 回目投与後）

Amifampridine Dose	PK Parameter	Geometric LS Means Ratio of Slow/Fast Acetylators	Lower	Upper	P-value
20 mg QID	C_{max}	3.45	2.03	5.87	0.0013
	AUC_{0-4h}	5.16	3.77	7.06	< 0.0001
	$t_{1/2}$	1.26	1.00	1.59	0.0977

AUC_{0-4h} = area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval (0-4 hours); C_{max} = maximum plasma concentration; LS = least squares; PK = pharmacokinetic; QID = four times per day; $t_{1/2}$ = elimination half-life.
Source: FIR-001（5.3.3.1.01）, Table 11.8.

図 2.7.2.2-3　Fast 及び Slow acetylator の健康被験者にアミファンプリジンリン酸塩を反復経口投与した時のアミファンプリジンの血漿中濃度推移
（20 mg を 4 時間間隔で 1 日 4 回 3 日間投与）





Source: FIR-001（5.3.3.1.01）, Figure 11.8

2.7.2.2.1.4　ランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）患者を対象とした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第 3 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、投与中止試験及び非盲検長期投与試験［LMS-002 試験（5.3.5.1.01）］

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を反復投与したときの有効性及び安全性（長期安全性を含む）を評価するためにデザインされた 4 パートで構成される試験であった。本治験では、LEMS 患者におけるアミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の曝露量を検討した。パート 1 でアミファンプリジン（リン酸塩又は遊離塩基）を少なくとも 91 日間投与（パート 2 直前の連続 7 日間同じ用法・用量のアミファンプリジンリン酸塩の投与を含む）された被験者を、各 7 日間のパート 2（無作為化二重盲検投与中止期）及びパート 3（二重盲検投与期）に組み入れた。各被験者のアミファンプリジンリン酸塩の用量は治験責任医師により決定され、15～80 mg/日、1 回最大 20 mg とした。

投与中止期であるパート 2 では、被験者をパート 1 で決定した用量で継続投与するグループ又は投与量 0 mg まで漸減するクループに 1:1 で無作為に割り付けた。パート 2 の Day 1 及び Day 2 の以下の時点で採血し、PK を評価した。

- パート 2 Day 1：投与前、投与後 2 及び 4 時間（±15 分）
- パート 2 Day 2：投与前、投与後 15、30 及び 90 分（±5 分）、2 及び 4 時間（±15 分）

各被験者の NAT2 アセチル化能に基づき SA、IM、FA に分類して、PK を評価した。アミファンプリジンリン酸塩 10 mg を投与したときの PK データは限られていたため、アミファンプリジンリン酸塩 20 mg を投与したときの PK を比較した。なお、アミファンプリジンリン酸塩 20 mg が投与された NAT2 各遺伝子型の被験者数に大きな差があり、SA が 19 名、IM が 7 名、FA が 3 名であった。パート 2 開始前に少なくとも 91 日間アミファンプリジンが投与されていたため、パート 2 の Day 1 及び Day 2 の血漿中濃度は定常状態と仮定した。

アミファンプリジンリン酸塩は、10 mg 及び 20 mg を投与したときに速やかに吸収され、20 mg 投与の Day 2 では投与後 0.50～1.50 時間（T_{max} 中央値）に C_{max} に到達した。SA、IM 及び FA で C_{max} に大きな差が認められ、アミファンプリジンリン酸塩 20 mg 投与の Day 2 における 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。アミファンプリジンリン酸塩 20 mg を投与したときのアミファンプリジンの曝露量は、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。SA では、アミファンプリジンリン酸塩の投与量を 10 mg から 20 mg に増量したとき、Day 2 の曝露量は用量比以上に増加し、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4h}$ はそれぞれ 4.64 倍及び 3.74 倍であった。

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 の順に増加した［LMS-002 試験（5.3.5.1.01）Amended PK Report, Table 2］。Day 2 における 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。

以上、アミファンプリジンの曝露量には大きな個体差があり、血漿中アミファンプリジン濃度は FA と比較して SA で高値であった。

アミファンプリジンの PK パラメータの平均値及び標準偏差（SD）を表 2.7.2.2-7 に、アミファンプリジンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-4 及び図 2.7.2.2-5 に示した。

表 2.7.2.2-7　　アミファンプリジンリン酸塩を経口投与したときの Day 1 及び Day 2 におけるアミファンプリジンの PK パラメータ

Parameter (units)	Dose of Amifampridine and NAT2 Metabolizer Phenotype					
	10 mg First Dose		20 mg First Dose			
	Slow	Intermediate	Slow	Intermediate	Fast	Undetermined
Day 1	N = 6	N = 1[a]	N = 19	N = 8	N = 3	N = 1[a]
C_{max} (ng/mL)	25.5 (14.9)	19.7	56.1 (33.6)	19.9 (20.6)	16.8 (20.3)	27.0
T_{max}[b] (h)	2.00 (2.00, 4.00)	2.00	2.00 (2.00, 4.00)	2.00 (2.00, 4.00)	2.00 (2.00, 2.00)	2.00
AUC_{0-4h} (ng·h/mL)	54.9 (25.1)[c]	51.4	135 (76.7)	55.2 (54.1)[e]	21.4, 102[f]	64.9
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	210 (139)[c]	NC	453 (238)[d]	214 (207)[c]	76.3, 274[f]	143
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	210 (139)[c]	51.4	412 (256)	181 (202)[e]	76.3, 274[f]	143
Day 2	N = 6	N = 2[f,g]	N = 19	N = 7[g]	N = 3	N = 1[a]
C_{max} (ng/mL)	23.3 (14.2)	24.7, 29.6	108 (67.1)[h]	54.5 (29.6)	26.6 (19.3)	84.1
T_{max}[b] (h)	1.50 (0.25, 2.00)	0.25, 0.50	1.50 (0.25, 4.00)[h]	0.50 (0.25, 4.00)	0.50 (0.50, 1.50)	0.250
AUC_{0-4h} (ng·h/mL)	52.7 (31.8)[c]	25.0[a]	197 (69.4)[h]	92.7 (71.1)	58.2 (43.6)	110
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	49.9 (29.3)	25.0[a]	197 (69.4)[h]	92.7 (71.1)	58.2 (43.6)	110

Note:　N is the number of subjects in the group; n is the number of observations. If the number of observations contributing to the mean differs from N, it is footnoted.

AUC_{0-4h} area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval (0-4 hours); AUC_{0-24h} area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours after dose; AUC_{0-t} area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; NAT = N-acetyltransferase; NC = not calculated; SD = standard deviation; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration.

a: N or n = 1; single value presented.

b: Median (minimum, maximum) presented for T_{max}.

c: n = 5.

d: n = 17.

e: n = 6.

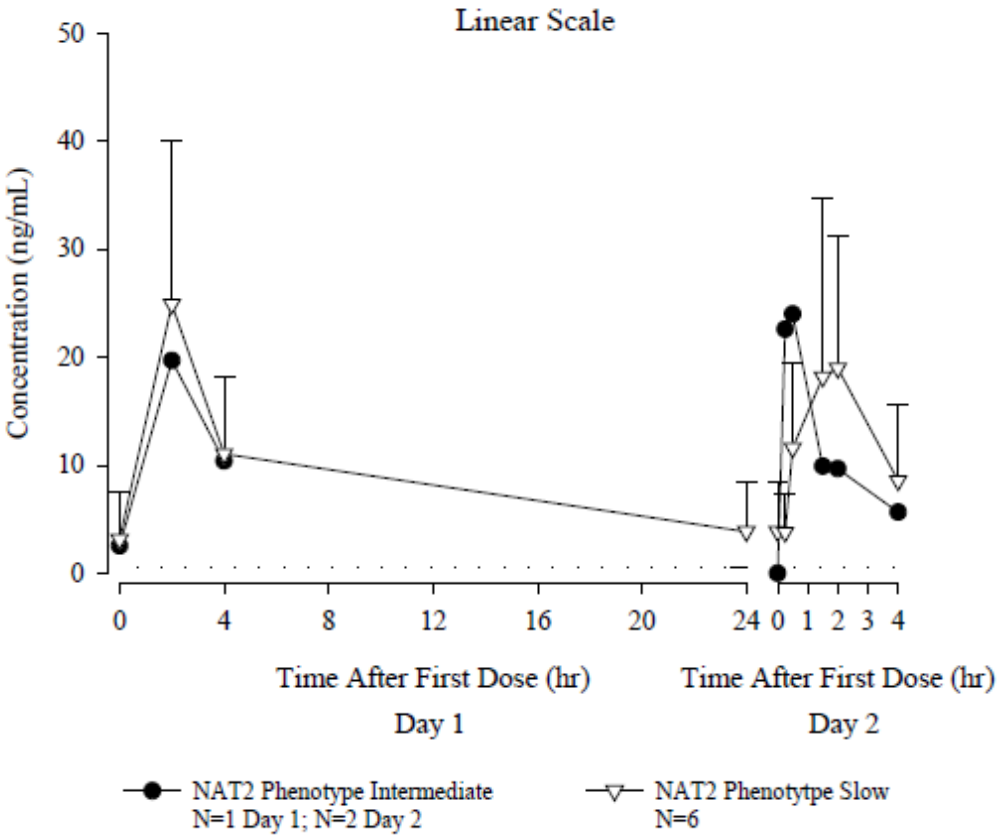
f: Only 2 values, minimum and maximum, are presented.

g: One subject's dose was reduced from 20-mg first dose on Day 1 to a 10-mg first dose on Day 2, increasing the number of subjects in the intermediate phenotype from 1 to 2 at 10 mg and decreasing the number of subjects from 8 to 7 at 20 mg.

h: n = 18.

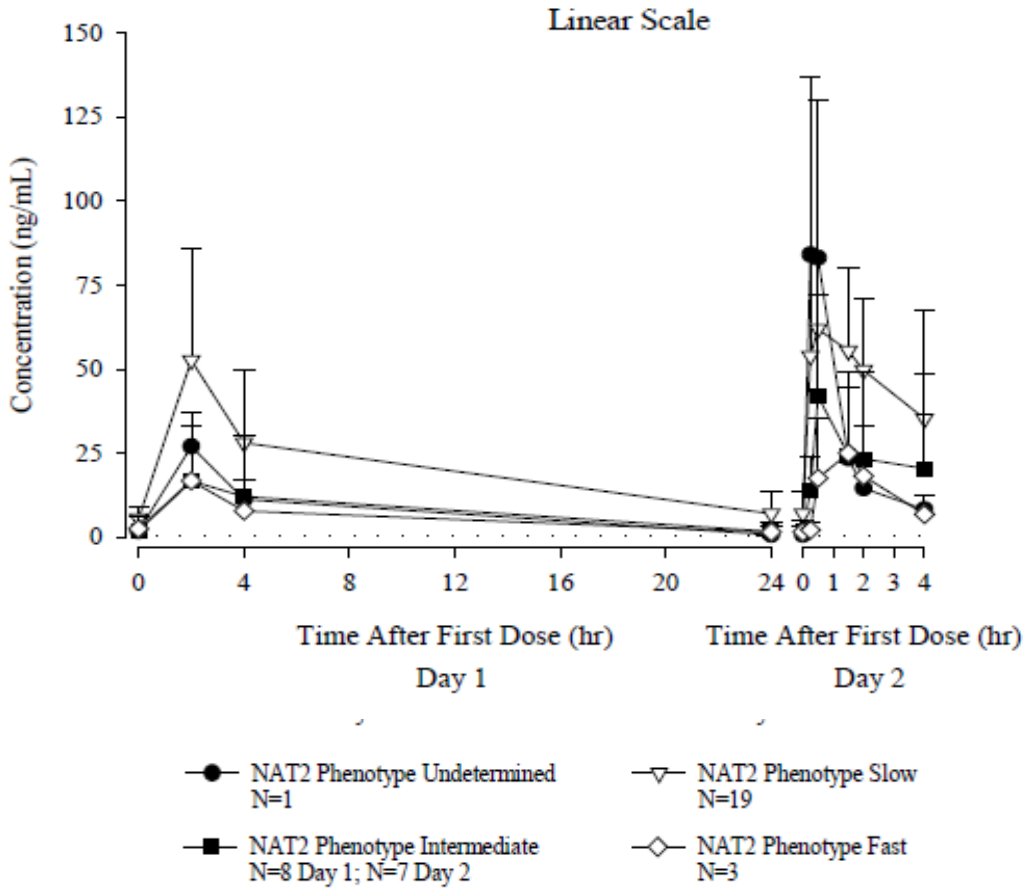
Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）, Amended PK Report, Table 1.

図 2.7.2.2-4　アミファンプリジンリン酸塩を経口投与した時の
アミファンプリジンの血漿中濃度推移（10 mg 初回投与）



Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）　Amended PK Report, Figure 1

図 2.7.2.2-5　アミファンプリジンリン酸塩を経口投与した時の
アミファンプリジンの血漿中濃度推移（20 mg 初回投与）



Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）　Amended PK Report, Figure 2

2.7.2.2.1.5　母集団薬物動態解析［8329162 試験（5.3.3.5.01）］

以下に示す 5 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-アセチル体の母集団薬物動態（popPK）解析を実施した。LEMS 患者を対象とした第 3 相試験 1 試験（LMS-002 試験；2.7.2.2.1.4 項）、第 1 相試験 4 試験（FIR-001 試験；2.7.2.2.1.3 項、LMS-001 試験：2.7.2.2.1.2 項、REN-002 試験；2.7.2.4.1 項、QTC-002 試験；2.7.2.4.3 項）の PK データを集約した。試験ごとの被験者数は以下のとおりであった。

- LMS-002 試験：38 名
- FIR-001 試験：26 名
- LMS-001 試験：47 名
- QTC-002 試験：58 名
- REN-002 試験：32 名

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。当該モデルで、アミファンプリジンの PK を適切に予測できると考えた。同時に、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。アミファンプリジンが N-アセチル体に代謝される割合は、公表文献と同様に 1 に固定した。

5 試験の被験者のデータを集計した結果、アミファンプリジンは $t_{1/2}$ が 0.769 時間で速やかに吸収され、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。吸収速度定数及び 3-N-アセチル体の中心コンパートメントの分布容積（V3）／3-N-アセチル体の経口バイオアベイラビリティ（FM）の個体間変動はそれぞれ 42.19%及び 34.64%であった。経口クリアランスである、アミファンプリジンのクリアランス（CL）／アミファンプリジンの経口バイオアベイラビリティ（F）、アミファンプリジンの中心コンパートメントの分布容積（V2）／F、コンパートメント間クリアランス（Q）／F、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（V4）／F 及び 3-N-アセチル体のクリアランス（CLM）／FM の個体間変動はいずれも高く、それぞれ 78.99%、111.80%、60.42%、75.30%、56.48%であった。また、残余誤差はアミファンプリジンで 43.47%、3-N-アセチル体で 32.56%であり、アミファンプリジンの方が大きかった［8329162 試験（5.3.3.5.01）、Table 9.2-1］。

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。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。

アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の PK の関連に対し、多くの共変量を解析した。連続共変量は、年齢、体表面積、体重、身長、アルブミン濃度、アルカリホスファターゼ値、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値、アラニンアミノトランスフェラーゼ値、クレアチニンクリアランス（CLcr）、総ビリルビンであった。また、カテゴリー共変量は、性別、

人種、NAT2 遺伝子多型、摂食・絶食状態などであった。

アミファンプリジンにおける有意な共変量は、NAT2 遺伝子多型であった。3-N-アセチル体における有意な共変量は、CLcr、体重、年齢であった。

最終補正モデルで推定された popPK パラメータを、標準誤差、個体間変動、残余誤差とともに表 2.7.2.2-8 に示した。

表 2.7.2.2-8　　最終補正モデルで推定及び算出されたパラメータ

Parameter (unit)	Estimate (% RSE)	Interindividual Variability (variances and %CV)
KA (h^{-1})	0.931 (6.08)	43.36
CL/F (L/h)	162 (4.67)	56.75
V2/F (L)	85.7 (14.1)	108.63
Q/F (L/h)	94.9 (9.15)	57.01
V4/F (L)	424 (7.26)	60.00
CLM/FM (L/h)	18.1 (2.10)	28.05
V3/FM (L)	37.9 (3.38)	32.25
CLcr on CLM/FM	1[a]	NA
NAT2 on CL/F	527 (14.3)	NA
Weight on CLM/FM	–0.398 (27.3)	NA
Age on CLM/FM	–0.0277 (19.0)	NA
$t_{1/2}$ (KA) (h)[b]	0.744	NA
$t_{1/2}$ (amifampridine) (h) for slow acetylators[b]	5.05	NA
$t_{1/2}$ (amifampridine) (h) for fast acetylators[b]	3.53	NA
$t_{1/2}$ (3-N-acetyl amifampridine) (h)[b]	1.45	NA
KFMET (h^{-1}) for slow NAT2[b]	1.89	–
KFMET (h^{-1}) for fast NAT2[b]	8.04	–
Residual Error		
Proportional error (amifampridine) (%)	43.59 (4.13)	NA
Proportional error (3-N-acetyl amifampridine) (%)	33.02 (6.25)	NA

CL = amifampridine clearance; CLM = 3-N-acetyl amifampridine clearance; CV = coefficient of variation; F = oral bioavailability of amifampridine; FM = oral bioavailability of 3-N-acetyl amifampridine; FMET = fraction of amifampridine metabolized to 3-N-acetyl amifampridine; KA = first-order absorption rate constant; KFMET = formation rate of 3-N-acetyl amifampridine from amifampridine; NA = not applicable; Q = intercompartmental clearance; RSE = relative standard error; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V2 = central compartment volume of distribution for amifampridine; V3 = central compartment volume of distribution for 3-N-acetyl amifampridine; V4 = peripheral compartment volume of distribution for amifampridine.

a: Given that the majority of amifampridine is converted to 3-N-acetyl amifampridine, KFMET was fixed at 1.

b: Derived parameter.

Source: Study 8329162（5.3.3.5.01）, Table 9.4-1.

アミファンプリジンは NAT2 により 3-N-アセチル体に代謝されることから、NAT2 アセチル化能がアミファンプリジンの排泄に影響を及ぼすと考えられた。アミファンプリジンの推定クリアランス及び血漿 $t_{1/2}$ は、SA では約 162 L/h 及び 5.05 時間、FA では 689 L/h 及び 3.53 時間であった。なお、本解析には IM は含めなかった。その結果、SA におけるアミファンプリジンから 3-N-アセチル体への代謝速度（KFMET）は 1.89 h^{-1} で、FA の KFMET は 8.04 h^{-1} であり、SA の 3-N-アセチル体への代謝速度は遅かった。3-N-アセチル体の推定 $t_{1/2}$ は約 1.45 時間とアミファンプリジンより短かった。

また、CLM/FM に対する CLcr の影響を考慮すると、個体差は 75.30%から 29.77%に低下し、3-N-アセチル体のクリアランスの個体差が腎機能の違いで説明される可能性が示唆された。さらに、体重と年齢が CLM/FM に有意な共変量であることが判明したため、3-N-アセチル体の最終的な popPK モデルに含めた。CLM は体重と年齢が高い被験者ほど低くなっている。

最終モデルの個体間変動は、基本モデルと比較して、見かけの経口クリアランス（CL/F）で 78.99%から 56.75%、CLM/FM で 56.48%から 28.05%、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、基本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 24 mg を 1 日 3 回及び 20 mg を 1 日 4 回投与したときの推定 $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値はそれぞれ 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）。

表 2.7.2.2-9　　アミファンプリジン 24 mg を 1 日 3 回及び 20 mg を 1 日 4 回投与したときの推定 1 日総曝露量

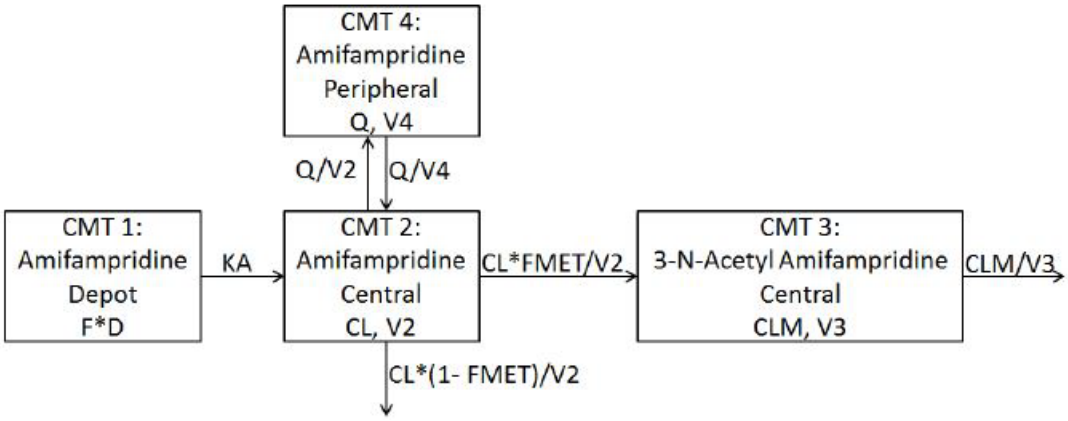
Dosing Regimen	Parameter (unit)	N	Median (min., max.)	Mean (SD)	Geometric Mean (%CV)
24 mg TID	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)[a]	200	458.3 (22.0, 1461.6)	445.3 (259.3)	353.3 (90.1)
20 mg QID	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)[a]	200	509.3 (24.5, 1624)	494.8 (228.1)	392.6 (90.1)

CV = coefficient of variation; $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours after dose; max. = maximum; min. = minimum; QID = four times per day; SD = standard deviation; TID = three times per day.
a: Derived parameter.
Source: Study 8329162（5.3.3.5.01）, Table 9.4-2.

PopPK 解析より、アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の PK は、線形排泄を伴う 1 コンパートメントモデルとともに、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で最も説明できることが確認された。

アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の最終 PK モデルを図 2.7.2.2-6 に示した。

図 2.7.2.2-6　アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の最終 PK モデル



CL = amifampridine clearance; CLM = 3-N-acetyl amifampridine clearance; CMT = compartment; D = amifampridine dose; F = oral bioavailability of amifampridine; FMET = fraction of amifampridine metabolized to 3-N-acetyl amifampridine; KA = first-order absorption rate constant; Q = intercompartmental clearance; V2 = central compartment volume of distribution for amifampridine; V3 = central compartment volume of distribution for 3-N-acetyl amifampridine; V4 = peripheral compartment volume of distribution for amifampridine.
Source: Study 8329162（5.3.3.5.01）, Figure 9.2-1.

2.7.2.2.1.6　アミファンプリジンリン酸塩 30 mg 単回投与時及び 100 mg/日投与時の薬物動態の検討［CAT0101F-AdultSim（5.3.3.5.02）］

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/日投与時の薬物動態を検討するため popPK 解析を実施した。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ため、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。

本解析では、8329162 試験（2.7.2.2.1.5）で確立した popPK モデルから代謝物のモデルを削除し体重を考慮した allometric scaling を組み込んだ。体重の基準値は 70 kg とした。また、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 AUC_{ss} 及び $C_{max, ss}$）を算出した。

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

本解析には、120 名の被験者から得られた 3010 点のアミファンプリジン濃度を用いた。

被験者の体重は 45.9 kg から 130 kg、年齢は 18 歳から 88 歳であり、多くは白人（89%）で、男性が 61%であった。95 人（79%）が SA で、9 人（8%）が IM、16 人（13%）が FA であった。

アミファンプリジンの PK は、2 コンパートメントモデルでよく記述された。体重 70 kg の SA の PK モデルパラメータの推定値（95% CI）は次のとおりであった。

- CL/F：128 (120, 137) L/h
- 経口投与後の見かけの中心コンパートメントの分布容積（Vc/F）：288 (256, 324) L
- 経口投与後の見かけの末梢コンパートメントの分布容積（Vp/F）：118 (103, 134) L
- 経口投与後の見かけのコンパートメント間クリアランス（Q/F）：28.3 (19.9, 40.3) L/h
- 一次吸収速度定数（KA）：5.34 (4.30, 6.65) h^{-1}
- 吸収ラグタイム（ALAG1）：0.103 (0.0931, 0.113) h
- ALAG1 in Study QTC-002：0.302 (0.270, 0.337) h
- Duration of zero-order input (D1)：0.305 (0.222, 0.419) h
- D1 in Study QTC-002：0.0550 (0.0370, 0.0819) h

IM 及び FA は SA と比較して CL/F がそれぞれ 31%（1%、71%）及び 48%（26%、74%）高いと推定された。Slow acetylator の相対的バイオアベイラビリティ（F1）は 1 に固定し、IM 及び FA の F1 は 0.696（0.382、1.27）及び 0.234（0.173, 0.317）と推定された。

表 2.7.2.2-10 に各用法・用量でアミファンプリジンリン酸塩を投与したときの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ を示した。

表 2.7.2.2-10　Slow acetylator の成人に各用法・用量でアミファンプリジンを投与したときの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$

Treatment	N	AUC_{ss} (ng·h/mL)[a]	$C_{max,ss}$ (ng/mL)[a]
20 mg Q6H (80 mg/day)	200	578 (300, 1110)	50.7 (18.4, 139)
25 mg Q6H (100 mg/day)	200	722 (375, 1390)	63.4 (23.0, 174)
30-20-20-30 mg Q6H (100 mg/day)	200	722 (375, 1460)	72.3 (21.9, 223)
20 mg Q5H (100 mg/day)	200	725 (375, 1390)	54.7 (14.6, 132)

AUC_{ss} = daily area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours at steady state, $C_{max,ss}$ = maximum concentration from 0 to 24 hours at steady state, N = number of subjects, Q6H = every six hours (4 times a day), Q5H = every five hours (5 times a day).
a: Indicates as median (5th percentile, 95th percentile). The maximum daily dose was increased from 80 mg/day to 100 mg/day. The maximum single dose was increased from 20 mg to 30 mg. Simulations were done in slow NAT2 metabolizers.
Source: Study CAT0101F-AdultSimReport（5.3.3.5.02）Final, Table 7

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。今回解析した 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。

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投与量に比例して曝露量が増加することが示唆された。

2.7.2.2.2　臨床薬力学

動物実験では、アミファンプリジンは電位依存性カリウムチャネルを阻害することにより、シナプス前膜の脱分極を持続させ、再分極が遅延又は阻害されることが認められている。活動電位の延長により、神経終末へのカルシウムの流入が促進され、さらに細胞内カルシウム濃度が上昇することにより、筋収縮を制御する神経伝達物質であるアセチルコリンを含むシナプス小胞のエキソサイトーシスを誘発する。これらの仮説はヒトで確認されており、アミファンプリジンはカルシウムの内向流を増加させることにより安静時の筋反応を改善するだけでなく、神経刺激後にシナプス前終末からのカルシウムの流出速度を増加させることが示唆されている[3), 4)]。

カルシウム電流に対する作用は、LEMS に対するアミファンプリジンの有効性を理解する上で重要である。LEMS 患者では、神経刺激に反応して放出されるシナプス小胞の数が不十分であり、運動終板電位の量的内容は異常に低い[3), 5)]。LEMS では神経刺激に反応して放出される小胞の数と細胞内カルシウムの関係が乱れ、それによって神経終末へのカルシウムの流入が損なわれている。P/Q 型電位依存性カルシウムチャネルに対する血清抗体は、神経伝達物質の放出を減少させ[6)]、LEMS 患者の筋肉の活動電位の減少を引き起こすと考えられている。

筋電図モニタリングにおいて、アミファンプリジンの CMAP に対する大きな効果が複数報告されている[3), 5), 7), 8), 9), 10), 11)]。CMAP に対する最も顕著な効果は、2 つのプラセボ対照試験で示されている（2.7.3.2.1）[12), 13)]。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態

個々の臨床試験の血漿中又は血清中アミファンプリジンのピーク値を表 2.7.2.3-1 に示した。なお、単回投与試験及び反復投与試験における PK パラメータは表 2.7.2.2-1 及び表 2.7.2.2-2 に示した。

表 2.7.2.3-1　　試験ごとの血漿中又は血清中アミファンプリジンのピーク値

Reference/ Indication	N	Regimen	Dose	Peak Concentration (ng/mL) Mean±SD [90% CI]
Bioavailability/ Bioequivalence Healthy volunteers DAPSEL Study	26	Single dose	20 mg	64.8±39.7 (salt)[a] [48.8 to 80.9]
				57±38.6 (base)[a] [41.4 to 72.6]
Food Effect Bioavailability Healthy volunteers Study LMS-001	47	Single dose (fed state, n = 46) Single dose (fasted state, n = 45)	20 mg	40.6±31.3 (fed)
				59.1±34.4 (fasted)
PK in LEMS subjects Study LMS-002	38[b]	Multiple Dose	10 mg	23.3±14.2 (slow)
			20 mg	108±67.1 (slow) 26.6±19.3 (fast)
Pharmacogenomics Healthy volunteers Study FIR-001	26	Single dose (fast acetylators, n = 13) Single dose (slow acetylators, n = 13)	20 mg	16.2±4.56 (fast)
				56.7±16.1 (slow)
Thorough QTc study in Healthy volunteers Study QTC-002	8	Single dose (n = 5) (n = 6) (n = 5) (n = 4)	30 mg 60 mg 70 mg 80 mg	65.1±22.7 134±58.0 152±28.8 184±34.0
Thorough QTc study in healthy volunteers Study QTC-002	52	Single dose, crossover (n = 52) (n = 51)	30 mg 60 mg	72.1±33.3 137±49.2
Pharmacokinetics in RI REN-002	32	Single dose	10 mg	SA and RI[c] 31.3-52.3 SA and NL: 37.8 FA and RI: 7.8-10.2 FA and NL: 7.1

CI = confidence interval; LEMS = Lambert-Eaton myasthenic syndrome; NL = normal renal function; PK = pharmacokinetic; FA = fast acetylator; RI = renal impairment; SA = slow acetylator; SD = standard deviation.
a: Represents amifampridine free base concentrations after administration of the salt or the free base formulations.
b: Total of 38 subjects participated; PK for rapid and slow acetylators was evaluable from 28 subjects.
c: Represents geometric mean results.

これらの臨床薬理試験では、アミファンプリジンリン酸塩を単回及び反復投与したときの曝露量（AUC 及び C_{max}）に個体差が大きかった。LMS-001 試験（2.7.2.2.1.2）及び DAPSEL 試験（2.7.2.2.1.1）において $t_{1/2}$ は約 1.8～2.5 時間であり、FIR-001 試験において SA の $t_{1/2}$ は 2.93 時間、FA の $t_{1/2}$ は 1.23 時間であった（2.7.2.2.1.3）。種々の神経疾患患者を対象としたアミファンプリジン遊離塩基を用いた小規模な臨床薬理試験（表 2.7.2.2-2）では、用量と濃度の相関に大きな個体差が認められた。これらの試験は、NAT 遺伝子多型がアミファンプリジンの PK に影響を及ぼすことが判明する前に実施された。しかし、単回投与したとき、C_{max} 及び AUC はいずれも直線的に上昇することが確認された。アミファンプリジンの吸収及び血漿中濃度は、食事及び代謝の個体差によって影響を受けた。健康被験者を対象にアミファンプリジンリン酸塩錠を食後投与したとき、絶食下投与と比較してアミファンプリジンの

曝露量（C_{max} 及び AUC）が減少することが示された。

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 回投与したとき、1 日以内で血漿中アミファンプリジン濃度は定常状態に達した。アミファンプリジンは NAT によって不活性代謝物である 3-N-アセチル体に代謝される。代謝の速度と程度は、NAT2 遺伝子多型と関連している。アミファンプリジンは、NAT2 遺伝子の多型により FA に分類された患者では、アミファンプリジンの曝露量（C_{max} 及び AUC）が有意に減少し、経口クリアランスが増加した。

これらの PK 結果から、副作用を最小限に抑えながら神経筋に対する効果を最大限に発揮できるよう、患者ごとにアミファンプリジンを漸増し、用量設定することが重要であることが示唆された。

2.7.2.3.2　薬力学

本項には、Wirtz らによるアミファンプリジン遊離塩基を用いた薬力学（PD）試験[15]とアミファンプリジンの無作為化試験のメタアナリシス[16]について記載した。

2.7.2.3.2.1　ランバート・イートン筋無力症候群患者を対象としたアミファンプリジン遊離塩基及びピリドスチグミンの無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験[15]

本治験では、電気生理学的に LEMS と確認された患者を対象に、アミファンプリジン遊離塩基（3.4-ジアミノピリジンと表記）、ピリドスチグミン、両剤併用、プラセボの筋力及び CMAP に対する効果を比較した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験であった。また、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。主要評価項目は、等尺性筋力及び CMAP 振幅とした。本治験は、オランダのライデン大学医療センターで実施された。被験者を無作為割り付けし、4 回連続の半日の投与セッションにアミファンプリジン、ピリドスチグミン、両剤併用、プラセボのいずれかを投与した。アミファンプリジン遊離塩基は 10 mg を 60 分かけて静脈内投与し、ピリドスチグミンは 1 mg を 0 分と 40 分に静脈内投与した。自律神経系の副作用を軽減するため、試験薬投与の 10 分前にアトロピン 0.5 mg をゆっくり静脈内投与した。

本治験には、9 名（年齢の平均値 54 歳）が組み入れられ、そのうち 7 名が 4 回の投与セッションを完了した。ベースライン時の筋力の平均値は 108±61.2 N、CMAP 振幅の平均値は 3.49±2.41 mV であった。アミファンプリジン投与時とプラセボ投与時における筋力及び CMAP 振幅の平均値の差はそれぞれ 23 N（95%CI : 12～34）及び 0.9 mV（95%CI : 0.4～1.4）であり、両剤併用時とプラセボ投与時における平均値の差はそれぞれ 26 N（95%CI : 15～38）及び 1.1 mV（95%CI : 0.5～1.6）であり、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。ただし、ピリドスチグミン単独投与時には、筋力及び CMAP 振幅に上昇は認められなかった。アミファンプリジン投与時と両剤併用時における筋力及び CMAP 振幅の平均値の差はそれぞれ 3 N（95%CI : −8～15）及び

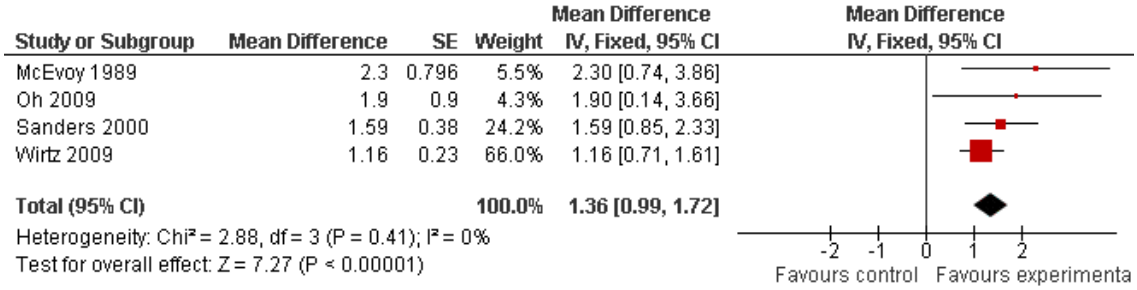
−0.2 mV（95%CI：−0.7～0.3）であり、有意差は認められなかった。また、すべての濃度－反応関係の結果から、筋機能の変化は、アミファンプリジンの血漿中濃度－時間プロファイルの変化率から予想されるよりも緩やかで、長期間持続することが示された。

2.7.2.3.2.2　無作為化試験のメタアナリシス

LEMS に対するアミファンプリジンの効果を検討した試験に関する Cochrane レビューが 2011 年に公表された [16]。筆者らは、無作為化プラセボ対照試験 4 試験（クロスオーバー試験 3 試験及び並行群間試験 1 試験）を選択し、さらに免疫グロブリンの静脈内投与とプラセボを比較した 1 試験を対象としメタアナリシスを実施した [12), 13), 15), 17)]。

当該メタアナリシスの結果（CMAP に対する効果）を表 2.7.2.3-2 に示した。

表 2.7.2.3-2　メタアナリシス：LEMS における CMAP に対するアミファンプリジンの効果のプラセボとの比較



CI = confidence interval; CMAP = compound muscle action potential; IV = intravenous; LEMS = Lambert-Eaton myasthenic syndrome; SE = standard error of the mean.
Source: Keogh et al., 2011.[16]

メタアナリシスの結果、アミファンプリジン投与群では、プラセボ群と比較して、筋力スコア、すなわち投与後数時間から 1 週間にわたる筋収縮測定値の有意な改善、安静時の CMAP 振幅の有意な改善が確認された。メタアナリシスの結果、主要評価項目である 3～8 日後の定量的重症筋無力症スコアに平均で 2.44 ポイント（95%CI：3.6～1.22）の改善、副次評価項目である同時期の CMAP 振幅に平均で 1.36 mV（95%CI：0.99～1.72）の改善が認められた。バイアスのリスクは低く、エビデンスの質は中程度から高度と判断された。

著者らは、LEMS 患者を対象とした無作為化比較試験から得られた、限定的ではあるが中程度から高度の質のエビデンスにより、アミファンプリジン投与は、免疫グロブリンの静脈内投与で認められた最大 8 週間と比較して、数日間にわたって筋力スコア及び CMAP 振幅を改善することが示されたと結論づけた。

以上、アミファンプリジンの PD は、LEMS 患者における用量－濃度－反応関係を示した。アミファンプリジンの神経筋に対する作用と濃度－反応関係を評価した試験では、筋力及び CMAP がともに血清中濃度に比例して上昇した [15)]。無作為化プラセボ対照試験 4 試験に組み入れられた LEMS 患者 54 名を対象としたメタアナリシスでは、アミファンプリジン群

ではプラセボ群と比較して定量的重症筋無力症スコア及び CMAP 振幅が有意に改善することが示された。しかし、代謝の個体差により曝露量に差が認められるため、用量を漸増することにより、毒性を制限しながら最適かつ望ましい効果を得ることができた。

2.7.2.4　特別な試験

特定の集団を対象としたアミファンプリジンの PK を以下の 3 試験で検討した。

- 腎機能障害被験者を対象にアミファンプリジンリン酸塩を単回経口投与したときの薬物動態を腎機能正常被験者と比較し、腎機能障害の程度による影響を検討するための多施設、非盲検第 1 相試験（REN-002 試験）
- 肝機能障害被験者を対象にアミファンプリジンリン酸塩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、肝機能障害の程度による影響を検討するための非盲検第 1 相試験（HEP-001 試験）
- Slow acetylator 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心電図（ECG）に対する影響をプラセボ及びモキシフロキサシン（陽性対照）と比較するための第 1 相、二重盲検、無作為化、クロスオーバー試験（QTC-002 試験）

2.7.2.4.1　腎機能障害被験者を対象にアミファンプリジンリン酸塩を単回経口投与したときの薬物動態を腎機能正常被験者と比較し、腎機能障害の程度による影響を検討するための多施設、非盲検第 1 相試験［REN-002 試験（5.3.3.3.01）］

REN-002 試験は、32 名の腎機能正常、軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者にアミファンプリジンリン酸塩を単回経口投与したときの PK 及び安全性を評価するための多施設、非盲検第 1 相試験である。本治験の目的は、軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者（スクリーニング時に Cockcroft-Gault 式で推定した CLcr 値に基づく）にアミファンプリジンリン酸塩 10 mg を単回経口投与したときのアミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の PK を腎機能正常被験者と比較し評価することとした。すべての被験者は Day -1（治験薬投与の前日）の朝から、Day 3 の朝の検査終了後まで施設に入所した。Day 1 にアミファンプリジンリン酸塩を投与し、投与前から投与後 144 時間まで経時的に血漿サンプルを採取した。また、投与前及びアミファンプリジンリン酸塩投与後 48 時間までの規定の間隔で、PK 評価のために尿を採取した。安全性評価のため、投与後 21±2 日に追跡調査を行った。

本治験には 32 名の被験者が組み入れられた。さらに、各投与群におけるバランスをとるためカフェイン代謝物比及び NAT2 アセチル化能に基づき、FA 及び SA を特定した。被験者の腎機能に基づいて以下の 4 群に分け、各群に FA 及び SA を各 4 名組み入れた。

- グループ 1：軽度慢性腎機能障害被験者（CLcr：50～80 mL/min）
- グループ 2：中等度慢性腎機能障害被験者（CLcr：30～50 mL/min 未満）
- グループ 3：重度慢性腎機能障害（CLcr：30 mL/min 未満）で透析不要の被験者
- グループ 4：体格指数（BMI）及び年齢をすべての腎機能障害被験者群と一致させた

腎機能正常被験者（CLcr：80 mL/min 超）

32 名すべての被験者を対象にアミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の PK を評価し、結果の要約を以下に記載し、主な PK パラメータを表 2.7.2.4-1 に示した。

- 腎機能障害被験者では、腎機能正常被験者と比較して $AUC_{0\text{-}inf}$ は最大で 3 倍高かった。SA 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。
- 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。
- NAT2 アセチル化代謝能の方が腎機能よりもアミファンプリジンのクリアランスに大きく影響した。
- 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 $t_{1/2}$ が最大約 2 倍、3-N-アセチル体の $t_{1/2}$ が最大 4 倍であった。腎機能障害は、未変化体よりも代謝物の排泄により大きな影響を及ぼした。
- 本治験の結果から、腎機能を考慮してアミファンプリジンリン酸塩の投与量を変更する必要はなく、腎機能及び NAT2 アセチル化代謝能を考慮して有効性を確認しながら投与を継続する必要がある。

表 2.7.2.4-1　腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者におけるアミファンプリジンの PK パラメータの要約（REN-002 試験）

Renal Function Group					
		Mild	Moderate	Severe	Normal
AUC_{0-inf} (h·ng/mL)					
n	SA	4	4	4	4
	FA	3[a]	3[a]	2[a]	3[a]
Mean (SD)	SA	81.29 (33.371)	126.06 (17.510)	118.60 (37.119)	59.07 (10.278)
	FA	16.05 (3.461)	14.34 (6.801)	32.76 (29.468)	10.73 (0.204)
geoMean (%CV)	SA	76.73 (41.1)	125.17 (13.9)	114.26 (31.3)	58.34 (17.4)
	FA	15.78 (21.6)	13.40 (47.4)	25.28 (89.9)	10.73 (1.9)
Median (min.-max.)	SA	72.64 (51.0–128.9)	121.87 (111.8–148.7)	115.11 (77.6–166.6)	62.37 (44.7-66.9)
	FA	17.00 (12.2–18.9)	10.54 (10.3-22.2)	32.76 (11.9-53.6)	10.68 (10.6–11.0)
C_{max} (ng/mL)					
N	SA	4	4	4	4
	FA	4	4	4	4
Mean (SD)	SA	33.48 (13.104)	52.53 (5.163)	44.05 (12.877)	38.63 (9.155)
	FA	11.08 (4.686)	8.33 (2.739)	9.48 (5.299)	7.65 (3.233)
geoMean (%CV)	SA	31.40 (39.1)	52.34 (9.8)	42.80 (29.2)	37.80 (23.7)
	FA	10.22 (42.3)	8.04 (32.9)	7.83 (55.9)	7.09 (42.3)
Median (min.-max.)	SA	33.50 (18.2-48.7)	51.10 (48.3-59.6)	40.05 (33.4-62.7)	38.45 (29.3-48.3)
	FA	11.69 (5.4–15.5)	7.11 (6.7–12.4)	10.73 (2.5–14.0)	7.54 (3.8–11.7)
CL/F (L/h)					
n	SA	4	4	4	4
	FA	4	4	3	4
Mean (SD)	SA	137.3 (48.5)	80.4 (10.7)	90.9 (28.8)	173.8 (34.7)
	FA	667 (133)	865 (283)	586 (350)	1077 (290)

Renal Function Group					
		Mild	Moderate	Severe	Normal
geoMean (%CV)	SA	130.3 (0.04)	79.9 (0.01)	87.5 (0.03)	171.4 (0.02)
	FA	657 (0.02)	820 (0.03)	486 (0.06)	1052 (0.03)
Median (min.-max.)	SA	137.7 (77.6-196.2)	82.5 (67.2-89.5)	87.3 (60.0-128.8)	160.9 (149.5-223.8)
	FA	661.3 (528.1-819.0)	960.5 (450.6-1086.9)	731.8 (186.6-838.6)	941.9 (913.2-1512.5)
CLr (L/h)					
n	SA	4	4	4	4
	FA	4	4	4	4
Mean (SD)	SA	13.77 (2.76)	10.43 (5.93)	5.14 (0.94)	31.02 (11.27)
	FA	18.74 (5.61)	9.58 (5.09)	8.41 (0.68)	31.57 (6.68)
geoMean (%CV)	SA	13.55 (20.1)	9.19 (56.8)	5.07 (18.2)	29.36 (36.3)
	FA	18.09 (29.9)	8.45 (53.1)	8.39 (8.1)	31.07 (21.2)
Median (min.-max.)	SA	14.17 (10.31-16.45)	9.39 (4.89-18.04)	5.20 (3.94-6.21)	31.41 (17.70-43.57)
	FA	18.92 (12.91-24.21)	9.32 (3.81-15.87)	8.36 (7.72-9.21)	29.85 (26.04-40.53)
$t_{1/2}$ (h)					
n	SA	4	4	4	4
	FA	4	4	3 [a]	4
Mean (SD)	SA	2.945 (0.3239)	3.885 (0.3163)	3.174 (1.0745)	2.711 (1.2601)
	FA	1.863 (0.2509)	1.717 (0.6281)	1.637 (1.1688)	1.627 (0.7485)
geoMean (%CV)	SA	2.931 (11.0)	3.875 (8.1)	3.029 (33.9)	2.534 (46.5)
	FA	1.849 (13.5)	1.633 (36.6)	1.382 (71.4)	1.494 (46.0)
Median (min.-max.)	SA	3.026 (2.48–3.24)	3.900 (3.54–4.20)	3.266 (1.98–4.18)	2.200 (1.86–4.59)
	FA	1.905 (1.53–2.12)	1.633 (1.05–2.56)	1.230 (0.73–2.96)	1.562 (0.82–2.57)
T_{max} (h)					
n	SA	4	4	4	4
	FA	4	4	4	4
Median (min.-max.)	SA	1.00 (0.50–1.02)	0.50 (0.48-0.50)	0.63 (0.50-0.75)	0.50 (0.23-0.50)
	FA	0.500 (0.500-2.000)	0.500 (0.500-0.533)	0.500 (0.250–1.000)	0.500 (0.250-0.517)
T_{lag} (h)					
n	SA	4	4	4	4
	FA	4	4	4	4
Mean (SD)	SA	0.06 (0.13)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
	FA	0.06 (0.13)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
geoMean (%CV)	SA	0.25 (200)	–	–	–
	FA	0.25 (200)	–	–	–
Median (min.-max.)	SA	0.00 (0.00-0.25)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)
	FA	0.00 (0.00-0.25)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)
λz (1/h)					
N	SA	4	4	4	4
	FA	3[a]	3 [a]	2 [a]	3 [a]
Mean (SD)	SA	0.24 (0.028)	0.18 (0.015)	0.24 (0.087)	0.29 (0.096)
	FA	0.38 (0.067)	0.46 (0.196)	0.59 (0.509)	0.59 (0.237)
geoMean (%CV)	SA	0.24 (12.0)	0.18 (8.2)	0.23 (36.3)	0.27 (33.1)
	FA	0.37 (17.8)	0.43 (42.6)	0.47 (85.6)	0.56 (40.5)
Median (min.-max.)	SA	0.23 (0.21-0.28)	0.18 (0.17-0.20)	0.22 (0.17-0.35)	0.32 (0.15-0.37)
	FA	0.35 (0.33-0.45)	0.45 (0.27-0.66)	0.59 (0.24-0.95)	0.53 (0.38-0.85)

%CV = coefficient of variation given as percent; CL/F = apparent oral clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; geoMean = geometric mean; max. = maximum; min. = minimum; FA = fast acetylator; SA = slow acetylator; SD = standard deviation; T_{lag} = lag time until first measurable plasma concentrations; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration; λz = terminal elimination rate.

a: Number of subjects was less than 4 in cases where the terminal phase of individual pharmacokinetics was not suitable for calculation of the parameter.

Source: Study REN-002（5.3.3.3.01）, Table 14.2.2.1.

2.7.2.4.2　肝機能障害被験者を対象にアミファンプリジンリン酸塩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、肝機能障害の程度による影響を検討するための非盲検第 1 相試験［HEP-001 試験（5.3.3.3.02）］

HEP-001 試験は、17 名の肝機能正常及び肝機能障害被験者にアミファンプリジンリン酸塩を単回経口投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価するための非盲検第 1 相試験である。本治験の目的は、軽度（Child-Pugh class A、スコア 5～6）、中等度（Child-Pugh class B、スコア 7～9）及び重度（Child-Pugh class C、スコア 10～15）肝機能障害被験者に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アミファンプリジン及び 3-N-アセチル体の PK を肝機能正常被験者と比較し評価することとした。

すべての被験者は Day -1（治験薬投与の前日）から、Day 3 の検査終了後まで施設に入所した。Day 1 にアミファンプリジンリン酸塩を投与し、投与前から投与後 144 時間まで経時的に血漿サンプルを採取した。安全性評価のため、投与後 21±2 日に追跡調査を行った。

本治験はアダプティブデザイン縮小試験であり、まず中等度肝機能障害被験者（Cohort 3）、これらの被験者と BMI、年齢、性別、アセチル化代謝能が一致した肝機能正常被験者（Cohort 1）を組み入れ、PK 及び安全性を評価した。これらの被験者の PK 及び安全性の結果に基づいて、必要と判断された際には重度（Cohort 2）及び軽度（Cohort 4）肝機能障害被験者を組み入れることとした。さらに、各投与群におけるバランスをとるためカフェイン代謝物比及び NAT2 アセチル化代謝能に基づき、FA 及び SA を 1：1 で組み入れることとした。

- Cohort 1：肝機能障害被験者群と BMI、年齢、性別、アセチル化代謝能が一致した肝機能正常被験者
- Cohort 2：重度（Child-Pugh class C、スコア 10～15）肝機能障害被験者
- Cohort 3：中等度（Child-Pugh class B、スコア 7～9）肝機能障害被験者
- Cohort 4：軽度（Child-Pugh class A、スコア 5～6）肝機能障害被験者

本治験には肝機能正常被験者 9 名及び中等度肝機能障害被験者 8 名の合計 17 名の被験者が組み入れられ、PK 及び安全性を評価した。その結果、米国食品医薬品局（FDA）により治験の縮小が承認され、重度（Cohort 2）及び軽度（Cohort 4）肝機能障害被験者は組み入れられなかった。なお、17 名のうち SA が 9 名、IM（IM は FA に含まれる）が 8 名であった。

中等度肝機能障害被験者 8 名のうち 1 名（被験者 [redacted]）で、投与前の血漿中アミファンプリジン濃度が C_{max} の 5%超であったため、アミファンプリジンの PK 評価から除外したものの、3-N-アセチル体の PK 評価には含めた。また、他の中等度肝機能障害被験者 1 名（被験者 [redacted]）で、投与後 144 時間の血漿中アミファンプリジン濃度が異常に高値であったため、アミファンプリジンの $AUC_{0\text{-}t}$ が極端に高値となった。そのため、アミファンプリジンの $AUC_{0\text{-}t}$ の二次解析から除外した。

PK 結果の要約を以下に記載し、アミファンプリジンの PK パラメータの要約を表 2.7.2.4-2 に示し、アミファンプリジンの比較バイオアベイラビリティの要約を表 2.7.2.4-3

に示した。

- 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AUC は 33%高く、C_{max} は 22%高かったものの、統計学的有意差は認められなかった。
- 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 3-N-アセチル体の AUC は 64～87%高く、統計学的有意差が認められた。一方、C_{max} の比（肝機能障害／肝機能正常）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。
- 中等度肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者におけるアミファンプリジンの T_{max} の中央値はいずれも 0.50 h（0.25～2.00 h）、3-N-アセチル体の T_{max} の中央値はいずれも 1.00 h であった。
- 中等度肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者におけるアミファンプリジンの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の比（肝機能障害／肝機能正常）の幾何平均値（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。また、被験者 [redacted] を除いた AUC_{0-t} の比（肝機能障害／肝機能正常）の幾何平均値（90%CI）は 1.339（0.803～2.235）であった。
- 中等度肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者における 3-N-アセチル体の AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の比（肝機能障害／肝機能正常）の幾何平均値（90%CI）は、それぞれ 1.873（1.227～2.860）、1.640（1.142～2.355）及び 1.011（0.698～1.464）であった。
- 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ものの、このことの臨床的意義は不明である。

表 2.7.2.4-2　肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者におけるアミファンプリジンの PK パラメータの要約（Pharmacokinetic Population, HEP-001 試験）

Cohort	Arithmetic Mean Parameters (±SD)[a]					
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [b] (h)	AUC_{0-t} [c] (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	λz (1/h)
Cohort 1 (N=9)	27.3 ± 12.6 (46.0%)	0.50 (0.25 - 2.00)	47.0 ± 25.3 (53.7%)	49.2 ± 25.7 (52.3%)	2.42 ± 0.956 (39.4%)	0.3219 ± 0.1078 (33.5%)
Cohort 3 (N=7)	34.5 ± 17.5 (50.8%)	0.50 (0.25 - 2.00)	57.3 ± 27.3 (47.6%)	59.7 ± 27.6 (46.2%)	2.41 ± 1.04 (42.9%)	0.3595 ± 0.2272 (63.2%)

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CV% = coefficient of variation; C_{max} = maximum plasma concentration; SD = standard deviation; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life; λz = Apparent elimination rate constant.
Note: Cohort 1: Subjects with normal hepatic function, Cohort 3: Subjects with moderate hepatic impairment.
a. Values are presented as arithmetic mean ± SD (CV%)., b. T_{max} presented as median (range).
c. Excludes result for hepatic impairment Subject [redacted]
Source: Study HEP-001（5.3.3.3.02）, Table 9.

表 2.7.2.4-3　肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者におけるアミファンプリジンの比較バイオアベイラビリティの要約（Pharmacokinetic Population, HEP-001 試験）

Parameter	Least-Squares Means[a]			90% Confidence Interval[d]		
	Cohort 3	Cohort 1	Ratio[b]	CV%[c]	Lower	Upper
T_{max} (h)	0.679	0.611	1.110	-	-	-
λz (1/h)	0.3595	0.3301	1.089	-	-	-
$t_{1/2}$ (h)	2.41	2.37	1.020	-	-	-
Ln-Transformed:						
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	67.1	38.1	1.760	81.2	0.932	3.322
AUC_{0-t}** (ng·h/mL)	51.7	38.6	1.339	58.7	0.803	2.235
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	54.1	40.7	1.330	56.2	0.813	2.177
C_{max} (ng/mL)	29.7	24.2	1.226	49.7	0.806	1.863

ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; h = hour; mL = milliliter; PK = Pharmacokinetic; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life; λz = the apparent elimination rate constant.

Note: Cohort 1: Subjects with normal hepatic function, Cohort 3: Subjects with moderate hepatic impairment.

Note: Subject [redacted] in the moderate hepatic impairment group was excluded for having a predose concentration of amifampridine >5% of C_{max}.

a. Least-squares geometric means for ln-transformed data.

b. Ratio calculated as Test (Cohort 3) least-squares mean divided by the Reference (Cohort 1) least-squares mean. None of the comparisons were detected as statistically significant by ANOVA (α=0.05).

c. Estimated inter-subject coefficient of variation, CV%=100*SQRT(e^{MSE}-1), where MSE is the mean square error term from the ANOVA.

d. CI on the ratio.

** Excluding value for Subject [redacted].

Source: Study HEP-001（5.3.3.3.02）, Table 11.

2.7.2.4.3　Slow acetylator 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 に対する影響をプラセボ及びモキシフロキサシン（陽性対照）と比較するための第 1 相、二重盲検、無作為化、クロスオーバー試験［QTC-002 試験（5.3.4.1.01）］

QTC-002 試験は、2 パートで構成される単施設第 1 相試験であった。主要目的を、SA の健康成人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 に対する影響をプラセボと比較することとした。

パート 1 は、パート 2 で SA に投与する臨床用量を超える用量を決定するための二重盲検、無作為化、被験者内用量漸増単回投与試験であった。被験者はアミファンプリジンリン酸塩及びプラセボにそれぞれ 3：1 の割合で無作為に割り付けられた。パート 2 の用量は、有害事象、バイタルサイン、ECG 所見により決定した。各投与日では、朝食（標準的な高脂肪食）を開始した後 50 分以内にアミファンプリジンリン酸塩又はプラセボを単回投与した。週 1 回の用量漸増前に各用量における安全性及び PK データをレビューした。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には、以下の投与レジメンに従ってアミファン

プリジンリン酸塩が 4 回単回投与された。

- Week 1（Day 1）：アミファンプリジンリン酸塩 30 mg
- Week 2（Day 8）：アミファンプリジンリン酸塩 60 mg
- Week 3（Day 15）：アミファンプリジンリン酸塩 80 mg
- Week 4（Day 22）：アミファンプリジンリン酸塩 70 mg

パート 2 は SA に対し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を投与したときの ECG に対する作用を評価するための二重盲検（モキシフロキサシンを除く）、無作為化、単施設、4 群クロスオーバー試験であった。各被験者は以下の 4 投与レジメンのいずれかを 4 日間隔で単回投与される投与群に無作為に割り付けられた。Day 1 に最初の治験薬を投与し、その後 4 日間隔（投与 1 日及び休薬期間 3 日）の Day 5、9、13 に残りの治験薬を投与した。

- プラセボ
- モキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）
- アミファンプリジンリン酸塩 30 mg（臨床用量）
- アミファンプリジンリン酸塩 60 mg（臨床用量を超える用量）

パート 1 では計 6 名の被験者（女性 4 名及び男性 2 名）に対しアミファンプリジンリン酸塩 30、60、70 及び 80 mg を単回経口投与した。被験者 1 名当たりのアミファンプリジンリン酸塩の総投与量は 240 mg であった。パート 2 では計 51 名の被験者（男性 37 名及び女性 14 名）に対しアミファンプリジンリン酸塩 30 mg 及び 60 mg を単回経口投与した。被験者 1 名当たりのアミファンプリジンリン酸塩の総投与量は 90 mg であった。1 名の被験者がアミファンプリジンリン酸塩 30 mg を単回経口投与後に被験者の意思により治験を中止した。

健康男性被験者及び女性被験者においてアミファンプリジンリン酸塩を単回経口投与したとき、パート 1 では 70 mg まで、パート 2 では 60 mg まで安全性及び良好な忍容性が確認された。パート 1 ではアミファンプリジンリン酸塩の投与量を 70 mg（用量漸減基準に抵触しなかった用量）と判断した。ただし、当該用量では 1 名（被験者 [redacted]）で苦痛を伴う腹痛及び嘔吐が発現し、忍容性不良とされたことから、パート 2 の臨床用量を超える用量を 60 mg とした。

アミファンプリジンリン酸塩投与後、パート 1 及びパート 2 の全用量における血漿中アミファンプリジン濃度の T_{max}（中央値）は 30～80 mg の用量で 0.875～1.50 時間であり、速やかな吸収相が特徴的であった。見かけの平均 $t_{1/2}$ は投与された用量範囲で同程度であり、2.43～3.39 時間であった。アミファンプリジンの全身曝露量には 30～80 mg の用量範囲で用量比例性をわずかに上回る増加がみられ、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は約 3 倍に増加した。

パート 2 では、ECG 検査を実施した。モキシフロキサシン陽性対照群は、本治験の感度を検討するための陽性対照としてモキシフロキサシンを投与し、ベースラインのプラセボ

補正値からの変化の大きさは、時間平均解析で 5～10 ms、QTcF（主要評価項目）の時間を一致させた解析で 10～15 ms と予測された。モキシフロキサシン陽性対照群では、補正した QT 間隔（QTc）に予想どおりの変化がみられた。プラセボ群の QTcF のベースラインからの変化量は-2.1 ms であり、本治験において QTc の変動を引き起こす潜在的要因が十分制御されていることが示された。

本治験において心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔の測定結果から心拍数、房室伝導又は心臓脱分極に対するアミファンプリジンリン酸塩の影響を示す兆候はなく、アミファンプリジンリン酸塩投与後に、新たに臨床的に関連する ECG の形態学的変化がみられた被験者はいなかった。本治験のデータから QTcF 間隔及び PK-PD 関係を用いた評価から、心臓再分極に対するアミファンプリジンリン酸塩の明らかな影響を示す兆候はみられなかった。PK-PD モデルでは、アミファンプリジンリン酸塩の増量に伴う QTcF 間隔の延長はほとんど認められず、臨床用量を超える用量のアミファンプリジンリン酸塩 60 mg 投与群の C_{max} におけるプラセボで補正したベースラインからの推定変化量は 4.91 ms であった。

以上より、これらのデータから心臓再分極に対するアミファンプリジンリン酸塩の明らかな作用を裏付けるものはなかった。

2.7.2.5 参考文献

1) Newsom-Davis J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Rev Neurol (Paris) 2004;160(2):177-80.【5.4.22】
2) Bever CT Jr, Anderson PA, Leslie J, Panitch HS, Dhib-Jalbut S, Khan OA, et al. Treatment with oral 3,4 diaminopyridine improves leg strength in multiple sclerosis patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Neurology 1996;47(6):1457-62.【5.4.23】
3) Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR. Distribution of electrophysiological abnormality in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65(2):213-7.【5.4.24】
4) Spillane J, Ermolyuk Y, Cano-Jaimez M, Lang B, Vincent A, Volynski KE, et al. Lambert-Eaton syndrome IgG inhibits transmitter release via P/Q Ca2+ channels. Neurology 2015;84(6):575-9.【5.4.25】
5) Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR. Effect of 3,4-diaminopyridine on the time course of decay of compound muscle action potential augmentation in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Muscle Nerve 1998;21(9):1196-8.【5.4.26】
6) Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Semin Neurol 2003;23(2):191-8.【5.4.27】
7) Lundh H, Nilsson O, Rosen I. Treatment of Lambert-Eaton syndrome: 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine. Neurology 1984;34(10):1324-30.【5.4.21】
8) Jost WH, Mielke U, Forrett-Kaminsky MC, Schimrigk K. [Long-term treatment of Lambert-Eaton syndrome by 3, 4 diaminopyridine]. Rev Neurol (Paris) 1992;148(12):776-9.【5.4.28】
9) Lundh H, Nilsson O, Rosen I, Johansson S. Practical aspects of 3,4-diaminopyridine treatment of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Acta Neurol Scand 1993;88(2):136-40.【5.4.29】
10) Tsuchiya N, Sato M, Uesaka Y, Kurose N, Haida M, Nakano J, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with Sjogren's syndrome and discoid lupus erythematosus. Scand J Rheumatol 1993;22(6):302-4.【5.4.30】
11) Wirtz PW, van Gerven JMA, van Dijk JG. The effects of 3,4-DAP (DAP) and pyridostigmine (PS) on muscle function in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a double-blind placebo-controlled cross-over study. Neuromuscul Disord 2002;12:760.【5.4.31】
12) McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. N Engl J Med 1989;321(23):1567-71.【5.4.32】
13) Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, Edwards LJ. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 2000;54(3):603-7.【5.4.33】
14) Sanders DB. Lambert-eaton myasthenic syndrome: diagnosis and treatment. Ann N Y Acad Sci 2003;998:500-8.【5.4.35】
15) 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】

16) 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】

17) Oh SJ, Claussen GG, Hatanaka Y, Morgan MB. 3,4-Diaminopyridine is more effective than placebo in a randomized, double-blind, cross-over drug study in LEMS. Muscle Nerve 2009;40(5):795-800.【5.4.39】

18) Bever CT Jr, Leslie J, Camenga DL, Panitch HS, Johnson KP. Preliminary trial of 3,4-diaminopyridine in patients with multiple sclerosis. Ann Neurol. 1990 Apr;27(4):421-7.【5.4.40】

19) Aisen ML, Sevilla D, Edelstein L, Blass J. A double-blind placebo-controlled study of 3,4-diaminopyridine in amytrophic lateral sclerosis patients on a rehabilitation unit. J Neurol Sci. 1996 Jun;138(1-2):93-6.【5.4.41】

20) Lorenz D, Hagen K, Ufer M, Cascorbi I, Deuschl G, Volkmann J. No benefit of 3,4-diaminopyridine in essential tremor: a placebo-controlled crossover study. Neurology. 2006 Jun 13;66(11):1753-5.【5.4.42】

21) Russell JW, Windebank AJ, Harper CM Jr. Treatment of stable chronic demyelinating polyneuropathy with 3,4-diaminopyridine. Mayo Clin Proc. 1995 Jun;70(6):532-9.【5.4.43】

22) 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】

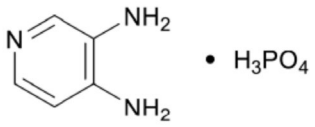
アミファンプリジンリン酸塩
製造販売承認申請
CTD　第 2 部
2.7　臨床概要
2.7.3 臨床的有効性の概要

ダイドーファーマ株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性の概要.....5
2.7.3.1　LEMS 患者を対象とした臨床試験.....5
2.7.3.2　個々の試験結果の要約.....32
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....42
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....65
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性.....70
2.7.3.6　付録.....71
2.7.3.7　参考文献.....71

【本項における用語の説明】

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

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
3,4-DAP	3,4-diaminopyridine	3,4-ジアミノピリジン
ACh	Acetylcholine	アセチルコリン
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
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement	臨床全般印象度－改善度
CMAP	Compound muscle action potential	複合筋活動電位
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
EMG	Electromyography	筋電図
FAS	Full analysis set	
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FVC	Forced vital capacity	努力性肺活量
ITT	Intent to treat	
LEMS	Lambert-Eaton myasthenic syndrome	ランバート・イートン筋無力症候群
mITT	modified Intent to treat	
MMRM	Mixed-effects model repeated measures	反復測定混合効果モデル
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
SGI	Subject global impression	主観的全般印象度
T25FW	Timed-25-foot walk	25 フィート歩行
TUG	Timed Up and Go	タイムドアップアンドゴー
VGCC	Voltage-Gated 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

2.7.3　臨床的有効性の概要

2.7.3.1　LEMS 患者を対象とした臨床試験

アミファンプリジンリン酸塩のランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）に対する有効性はLEMS 患者を対象に海外で実施したピボタル第3 相試験（LMS-002 試験及びLMS-003 試験）及び国内第 3 相試験（LMS-005 試験）で評価した。なお、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た。

2.7.3.1.1　海外臨床試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）

海外臨床試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）の要約を表 2.7.3.1-1 に示した。

1) LMS-002 試験：LEMS 患者におけるアミファンプリジンリン酸塩（3,4-ジアミノピリジンリン酸塩）の有効性及び安全性を評価するための第 3 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、投与中止試験及び非盲検長期投与試験、及び 2 年間のフォローアップが完了した LEMS 患者におけるアミファンプリジンリン酸塩の非盲検投与継続試験
2) LMS-003 試験：LEMS 患者におけるアミファンプリジンリン酸塩（3,4-ジアミノピリジンリン酸塩）の有効性及び安全性を評価するための第 3 相、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群間試験

上記のピボタル第 3 相試験 2 試験において、64 名の LEMS 患者を対象に有効性を評価した。これらの試験では、アミファンプリジンリン酸塩が投与された被験者とプラセボが投与された被験者とを比較して、定量的重症筋無力症（QMG）スコア、主観的全般印象度（SGI）スコア、臨床全般印象度－改善度（CGI-I）スコアなどの臨床関連神経機能指標に統計学的に有意な改善が認められた。これらの試験結果から、LEMS の治療に対し、アミファンプリジンリン酸塩はプラセボより有効であることが示された。

LMS-002 試験及び LMS-003 試験における有効性評価項目

LMS-002 試験及び LMS-003 試験では、筋力及び LEMS 症状の変化並びに、治験責任医師及び被験者からの全般印象スコアの変化を評価することにより有効性を評価した。いずれの試験においても、有効性の主要評価項目は、QMG スコアの変化量及び SGI スコアの変化量とした。

LMS-002 試験では、有効性の副次的評価項目として、CGI-I スコアの測定値及び 25 フィート歩行検査（T25FW）における歩行スピードの変化量とした。LMS-002 試験の有効性評価項目を 2.7.6.7 に記載した。

LMS-003 試験では、有効性の副次的評価項目を CGI-I スコアとし、探索的評価項目を 3 回の timed up and go（3TUG）、患者の最も不快と感じる症状の質問、及び QMG 四肢ドメインとした。LMS-003 試験の有効性評価項目を 2.7.6.8 に記載した。

表 2.7.3.1-1　　臨床的有効性の評価に用いた海外臨床試験一覧

試験の種類 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数
第 3 相、有効性及び安全性 LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験 （5.3.5.1.01）	LEMS 患者における有効性及び安全性の評価 長期投与時の安全性の評価	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 グループ A：アミファンプリジンリン酸塩投与継続 グループ B：アミファンプリジンリン酸塩投与中止（0 mg プラセボまで漸減） 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：非盲検 LMS-002EXT 試験：非盲検	LEMS 患者	パート 1 7～91 日間 経口投与 15～80 mg/日、1 回最高 20 mg で 1 日 3～4 回投与 パート 2 7 日間 経口投与 グループ A：30～80 mg/日 グループ B：0 mg まで漸減 パート 3 7 日間 経口投与 パート 2（二重盲検投与中止期）と同じ用量 パート 4 及び LMS-002EXT 試験 最長 2 年間以上 経口投与 30～80 mg/日、1 回最高 20 mg で 1 日 3～4 回投与	安全性解析：53 名 Full analysis set：38 名
第 3 相、有効性及び安全性 LMS-003 試験 （5.3.5.1.02）	LEMS 患者における有効性、安全性及び忍容性の評価	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	4 日間 経口投与 30～80 mg/日、1 回最高 20 mg で 1 日 3～4 回投与	安全性解析：26 名

2.7.3.1.1.1　LMS-002 試験（5.3.5.1.01）

(1) 試験デザイン及び目的

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 患者を対象に対症療法としてアミファンプリジンリン酸塩（30～80 mg/日で 1 回最高 20 mg）を反復投与したときの有効性及び安全性（長期安全性を含む）を評価するためにデザインされた 4 パートで構成される試験であった。本治験は、フランス、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、ロシア、セルビア、スペイン及び米国の 14 施設で実施された。

本治験の有効性の目的は以下のとおりである。

- 主要目的 : QMG スコア及び SGI スコアを指標とし、14 日間の投与中止期間終了時の LEMS 患者の筋力に対するアミファンプリジンリン酸塩の効果をプラセボと比較する
- 副次的目的 : 14 日間の投与中止期間終了時の CGI-I スコア及び T25FW に対するアミファンプリジンリン酸塩の効果をプラセボと比較する
- その他の目的 : 14 日間の投与中止期間終了時の複合筋活動電位（CMAP）振幅の変化量及び臨床全般印象度－重症度スコアを指標に、アミファンプリジンリン酸塩の効果をプラセボと比較する

パート 1 : 非盲検導入期

非盲検導入期では、(1) 神経筋障害に対する最適のベネフィット、(2) 少なくとも連続 91 日間のアミファンプリジン（リン酸塩又は遊離塩基）投与、(3) パート 2 登録直前で少なくとも連続 7 日間、1 日当たり同じ総投与量及び同じ用法・用量のアミファンプリジンリン酸塩の非盲検投与が求められ、(4) 経口の免疫抑制剤を使用している場合はスクリーニング前に少なくとも 90 日間安定したレジメンで使用されていること、又は末梢性のコリンエステラーゼ阻害剤を使用している場合はスクリーニング前に少なくとも 7 日間安定したレジメンで使用されていることが求められた。

パート 2 : 二重盲検投与中止期

二重盲検下で、被験者を（1）アミファンプリジンリン酸塩をパート 1 に確立した用量で 7 日間継続投与する群、(2) 7 日間かけてアミファンプリジンリン酸塩の用量を 0 mg（プラセボ）まで漸減して投与中止する群に無作為に割り付けた。

パート 3 : 二重盲検投与期

パート 2 でアミファンプリジンリン酸塩継続投与群に割り付けされた被験者には同じ用法・用量で、プラセボに切り替えた被験者にはプラセボをそれぞれ 7 日間投与した。本投与期に症状が悪化した被験者にはアミファンプリジンリン酸塩によるレスキュー治療してもよいこととした。なお、症状悪化を、歩行不能、QMG スコアの 5 ポイント以上の増加、又は人工呼吸器を必要とする呼吸不全と定義した。

パート 4：非盲検長期投与期

パート 1～3 を完了した被験者はアミファンプリジンリン酸塩を最長 2 年間投与する非盲検長期投与期であるパート 4 へ移行してもよいこととした。また、パート 2 の用量漸減時、又はパート 3 のプラセボ投与時に重篤な徴候・症状を呈し、レスキュー治療された被験者に対しても、パート 4 でアミファンプリジンリン酸塩投与をしてもよいこととした。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には、引き続き LMS-002EXT 試験に参加することができた。

(2) 対照群

LMS-002 試験は無作為化投与中止試験であり、投与中止期では対照薬としてプラセボを投与した。無作為化投与中止試験は、プラセボを長期間投与できない患者において治療効果の持続性を検討するのに適した試験法である [1)]。LEMS 患者では、治療を実施しない場合、呼吸不全、自律神経症状などが発症する可能性があり、長期のプラセボ投与に耐えることができないため、無作為化投与中止試験とした。さらに、アミファンプリジンは EU[2),3),4)]では LEMS の第一選択薬として、米国では標準治療として認めているため [5)]、神経科医は長期間の治療中止を認めなかった。いくつかの症例報告では、アミファンプリジン休薬後に急速に筋力が低下したが、アミファンプリジンの再投与により急速に症状が改善することが報告されている [6),7),8)]。

非盲検導入期（パート 1）は、被験者が二重盲検投与中止期（パート 2）の前に最適な用量に達するまで少なくとも 91 日間アミファンプリジンが投与されるよう設定された。すべての被験者は、パート 2 登録前に少なくとも連続 91 日間アミファンプリジン（リン酸塩又は遊離塩基）を投与（パート 2 直前の連続 7 日間同じ用法・用量のアミファンプリジンリン酸塩の投与を含む）された。

二重盲検投与中止期（パート 2）では、被験者を、アミファンプリジンリン酸塩を 7 日間継続投与する群、7 日間かけてアミファンプリジンリン酸塩を 0 mg（プラセボ）まで漸減して投与中止する群に無作為に割り付けた。被験者は、二重盲検投与期（パート 3）で更に 7 日間盲検下で投与され、合計で 14 日間の二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験が実施された。パート 2 又はパート 3 でレスキュー治療が必要となった被験者はパート 4 に移行し、アミファンプリジンリン酸塩が投与された。

(3) 対象被験者

選択基準

本治験の主な選択基準を以下に示す。

- 18 歳以上で、診断基準に従って LEMS と診断され、後天的（典型的）な近位筋力低下が記録されており、以下のいずれかが認められた患者
    - 神経伝導所見（検討した筋肉における CMAP が最大随意収縮後に少なくとも 2 倍に増加）

- P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル抗体陽性

- LEMS の対症療法の前治療がない場合、QMG スコアが 5 以上の患者
- 現在 LEMS のアミファンプリジンによる治療を受けている場合は予測の 80%以上の努力性肺活量（FVC）で規定される正常な肺機能を有する患者、又は現在 LEMS のアミファンプリジンによる治療を受けていない場合は他の呼吸器疾患の病歴がなく FVC が予測の 60%以上の患者
- 咳又は咳払いすることなく 4 オンスの水を飲むことができることで定義される正常な嚥下機能（QMG の dimension でスコア 0）を有する患者
- スクリーニングの少なくとも 3 ヵ月（90 日間）前までに抗がん治療を完了した患者

除外基準

本治験の主な除外基準を以下に示す。

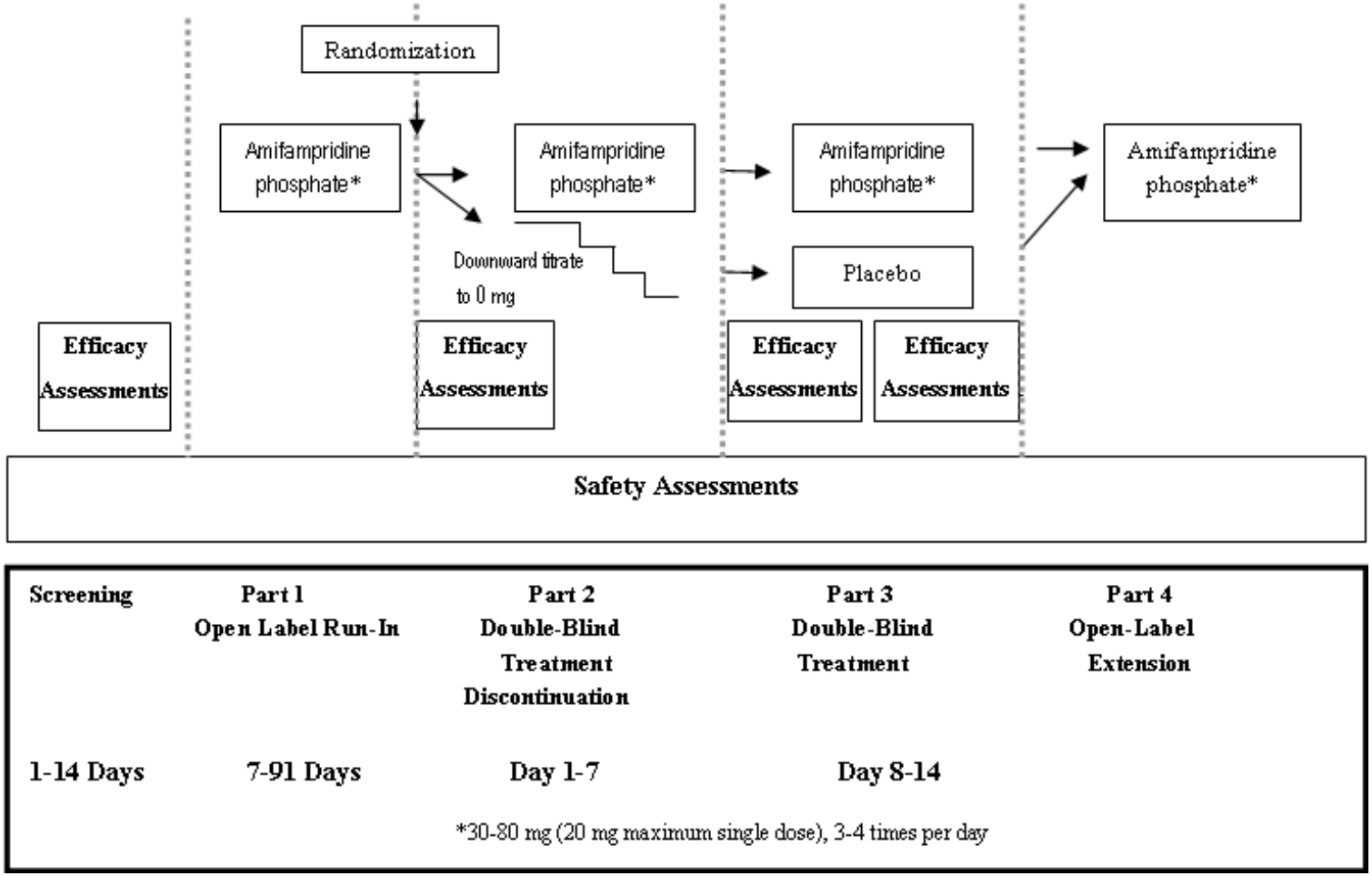
- てんかん又は痙攣発作（熱性発作を除く）の既往を有する患者
- 既知の活動性脳転移を有する患者
- 治験期間中にダルファムプリジン（4-アミノピリジン）、アミファンプリジン遊離塩基又は Firdapse®などの治験薬以外の 3,4-ジアミノピリジン（3,4-DAP）製剤の投与が予定されている患者
- てんかんの閾値を低下させることが知られている薬剤が使用されている患者
- スクリーニング前 7 日以内又は半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間内に神経筋接合部機能を阻害する薬剤が使用された患者
- ピリジン含有製剤又はアミファンプリジンリン酸塩の賦形剤に対する薬物アレルギーの既往を有する患者
- コントロールされない喘息の既往を有する患者
- スクリーニング時の FVC が 1500 mL 未満の患者

(4) 投与方法、無作為化、盲検化

LMS-002 試験はプラセボ対照試験である。治験薬として、1 錠当たりアミファンプリジンリン酸塩を遊離塩基換算で 10 mg 相当を含むアミファンプリジンリン酸塩錠、又は識別不能なプラセボが提供された。プラセボはアミファンプリジンリン酸塩の用法・用量に従って投与された。パート 2 及び 3 では、治験依頼者、治験責任医師、施設スタッフ、及び被験者に対し盲検下で治験薬を割り付けた。

LMS-002 試験の試験デザインを図 2.7.3.1-1 に示した。

図 2.7.3.1-1　　LMS-002 試験の試験デザイン



Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）, Figure 9-1

LEMS と確定診断された 18 歳以上の男女を対象に、適格性の判断のためにスクリーニング検査を実施した。スクリーニング後、適格性が確認された被験者をパート 1（非盲検導入期）に組み入れ、すべての被験者にアミファンプリジンリン酸塩を投与した。

非盲検導入期で求められるすべての事項を満たした被験者をパート 2 に無作為割付した。パート 2 では、二重盲検下で、被験者を、アミファンプリジンリン酸塩をパート 1 に確立した用量で 7 日間継続投与する群、又は 7 日間かけてアミファンプリジンリン酸塩を 0 mg（プラセボ）まで漸減して投与中止する群に無作為に割り付けた。パート 2 期間中は、盲検を維持するため、被験者には一定数の錠剤が入った服用パックが毎日提供された。プラセボ切り替え被験者用のパックは、Day 2 から Day 7 にかけて、アミファンプリジンリン酸塩の用量を 0 mg（プラセボ）まで漸減するよう設計されていた。パート 2 を完了した被験者は、パート 3 でアミファンプリジンリン酸塩又はプラセボを更に 7 日間継続投与された。盲検が解除されるのを防ぐため、個々の被験者に対して同じ評価者が CMAP 測定及び QMG スコア評価の両方を実施することはなかった。パート 1～3 を完了した被験者は、パート 4 へ参加することができ、最大 2 年間アミファンプリジンリン酸塩が非盲検下で投与された。パート 2 の用量漸減時、又はパート 3 のプラセボ投与時に重篤な徴候・症状を呈し、レスキュー治療が必要となった被験者に対しても、パート 4 でアミファンプリジンリン酸塩投与をしてもよいこととした。

(5) 有効性評価項目

LMS-002 試験では、筋力測定、電気生理学的検査、LEMS の徴候・症状の変化の評価、治験責任医師及び被験者による QMG スコア及び SGI スコアの変化量を指標に有効性を評価した。本治験の主要目的を、14 日間の投与中止期間終了時の LEMS 患者の筋力に対するアミファンプリジンリン酸塩の有効性をプラセボと比較することとした。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。

有効性の主要評価項目

QMG

LMS-002 試験では、主要評価項目を QMG とした。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ある[9), 10)]。QMG は、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 項目から成る医師による評価尺度である。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[14)]。QMG は Besinger[11)]によって最初に開発され、Tindall[9), 12)]によって拡張され、その後 Barohn[10)]によって更に修正された。修正 QMG では評価者間の信頼性が評価されており、重症筋無力症の前向き研究[13)]で主要評価指標として用いられ、

LMS-002 試験でも使用された。また、LEMS 患者を対象としたいくつかの比較試験[14), 15)]及び米国食品医薬品局（FDA）の Office of Orphan Product Development の助成金を受けた 1 件の無作為化プラセボ対照第 3 相試験「LEMS に対する 3,4-ジアミノピリジンの無作為化試験」（ClinicalTrials.gov 識別番号：NCT00004832）でも評価項目とされている。

SGI

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 段階評価尺度である（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）[16)]。

主な有効性の副次的評価項目

LMS-002 試験の副次的目的を、14 日間の投与中止期間終了時の CGI-I スコア及び T25FW に対するアミファンプリジンリン酸塩の有効性をプラセボと比較することとした。副次的評価項目を、Day 14（パート 3 の最終日）の CGI-I スコアの測定値及び二重盲検ベースライン（パート 2 の Day 1）から Day 14（パート 3 の最終日）までの T25FW における歩行スピードの変化量とした。

CGI-I

CGI-I スコアは、医師がベースラインからの症状の改善又は悪化を臨床評価するための臨床評価尺度であり、症状、行動、機能的能力の変化に基づき、治験責任医師が 7 段階評価で評価した。通常は、治療開始後の症状改善を評価するための尺度であるが、本治験ではアミファンプリジンリン酸塩投与中止後の症状の変化（すなわち、悪化）を評価するためにも用いた[17), 18)]。本尺度は広く用いられ、検証もされている[18)]。

T25FW

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 を繰り返す。被験者は、杖、松葉杖、歩行器などの補助器具を使用することができる。T25FW では、2 回の歩行の平均速度（フィート/分）を測定した。

2.7.3.1.1.2　LMS-003 試験（5.3.5.1.02）

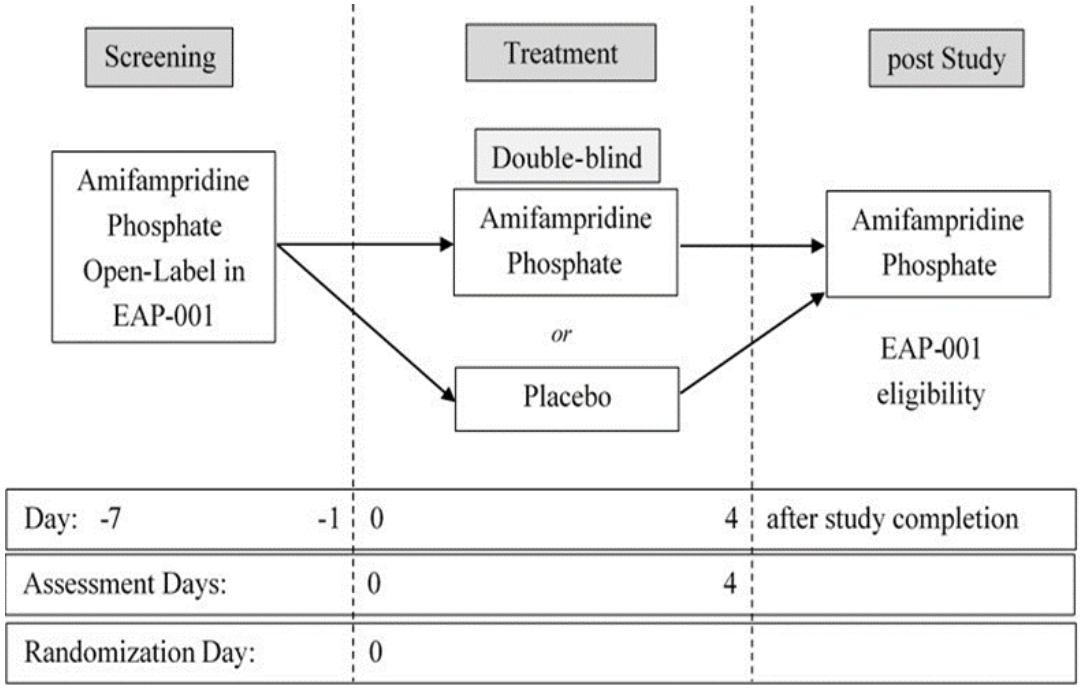
(1) 試験デザイン及び目的

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、米国の 3 施設で実施され、LEMS 患者 26 名を組み入れた。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投与されていた。被験者

は、本治験における無作為割付け前にアミファンプリジンリン酸塩を少なくとも 1 週間、安定した用量及び回数で投与される必要があった。

LMS-003 試験の試験デザインを図 2.7.3.1-2 に示した。

図 2.7.3.1-2　　LMS-003 試験の試験デザイン



Source: Integrated Summary of Effectiveness（5.3.5.3.01）, Figure 2-2

本治験の主要目的は、LEMS 患者に対するアミファンプリジンリン酸塩の臨床的有効性をプラセボと比較することである。被験者の筋力の定量的測定である QMG スコア、及び被験者の症状に対する主観的な全般的印象度である SGI スコアのベースラインからの変化量に基づき、有効性を評価した。主な副次目的は、Day 4 における医師が評価する CGI-I スコアに基づいてアミファンプリジンリン酸塩の臨床的有効性を評価することとした。探索的目的は、3TUG、患者の最も不快と感じる症状の質問及び QMG 四肢ドメインに基づいてアミファンプリジンリン酸塩の臨床的有効性を評価することとした。安全性目的は、有害事象の発現状況により、アミファンプリジンリン酸塩の安全性及び忍容性を検討することとした。被験者の治験参加期間は、スクリーニング期（最大 7 日間）、Day 0 の評価及び無作為割付け、治験薬投与期（Day 0～Day 4）の最大 12 日間であった。

非盲検下で各被験者の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 にすべての有効性評価項目のベースライン評価を行った。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識別不能のプラセボ錠のいずれかの治験薬が投与され、残りの治験薬は被験者に提供された。Day 0～Day 4 の評価前の来院までの残りの治験薬は各被験者が自己投与した。Day 4 では、

Day 1～Day 3 で投与された治験薬と同じ用量の治験薬が盲検下で、施設内で担当者の監視下で投与された。Day 0 のベースライン評価を実施したタイミングに従って、Day 4 の 2 回目、3 回目、又は 4 回目の治験薬投与後のいずれかで有効性の評価を実施した。

本治験終了後、被験者がアミファンプリジンリン酸塩を非盲検下で投与される拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）に復帰することを可とした。

(2) 対照群

LMS-003 試験は無作為化投与中止試験であり、治験薬投与期では対照薬としてプラセボを投与した。LEMS 患者では、治療を長期間中断した場合、神経筋疾患の症状が急速に再発する可能性があるため、本治験では休薬期間とプラセボ投与期間を最小限に設定し、最大 4 日間とした。アミファンプリジンリン酸塩を再投与したところ、症状は速やかに緩和された。本治験の被験者は、拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）からの離脱期間が再スクリーニングが必要となる 30 日より短かったため、EAP-001 試験においてアミファンプリジンリン酸塩の非盲検下投与を直ちに再開可能であった。

すべての被験者は、本治験における無作為割付け前にアミファンプリジンリン酸塩を少なくとも 1 週間、安定した用量及び回数で投与される必要があった。Day 0 に、被験者をアミファンプリジンリン酸塩群又はプラセボ群に無作為に割り付けた。Day 0 に治験薬が初回投与され、その後二重盲検下で 4 日間治験薬が投与された。

(3) 対象被験者

選択基準

本治験の主な選択基準を以下に示す。

- 18 歳以上の男性又は女性の LEMS 患者で、登録前に少なくとも 7 日間安定した用量のアミファンプリジンリン酸塩を投与された患者
- 抗体検査又は筋電図検査で LEMS と診断された患者
- スクリーニングの少なくとも 3 ヵ月（90 日間）前までに抗がん治療を完了した患者
- 末梢性作用型コリンエステラーゼ阻害剤（ピリドスチグミンなど）が投与されている場合、無作為割付けの少なくとも 7 日前から治験期間をとおして安定した用量のコリンエステラーゼ阻害剤が投与された患者
- 許可された経口免疫抑制剤（プレドニゾン又は他のコルチコステロイド）を投与されている場合、無作為割付けの少なくとも 30 日前から治験期間をとおして安定した用量が投与された患者
- 妊娠可能な女性患者では、治験期間中、有効で信頼性のある避妊法を実践する意志がある患者

除外基準

本治験の主な除外基準を以下に示す。

- スクリーニング前 12 ヵ月以内に心電図検査で臨床的に意味のある補正した QT 間隔（QTc）の延長がみられた患者
- 発作性疾患を有する患者
- 活動性脳転移を有する患者
- 妊娠中又は授乳中の女性患者
- スクリーニング前 3 週間以内に免疫調節（ミコフェノール酸塩、アザチオプリン、シクロスポリンなど）の治療を中止できなかった患者

(4) 投与方法、無作為化、盲検化

LMS-003 試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、投与中止試験である。アミファンプリジンリン酸塩錠は 1 錠当たりアミファンプリジンリン酸塩を遊離塩基換算で 10 mg 相当を含む円形の白色分割錠として提供された。プラセボ錠はアミファンプリジンリン酸塩錠と識別不能の錠剤として提供され、アミファンプリジンリン酸塩と同様の用法・用量で投与された。スクリーニングで適格性が確認された被験者をアミファンプリジンリン酸塩群又はプラセボ群に無作為に割り付けた。なお、ベースライン時のアミファンプリジンリン酸塩の投与量に従って、低用量群（60 mg/日未満）又は高用量群（60 mg/日以上）に層別無作為割り付けされた。

Day 0（ベースライン評価後の最初の投与）及び Day 4（最終評価前の最終投与）では、有効性及び安全性評価が正しいタイミングで実施されるよう、アミファンプリジンリン酸塩又はプラセボは施設内で担当者の監視下で盲検投与された。その他の投与はすべて院外で実施され、すべて経口投与であった。アミファンプリジンリン酸塩の 1 日投与量は 30～80 mg とし、神経筋に対する効果及び忍容性に基づいて 3～4 回に分けて投与した。なお、1 回の最大投与量は 20 mg とした。治験実施スケジュールに従って、治験薬投与前に安全性評価を行い、治験薬投与後に有効性評価を行った。Day 0 の 2 回目、3 回目、又は 4 回目のアミファンプリジンリン酸塩投与後のいずれかで有効性評価を実施し、Day 4 の同じタイミングで有効性の評価を実施した。このように評価のタイミングを合わせることで、有効性及び安全性評価として、Day 0 のベースラインに対する Day 4 の変化を検討することができる。

本治験は二重盲検試験であり、投与群の割付け情報は被験者及び治験責任医師に盲検化された。治験薬は Catalyst 社から提供され、プラセボ錠はアミファンプリジンリン酸塩錠と識別不能の錠剤であった。いずれの被験者においても、スクリーニング期と同じ投与スケジュールでアミファンプリジンリン酸塩又はプラセボを投与した。被験者割付けコードは各医療機関の薬剤師が管理し、薬剤師は割付け情報が医療機関関係者に漏れないように、治験薬を調製・調剤した。ただし、医療上の緊急事態が発生し、被験者を適切に治療するために治験薬の識別が必要とされる場合には、当該被験者の割付け情報を開鍵することとした。

治験参加に際して除外される薬剤に加えて、治験参加前及び治験期間中に以下の薬剤を

禁止した。

- スクリーニング前 2 週間以内の免疫グロブリン静脈内投与療法
- スクリーニング前 3 週間以内のプラズマフェレーシス（血漿交換又は治療用血漿交換）
- スクリーニング前 6 ヵ月以内のリツキシマブ
- スクリーニング前 30 日以内の治験薬（アミファンプリジンを除く）又は治験用医療機器の使用
- アトロピン様作用を有する薬剤

(5) 有効性評価項目

有効性の主要評価項目

LMS-003 試験では、筋力測定、LEMS の徴候・症状の変化の評価、治験責任医師及び被験者による QMG スコア及び SGI スコアの変化量を指標に有効性を評価した。本治験の主要目的を、4 日間の無作為化投与中止期間終了時の LEMS 患者の筋力に対するアミファンプリジンリン酸塩の有効性をプラセボと比較することとした。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た。

QMG

LMS-003 試験では、主要評価項目の一つとして QMG スコアを測定した（詳細は 2.7.3.1.1.1(5)）。

SGI

LMS-003 試験では、主要評価項目の一つとして SGI スコアを測定した（詳細は 2.7.3.1.1.1(5)）。

有効性の副次的評価項目

LMS-003 試験の副次目的を、4 日間の投与中止期間終了時の CGI-I スコアに対するアミファンプリジンリン酸塩の有効性をプラセボと比較することとした。副次的評価項目を、Day 4 の CGI-I スコアの測定値とした。

CGI-I

LMS-003 試験では、副次的評価項目として CGI-I スコアを測定した（詳細は 2.7.3.1.1.1(5)）。

有効性の探索的評価項目

3TUG

TUG 評価とは、背もたれのまっすぐなアームチェア（座面高 18 インチ）から立ち上がり、3 メートル歩き、振り返り、歩いて戻り、椅子に座ることを要求する機能的移動性試験であ

る。これを改良したものが 3TUG で、当該評価を 3 回繰り返すのに必要な時間を測定する。同様の歩行テストでは、測定時間が 20%以上増加した場合を臨床的に有意な変化とされており、この指標を評価項目におけるレスポンダーの定義とした。さらに、30%以上の時間増加についても統計学的有意性を解析した。

3TUG における潜在的な「評価者バイアス」をすべて取り除くため、校正済みの電子マットを使用し、1 秒間に 120 回測定する（約 8 ms 間隔）ことにより、マット上の被験者の足の位置及び荷重データ、マット上のアームチェア（座面高 18 インチ）の荷重データを測定した。この高性能の測定装置では、被験者の開始時間と終了時間を±8 ms 単位で測定可能であった。さらに、この測定装置では、評価タイミングによって生じるバイアスを排除することができた。この測定装置を装着したマットからの荷重データを用いて、被験者が椅子から立ち上がった瞬間又は着席した瞬間を正確に特定することが可能であった。具体的には、椅子の力がマット上の被験者の足の力と数値的に交差する時点は被験者の足からの力の測定値が最も速く変化し、椅子から立ち上がる（同心運動）又は着席する（偏心運動）のに必要な大きな筋収縮の開始時間又は終了時間と一致する。この開始時間及び終了時間を数学的に決定することは完全に客観的で、被験者間の開始時間（この場合はビープ音とグリーンライト）のばらつきを排除し、被験者の立ち上がり開始時間、着席時間に対する評価者のバイアスを取り除くことができる。つまり、この手法により、以下の制御された意図的な条件を除き、有意な筋収縮に関連しないすべての時間及び動作事象を定量的かつ客観的に除去することが可能となった。

LEMS 患者の筋力は、筋収縮時に「促進」することが知られている。したがって、3TUG 評価では TUG サイクルを 3 サイクルすべて完了するのに必要な総時間を測定するが、これには 1 回目と 2 回目の TUG サイクルが終了した後に被験者が着席していた時間が必然的に含まれる。3 サイクル測定することで、被験者が意識的又は無意識に椅子に座り休息した時間に影響を与えた可能性のある筋機能の促進を評価の一部として確実に捕らえることができるようになった。さらに、臨床医が治療による症状改善状態を評価するために 3TUG を使用する場合、LMS-003 試験で実施したように合計時間を使用することで、臨床医はより長い時間（通常、30～45 秒）を捉えることができると考える。

患者の最も不快と感じる症状の質問

患者の最も不快と感じる症状の質問では、被験者は治療に対する自身の満足度を測る尺度として、最も不快と感じる LEMS 関連症状を特定した。被験者に治療前又は休薬中に最も不快と感じる症状とその程度を 4 段階で思い出させることによって評価した。盲検下で治験薬を投与した後、被験者が以前に評価した症状について、24 時間以内の症状を同じ 4 段階で評価した。

QMG 四肢ドメイン

QMG スコアを用いて QMG 四肢ドメインを評価した。

2.7.3.1.1.3　解析方法

LMS-002 試験及び LMS-003 試験のいずれにおいても、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。

- 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）で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。

2.7.3.1.2　国内臨床試験［LMS-005 試験（5.3.5.2.01/5.3.5.2.02）］

国内臨床試験（LMS-005 試験）の要約を表 2.7.3.1-2 に示した。

LMS-005 試験は日本人の成人 LEMS 患者におけるアミファンプリジンリン酸塩の有効性と長期投与時の安全性及び有効性を評価するための第 3 相、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。

表 2.7.3.1-2　　臨床的有効性の評価に用いた国内臨床試験一覧

試験の種類 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数
第 3 相、有効性及び安全性 LMS-005 試験 （5.3.5.2.01/ 5.3.5.2.02）	LEMS 患者における有効性の評価 長期投与時の安全性及び有効性の評価	無対照、単盲検、多施設共同、長期投与試験	LEMS 患者	用量調節期：約 10 週間（最初の 4 日間はプラセボ錠 1.5 錠/日） 治療期：7 日間 継続治療期：51 週間 経口投与 15～80 mg/日、1 日 3～4 回投与（最大 1 日 100 mg、1 日 5 回まで投与可）	安全性解析：12 名（新規患者 10 名、既治療患者 2 名） 有効性解析：10 名（新規患者 10 名、既治療患者 0 名）

(1) 試験デザイン及び目的

LMS-005 試験は、無対照、単盲検（被験者盲検）、多施設共同、長期投与試験であり、日本人の成人 LEMS 患者を対象に、アミファンプリジンリン酸塩の有効性と長期投与したときの有効性及び安全性を評価した。

本治験の目的は以下のとおりである。

- 成人 LEMS 患者に対するアミファンプリジンリン酸塩の有効性を評価する。加えて成人 LEMS 患者に対するアミファンプリジンリン酸塩の長期投与時の安全性及び有効性を評価する

本治験は、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）で構成された。

(2) 対象被験者

選択基準

本治験の主な選択基準を以下に示す。

- 17 歳以上の男性又は女性の LEMS 患者
- P/Q 型膜電位依存性カルシウムチャネル抗体検査又は筋電図検査により LEMS と診断された患者
- スクリーニング時の QMG スコアが 8 以上で、少なくとも介助や補助具を使用して歩行可能な患者（ただし、新規患者のみ）
- 末梢性コリンエステラーゼ阻害薬の投与を受けている場合は、用量調節期開始日の前 7 日以上及び治療期終了までコリンエステラーゼ阻害薬の投与量を一定に保つことができる患者
- 許容される免疫抑制作用を持つ経口ステロイド剤（プレドニゾロン又はその他のコルチコステロイド）の投与を受けている場合、用量調節期開始日の前 30 日以上及び治療期終了まで投与量を一定に保つことができる患者

除外基準

本治験の主な除外基準を以下に示す。

- てんかん又は発作の既往がある患者（ただし、熱性けいれん発作は除外する）又は現在、抗けいれん薬を服用中である患者
- 活動性の脳転移を有する患者
- 脳腫瘍、子宮がん、神経鞘腫又は子宮内膜腫瘍の既往がある患者
- スクリーニング期開始日の 3 ヵ月前までに抗がん治療を完了していない患者
- スクリーニング期開始日の前 4 週間以内に免疫抑制剤及び免疫調整療法を使用、又は血漿分離交換法を実施した患者
- リツキシマブをスクリーニング期開始日の前 12 ヵ月以内に使用した患者
- 同意取得日の前 1 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けていた患者、同意取得前まで

に他の治験が終了していない患者
- スクリーニング期開始日の前 7 日以内にてんかん/発作の閾値を下げることが知られている薬剤を使用した患者
- 選択的セロトニン再取り込み阻害薬クラスの抗うつ薬（エスシタロプラム、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミン）及びトラマドールを使用している患者で、スクリーニング期開始日の前 90 日以内に投与量を変更した患者

(3) 投与方法

アミファンプリジンリン酸塩を 1 日 15～80 mg の範囲で 3～4 回に分割投与した。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。

用量調節期：約 10 週間

新規患者及び 3,4-DAP での前治療の中止（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（被験者盲検）でプラセボ錠 0.5 錠を 1 日 3 回、4 日間投与し、プラセボ錠投与終了時にベースライン評価を行った。なお、既治療患者は用量調節期開始前に前治療薬（治験薬以外の 3,4-DAP）による治療を中止した。

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。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 3,4-DAP 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 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。

用量調節期の期間は、至適投与量に達したことが確認できるまでとした（約 10 週間を予定）。至適投与量に達したと判断した場合は、治療期に移行した。

治療期：7 日間

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：51 週間

治療期から引き続き、至適投与量のアミファンプリジンリン酸塩を 51 週間投与した。なお、被験者の状態によって投与量は適宜増減を可とした。継続治療期は各 Visit で有効性評価を行った。

(4) 有効性評価項目

有効性の主要評価項目

- 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

有効性の副次的評価項目

- 治療期終了時における QMG サブスコアごとのベースラインからの変化量
- 治療期終了時における SGI スコアのベースラインからの変化量
- 治療期終了時における CGI-I スコア

(5) 解析方法

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 3,4-DAP 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。

- 有効性評価項目のベースライン及び治療期治験薬投与終了後（Visit 6）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

以下の各スコアについて治療期終了時でのベースラインからの変化量を求めた。なお、CGI-I スコアは治療期終了時のスコアを集計した。

- QMG スコア及び QMG サブスコア
- SGI スコア

有効性の各評価項目に対して、要約統計量の算出又は一覧表の作成を行った。

なお、本治験では統計学的仮説検定を実施しないため、多重性は考慮しなかった。

2.7.3.1.3 LEMS 患者を対象とした公表文献情報

アミファンプリジン遊離塩基の LEMS 治療に関する臨床研究及び症例報告が 35 年間にわたって査読付きの専門誌に掲載されている。これらには、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験が 5 報、無作為化実薬対照試験が 1 報、対照試験 4 試験の併合解析、非対照試験、及び症例報告が含まれている。アミファンプリジン遊離塩基の LEMS 治療に関する臨床研究の公表文献及び症例報告一覧を表 2.7.3.1-3 に示した。

表 2.7.3.1-3　　アミファンプリジン遊離塩基の LEMS 治療に関する臨床研究の公表文献及び症例報告一覧

Study	Study Design	Treatment Group(s)	Treatment	No. of Subjects with LEMS	Treatment Duration	Efficacy Parameter(s)	Statistical Findings/Results
Prospective-Controlled Trials							
Murray et al., 1984 [29]	Double-blind, active-control comparison of single doses amifampridine with pyridostigmine	Amifampridine 20 mg vs. pyridostigmine 120 mg	Single oral dose of amifampridine or placebo; dosage forms not specified	6	1 days	Changes from baseline in subjective analogue scale of symptoms, timed walking test, force recordings, CMAP amplitude	Improvement with amifampridine, based on clinical and electrophysiological criteria, was greater in 5 of 6 subjects than it was with pyridostigmine
	Open-label evaluation of chronic amifampridine administration	Amifampridine 30-90 mg/d	Amifampridine oral dosage form not disclosed	8	Up to 9 months	Subjective analogue scale of symptoms, timed walking test, force recordings, CMAP amplitude	Improvement in 4 of 8 subjects based on clinical and electrophysiological criteria; Marginal improvement in 4 of 8 subjects
McEvoy et al., 1989 [26]	Comparative phase: Open-label phase to determine amifampridine dose	Amifampridine free base capsules (titrated to 100 mg/d or as tolerated; oral) placebo	Amifampridine oral capsules	12	8 days	Change from baseline to maximal dose: NDS Isometric muscle strength CMAP amplitude Autonomic function: sudomotor axon reflex	 $p < 0.001^a$ Arms: $p < 0.001^a$ Legs: $p < 0.001^a$ Arms: $p < 0.001^a$ Legs: $p < 0.001^a$ $p < 0.05^a$

Study	Study Design	Treatment Group(s)	Treatment	No. of Subjects with LEMS	Treatment Duration	Efficacy Parameter(s)	Statistical Findings/Results
	Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover phase	Amifampridine (maximal tolerated dose determined in open-label phase; oral) placebo	Amifampridine or placebo capsules	12	3 days	NDS Isometric muscle strength CMAP amplitude	$p < 0.05$[b] Arms: $p < 0.005$ Legs: $p < 0.001$[b] Arms: $p < 0.005$[b] Legs: $p < 0.01$[b]
	Follow-up phase: open-label	Amifampridine ± pyridostigmine (oral)	Amifampridine oral capsules	12	Up to 21 months	Not reported	No substantial decline in amifampridine effectiveness (at 3 months). After 12-24 months, addition of pyridostigmine produced additional benefit in 4 subjects.
Sanders et al., 1993 [27)]	Randomized, double-blind crossover comparative phase	Amifampridine (max. 100 mg/d: oral) placebo	Amifampridine oral dosage form not specified	10 with LEMS, 8 with MG	8 days	Change from baseline in QMG score	LEMS subjects: $p < 0.01$[b] MG subjects: $p = 0.07$
	Follow-up phase: open-label	Amifampridine (15-50 mg/d; oral) + pyridostigmine	Amifampridine oral dosage form not specified	16 with LEMS or MG	4-45 months (mean 22 months)		Addition of pyridostigmine produced greater symptomatic improvement than amifampridine only; however, no data were reported.
Sanders et al., 2000 [14)]	Randomized, placebo controlled. Comparative phase: parallel-group	Amifampridine (20 mg TID; oral) placebo	Amifampridine oral capsules or placebo capsules	Amifampridine: 12 Placebo: 14	6 days	Change from baseline in QMG score	$p = 0.01$[b]

Study	Study Design	Treatment Group(s)	Treatment	No. of Subjects with LEMS	Treatment Duration	Efficacy Parameter(s)	Statistical Findings/Results
	Follow-up phase: open-label	Amifampridine with or without pyridostigmine (titrated to dose with max. symptomatic benefit; oral); 30-40 mg/d amifampridine in >50% of subjects	Amifampridine oral capsules	25	Up to 6 months		Subjects reported symptomatic improvement (some better, much better) noted in 96% of subjects (24/25); 88% (22/25) of subjects had ≥2-point increase in QMG score (59% [13/22] of these subjects demonstrated symptomatic improvement when pyridostigmine was added).
Oh et al., 2009 [15)]	Randomized, double-blind crossover. Comparative phase	Amifampridine (30 mg titrated to max. of 80 mg/d; oral) placebo	Amifampridine free base oral tablets or placebo tablets	7	3-8 days	Changes from baseline: subjective symptom score LEMS classification MRC score QMG score resting CMAP amplitude	$p = 0.0112^b$ $p = 0.0017^b$ $p = 0.0062^b$ $p = 0.0223^b$ $p = 0.0246^b$
	Follow-up phase: open-label	Amifampridine 30-70 mg/d (oral) ± pyridostigmine	Amifampridine free base oral tablets	4	3 months to 4 years	Change from baseline in isometric muscle strength	50% of subjects (2) sustained improvement with amifampridine: 1 subject up to 1 y until death, 1 subject up to 4 y (amifampridine + pyridostigmine)

Study	Study Design	Treatment Group(s)	Treatment	No. of Subjects with LEMS	Treatment Duration	Efficacy Parameter(s)	Statistical Findings/Results
Wirtz 2009 [30]	Randomized, double-dummy double-blind crossover	4 treatment groups: placebo; amifampridine (10 mg over 60 min; IV); pyridostigmine (2 × 1 mg; IV); amifampridine + pyridostigmine	Amifampridine or placebo IV solution	9	2 days per treatment group	Changes from baseline: Isometric muscle strength CMAP amplitude	 Amifampridine alone: mean difference 23 Newtons Combination therapy: mean difference 26 Newtons Amifampridine alone: mean difference 0.9 mV Combination therapy: mean difference 1.1 mV Combination treatment did not have a supra-additive effect.
Prospective and Retrospective-Uncontrolled Trials							
Lundh et al., 1983 [31] Lundh et al., 1984 [32]	Prospective case evaluation	Single treatment group	IV amifampridine: 8–18 mg BID to QID Oral amifampridine: 12–30 mg QID administered as a powder	5	3 to 21 months in 3 subjects 1 subject: brief duration, unknown duration in 1 subject	Clinical symptoms, CMAP amplitude (day-long EMG monitoring)	Improvement in CMAP amplitude in all 5 subjects. Symptoms returned to baseline 3 weeks after withdrawal of amifampridine.

Study	Study Design	Treatment Group(s)	Treatment	No. of Subjects with LEMS	Treatment Duration	Efficacy Parameter(s)	Statistical Findings/Results
Laroche et al., 1989 [33]	Prospective case evaluation	Not specified	Chronic administration of unspecified doses of amifampridine and prednisone	6	Unknown	MVC, respiratory muscle strength measured by diaphragm mass action potential	Improved muscle strength assessed by quadriceps and diaphragm mass action potentials in 2 subjects.
Chalk et al., 1990 [34]	Retrospective case evaluation	Not specified	Chronic administration of unspecified doses of amifampridine with antineoplastic therapy	11	Unknown	CMAP	Sustained neurologic improvement in 7 of 11 subjects alive >2 months.
Lundh et al., 1993 [35]	Retrospective case evaluation	Not specified	18–102 mg/d oral capsules	19	9 months to 10 years	CMAP (day-long EMG monitoring)	Amifampridine provided marked effect on clinical and electrophysiological performance. Drug tolerance was observed in 3 subjects.
Maddison et al., 1998 [36]	Prospective case evaluation	Not specified	60–100 mg/d; dosage form unspecified	6	Unknown	CMAP (day-long EMG monitoring)	CMAP amplitude increased in 4 of 6 subjects.
Maddison et al., 1998 [37]	Prospective case evaluation	Not specified	Chronic administration of unspecified doses and dosage form	9	Unknown	CMAP 1 hour after 10-mg dose (day-long EMG monitoring)	CMAP improved as measured in specific muscles that included abductor digiti minimi, abductor pollicis brevis, biceps, and trapezius.

Study	Study Design	Treatment Group(s)	Treatment	No. of Subjects with LEMS	Treatment Duration	Efficacy Parameter(s)	Statistical Findings/Results
Tim et al., 1998 [38]	Retrospective study	Not specified	Amifampridine chronic administration of unspecified doses or dosage form; some also received pyridostigmine, intravenous immunoglobulin, prednisone	59 45 treated with amifampridine (24 had small cell lung cancer)	Unknown	CMAP, repetitive nerve stimulation, MVC	Response measured in 45 subjects treated with amifampridine; marked response in 47%, moderate response in 38%, minimal response in 7%, and no response in 8%.
Maddison et al; 2001 [39]	Retrospective and prospective study	Not specified	Chronic administration of unspecified doses and dosage form	47 37 treated with amifampridine, 10 received other treatments	Unknown	Improvements in muscle strength and CMAP	Pooled results in 47 subjects: Muscle strength scores improved in 88% of subjects after a median of 6 years of treatment. Mean resting CMAP amplitude improved from 2.7 mV to 8.8 mV after 2 years of treatment.
Individual Case Reports							
Manji et al., 1990 [40]	Prospective individual case report	67-year-old male, EMG-confirmed LEMS (unknown duration)	100 mg/d[c]	1	2 months	CMAP	CMAP amplitude increased.

Study	Study Design	Treatment Group(s)	Treatment	No. of Subjects with LEMS	Treatment Duration	Efficacy Parameter(s)	Statistical Findings/Results
Jost et al., 1991 [41], 1992 [6]	Prospective individual case report	56-year-old male progressive LEMS 4 y	Up to 100 mg/d oral capsules	1	12 months	Subjective improvement in symptoms, muscle strength (day-long EMG monitoring)	Autonomic symptoms gradually disappeared, and muscle strength remained stable during 1-year follow-up.
Tsuchiya et al., 1993 [42]	Prospective individual case report	65-year-old female with LEMS, Sjögren syndrome and discoid lupus	5 mg TID[c] to 7.5 mg TID	1	NA	CMAP	Increase CMAP
Cooke et al., 1994 [43]	Prospective individual case report	26-year-old male diagnosed with LEMS	20 mg TID[c]	1	1 month	Muscular force	Increase in movement speed
Scully et al.,1994 [44]	Prospective individual case report	61-year-old male diagnosed with LEMS	Unknown dose[c], pyridostigmine, prednisone, guanidine	1	NA	Muscular force, CMAP, symptoms	Slight improvement of clinical symptoms
Argov 1995 [7]	Prospective individual case report	40-year-old male with LEMS and lymphoproliferative disorder	60 mg/d[c] to 100 mg/d	1	1 month	CMAP, symptoms	Threefold increase in CMAP after 1 month. One-week interruption resulted in deterioration of symptoms.

Study	Study Design	Treatment Group(s)	Treatment	No. of Subjects with LEMS	Treatment Duration	Efficacy Parameter(s)	Statistical Findings/Results
Nicolle et al., 1996 [45]	Prospective individual case report	73-year-old female with LEMS and respiratory failure 74-year-old male with respiratory failure	15-80 mg/d[c], with plasmapheresis, pyridostigmine, and prednisone Unknown dose with plasmapheresis, chemotherapy, prednisone	2	NA 3 months	CMAP CMAP	Improved CMAP Improved CMAP that decreased 1 month after hospital discharge
Smith and Wald 1996 [8]	Prospective individual case report	62 year old female with LEMS, small cell lung cancer and respiratory distress	5 mg[c] every 6 h, increased to 10 mg every 6 h	1	4 months	Muscle strength, respiratory function	Improved muscle strength and respiratory values. Temporary interruptions of amifampridine led to clinical deterioration of respiratory function
Sadeh et al., 1997 [46]	Prospective individual case report	34-year old female with LEMS	80-mg/d oral tablet with plasma exchange each month	1	3 years	Symptoms	Symptoms and normalization of repetitive nerve stimulation electromyography
Arbusow et al., 1998 [47]	Prospective individual case report	66-year-old female with anti-Hu syndrome	10 mg[c] every 4 h	1	3 months	Symptoms	Improvement of muscle strength and ability to walk
Kim et al., 1998 [48]	Prospective individual case report	75-year-old male with LEMS (placebo-controlled trial)	30 mg/d[c]	1	7 days	SFEMG and CMAP	Improvement in SFEMG and CMAP

Study	Study Design	Treatment Group(s)	Treatment	No. of Subjects with LEMS	Treatment Duration	Efficacy Parameter(s)	Statistical Findings/Results
Oh et al., 1998 [49]	Prospective individual case report	75-year-old male with LEMS (placebo-controlled trial)	35 mg/d[c]	1	12 months	Clinical signs and symptoms	Improvement in clinical signs and symptoms
Kanzato et al., 1999 [50]	Prospective individual case report	57-year-old male with LEMS and euthyroid Hashimoto disease	90 mg/d[c], azathioprine 100 mg/d	1	2 years	CMAP and ophthalmoparesis	Increase in CMAP and improvement of ophthalmoparesis
Tyagi et al., 2001 [51]	Prospective individual case report	61-year-old female with LEMS	15 mg/d[c]	1	NA	CMAP and muscle strength	Improved muscle strength
Satoh et al., 2001 [52]	Prospective individual case report	71-year-old female with neurogenic bladder with LEMS	Single 10-mg dose[c]; 30 mg/d with 180 mg/d pyridostigmine	1	8 years	Muscle strength and CMAP	CMAP increased from 0.6 to 1.1 mV after single 10-mg dose. Urine flow improved from 12.8 to 17.9 mL/sec.
Oishi et al., 2001 [56]	Prospective individual case report	72-year-old female with LEMS	15-21 mg/d[c], titrated upward	1	Unknown	Angular velocity and the angular acceleration on knee extension movement using dynamic dynamometry	Angular velocity improved from 124 to162 degrees/sec, and angular acceleration improved from 220 to 390 degrees/sec^2.
Petty, 2007 [53]	Prospective individual case report	32-year-old female with LEMS	Unknown[c]	1	Unknown	CMAP	Some improvement in muscle power

CMAP = compound muscle action potential; EMG = electromyograph; IV = intravenous; LEMS = Lambert-Eaton myasthenic syndrome; max. = maximum; MG = myasthenia gravis; MRC = Medical Research Council; MVC = maximum voluntary contraction; NA = not available; NDS = Neurologic Disability Score; QID = four times per day; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; SFEMG = single-fiber electromyography; TID = three times per day.

a: p-value comparing the amifampridine treatment group vs. baseline; efficacy result in favor of amifampridine treatment.

b: p-value comparing amifampridine treatment group vs. placebo; efficacy result in favor of amifampridine treatment.

c: Oral dosage forms of amifampridine were not specified in the case report.

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　海外臨床試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）

2.7.3.2.1.1　LMS-002 試験（5.3.5.1.01）

LMS-002 試験では、非盲検導入期（パート 1）に 54 名が組み入れられた。

パート 1 では 53 名にアミファンプリジンリン酸塩が投与され、そのうち 38 名がパート 2 に移行し、36 名がパート 2 及び 3（二重盲検期）を完了した。なお、パート 2 及び 3 でプラセボ群に割り付けられた 2 名に対し、それぞれ Day 8 及び Day 9 にレスキュー治療が施行され、直接パート 4（非盲検長期投与期）に移行した。Day 9 に脱落した被験者では QMG スコアが 5 ポイント以上上昇し、当該データは Day 14 の成績に含まれた。また、Day 8 に脱落した被験者でも QMG スコアが大きく変化し、当該データは Day 8 の成績として扱った。

本治験の有効性の主要評価項目を Day 14（パート 3 最終日）における QMG スコア及び SGI スコアのベースラインからの変化量とした。副次的評価項目を CGI-I スコア及び T25FW のベースラインからの変化量とした。主要評価項目及び副次的評価項目の要約を表 2.7.3.2-1 に示した。

Day 14 における QMG スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、アミファンプリジンリン酸塩群で 0.4 及びプラセボ群で 2.2 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く（p=0.0452）、良好な結果であった。

Day 1 にアミファンプリジンリン酸塩が投与された被験者において、アミファンプリジンリン酸塩投与中の SGI スコアは「満足」（ベースラインの平均 SGI スコアは 5.6±1.26）［LMS-002 試験（5.3.5.1.01）Table 14.2.1.2.2］であった。アミファンプリジンリン酸塩からプラセボに変更した被験者では、SGI スコアの平均値は 2.7 ポイント低下した（すなわち、被験者の治療に対する満足度は「満足」から「はっきりしない・どちらでもない」に低下）。また、Day 14 における SGI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値はアミファンプリジンリン酸塩群で−0.8 及びプラセボ群で−2.6 であり、アミファンプリジンリン酸塩群で変化量が統計学的に有意に小さく（p=0.0028）、良好な結果であった。

副次的評価項目の解析において、アミファンプリジンリン酸塩群ではプラセボ群と比較して有意に高い有効性が認められた。Day 14 における CGI-I スコア（治験責任医師が被験者の状態を評価）の最小二乗平均値はアミファンプリジンリン酸塩群で 3.6 及びプラセボ群で 4.7 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く（p=0.0267）、良好な結果であった。Day 14 における T25FW 歩行スピード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−1.16 ft/min 及びプラセボ群で−9.67 ft/min であり、プラセボ群で大きく低下したが、両群間に統計学的有意差は認められなかった（p=0.6274）。

表 2.7.3.2-1　　主要評価項目及び副次的評価項目の要約（LMS-002 試験）
［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	
Clinical Global Impression-Improvement Scores		
LS mean at Day 14	3.6	4.7
Difference in LS means : amifampridine phosphate minus placebo (95% CI)	–1.1 (–2.1, –0.1)	
p-value	0.0267	
Timed 25-Foot Walk		
LS mean change from baseline	–1.16	–9.67
Difference in LS means : amifampridine phosphate minus placebo (95% CI)	8.51 (–26.77, 43.79)	
p-value	0.6274	

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 (Study LMS-002, Table 11-20).
Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）, Tables 11-2, 11-3, 11-4, and 11-5.

ロシアの 1 施設（施設番号 [redacted]）では、11 名の被験者に対し Day 14（パート 3 最終日）の有効性評価において、治験実施計画書に従った治験薬投与が実施されなかった［LMS-002 試験（5.3.5.1.01）Appendix 16.1.7］。Day 14 の評価を Day 15 に実施したが（治験実施計画書で容認されている）、被験者は評価前の規定時間内に盲検下で治験薬を投与されていなかった。つまり、被験者は前日の最終投与以降、治験薬が投与されていなかった。アミファンプリジンリン酸塩投与後の半減期が短いことから、この投与ミスにより Day 8 から Day 14 の間に効果が喪失したようにみえる。事後解析では、治療－地域－時間（地域＝ロシア又はロシア以外、時間＝Day 8、Day 14）の 3 方向交互作用項が追加された QMG スコアのベースラインからの変化量に対する Mixed-effects model repeated measures（MMRM）では、地域間で統計学的に非常に有意な投与群間差（p=0.0042）が認められた［LMS-002 試験（5.3.5.1.01）Table 11-25］。ロシア以外の施設では Day 14 においてアミファンプリジンリン酸塩群の方がプラセボ群よりも良好な成績が認められた。これらの解析結果を裏付けるため、適切に投与及び評価が実施された Day 8 のベースラインからの変化を評価した結果、QMG スコア

（p<0.001）、臨床的に意味のある疾患進行（p=0.0055）、QMG サブドメインのアームスコア（p<0.001）、T25FW（p=0.0302）及び CMAP（p=0.0065）に統計学的有意差が認められた［LMS-002 試験（5.3.5.1.01） Table 11-6, Table 11-7, Table 11-9, Table 11-10］。

以上、LMS-002 試験の結果より、LEMS 患者の筋力及び治療満足度の評価において、プラセボと比較してアミファンプリジンリン酸塩で有意な有効性が確認された。主要評価項目（Day 14 における QMG スコア及び SGI スコアの Day 1 からの変化量）において、アミファンプリジンリン酸塩群ではプラセボ群と比較して、臨床的に有意かつ統計学的に有意な差が認められ、良好な結果が得られた。有効性の副次的評価項目を、CGI-I スコア及び T25FW 歩行スピードの変化とした。Day 14 における CGI-I スコアの最小二乗平均値はアミファンプリジンリン酸塩群で統計学的に有意に低く、良好な結果であった。Day 14 における T25FW 歩行スピードの Day 1 からの変化量は、プラセボ群で大きく低下し、アミファンプリジンリン酸塩群で良好な結果であったが、ばらつきが大きいため、統計学的有意差は認められなかった。その他の評価項目である QMG スコア、T25FW、CMAP 振幅などのベースラインからの変化量に関しても、プラセボ群と比較してアミファンプリジンリン酸塩群で良好な結果であった。主要評価項目である QMG スコア及び SGI スコアに関し、ITT を対象とした解析において統計学的に有意にアミファンプリジンリン酸塩群で良好な結果であり、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者を除外した mITT を対象とした解析において、より顕著な統計学的に有意にアミファンプリジンリン酸塩群で良好な結果が認められた。

2.7.3.2.1.2　LMS-003 試験（5.3.5.1.02）

LMS-003 試験には米国の 3 施設から 26 名の被験者が組み入れられ、無作為割付された。治験を中止した被験者は認められず、組み入れられたすべての被験者が安全性解析対象集団及び FAS とされた。治験実施計画からの重大な逸脱はなく、軽微な逸脱が 6 件あった。主要評価項目を SGI スコア及び QMG スコアのベースラインからの変化量とし、副次的評価項目を CGI-I スコアとした。また、重要な探索的評価項目として 3TUG 評価を実施した。

主要評価項目及び副次的評価項目の要約を表 2.7.3.2-2 に示した。

SGI スコアのベースライン（Day 0）からの変化量の最小二乗平均値のアミファンプリジンリン酸塩群とプラセボ群との差は 2.95（95%CI : 1.53, 4.38）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良好な結果であった（p=0.0003）。当該結果は、プラセボ群では被験者の印象が顕著で有意に悪化したことを意味している。Day 4 における QMG のベースライン（Day 0）からの変化量の最小二乗平均値のアミファンプリジンリン酸塩群とプラセボ群との差は−6.54（95% CI : −9.78, −3.29）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良好な結果であった（p=0.0004）。プラセボ群では Day 4 における QMG のベースライン（Day 0）からの変化量の最小二乗平均値は 6.54 であり、アミファンプリジンリン酸塩群における変化量は 0 であった。プラセボ群における最小二乗平均値の 6.54 の変化は、当該評価における臨床的に有意な変化である 2 ポイントを超える変化（悪化）であった。本治験における QMG スコアの結果（p=0.0004）は、LMS-002 試験の mITT を対象とし

た結果（p=0.0048）と同様であり、この重要な主要評価項目に関して 2 試験間で結果に一貫性があることが示された。副次的評価項目である Day 4 における CGI-I スコア（治験責任医師が被験者の状態を評価）の平均値に統計学的有意差（p=0.0020）が認められ、プラセボ群ではアミファンプリジンリン酸塩を 4 日間投与しなかったため、患者の状態が悪化したと考えられた。

表 2.7.3.2-2　　主要評価項目及び副次的評価項目の要約（LMS-003 試験）（FAS）

Assessment	Amifampridine phosphate	Placebo
	N = 13	N = 13
Subject Global Impression Scores		
LS mean[a] change from baseline	–0.64	–3.59
LS means difference (95% CI)	2.95 (1.53, 4.38)	
p-value[a]	0.0003	
Quantitative Myasthenia Gravis Scores		
LS mean[b] change from baseline	0.00	6.54
LS means difference (95% CI)	–6.54 (–9.78, –3.29)	
p-value[b]	0.0004	
Clinical Global Impression-Improvement Scores		
Mean (SD)	3.8 (0.80)	5.5 (1.27)
p-value[c]	0.0020	

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.
c: p-value based on the Wilcoxon rank sum test for treatment differences.
Source: Study LMS-003（5.3.5.1.02）, Tables 11-2, 11-4, and 11-6.

探索的評価項目の要約を表 2.7.3.2-3 に示した。

3TUG 評価において、アミファンプリジンリン酸塩群とプラセボ群で 3TUG の平均時間が 20%以上又は 30%以上増加した被験者の割合を比較したところ、アミファンプリジンリン酸塩群で有意に良好な結果であった。3TUG の平均時間が 20%以上増加した被験者数は、アミファンプリジンリン酸塩群で 1 名（7.7%）及びプラセボ群で 8 名（61.5%）であり、アミファンプリジンリン酸塩群で有意（p=0.0112）に少なかった。3TUG の平均時間が 30%以上増加した被験者数は、アミファンプリジンリン酸塩群で 0 名及びプラセボ群で 7 名（53.8%）であり、アミファンプリジンリン酸塩群で有意（p=0.0052）に少なく、LEMS 患者においてアミファンプリジンリン酸塩中止により最も影響を受ける部位である近位筋（3TUG 評価に必要な股関節及び肩）の機能悪化が認められた。アミファンプリジンリン酸塩群では、QMG 四肢ドメインに統計学的に有意な影響（p=0.0010）を及ぼし、有効性が示された。患者の最も不快と感じる症状の質問の Day 0 からの変化量に有意差は認められなかった（p=0.0572）が、アミファンプリジンリン酸塩群で良好な結果であった。

表 2.7.3.2-3　　探索的評価項目の要約（LMS-003 試験）（FAS）

Assessment	Amifampridine phosphate	Placebo
	N = 13	N = 13
3TUG		
n (%)[a] who had ≥20% increase in 3TUG average time	1 (7.7)	8 (61.5)
p-value[b]	0.0112	
n (%)[a] who had ≥30% increase in 3TUG average time	0 (0)	7 (53.8)
p-value[b]	0.0052	
Most Bothersome Symptom		
Change from baseline mean (SD)	–1.2 (1.34)	–0.2 (0.73)
p-value[c]	0.0572	
Quantitative Myasthenia Gravis Limb Domains Only: Total of Region Score		
Between-treatment difference in LS means (95% CI)	–3.29 (–5.09, –1.49)	
p-value[c]	0.0010	

3TUG = triple timed up and go; CI = confidence interval; LS = least squares.
a: Percentage is calculated out of the number of subjects who attempted 3TUG on Day 0 and Day 4.
b: p-value based on a 2-sided Fisher exact test. Two subjects in the placebo group were not able to walk on Day 4 and were considered as having a 20% increase, or 30% increase, respectively in 3TUG average time.
c: p-value based on the Wilcoxon rank sum test for treatment differences in change from baseline results.
Source: Study LMS-003（5.3.5.1.02）, Tables 11-7, 11-8, 11-9 and Integrated Summary of Effectiveness（5.3.5.3.01）Appendix A Table 4.1 (for 30% 3TUG data).

LMS-003 試験では、LEMS 患者の筋力評価及び治療効果に対する満足度評価において、アミファンプリジンリン酸塩はプラセボと比較して統計学的に有意に良好な有効性を示した。主要評価項目（4 日間の治験薬投与期における QMG スコア及び SGI スコアの変化量）において、アミファンプリジンリン酸塩はプラセボと比較して統計学的に有意に良好な有効性を示した。また、副次的評価項目である CGI-I スコアの平均値においても、アミファンプリジンリン酸塩はプラセボと比較して統計学的に有意に良好な有効性を示した。

主要評価項目である QMG（p=0.0004）、SGI（p=0.0003）、副次的評価項目である CGI-I（p=0.0020）が示した統計学的有意性のレベルは同等であり、LMS-003 試験の各評価項目の結果の間に重要な内部整合性があることが示された。また、探索的評価項目である 3TUG（p=0.0112）及び QMG 四肢ドメイン（p=0.0010）においても高い有意性が認められたことから、アミファンプリジンリン酸塩で認められた有効性が支持された。

2.7.3.2.2　国内臨床試験［LMS-005 試験（5.3.5.2.01/5.3.5.2.02）］

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。用量調節期の投与を開始した 12 名のうち、11 名が治療期の投与を開始した。組み入れた 14 名から、治験薬を 1 回も投与されなかった被験者 2 名、既治療患者のうち他のアミファンプリジン製剤（遊離塩基）での治療を中止しなかった被験者 1 名及び有効性評価項目のベースライン若しくは治療期治験薬投与終了後（Visit 6）の測定値がない被験者 1 名を除外し、有効性解析対象集団は 10 名であった。

主要評価項目である QMG スコアの治療期終了時点（Visit 6）のベースラインからの変化量の要約を表 2.7.3.2-4 に、投与半年時点（中間集計時 : Visit 10）までの被験者ごとの QMG スコアの推移を表 2.7.3.2-5 に示した。さらに、投与 1 年時点（最終解析時 : Visit 13）までの被験者ごとの QMG スコアの推移を表 2.7.3.2-6 に示した。

有効性解析対象集団における QMG スコアの平均値（標準偏差）は、ベースラインが 13.2（3.1）、治療期終了時点（Visit 6）が 8.0（2.7）で、主要評価項目である治療期終了時点（Visit 6）でのベースライン（Visit 3）からの QMG スコア変化量の平均値（標準偏差）は、−5.2（2.8）であった。すべ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より低下し、LEMS の症状の改善が認められた（表 2.7.3.2-5）。QMG スコアの低下の程度は−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 2.7.3.2-4　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: LMS-005 試験（5.3.5.2.02）、表 11-5

表 2.7.3.2-5　　被験者ごとの QMG スコア推移（LMS-005 試験）
（有効性解析対象集団）（中間集計時）

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

変化量：Visit 6−Visit 3（ベースライン）
Source: LMS-005 試験（5.3.5.2.01）、Listing 16.2.6-2 より抜粋

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3.2-6　被験者ごとの QMG スコア推移（LMS-005 試験）（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: LMS-005 試験（5.3.5.2.02）、Listing 16.2.6-2_final より抜粋

副次的評価項目である治療期終了時点（Visit 6）でのベースライン（Visit 3）からの QMG サブスコアごとの変化量の平均値（標準偏差）は、「右方視、左方視時の複視出現までの時間（秒）」が−0.4（0.7）、「上方視時の眼瞼下垂出現までの時間（秒）」が−0.4（0.7）、「顔面筋力」が−0.3（0.5）、「100 cc の水の飲み込み」が−0.2（0.4）、「1～50 まで数え、構音障害が出現するまで」が−0.4（1.0）、「座位で上肢 90°挙上が可能な時間（秒）右」が−0.7（0.7）、「座位で上肢 90°挙上が可能な時間（秒）左」が−0.7（0.8）、「%FVC（努力肺活量/予測肺活量×100）」が 0.0（0.0）、「握力（kg）利き手」が−0.2（0.6）、「握力（kg）反対側の手」が−0.4（0.5）、「臥位で頭部 45°挙上可能な時間（秒）」が−0.6（0.7）、「臥位で下肢 45°挙上が可能な時間（秒）右」が−0.4（0.5）、「臥位で下肢 45°挙上が可能な時間（秒）左」が−0.5（0.5）、「QMG サブスコア（上肢）［座位で上肢 90°挙上が可能な時間（秒）左右の合計］」が−1.4（1.4）及び「QMG サブスコア（下肢）［臥位で下肢 45°挙上が可能な時間（秒）左右の合計］」が−0.9（0.7）であった［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）表 11-6］。

すべての被験者がベースラインのスコア 0（正常）であった「%FVC（努力肺活量/予測肺活量×100）」を除き、QMG スコアと同様、治療期終了時点（Visit 6）の QMG サブスコアはベースラインより低下し、LEMS の症状の改善が認められた。

副次的評価項目である SGI スコアの治療期終了時点（Visit 6）のベースラインからの変化量の要約を表 2.7.3.2-7 に示した。

SGI スコアの平均値（標準偏差）は、ベースラインが 2.8（1.4）、治療期終了時点（Visit 6）が 4.5（1.0）で、副次的評価項目である治療期終了時点（Visit 6）でのベースライン（Visit 3）からの SGI スコア変化量の平均値は 1.7（範囲：0～3）と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　SGI 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	2.8	-
	Std.Dev.	1.4	-
	Median	3.0	-
	Minimum	1	-
	Maximum	6	-
Visit 6	n	10	10
	Mean	4.5	1.7
	Std.Dev.	1.0	0.9
	Median	4.0	2.0
	Minimum	3	0
	Maximum	6	3

Source: LMS-005 試験（5.3.5.2.02）、表 11-7

副次的評価項目である CGI-I スコアの治療期終了時点（Visit 6）の要約を表 2.7.3.2-8 に示した。

CGI-I スコアの治療期終了時点（Visit 6）の平均値（標準偏差）は、2.5（0.7）であった。治療期終了時点（Visit 6）の CGI-I スコアは 1（著明改善）、2（中等度改善）、3（軽度改善）のいずれかであり、治験責任医師又は治験分担医師はベースラインと比較して改善したと評価した。

表 2.7.3.2-8　CGI-I スコアの Visit 6 時点の要約
（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
Visit 6	n	10
	Mean	2.5
	Std.Dev.	0.7
	Median	3.0
	Minimum	1
	Maximum	3

Source: LMS-005 試験（5.3.5.2.02）、表 11-8

以上より、成人 LEMS 患者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。

投与半年時点（中間集計時 : Visit 10）までの有効性評価項目の推移は以下のとおりであった。

QMG スコアの平均値（標準偏差）は、ベースラインが 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）と推移した［LMS-005 試験（5.3.5.2.01）Table 14.2-7-1］。

SGI スコアの平均値（標準偏差）の推移は、ベースラインが 2.8（1.4）、Visit 5 が 4.2（0.6）、Visit 6 が 4.5（1.0）、Visit 7 が 4.4（1.1）、Visit 8 が 4.3（1.7）、Visit 9 が 3.6（1.2）、Visit 10 が 4.1（0.9）であった［LMS-005 試験（5.3.5.2.01）Table 14.2-10］。

Visit 10 までの CGI-I スコアの平均値（標準偏差）の推移は、ベースラインが 4.0（0.0）、Visit 5 が 2.4（0.7）、Visit 6 が 2.5（0.7）、Visit 7 が 2.6（1.1）、Visit 8 が 2.9（1.8）、Visit 9 が 2.9（0.6）、Visit 10 が 2.6（0.8）であった［LMS-005 試験（5.3.5.2.01）Table 14.2-13］。

アミファンプリジンリン酸塩を長期投与（Visit 10 まで）したときの有効性が認められた。

投与 1 年時点（最終解析時 : Visit 13）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［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）Table 14.2-7-1_final］。各 QMG サブスコアの平均値においても、Visit 間で多少のばらつきがあるものの、おおむね Visit 6 以降 Visit 13 まで改善が持続した［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）Table 14.2-7-1_final］。

Visit 11 以降の SGI スコアの平均値（標準偏差）の推移は、Visit 11 が 4.4（0.5）、Visit 12

が 4.1（0.6）、Visit 13 が 3.8（0.9）であり、Visit 13 まで Visit 6 と同程度を維持した［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）Table 14.2-10_final］。

Visit 11 以降の CGI-I スコアの平均値（標準偏差）の推移は、Visit 11 が 2.4（0.7）、Visit 12 が 2.4（0.8）、Visit 13 が 2.5（0.5）であり、持続的な改善が認められた［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）Table 14.2-13_final］。

アミファンプリジンリン酸塩を長期投与（Visit 13 まで）したときの有効性が認められた。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　海外臨床試験（併合解析：LMS-002 試験及び LMS-003 試験）［Integrated Summary of Effectiveness（5.3.5.3.01）］

2.7.3.3.1.1.1　被験者の内訳

LMS-002 試験及び LMS-003 試験における被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示した。

LMS-002 試験及び LMS-003 試験に 64 名が組み入れられ、そのうち 62 名（97%）が治験全体又は LMS-002 試験の二重盲検期（パート 2 及び 3）を完了した。LMS-003 試験では組み入れられた 26 名すべてが治験を完了した。LMS-002 試験では、プラセボ群の 2 名がアミファンプリジンリン酸塩を中止したことにより症状が悪化したため、二重盲検期（パート 2 及び 3）完了前にアミファンプリジンリン酸塩の投与が必要と判断され、非盲検長期投与期（パート 4）に直接移行した。これらの被験者は LMS-002 試験の二重盲検期（パート 2 及び 3）を完了しなかったが、アミファンプリジンリン酸塩の投与を中止したために症状が悪化したことから、レスポンダーとされた。パート 3 の Day 9 に治験を中止した被験者では QMG スコアが 5 ポイント以上上昇し、すべての有効性評価が実施された。パート 2 終了時に治験を中止した被験者においても QMG スコアが大きく変化し、当該データは Day 8 の成績として扱った［LMS-002 試験（5.3.5.1.01）11.4.1.5 項］。脱落及び試験中止被験者の評価を 2.7.3.3.1.1.6 に記載した。

表 2.7.3.3-1　　LMS-002 試験及び LMS-003 試験における被験者の内訳

Study	No. of Subjects with LEMS Enrolled	No. Completed[a]	Reasons for Not Completing
Study LMS-002 (Parts 2, 3)	38[b]	36[c]	One subject (placebo) required rescue on day 8 and was moved to open-label Firdapse treatment after completion of Part 2. One subject (placebo) required rescue on day 9 and was moved to open-label Firdapse treatment before the end of Part 3.
Study LMS-003	26	26	Not applicable
Total	64	62	

LEMS = Lambert-Eaton myasthenic syndrome.

a: Subjects who completed the randomized, controlled portion of the trial.
b: Number represents number of patients randomized, rather than enrolled.
c: Both rescued placebo subjects are included in the Day 8 (Study LMS-002) efficacy analyses and one rescued subject was in included in the Day 14 efficacy analyses.
Source: Integrated Summary of Effectiveness（5.3.5.3.01）, Table 4-3.

2.7.3.3.1.1.2　人口統計学的基準値の特性

LMS-002 試験及び LMS-003 試験における被験者の人口統計学的基準値の特性を表 2.7.3.3-2 に示した。

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の平均年齢は 51.5 歳、LMS-003 試験の治験薬投与期を完了した被験者の平均年齢は 54.2 歳であった。LMS-002 試験では 23 名（60.5%）、LMS-003 試験では 16 名（61.5%）が女性であった。LMS-002 試験ではほとんどの被験者 34 名（89.5%）が非ヒスパニック又は非ラテン系であり、白人であった。LMS-003 試験では人種として、（1）ヒスパニック又はラテン系、又は（2）非ヒスパニック又は非ラテン系のみを調査したところ、21 名（80.8%）が非ヒスパニック又は非ラテン系であった。

全体では、60.9%（39/64 名）が女性であり、53.1%（34/64 名）が白人、12.5%（8/64 名）がヒスパニック又はラテン系、85.9%（55/64 名）が非ヒスパニック又は非ラテン系であった。また、平均年齢は 50 代前半又は半ばであった。

表 2.7.3.3-2　　LMS-002 試験及び LMS-003 試験における人口統計学的基準値の特性

Demographic Category	LMS-002 (n = 38)	LMS-003 (n = 26)
Age in years: mean (SD)	51.5 (15.30)	54.2 (12.30)
Sex: n Female (%)/n Male (%)	23 (60.5%)/15 (39.5%)	16 (61.5%)/10 (38.5%)
Race or Ethnicity		
White	34 (89.5%)	Not available
Hispanic or Latino	3 (7.9%)	5 (19.2%)
Not Hispanic or Latino	34 (89.5%)	21 (80.8%)
Ethnicity Not reported	1 (2.6%)	0

Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）, Table 11-1, Study LMS-003（5.3.5.1.02）, Table 11-1.

LMS-002 試験及び LMS-003 試験を併合した被験者における人口統計学的基準値の特性を表 2.7.3.3-3 に示した。

LMS-002 試験の二重盲検期（パート 2 及び 3）及び LMS-003 試験におけるアミファンプリジンリン酸塩群の平均年齢は 53.1 歳、プラセボ群の平均年齢は 52.2 歳であった。アミファンプリジンリン酸塩群の 82.1%及びプラセボ群の 100%が白人であった。アミファンプリジンリン酸塩群ではそれぞれ 3.6%がアジア人及び黒人又はアフリカ系アメリカ人であったが、プラセボ群には認められなかった。アミファンプリジンリン酸塩群では 20.7%、プラセボ群では 2.9%がヒスパニック又はラテン系であり、それぞれ 75.9%及び 97.1%が非ヒスパニック又は非ラテン系であった。なお、アミファンプリジンリン酸塩群の 1 名では民族は不

明であった。

これらの試験に組み入れられた被験者の年齢及び性別は、LEMS 患者として一般的[19),20),21)]であり、LEMS 患者全体に対する臨床試験データの妥当性を裏付けると考えられた。

表 2.7.3.3-3　LMS-002 試験及び LMS-003 試験を併合した被験者における人口統計学的基準値の特性（併合 FAS）

Demographic Category	Amifampridine phosphate (n = 29)	Placebo (n = 35)
Age in years: mean (SD)	53.1 (11.73)	52.2 (15.99)
Sex: Female (%)/male (%)	16 (55.2)/13 (44.8)	23 (65.7)/12 (34.3)
Race: n (%)		
Asian	1 (3.6)	0
Black or African American	1 (3.6)	0
White	23 (82.1)	34 (100.0)
Other	3 (10.7)	0
Missing/unknown/not reported	1	1
Ethnicity: n (%)		
Hispanic or Latino	6 (20.7)	1 (2.9)
Not Hispanic or Latino	22 (75.9)	34 (97.1)
Not reported	1 (3.4)	0

Source: Integrated Summary of Effectiveness（5.3.5.3.01）, Appendix A, Table 1.1.

2.7.3.3.1.1.3　疾患に関する特性

LMS-002 試験では、二重盲検期（パート 2 及び 3）に組み入れた被験者 38 名のうち 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%）が電位依存性カルシウムチャネル抗体陽性であった［LMS-002 試験（5.3.5.1.01）Table 14.1.5.1］。二重盲検期（パート 2 及び 3）の被験者の 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［LMS-002 試験（5.3.5.1.01）Table 14.1.6.1］。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、治験組入れ直前に 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。これらの被験者において、組入れ直前のアミファンプリジンの投与期間の中央値は 516 日（範囲：166～5700 日）であった。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。

LMS-003 試験では、治験薬投与期に組み入れられる前に各被験者の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。これらの被験者は非盲検の拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）から募集されことから、本治験に組み入れられたすべての被験者は、LEMS 治療のためにアミファンプリジンリン酸塩が投与されていた。さらに、各群 7 名（53.8%）では、組入れ前に LEMS 治療のためにピリドスチグミン臭化物が投与され、各群の 3 名（23.1%）ではプレドニゾ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が静脈内投与され、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。

2.7.3.3.1.1.4　選択基準及び除外基準

LMS-002 試験及び LMS-003 試験の主な選択基準を表 2.7.3.3-4 に示し、除外基準を表 2.7.3.3-5 に示した。

LMS-002 試験及び LMS-003 試験の選択基準及び除外基準はいずれも類似しており、このことから、両試験に組み入れられた被験者に一貫性が認められた。

LMS-002 試験では、検討した筋肉における CMAP が最大随意収縮後に少なくとも 2 倍に増加、又は P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル抗体陽性が認められる LEMS と診断された患者を対象とした。LMS-003 試験における LEMS の診断には、抗体検査又は電気生理学的検査の結果が必要であった。

両試験では、最低年齢、LEMS の確定診断、コリンエステラーゼ阻害薬を投与されている場合は少なくともスクリーニング 7 日前から一定の投与量で投与されている、又は経口の免疫抑制剤を投与されている場合は少なくともスクリーニング 90 日前から一定の投与量で投与されている、スクリーニング 3 ヵ月前までに抗がん剤治療を完了している、治験期間中の避妊に関する選択基準は一致していた。LMS-003 試験では QMG スコアの下限は設定しなかったが、LMS-002 試験では LEMS 治療歴のない患者では、QMG スコアが 5 以上とした。

LMS-002 試験ではてんかん又は発作の既往を有する患者を除外し、LMS-003 試験では発作の既往はないものの合併している患者を除外した。いずれの試験においても活動性の脳転移を有する患者、妊娠中又は授乳中の患者を除外した。LMS-002 試験ではスクリーニング前 7 日以内又は半減期の 5 倍の期間以内に QT 間隔又は QTc 延長作用を有する薬剤を投与された患者を除外し、LMS-003 試験ではスクリーニング前 12 ヵ月以内に心電図検査において臨床的に有意な QTc 間隔延長が認められた患者を除外した。また、LMS-002 試験では、てんかん閾値の低下や神経筋接合部の機能を抑制することが知られている薬剤が投与されている患者を除外した。また、治験期間中にダルファムプリジン又はアミファンプリジン遊離塩基又は Firdapse®などの治験薬以外の 3,4-ジアミノピリジン製剤の投与が予定されている患者、スクリーニング前 7 日以内に塩酸グアニジン又はスルトプリドを投与された患者、スクリーニング前 12 ヵ月以内にリツキシマブを投与された患者を除外した。LMS-002 試験では不整脈の既往を有する患者、LMS-003 試験ではスクリーニング前 3 週間以内に免疫調節剤（例；ミコフェノール酸、アザチオプリン、シクロスポリンなど）が投与された患者を除外した。

選択基準及び除外基準は、アミファンプリジンリン酸塩のベネフィットが得られると考えられる一般的な LEMS 患者が組み入れられるように設定した。患者を保護し、有効性評価に影響を及ぼす可能性を排除するために組入れ基準を設定した。いずれの試験とも、適応

症の範囲内である LEMS と確定診断された患者を対象とした。また、両試験の選択基準及び除外基準が類似・重複していることから、両試験で比較可能な被験者が組み入れられ、アミファンプリジンリン酸塩群又はプラセボ群に割り付けられた被験者に一貫性が認められた。

表 2.7.3.3-4　　LMS-002 試験及び LMS-003 試験の主な選択基準

Study LMS-002	Study LMS-003
Adults ≥18 years	Male or female ≥18 years with LEMS who were receiving a stable dose of amifampridine phosphate for at least 7 days
Confirmed LEMS diagnosis with documented acquired (typical) proximal muscle weakness and at least 1 of the following: CMAP that decreased during low-frequency nerve stimulation and increased at least twofold after maximum voluntary contraction of the tested muscle, or positive anti-P/Q type VGCC antibody test	Diagnosis of LEMS by antibody testing or electromyography
QMG score ≥5 for subjects with no prior symptomatic treatment for LEMS	
If receiving peripherally acting cholinesterase inhibitors (e.g., pyridostigmine), a stable dose of cholinesterase inhibitors was required at least 7 days before screening.	If receiving peripherally acting cholinesterase inhibitors (e.g., pyridostigmine), a stable dose of cholinesterase inhibitors was required for at least 7 days before randomization and throughout the study.
If receiving permitted oral immunosuppressant (prednisone or other corticosteroid), a stable dose was required for at least 90 days beforescreening	If receiving permitted oral immunosuppressant (prednisone or other corticosteroid), a stable dose was required for at least 30 days before randomization and throughout the study.
Completion of anticancer treatment at least 3 months (90 days) before screening.	Completion of anticancer treatment at least 3 months (90) days before screening.
If sexually active, willing to use 2 acceptable methods of contraception from screening until 3 months after the last dose.	Female patients of childbearing potential must practice effective, reliable contraception during the study.

CMAP = compound muscle action potential; LEMS = Lambert-Eaton myasthenic syndrome; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; VGCC = voltage-gated calcium channel.
Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）, 9.4.1, Study LMS-003（5.3.5.1.02）, 9.3.1.

表 2.7.3.3-5　　LMS-002 試験及び LMS-003 試験の主な除外基準

Study LMS-002	Study LMS-003
History of epilepsy or seizure (including single 1-time seizure, but excluding generalized febrile seizures occurring beforethe age of 5 years).	Seizure disorder
Known active brain metastasis	Active brain metastases
Use of medications known to lower the epileptic threshold or inhibit NMJ function	
Concurrent use of dalfampridine (4-aminopyridine), and any form of 3.4-diaminopyridine	
Use of guanidine hydrochloride or Sultopride within 7 days or rituximab within 12 months before screening	
Documented history of arrhythmias	
	Patients who could not discontinue immunomodulatory treatment (e.g., mycophenolate, azathioprine, cyclosporine) within 3 weeks before screening
Breastfeeding or pregnant at screening orplanning to become pregnant at any time during the study.	Pregnant or lactating females
Treatment with a concomitant medication that prolongs the QT/corrected QT interval within 7 days or 5 half-lives, whichever is longer,prior to screening.	Clinically significant long corrected QT interval on electrocardiogram in previous 12 months

NMJ = neuromuscular junction.
Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）9.4.2, Study LMS-003（5.3.5.1.02）9.3.2.

2.7.3.3.1.1.5　予想患者数

LEMS はまれな疾患であり、有病率は世界で 1/250,000 から 1/333,300 と推定されている。米国における LEMS 患者数は 950 名～1,300 名とされている。LEMS 患者の約 50%～60%が腫瘍を合併していると報告されており、神経内分泌特性を有する喫煙関連肺がんである小細胞肺がんが最も多い [22]。現行のガイドラインでは、小細胞肺がんを合併している LEMS 患者ではがんの治療に焦点を当てた初期療法を推奨しており、がんを合併していない患者及びがん化学療法後の患者では LEMS の対症療法の第一選択薬としてアミファンプリジンが推奨されている [2),3),4),22)]。LEMS 患者では、対症療法によりアセチルコリン（ACh）放出が改善することにより、病状が改善する。したがって、LEMS 患者では、アミファンプリジン投与でシナプス前活動電位の持続時間が延長することにより、病状の改善が期待できる。

LEMS に関する文献のレビューによると、LMS-002 試験及び LMS-003 試験の被験者は一般的な LEMS 患者を代表するものであった。臨床試験には、LEMS と診断され、筋力低下の症状を示す被験者が登録された。対照試験、非対照臨床試験、症例報告には、LEMS と診断され、LEMS の対症療法を必要とする患者を対象とした。対照試験では、LEMS と確定診断

され、対症療法が必要とされる被験者が組み入れられ、一部の被験者はがんの治療を受けていた。LMS-002 試験及び LMS-003 試験における有効性の結果は、LEMS 患者に対するアミファンプリジンリン酸塩治療の有用性を支持するものである。

2.7.3.3.1.1.6　脱落及び試験中止被験者の評価

LMS-002 試験では、非盲検導入期（パート 1）に 54 名が組み入れられた。パート 1 において 14 名が治験を中止した。その内訳は、有害事象が 5 名（35.7%）、被験者都合が 3 名（21.4%）、有効性の欠如が 2 名（14.3%）、医師の判断が 1 名（7.1%）、その他が 3 名（21.4%）であった。被験者番号 [redacted] は間欠性心ブロックを有していたことから、本治験への組入れ基準に合致しておらず、治験薬投与開始後に治験を中止した（当該被験者では、ベースライン後のデータを取得していなかったため、安全性集団からも除外された）。被験者番号 [redacted] は QMG スコアが選択基準を満たさず、被験者番号 [redacted] は心電図異常（QTcB 473 ms）が認められたため組入れ基準に合致しておらず、7 日後に除外基準に基づいて治験から除外された。パート 2 及び 3 のプラセボ群の 2 名では、アミファンプリジンリン酸塩を中止した後に症状が著しく悪化した。1 名ではパート 2 終了時、他の 1 名ではパート 3 終了前にレスキュー治療が必要となったため、パート 4 に直接移行し、アミファンプリジンリン酸塩が投与された。これらの被験者は LMS-002 試験の二重盲検期（パート 2 及び 3）を完了しなかったが、アミファンプリジンリン酸塩の投与を中止したために症状が悪化したことから、レスポンダーとされた。パート 2 終了時に治験を中止した被験者のデータは Day 8 の有効性評価、パート 3 終了前に治験を中止した被験者のデータは Day 14 の有効性評価として扱った。

LMS-003 試験では治験を中止した被験者は認められなかった。

2.7.3.3.1.2　国内臨床試験［LMS-005 試験（5.3.5.2.01/5.3.5.2.02）］

2.7.3.3.1.2.1　被験者の内訳

LMS-005 試験における被験者の内訳を表 2.7.3.3-6 に示した。

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。スクリーニング期に中止した 2 名の中止理由はいずれも適格基準を満たさないことが判明したためであった。用量調節期の投与を開始した 12 名のうち、11 名が治療期の投与を開始した。用量調節期に中止した 1 名の中止理由は有害事象（嚥下障害）により治験の継続が困難と判断されたためであった。治療期及び継続治療期に中止した被験者はおらず、11 名が Visit 13 の治験薬投与を完了した。

表 2.7.3.3-6　　LMS-005 試験における被験者の内訳
（LMS-005 試験）（最終解析時）

症例数内訳	N=14 n
スクリーニング期に組み入れられた被験者	14
スクリーニング期に中止した被験者	2
用量調節期を開始した被験者	12
用量調節期に中止した被験者	1
治療期を開始した被験者	11
治療期に中止した被験者	0
継続治療期を開始した被験者	11
継続治療期に中止した被験者	0
投与を完了した被験者	11

Source: LMS-005 試験（5.3.5.2.02）、表 10-1

2.7.3.3.1.2.2　人口統計学的基準値の特性

LMS-005 試験の有効性解析対象集団における被験者の人口統計学的基準値の特性を表 2.7.3.3-7 に示した。

有効性解析対象集団において、被験者の年齢の平均値（標準偏差）は 60.7（15.9）歳で、性別は男性 7 名（70.0%）、女性 3 名（30.0%）であった。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。LMS-005 試験は国内試験であることから、LMS-002 試験及び LMS-003 試験とは異なり、すべて民族は非ヒスパニック又は非ラテン系、人種はアジア人であった。

LEMS は超希少疾患で国内の患者数は 200 人に満たないと推定されているため、LMS-005 試験では可能な限り日本人患者での評価例数として予定被験者数は 5～10 名と設定した。有効性解析対象集団は予定被験者数の 10 名であった。

表 2.7.3.3-7　　人口統計学的及び他の基準値の特性
（LMS-005 試験）（有効性解析対象集団）（最終解析時）

項目	N=10
性別 n(%)	
男性	7(70.0)
女性	3(30.0)
妊娠する可能性	
あり	1(33.3)
なし	2(66.7)

項目	N=10
年齢（歳）（同意取得時）	
n	10
Mean	60.7
Std.Dev.	15.9
Median	63.5
Minimum	25
Maximum	81
民族 n(%)	
ヒスパニック系又はラテン系	0
ヒスパニック系又はラテン系ではない	10(100.0)
不明	0
人種 n(%)	
アジア人	10(100.0)
白人	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	0
不明	0
身長 (cm)	
n	10
Mean	161.05
Std.Dev.	8.98
Median	162.20
Minimum	147.6
Maximum	173.6
体重 (kg)（スクリーニング時）	
n	10
Mean	59.77
Std.Dev.	9.94
Median	57.15
Minimum	46.6
Maximum	79.8

Source: LMS-005 試験（5.3.5.2.02）、表 11-2 より抜粋

2.7.3.3.1.2.3　罹患期間

LMS-005 試験の有効性解析対象集団における被験者の疾患に関する特性を表 2.7.3.3-8 に示した。

LMS-005 試験の有効性解析対象集団における LEMS 罹病期間の平均値（標準偏差）は 2180.5（2006.3）日で、範囲は 17～4914 日と広かった。LEMS 診断の根拠は電位依存性カルシウムチャネル抗体が 9 名（90.0%）、筋電図検査結果が 9 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（標準偏差）は 12.3（2.9）であった。

LMS-005 試験の有効性解析対象集団の被験者の LEMS に関連したベースライン時の特性は、おおむね LMS-002 試験と同様であった。

表 2.7.3.3-8　　疾患に関する特性
（LMS-005 試験）（有効性解析対象集団）（最終解析時）

項目	N=10
既往歴の有無 n(%)	
なし	5(50.0)
あり	5(50.0)
合併症の有無 n(%)	
なし	0
あり	10(100.0)
前治療薬（3,4-DAP）の有無 n(%)	
なし	10(100.0)
あり	0
前治療薬（3,4-DAP 以外）の有無 n(%)	
なし	1(10.0)
あり	9(90.0)
QMG スコア（スクリーニング時）	
n	10
Mean	12.3
Std.Dev.	2.9
Median	12.0
Minimum	9
Maximum	17
LEMS 罹病期間（日）	
n	10
Mean	2180.5
Std.Dev.	2006.3

項目	N=10
Median	1503.0
Minimum	17
Maximum	4914
LEMS 患者分類 n(%)	
新規患者	10(100.0)
既治療患者（WO 同意あり）	0
既治療患者（WO 同意なし）	0
LEMS 診断の根拠 [a)] n(%)	
VGCC 抗体	9(90.0)
EMG 検査結果	9(90.0)
両方	8(80.0)

EMG：筋電図、VGCC：電位依存性カルシウムチャネル
a) VGCC 抗体は陽性、EMG 検査結果は異常所見ありの被験者を集計する
Source: LMS-005 試験（5.3.5.2.02）、表 11-2 より抜粋

2.7.3.3.1.2.4　前治療歴

LMS-005 試験の有効性解析対象集団において、前治療薬として 3,4-DAP を使用していた被験者はおらず、10 名すべて新規患者であった。3,4-DAP 以外の前治療薬を使用していた被験者は 9 名（90.0%）であった。

2.7.3.3.1.2.5　選択基準及び除外基準

LMS-005 試験の主な選択基準は 2.7.3.1.2 に示した。

LMS-005 試験の選択基準及び除外基準は海外臨床試験 LMS-002 試験及び LMS-003 試験の選択基準及び除外基準を参考にし、設定した。

なお、選択基準及び除外基準の主な項目について LMS-002 試験及び LMS-003 試験との比較を以下に示した。

LMS-002 試験では、検討した筋肉における CMAP が最大随意収縮後に少なくとも 2 倍に増加、又は P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル抗体陽性が認められる LEMS と診断された患者を対象とした。LMS-003 試験における LEMS の診断には、抗体検査又は電気生理学的検査の結果が必要であった。LMS-005 試験では P/Q 型膜電位依存性カルシウムチャネル抗体検査又は筋電図検査により LEMS と診断された患者を対象とした。

最低年齢は、いずれの試験も成人を対象とすることから、LMS-002 試験及び LMS-003 試験では 18 歳以上、LMS-005 試験は 17 歳以上とした。

有効性評価に影響を及ぼす可能性があるコリンエステラーゼ阻害薬、経口の免疫抑制剤については、アミファンプリジンリン酸塩の有効性の評価にかかわる期間の前後の一定期間は投与量を一定に保つことができることを条件として設定されていた。スクリーニング 3 ヵ月前までに抗がん剤治療を完了していること、治験期間中の避妊に関する基準は一致し

ていた。LMS-003 試験では QMG スコアの下限は設定しなかったが、LMS-002 試験では LEMS 治療歴のない患者では QMG スコアが 5 以上、LMS-005 試験では LEMS 治療歴のない患者では 8 以上とした。

LMS-002 試験及び LMS-005 試験ではてんかん又は発作の既往を有する患者を除外し、LMS-003 試験では発作の既往はないものの合併している患者を除外した。いずれの試験においても活動性の脳転移を有する患者、妊娠中又は授乳中の患者を除外した。LMS-002 試験ではスクリーニング前 7 日以内又は半減期の 5 倍の期間以内に QT 間隔又は QTc 延長作用を有する薬剤を投与された患者を除外し、LMS-003 試験ではスクリーニング前 12 ヵ月以内に心電図検査において臨床的に有意な QTc 間隔延長が認められた患者を除外した。また、LMS-002 試験及び LMS-005 試験では、てんかん閾値の低下が知られている薬剤が投与されている患者及びスクリーニング前 12 ヵ月以内にリツキシマブを投与された患者を除外した。また、LMS-002 試験では、神経筋接合部の機能を抑制することが知られている薬剤が投与されている患者、治験期間中にダルファムプリジン又はアミファンプリジン遊離塩基又は Firdapse®などの治験薬以外の 3,4-ジアミノピリジン製剤の投与が予定されている患者、スクリーニング前 7 日以内に塩酸グアニジン又はスルトプリドを投与された患者を除外した。LMS-002 試験では不整脈の既往を有する患者を除外した。LMS-003 試験ではスクリーニング前 3 週間以内に、LMS-005 試験ではスクリーニング前 4 週間以内に免疫調節剤（例；ミコフェノール酸、アザチオプリン、シクロスポリンなど）が投与された患者を除外した。

2.7.3.3.2　全有効性結果の比較

2.7.3.3.2.1　海外臨床試験［LMS-002 試験（5.3.5.1.01）及び LMS-003 試験（5.3.5.1.02）］

2.7.3.3.2.1.1　主要評価項目

LMS-002 試験及び LMS-003 試験における主要評価項目の要約を表 2.7.3.3-9 及び表 2.7.3.3-10 に示した。

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、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。それぞれのスコアを MMRM により解析した。QMG スコア（ITT 対象：p=0.0452、ロシアの施設番号 [redacted] の被験者を除外した mITT：p=0.0048）及び SGI スコア（p=0.0028）のいずれについても、アミファンプリジンリン酸塩群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に良好な成績が認められた。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、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（p=0.0004）及び SGI スコア（p=0.0003）のいずれについても、アミファンプリジンリン酸塩群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に良好な成績が認められた。

LMS-002 試験及び LMS-003 試験の主要評価項目は、QMG スコアで評価した筋力のベー

スラインからの変化、及び SGI スコアで評価した被験者の体調の変化であった。主要評価項目の解析では、LEMS の被験者において、アミファンプリジンリン酸塩ではプラセボと比較して統計的に有意な改善を示した。また、両試験の結果から、アミファンプリジンリン酸塩の投与を中止した場合、症状が有意に悪化したことから、アミファンプリジンリン酸塩が LEMS の治療に有効であることが示唆された。当該 2 試験の結果より、LEMS に対するアミファンプリジンリン酸塩の有効性が検証された。

表 2.7.3.3-9　　LMS-002 試験における主要評価項目の要約［ITT（FAS）］

Assessment	Amifampridine phosphate N = 16	Placebo 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
Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）, Tables 11-2 and 11-3.

表 2.7.3.3-10　　LMS-003 試験における主要評価項目の要約（FAS）

Assessment	Amifampridine phosphate N = 13	Placebo N = 13
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	
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	

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.
Source: Study LMS-003（5.3.5.1.02）, Tables 11-2 and 11-4.

2.7.3.3.2.1.2　副次的及び探索的評価項目

LMS-002 試験における副次的評価項目の要約を表 2.7.3.3-11、LMS-003 試験における副次的及び探索的評価項目の要約を表 2.7.3.3-12 に示した。

LMS-002 試験では、副次的評価項目を、Day 14（パート 3 の最終日）における CGI-I スコア、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 T25FW 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。Day 14 の CGI-I スコアに関し、アミファンプリジンリン酸塩群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に良好な成績（p=0.0267）が認められた。Day 14 における T25FW 歩行スピードのベースラインからの変化量（MMRM）は、アミファンプリジンリン酸塩群で良好な結果であったが、ばらつきが大きいため、統計学的有意差は認められなかった（p=0.6274）。LMS-003 試験では、副次的評価項目を、Day 4 における CGI-I スコアとした。Day 4 の CGI-I スコアに関し、アミファンプリジンリン酸塩群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に良好な成績（p=0.0020）が認められたことから、プラセボ群では被験者の状態に対する医師の印象が有意に悪いことが示された。

3TUG 評価において、アミファンプリジンリン酸塩群とプラセボ群で 3TUG の平均時間が 20%以上増加した被験者の割合を比較したところ、プラセボ群と比較してアミファンプリジンリン酸塩群で有意（p=0.0112）に少なかったことから、プラセボ群では被験者の歩行能力に有意な悪影響を及ぼすことが示された。また、歩行能力がより悪化した 3TUG の平均時間が 30%以上増加した被験者数についても、プラセボ群と比較してアミファンプリジンリン酸塩群で有意（p=0.0052）に少なかった。3TUG では、約 8 ms 間隔で 1 秒間に 120 回測定する電子マットを使用し、測定開始時点及び終了時点を検出した。したがって、主観的に測定される T25FW では有意差が認められなかった（p=0.6274）が、3TUG では統計的有意差（p=0.0112）が認められた。さらに、立ち上がった後、歩行には最大限の筋収縮力が必要ない（脚と股関節は床に対してほぼ垂直に関節が動いている）のに対し、立ち上がる際には脚と股関節の筋組織に大きな収縮力が必要となる（座位では膝と股関節が床に対してほぼ平行になり、重力に逆らって動くには大きな力が必要となる）。したがって、ばらつきが大きくサンプルサイズが小さいことに加え、大きな筋収縮力を必要としないことも、T25FW 検査で統計的有意差が認められなかったことに関係していると考えられた。3TUG の結果より、アミファンプリジンリン酸塩を投与した際、被験者の脚力及び腕力（椅子から立ち上がる際に補助として腕を使用）及び移動性の改善が認められ、同様に機能的な QMG 四肢ドメインに対する有効性を裏付けるものであった。このように、3TUG 評価におけるアミファンプリジンリン酸塩の有意性は、両試験における有効性結果の一貫性に寄与すると考えられた。

表 2.7.3.3-11　　LMS-002 試験における副次的評価項目の要約［ITT（FAS）］

Assessment	Amifampridine phosphate N = 16	Placebo N = 21
Clinical Global Impression-Improvement Scores		
LS mean at Day 14	3.6	4.7
Difference in LS means (amifampridine phosphate minus placebo (95% CI))	–1.1 (–2.1, –0.1)	
p-value	0.0267	
Timed 25-Foot Walk		
LS mean change from baseline	–1.16	–9.67
Difference in LS means (amifampridine phosphate minus placebo (95% CI))	8.51 (–26.77, 43.79)	
p-value	0.6274	

CI = confidence interval; LS = least squares.
Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）, Tables 11-4, and 11-5.

表 2.7.3.3-12　　LMS-003 試験における副次的及び探索的評価項目の要約（FAS）

Assessment	Amifampridine phosphate N = 13	Placebo N = 13
Clinical Global Impression-Improvement Scores		
Mean (SD)	3.8 (0.80)	5.5 (1.27)
p-value[a]	0.0020	
3TUG[b]		
n (%)[c] who had ≥20% increase in 3TUG average time	1 (7.7)	8 (61.5)
p-value[d]	0.0112	
n (%)[c] who had ≥30% increase in 3TUG average time	0 (0)	7 (53.8)
p-value[d]	0.0052	

3TUG = triple timed up and go; CI = confidence interval; LS = least squares.
a: p-value based on the Wilcoxon rank sum test for treatment differences.
b: The 3TUG score was an exploratory endpoint in Study LMS-003. Responder analysis was performed for subjects with 20%, and with 30% increases in 3TUG time.
c: Percentage calculated out of the number of subjects who attempted 3TUG on Day 0 and Day 4.
d: p-value based on a 2-sided Fisher exact test. Two subjects in the placebo group were not able to walk on Day 4 and were considered as having a 20% increase, or 30% increase, respectively in 3TUG average time.
Source: Study LMS-003（5.3.5.1.02）, Tables 11-6, 11-7 and Integrated Summary of Effectiveness（5.3.5.3.01）Appendix A Table 4.1 (for 30% 3TUG data).

2.7.3.3.2.1.3　解析上の問題点

LMS-002 試験では、ITT（FAS）に加え、Day 14 の評価を治験薬投与前に実施したロシアの 1 施設（番号 [redacted]）の 11 名の被験者を除外した mITT を対象に有効性を評価し、加えて、それぞれ LMS-003 試験の FAS と併合した有効性の併合解析を実施した。

なお、LMS-002 試験及び LMS-003 試験の有効性データの併合解析において、統計学的な問題は認められなかった。

2.7.3.3.2.2　国内臨床試験［LMS-005 試験（5.3.5.2.01/5.3.5.2.02）］

2.7.3.3.2.2.1　主要評価項目

有効性解析対象集団における QMG スコアの平均値（標準偏差）は、ベースラインが 13.2（3.1）、治療期終了時点（Visit 6）が 8.0（2.7）で、主要評価項目である治療期終了時点（Visit 6）でのベースライン（Visit 3）からの QMG スコア変化量の平均値（標準偏差）は、−5.2（2.8）であった（表 2.7.3.2-4）。すべ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より低下し、LEMS の症状の改善が認められた。

2.7.3.3.2.2.2　副次的評価項目

副次的評価項目である治療期終了時点（Visit 6）でのベースライン（Visit 3）からの QMG サブスコアごとの変化量の平均値（標準偏差）は、「QMG サブスコア（上肢）」が−1.4（1.4）及び「QMG サブスコア（下肢）」が−0.9（0.7）であった。各項目では、すべての被験者がベースラインのスコア 0（正常）であった「%FVC（努力肺活量/予測肺活量×100）」を除き、ベースラインからの変化量の平均値は−0.2〜−0.7 であり、LEMS の症状の改善が認められた［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）表 11-6］。

また、SGI スコアの平均値（標準偏差）は、ベースラインが 2.8（1.4）、治療期終了時点（Visit 6）が 4.5（1.0）で、副次的評価項目である治療期終了時点（Visit 6）でのベースライン（Visit 3）からの SGI スコア変化量の平均値は 1.7（範囲：0〜3）と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）。

さらに、治療期終了時点（Visit 6）の CGI-I スコアの平均値（標準偏差）は、2.5（0.7）であった（表 2.7.3.2-8）。治療期終了時点（Visit 6）の CGI-I スコアは 1（著明改善）、2（中等度改善）、3（軽度改善）のいずれかであり、治験責任医師又は治験分担医師はベースラインと比較して改善したと評価した。

2.7.3.3.3　併合解析（5.3.5.3.01）

LMS-002 試験及び LMS-003 試験のいずれにおいても主要評価項目である QMG スコア及び SGI スコアの変化量に関し、アミファンプリジンリン酸塩群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に良好な成績が認められた（表 2.7.3.3-9 及び表 2.7.3.3-10）。いずれの試験でも、LEMS 患者の症状改善に対するアミファンプリジンリン酸塩の有効性が確認された。両試験は同じ主要評価項目であり、これらの評価項目の併合解析を実施し、両試験における有効性の一貫性を検討した。

QMG スコアは、LEMS の定量的かつ臨床的に意味のある評価方法である。筋力の大幅な改善は、患者の機能性、自立性及び生活の質（QOL）を向上させる。QMG スコアは、LEMS 患者を対象としたいくつかの比較対照試験で評価項目に設定されており [14),15)]、LEMS 患者における神経筋状態を評価するためのよく知られ、頻繁に利用される指標である。SGI スコアは、治療の効果に対する被験者の印象の評価方法である。これらの二重盲検試験において、SGI スコアの統計的有意性は、LEMS の対症療法におけるアミファンプリジンリン酸塩の臨

床的重要性を患者の観点から支持するものであった。

LMS-002 試験の ITT（FAS）と LMS-003 試験の FAS を対象とした併合解析（併合 FAS）の結果を 2.7.3.3.3.1 に、LMS-002 試験の mITT と LMS-003 試験の FAS を対象とした併合解析（併合 mITT）の結果を 2.7.3.3.3.2 に示し、低用量（60 mg/日未満）及び高用量（60 mg/日以上）別の併合解析結果を 2.7.3.3.3.3 に示した。

2.7.3.3.3.1　併合 FAS を対象とした併合解析

LMS-002 試験及び LMS-003 試験の主要評価項目の併合解析結果を表 2.7.3.3-13 に示した。

LMS-002 試験及び LMS-003 試験の併合 FAS 64 名を対象とした主要評価項目に関する併合解析を実施した。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%）に無作為に割り付けられた。ベースラインの SGI スコア（平均値±標準偏差）は、アミファンプリジンリン酸塩群で 5.8±1.10、プラセボ群で 5.9±1.09、QMG スコア（平均値±標準偏差）は、アミファンプリジンリン酸塩群で 7.0±3.70、プラセボ群で 6.8±4.70 であり、いずれの試験でもベースライン直前に 7 日間以上アミファンプリジンリン酸塩が投与されていたことから、いずれのスコアも両群で差は認められなかった。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良好な結果であった（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 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良好な結果であった（p<0.001）。

LMS-003 試験は、LMS-002 試験と同様の主要評価項目を設定し、両試験のデータを併合解析できるよう計画された。試験間の結果の違いが、併合解析結果に影響を及ぼすことはなかった。

以上、併合 FAS を対象とした解析の結果、LEMS の対症療法としてアミファンプリジンリン酸塩は統計的に有意な有効性を有することが示された。

表 2.7.3.3-13　LMS-002 試験及び LMS-003 試験の主要評価項目の併合解析結果（併合 FAS）

Primary Endpoints	Amifampridine phosphate (n = 29)	Placebo (n = 35)
Subject Global Impression Score		
Baseline mean (SD)	5.8 (1.10)	5.9 (1.09)
Observed[a] mean (SD)	5.1 (1.59)	2.9 (1.75)
Change from baseline mean (SD)	–0.7 (1.75)	–3.0 (2.22)
LS mean (SE)[b]	–0.74 (0.314)	–2.99 (0.286)
LS mean difference (95% CI)[c]	2.25 (1.40, 3.10)	
p-value	p < 0.001	

Primary Endpoints	Amifampridine phosphate (n = 29)	Placebo (n = 35)
Quantitative Myasthenia Gravis Score		
Baseline mean (SD)	7.0 (3.70)	6.8 (4.70)
Observed mean (SD)	7.2 (4.45)	10.7 (5.47)
Change from baseline mean (SD)	0.2 (2.77)	3.9 (4.20)
LS mean (SE)[b]	0.23 (0.665)	3.90 (0.606)
LS mean difference (95% CI)[c]	–3.67 (–5.47, –1.87)	
p-value	p < 0.001	

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares.
a: End-of-treatment values are those values collected on Day 14 for Study LMS-002 and Day 4 for Study LMS-003.
b: LS means and standard errors are based on an ANCOVA model, with change from baseline as the response variable. Effects for baseline and treatment are also included in the model.
c: LS mean differences, standard errors, CIs, and p-values for comparisons of amifampridine phosphate treatment values with placebo values are based on contrast estimates from the ANCOVA model.
Source: Integrated Summary of Effectiveness（5.3.5.3.01）, Appendix A Table 3.1.1 and Appendix A Table 2.1.1.

2.7.3.3.3.2　併合 mITT を対象とした併合解析

LMS-002 試験（mITT）及び LMS-003 試験の FAS を併合した集団（併合 mITT）を対象とした主要評価項目の併合解析結果を表 2.7.3.3-14 に示した。

LMS-002 試験において、ロシアの施設番号 [redacted] では、Day 14（主要評価項目）の治験薬投与に逸脱があり、前日の投与以降治験薬が投与されていない状態で主要評価項目の評価が実施された。治験薬は評価前に治験実施計画書に規定されたタイミングで投与することとなっていた。アミファンプリジンリン酸塩は速やかに作用し、半減期が短いため、この投与逸脱が認められた被験者では、投与中止期間の Day 8 から Day 14 の間に効果が消失したようにみえた。LMS-002 試験の解析からこの施設の 11 名のデータを除外した場合、QMG スコアの変化量に対するアミファンプリジンリン酸塩群とプラセボ群の統計的有意差は p=0.0452 から p=0.0048 となった［LMS-002 試験（5.3.5.1.01）Tables 11-2, 11-20］。アミファンプリジンリン酸塩群の被験者の割合は mITT で 43.4%であり、ITT（FAS）の 45%と同様であった。

併合 mITT での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 2.53（95% CI : 1.66, 3.41）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（p<0.001）に良好な結果であった。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 QMG スコアの変化量の差の最小二乗平均値は–4.45（95% CI : –6.48, –2.42）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（p<0.001）に良好な結果であった（表 2.7.3.3-14）。

LEMS に対するアミファンプリジンリン酸塩の有効性を検討するために、無作為化二重盲検比較試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）を実施した。LMS-002 試験（mITT）及び LMS-003 試験の FAS を併合した集団（併合 mITT）を対象とした解析の結果、主要評価項目（QMG 及び SGI の変化量）に関し、アミファンプリジンリン酸塩群で統計学的に有意に良好な有効性を示した。

表 2.7.3.3-14　LMS-002 試験の mITT 及び LMS-003 試験の FAS（併合 mITT）を対象とした主要評価項目の併合解析結果

Primary Endpoints	Amifampridine phosphate (n = 23)	Placebo (n = 30)
Subject Global Impression Score		
Baseline mean (SD)	5.6 (1.08)	5.7 (1.09)
Observed[a] mean (SD)	5.2 (1.41)	2.7 (1.67)
Change from baseline mean (SD)	–0.3 (1.50)	–3.0 (2.28)
LS mean (SE)[b]	–0.43 (0.328)	–2.97 (0.287)
LS mean difference (95% CI)[c]	2.53 (1.66, 3.41)	
p-value	<0.001	
Quantitative Myasthenia Gravis Score		
Baseline mean (SD)	7.3 (3.83)	7.2 (4.79)
Observed mean (SD)	7.0 (4.40)	11.4 (5.59)
Change from baseline mean (SD)	–0.3 (2.60)	4.2 (4.36)
LS mean (SE)[b]	–0.25 (0.762)	4.20 (0.667)
LS mean difference (95% CI)[c]	–4.45 (–6.48, –2.42)	
p-value	<0.001	

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares.
a: End-of-treatment values are those values collected on Day 14 for Study LMS-002 and Day 4 for Study LMS-003.
b: LS means and standard errors are based on an ANCOVA model, with change from baseline as the response variable. Effects for baseline and treatment are also included in the model.
c: LS mean differences, standard errors, CIs, and p-values for comparisons of amifampridine phosphate treatment values with placebo values are based on contrast estimates from the ANCOVA model.
Source: Integrated Summary of Effectiveness（5.3.5.3.01）Appendix A, Table 2.1.2 and Appendix A Table 3.1.2.

2.7.3.3.3.3　投与量別の併合解析

LMS-002 試験及び LMS-003 試験の主要評価項目の投与量別の併合解析結果を表 2.7.3.3-15 に示した。

LMS-002 試験及び LMS-003 試験に登録された被験者では、二重盲検投与中止期及び治験薬投与期で無作為化割り付けされる前に、被験者ごとに最適なアミファンプリジンリン酸塩の用量を決定した。個別化することにより、有効性と忍容性のバランスを考慮しつつ、被験者ごとに最適な用量を投与することができ、LEMS 患者の幅広いステージと多様な症状に対応することが可能であった。

LMS-003 試験では、アミファンプリジンリン酸塩の低用量（60mg/日未満）及び高用量（60mg/日以上）で層別割り付けした。併合 FAS のデータセットには、アミファンプリジンリン酸塩の低用量群（60mg/日未満）、高用量群（60mg/日以上）、プラセボ群ごとの各評価項目の記述統計量が含まれている。アミファンプリジンリン酸塩の低用量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 2.27（95% CI：0.96, 3.57）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良好な結果であった（p=0.001）。また、アミファンプリジンリン酸塩の高用量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 2.41（95% CI : 1.27, 3.55）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良好な結果であった（p<0.001）。SGI スコアの変化量に関し、アミファンプリジンリン酸塩の低用量及び高用量のいずれにおいても、アミファンプリジンリン酸塩群で統計学的に有意に良好な結果であり、個別に用量を決定することで神経筋障害の改善に関し最大の効果及び忍容性が得られることが確認された。

QMG スコアの変化量に関し、アミファンプリジンリン酸塩の低用量群とプラセボ群の差の最小二乗平均値は–3.84（95% CI : –6.96, –0.71、p=0.018）、高用量群とプラセボ群の差の最小二乗平均値は–3.80（95% CI : –6.21, –1.39、p=0.003）であり、いずれの用量群においてもアミファンプリジンリン酸塩群で統計学的に有意に良好な結果であった。両用量群において QMG スコアの変化量に統計学的に有意に良好な結果が得られたことから、個別に決定した用量のアミファンプリジンリン酸塩を投与することで有効性が得られることが確認された。

表 2.7.3.3-15　LMS-002 試験及び LMS-003 試験の主要評価項目の投与量別の併合解析結果（併合 FAS）

Primary Endpoints	Low Dose (<60 mg/d)		High Dose(≥60 mg/d)	
	Amifampridine phosphate (n =11)	Placebo (n = 16)	Amifampridine phosphate (n =18)	Placebo (n = 19)
Subject Global Impression Score				
Mean (SD)[a]	–0.3 (1.01)	–2.7 (2.02)	–1.0 (2.06)	–3.3 (2.40)
LS mean (SE)[b]	–0.36 (0.484)	–2.63 (0.401)	–0.92 (0.401)	–3.33 (0.390)
LS mean difference (95% CI)[c]	2.27 (0.96, 3.57)		2.41 (1.27, 3.55)	
p-value	0.001		<0.001	
Quantitative Myasthenia Gravis Score				
Mean (SD)[a]	–0.4 (2.34)	3.1 (4.53)	0.6 (3.01)	4.6 (3.89)
LS mean (SE)[b]	–0.57 (1.155)	3.27 (0.954)	0.67 (0.839)	4.47 (0.816)
LS mean difference (95% CI)[c]	–3.84 (–6.96, –0.71)		–3.80 (–6.21, –1.39)	
p-value	0.018		0.003	

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares.
a: End-of-treatment values are those values collected on Day 14 for Study LMS-002 and Day 4 for Study LMS-003.
b: LS means and standard errors are based on an ANCOVA model, with change from baseline as the response variable. Effects for baseline and treatment are also included in the model.
c: LS mean differences, standard errors, CIs, and p-values for comparisons of amifampridine phosphate treatment values with placebo values are based on contrast estimates from the ANCOVA model.
Source: Integrated Summary of Effectiveness（5.3.5.3.01）Appendix A Table 2.3 and Appendix A Table 3.3.

2.7.3.3.4　部分集団解析（5.3.5.3.01）

2.7.3.3.4.1　SGI スコアの変化量の併合解析結果—人口統計学的基準値に関する部分集団解析

SGI スコアの変化量の人口統計学的基準値に関する部分集団併合解析結果を表 2.7.3.3-16

に示した。

併合 FAS（64 名）を対象に、SGI スコアの変化量の人口統計学的基準値に関する部分集団併合解析を実施した。65 歳未満の被験者では、アミファンプリジンリン酸塩群とプラセボ群の差の最小二乗平均値は 2.38（95% CI : 1.46, 3.29）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良好な結果であった（p<0.001）。65 歳以上の被験者 13 名では、アミファンプリジンリン酸塩群とプラセボ群の差の最小二乗平均値は 1.12（95% CI : –1.24、3.48）であり、統計学的有意差は認められなかった（p=0.315）。65 歳以上の被験者数が少なかったため、主観的な評価項目である SGI スコアに関して統計的な結論を導き出すことは困難であった。なお、これらの試験では、人口統計学的基準値に関する部分集団ごとに、検出力を有する被験者数はあらかじめ検討していなかった。

SGI スコアの変化量に関し、アミファンプリジンリン酸塩群とプラセボ群の差の最小二乗平均値は、男性では 2.56（95% CI : 1.13, 3.99）、女性では 2.00（95% CI : 0.84, 3.15）であり、いずれにおいてもアミファンプリジンリン酸塩群で統計学的に有意に良好な結果であり（p=0.001）、性別に関係なくアミファンプリジンリン酸塩の有効性が示された。

白人では、アミファンプリジンリン酸塩群とプラセボ群の差の最小二乗平均値は 2.08（95% CI : 1.11, 3.04）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良好な結果であった（p<0.001）。なお、その他の人種ではプラセボ群の被験者が認められなかったことから、アミファンプリジンリン酸塩群とプラセボ群の比較ができなかった。

以上、SGI スコアの変化量に関し、65 歳未満の被験者、白人、及び性別に関係なくアミファンプリジンリン酸塩群ではプラセボ群と比較して良好な有効性が認められた。その他、被験者数が少ない部分集団では、正確な有効性評価が困難であった。

表 2.7.3.3-16　SGI スコアの変化量の併合解析結果—人口統計学的基準値に関する部分集団解析（併合 FAS）

Demographic Group	Amifampridine phosphate (n = 29)	Placebo (n = 35)
Age: <65 y		
N	23	28
LS mean (SE)[a]	–0.99 (0.336)	–3.37 (0.304)
LS mean difference (95% CI)[b]	2.38 (1.46, 3.29)	
p-value	<0.001	
Age: ≥65 y		
N	6	7
LS mean (SE)[a]	–0.09 (0.752)	–1.21 (0.692)
LS mean difference (95% CI)[b]	1.12 (–1.24, 3.48)	
p-value	0.315	
Sex: Male		
N	13	12
LS mean (SE)[a]	–0.49 (0.477)	–3.05 (0.497)
LS mean difference (95% CI)[b]	2.56 (1.13, 3.99)	

Demographic Group	Amifampridine phosphate (n = 29)	Placebo (n = 35)
p-value	0.001	
Sex: Female		
N	16	23
LS mean (SE)[a]	–0.95 (0.435)	–2.95 (0.362)
LS mean difference (95% CI)[b]	2.00 (0.84, 3.15)	
p-value	0.001	
Race: White		
N	23	34
LS mean (SE)[a]	–0.94 (0.370)	–3.01 (0.305)
LS mean difference (95% CI)[b]	2.08 (1.11, 3.04)	
p-value	<0.001	
Race: Other		
N	5	0
LS mean (SE)[a]	0.00 (0.195)	
LS mean difference (95% CI)[b]	Not available	
p-value	Not available	

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares.
a: LS means and standard errors are based on an ANCOVA model, with change from baseline as the response variable. Effects for baseline and treatment are also included in the model.
b: LS mean differences, standard errors, CIs, and p-values for comparisons of amifampridine phosphate treatment values with placebo values are based on contrast estimates from the ANCOVA model.
Source: Integrated Summary of Effectiveness（5.3.5.3.01）Appendix A Table 3.2.

2.7.3.3.4.2　QMG スコアの変化量の併合解析結果―人口統計学的基準値に関する部分集団解析

QMG スコアの変化量の人口統計学的基準値に関する部分集団併合解析結果を表 2.7.3.3-17 に示した。

併合 FAS（64 名）を対象に、QMG スコアの変化量の人口統計学的基準値に関する部分集団併合解析を実施した。65 歳未満の被験者では、アミファンプリジンリン酸塩群とプラセボ群の差の最小二乗平均値は–3.75（95% CI : –5.91, –1.60）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良好な結果であった（p=0.001）。65 歳以上の被験者が少なく、統計学的有意差は認められなかった（p=0.051）。なお、QMG スコアは SGI スコアよりも主観的でなく、より筋機能に関連した評価である。

QMG スコアの変化量に関し、アミファンプリジンリン酸塩群とプラセボ群の差の最小二乗平均値は、男性では–3.90（95% CI : –6.74, –1.07）、女性では–3.60（95% CI : –6.23, –0.98）であり、いずれにおいてもアミファンプリジンリン酸塩群で統計学的に有意に良好な結果であり（p=0.009）、性別に関係なくアミファンプリジンリン酸塩の有効性が示された。

白人では、アミファンプリジンリン酸塩群とプラセボ群の差の最小二乗平均値は–3.74（95% CI : –5.80, –1.68）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良好な結果であった（p<0.001）。なお、その他の人種ではプラセボ群の被験者が認められなかった

ことから、アミファンプリジンリン酸塩群とプラセボ群の比較ができなかった。

以上、QMG スコアの変化量に関し、65 歳未満の被験者、白人、及び性別に関係なくアミファンプリジンリン酸塩群ではプラセボ群と比較して良好な有効性が認められた。

表 2.7.3.3-17　QMG スコアの変化量の併合解析結果―人口統計学的基準値に関する部分集団解析（併合 FAS）

Demographic Group	Amifampridine phosphate (n = 29)	Placebo (n = 35)
Age: <65 y		
N	23	28
LS mean (SE)[a]	0.39 (0.791)	4.14 (0.716)
LS mean difference (95% CI)[b]	–3.75 (–5.91, –1.60)	
p-value	0.001	
Age: ≥65 y		
N	6	7
LS mean (SE)[a]	–1.23 (1.421)	3.62 (1.285)
LS mean difference (95% CI)[b]	–4.85 (–9.72, 0.02)	
p-value	0.051	
Sex: Male		
N	13	12
LS mean (SE)[a]	–0.07 (0.912)	3.83 (0.952)
LS mean difference (95% CI)[b]	–3.90 (–6.74, –1.07)	
p-value	0.009	
Sex: Female		
N	16	23
LS mean (SE)[a]	0.39 (0.989)	3.99 (0.823)
LS mean difference (95% CI)[b]	–3.60 (–6.23, –0.98)	
p-value	0.009	
Race: White		
N	23	34
LS mean (SE)[a]	0.28 (0.792)	4.02 (0.651)
LS mean difference (95% CI)[b]	–3.74 (–5.80, –1.68)	
p-value	<0.001	
Race: Other		
N	5	0
LS mean (SE)[a]	–0.40 (0.424)	Not available
LS mean difference (95% CI)[b]	Not available	
p-value	Not available	

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares.

a: LS means and standard errors are based on an ANCOVA model, with change from baseline as the response variable. Effects for baseline and treatment are also included in the model.

b: LS mean differences, standard errors, CIs, and p-values for comparisons of amifampridine phosphate treatment values with placebo values are based on contrast estimates from the ANCOVA model.

Source: Integrated Summary of Effectiveness（5.3.5.3.01）Appendix A Table 2.2.

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

DAPSEL 試験にてアミファンプリジン遊離塩基（カプセル）とアミファンプリジンリン酸塩（錠剤）用いた結果、吸収量に関して生物学的同等性が確認できた（2.7.1.2.1）ことから、推奨用量・用量に関する考察に公表論文や症例報告での情報も併せて解析することが可能と考えた。公表論文や症例報告で使用された薬剤はいずれも 3,4-DAP と記載されていたことから、いずれもアミファンプリジン遊離塩基が使用されたと推測する。なお、本剤（アミファンプリジンリン酸塩）を用いた臨床試験の用量は遊離塩基換算で記載している。

公表文献及び症例報告におけるアミファンプリジンの開始用量及び維持用量の要約を表 2.7.3.4-1 に示した。

薬物動態試験及び薬力学試験において、LEMS 患者において用量–濃度–反応関係が示された（2.7.2.3）。薬物動態試験では、代謝の個体差により、健康被験者及び LEMS 患者の薬物動態パラメータに大きなばらつきが認められた。特に、slow acetylator では fast acetylator と比較してアミファンプリジンリン酸塩の最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は大きかった（2.7.1.3 及び 2.7.2.2.1.3）。

アミファンプリジンリン酸塩の曝露量には個体差があるため、副作用を抑えながら最適な神経筋効果を得るために、時間をかけて個々の最適な用量を決定する必要がある。LEMS 患者を対象としたアミファンプリジンリン酸塩の第 3 相、無作為化、プラセボ対照二重盲検試験である LMS-002 試験に登録された被験者では非盲検導入期に、LMS-003 試験では拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）に参加している間に最適な効果が得られるようにアミファンプリジンリン酸塩の用量を漸増した。LMS-002 試験でのアミファンプリジンリン酸塩の開始用量は、治験担当医師の判断により 15 mg/日（5 mg を 1 日 3 回投与）又は 20 mg/日に設定することができた。LMS-002 試験での平均投与量は 64.4±18.61 mg/日（平均値±標準偏差）［LMS-002 試験（5.3.5.1.01）Table 12-1］、LMS-003 試験では 60.0±19.58 mg/日（平均値±標準偏差）であった［LMS-003 試験（5.3.5.1.02）Table 4］。海外の LEMS 患者を対象とした臨床試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）においてアミファンプリジンリン酸塩の安全で有効性が確認された最高用量は 1 日 80 mg である。

LEMS 患者を対象とした他の対照試験の文献報告ではアミファンプリジン遊離塩基の開始用量は、1 回 10～20 mg を 1 日 3～4 回投与で、1 日最大 80～100 mg まで増量している [14), 15), 26), 27)]。

アミファンプリジンリン酸塩投与後の半減期は約 2 時間であり、アミファンプリジンリン酸塩を反復投与（20 mg を 4 時間間隔で 1 日 4 回投与）したときの血漿中濃度は、1 日以内に定常状態に到達することが確認された。また、アミファンプリジン投与後、最大の効果が発現するまで最大 2～3 日かかることがあるので、臨床効果を観察しながら、数日ごとに増量する必要がある [28)]。これらの文献情報や海外の LEMS 患者を対象とした臨床試験の結果から、米国での承認用法用量は、1 日 15～30 mg（1 日 3～4 回の分割投与）から開始し、3～4 日の間隔で 5 mg ずつ増量し、最大 1 日投与量は 80mg（最大単回投与量 20 mg）となった。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。

日本人 LEMS 患者を対象とした LMS-005 試験ではアミファンプリジンリン酸塩を 1 日 15 mg（5 mg を 1 日 3 回）から投与を開始し、3～4 日ごとに 5 mg ずつ増量し患者ごとに至適用量を設定した。本試験では最大 1 日投与量として 100 mg まで投与可能とし、100 mg/日までの安全性及び有効性を検討することとした。本試験の結果から、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変化量の平均値（標準偏差）は−5.1（2.9）で、すべ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 2.7.3.2-4）。低下の程度は−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改善が認められた。有効性解析対象集団における治療期での平均投与量の平均値（標準偏差）は 80.4（21.3）mg/日であった［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）Table 14.2-3_final］。至適投与量（Visit 5 時点）が 80 mg/日を超えていた被験者は有効性解析対象集団 10 名中 6 名、そのうち 100 mg/日を投与された被験者は 3 名、最大単回投与量 30 mg を経験した被験者は 1 名であった［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）Listing 16.2.5-2_final］。海外での 80 mg/日を超える用量を投与された患者での有害事象の発現状況を含め安全性データから、80 mg/日を超えた投与量における安全性上の問題はみられなかった（2.7.4.5.9）。

表 2.7.3.4-1　　公表文献及び症例報告におけるアミファンプリジンの開始用量及び維持用量の要約

Study	No. of Subjects Treated with Amifampridine	Drug Starting Dose	Titration Strategy	Titration Interval	Ending Dose
Randomized, Controlled Trials: LEMS					
Murray et al., 1984 [29]	8	3,4-DAP 20-mg single dose	Single dose	Not available	20 mg
McEvoy et al., 1989 [26]	12	3,4-DAP Not stated	Increase doses to 25 mg QID as tolerated	Over the course of8 days during open label	Mean: 20 mg QID
Sanders et al., 1993 [27]	18	3,4-DAP Not stated	Not stated	Not stated	15 to 50 mg/d (optimum 35 to 50 mg/d; maximum 100 mg/d)
Sanders et al., 2000 [14]	26	3,4-DAP 10 or 20 mg TID	Observe for 24 h, and adjust doses to produce maximum symptomatic benefit	24 hours after initial dose	Not stated
Oh et al., 2009 [15]	7	3,4-DAP 10 mg TID	Increased doses over the course of 3 days during 3-day trial; over the course of 8 days during 8-day trial	Over the course of 3 days and over the course of 8 days	75 to 80 mg/d
LMS-002	54	3,4-DAP 5 mg TID	Increased by 10 mg increments (5 mg/dose) every 4 to 5 days	4 to 5 days	80 mg/d
Open-Label Prospective or Retrospective Trials: LEMS					
Lundh 1993 [35]	19	3,4-DAP 12 mg; Others had initial doses of72 to 102 mg/d	12 mg increased to 24 mg	Not stated	18 to 60 mg/d in 2 to 5 divided doses
Maddison et al., 1998 [36]	6	3,4-DAP Already taking 60 to 100 mg/d	Not stated	Not stated	60 to 100 mg/d
AGEPS CSR 2006 [61]	7	3,4-DAP 10 to 30 mg/d	Doses adjusted at each visit	Initial doses 0.8 to 6 months	Mean: 42.3 mg/d (10 to 50 mg/d)

Study	No. of Subjects Treated with Amifampridine	Drug Starting Dose	Titration Strategy	Titration Interval	Ending Dose
Individual Cases: LEMS					
Manji et al., 1990 [40]	1	3,4-DAP 100 mg/d	No dose adjustment	Not stated	100 mg/d
Jost et al., 1991 [41], 1992 [6]	1	3,4-DAP 24 mg QID	No dose adjustment	Not stated	100 mg/d
Tsuchiya et al., 1993 [42]	1	3,4-DAP 5 mg TID	Increased to 7.5 mg TID	Not stated	7.5 mg TID
Cooke et al., 1994 [43]	2	3,4-DAP 20 mg TID	No titration. Dosed for 2 months, stopped 1 month, then resumed	No titration	20 mg TID
Scully, 1994 [44]	1	3,4-DAP Not stated	Not stated	Not stated	Not stated
Argov 1995 [7]	1	3,4-DAP 60 mg/d	After 2 weeks at 60 mg/d, increased dose over the course of 1 week to 100 mg/d	1 week	100 mg/d
Nicolle et al., 1996 [45]	1	3,4-DAP 15 mg/d	60 mg/d after 14 days, maintained for 217 days, adjusted to 40 mg/d	14 days	40 mg/d
Smith and Wald 1996 [8]	1	3,4-DAP 5 mg every 6 h.	Increased to 10 mg every 6 h., maintained on that dose	One titration after24 h	10–20 mg every 6 h.
Sadeh et al., 1997 [46]	1	3,4-DAP 20-mg dose	Increased up to 80 mg/d	Not stated	80 mg/d
Arbusow et al., 1998 [47]	1	3,4-DAP 10 mg every 4 h	No titration	Not stated	10 mg every 4 h.
Kim et al., 1998 [48]	1	3,4-DAP 30 mg/d	Maintained on 30 mg/d	No titration	30 mg/d
Oh et al., 1998 [49]	1	3,4-DAP 35 mg/d	No titration	No titration	35 mg/d
Kanzato et al., 1999 [50]	1	3,4-DAP Not stated	Not stated	Not stated	90 mg/d
Tyagi et al., 2001 [51]	1	3,4-DAP 15 mg/d	Not stated	Not stated	Not stated
Satoh et al., 2001 [52]	1	3,4-DAP 10 mg single dose	Not available	Not available	30 mg/d

Study	No. of Subjects Treated with Amifampridine	Drug Starting Dose	Titration Strategy	Titration Interval	Ending Dose
長沼 et al., 2018 [54]	9	3,4-DAP 10-15 mg/d	Not available (as per patient's condition)	Not available	36-100 mg/d (divided 3-7 times/d), Max single dose 40 mg
菊池 et al., 1999 [55]	1	3,4-DAP 39 mg/d	Not available	Not available	Not available
大石 et al., 2001 [56]	1	3,4-DAP 15 mg/d	Not available (as per patient's condition)	Not available	21 mg/d
Hiroi et al., 2003 [57]	1	3,4-DAP 22.5 mg/d	Not available	Not available	22.5 mg/d
上北 et al., 2009 [58]	1	3,4-DAP 15 mg/d	Not available	Not available	40 mg/d
片田 et al., 2010 [59]	1	3,4-DAP 30 mg/d	Not stated	Not stated	Not stated
福原 et al., 2014 [60]	1	3,4-DAP 15 mg/d	Not available	up to 40mg/d for 1 month	75 mg/d

LEMS = Lambert-Eaton myasthenic syndrome; QID = four times per day; TID = three times per day.
3,4-DAP：3,4-diaminopyridine（Base）

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1　海外臨床試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）（5.3.5.3.01）

アミファンプリジンリン酸塩の効果の持続及び耐薬性を評価するための臨床試験は実施されていない。効果の持続及び耐薬性は、本資料に記載した LMS-002 試験及び LMS-003 試験で確認できる。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 日間以上アミファンプリジン（リン酸塩又は遊離塩基）の投与及びパート 2 登録直前で少なくとも連続 7 日間アミファンプリジンリン酸塩が投与され、その後に無作為割り付けされた。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、その後に各試験に無作為割り付けされた。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拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）において 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。

これらの試験でプラセボ群に割り付けられアミファンプリジンリン酸塩の投与が中止された被験者では、LEMS 症状はベースラインから臨床的及び統計学的に有意に急速に悪化した。また、これらの被験者では、二重盲検期完了後にアミファンプリジンリン酸塩の投与再開後、症状は速やかに軽快し、本剤の効果及び効果の持続が確認され、試験組入れ前の用量設定期で長期間投与されたことから、耐薬性は認められなかった。両試験で一貫した効果が認められたことから、アミファンプリジンリン酸塩が臨床的に意味のある効果を示し、プラセボ群に割り付けられた被験者にアミファンプリジンリン酸塩を再投与することで、迅速に臨床的に意味のある効果を示すことが検証された。

これらの試験で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。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最大許容用量である 80 mg/日まで漸増することが予想される。LMS-002 試験では 1 日当たり 30～80 mg の範囲で投与され［Integrated Summary of Safety（5.3.5.3.01）Appendix A Table 3.1］、平均投与量は 1 日当たり 64.4±18.61 mg（平均値±標準偏差）［LMS-002 試験（5.3.5.1.01）Table 12-1］であった。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（平均値±標準偏差）継続投与され、平均投与量は 1 日当たり 66.0±17.9 mg（平均値±標準偏差）であった［LMS-002 試験（5.3.5.1.01）16-9 part 4 addendum report Table 4.1］。このことから、アミファンプリジンリン酸塩を長期間投与したときに効果が持続し、耐薬性は認められないと考えられる。拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）で投与量を設定した後に LMS-003 試験に組み入れられた被験者における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 1 日当たり 60 mg、プラセボ群で 1 日当たり 75 mg であり、全体では 1 日当たり 30～80 mg が投与された［LMS-003 試験（5.3.5.1.02）Table 4］。LMS-003 試験の被験者の多く（18/26 名）は、90 日間超アミファンプリジンリン酸塩が投与されていた。これらの被験者において投与量が安定していることから、アミファンプリジンリン酸塩を長期間投与したときに耐薬性は認められず、最大許容量まで増量することなく効果が持続することが示された。

2.7.3.5.2　国内臨床試験

LMS-005 試験は、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、安全性の評価を目的としている。製造販売承認申請時は投与半年時点の中間集計データを用いて申請した。その後、治験を完了しすべての被験者の Visit 13（又は中止時）までのデータを用いて最終解析を実施した。

投与半年時点（中間集計時：Visit 10）までの QMG スコアの平均値（標準偏差）は、ベースラインが 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）と推移しており、いずれもベースラインより低値で維持された［LMS-005 試験（5.3.5.2.01）Table 14.2-7-1］。

投与 1 年時点（最終解析時：Visit 13）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）と推移しており、いずれもベースラインより低値で維持された［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）Table 14.2-7-1_final］。

また、安全性解析対象集団における発現時期別の有害事象及び治験薬との関連性ありと判断された有害事象の発現頻度のいずれにおいても、安全性上の懸念を示す一定の傾向は認められなかった。

2.7.3.5.3　公表文献情報

公表されている非盲検非対照試験及び症例報告において、被験者にアミファンプリジン遊離塩基が投与され、LEMS 症状が改善（長期的、継続的な改善を含む）した。これらの報告では、アミファンプリジン遊離塩基の投与を中止することにより症状が悪化し、アミファンプリジンを再投与することにより再度症状が回復した[6),7),8)]。これらの症例報告は、ベースライン又はその直近の重症度への単純な回復を示しており、LEMS の症状緩和治療におけるアミファンプリジン遊離塩基の効果に対して耐薬性がないことが示された。

2.7.3.6　付録

添付なし

2.7.3.7　参考文献

1) Katz R. FDA: evidentiary standards for drug development and approval. NeuroRx 2004;1(3):307-16.【5.4.45】
2) Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol 2006;13(7):691-9.【5.4.46】
3) Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol 2010;17(7):893-902.【5.4.47】
4) Lindquist S, Stangel M. Update on treatment options for Lambert-Eaton myasthenic syndrome:

focus on use of amifampridine. Neuropsychiatr Dis Treat 2011;7:341-9.【5.4.48】

5) Weinberg DH. Clinical features and diagnosis of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. UpToDate; 2010, Available at: http://www.uptodate.com.【5.4.49】
6) Jost WH, Mielke U, Forrett-Kaminsky MC, Schimrigk K. [Long-term treatment of Lambert-Eaton syndrome by 3, 4 diaminopyridine]. Rev Neurol (Paris) 1992;148(12):776-9.【5.4.28】
7) Argov Z, Shapira Y, Averbuch-Heller L, Wirguin I. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) in association with lymphoproliferative disorders. Muscle Nerve 1995;18(7):715-9.【5.4.50】
8) Smith AG, Wald J. Acute ventilatory failure in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and its response to 3,4-diaminopyridine.Neurology 1996;46(4):1143-5.【5.4.51】
9) 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】
10) 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】
11) Besinger UA, Toyka KV, Homberg M, Heininger K, Hohlfeld R, Fateh- Moghadam A. Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. Neurology 1983;33(10):1316-21.【5.4.54】
12) Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 1993;681:539-51.【5.4.55】
13) Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Muscle Nerve 2002;26(4):549-52.【5.4.56】
14) Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, Edwards LJ. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology2000;54(3):603-7.【5.4.33】
15) Oh SJ, Claussen GG, Hatanaka Y, Morgan MB. 3,4-Diaminopyridine is more effective than placebo in a randomized, double-blind, cross-over drug study in LEMS. Muscle Nerve 2009;40(5):795-800.【5.4.39】
16) 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】
17) Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976, Rockville, MD: US Department of: US Department of Health, Education, and Welfare.【5.4.58】
18) Busner J, Targum SD, Miller DS. The Clinical Global Impressions scale: errors in understanding and use. Compr Psychiatry 2009;50(3):257-62.【5.4.59】
19) Wirtz PW, van Gerven JMA, van Dijk JG. The effects of 3,4-DAP (DAP) and pyridostigmine

(PS) on muscle function in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a double-blind placebo-controlled cross-over study. Neuromuscul Disord 2002;12:760.【5.4.31】

20) O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. Brain 1988;111(Pt 3):577-96.【5.4.60】

21) Mantegazza R, Meisel A, Sieb JP, Le Masson G, Desnuelle C, Essing M. The European LEMS Registry: Baseline Demographics and Treatment Approaches. Neurol Ther 2015;4(2):105-24.【5.4.61】

22) Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. Lancet Neurol 2011;10(12):1098-107.【5.4.15】

23) Gilhus NE. Lambert-eaton myasthenic syndrome; pathogenesis, diagnosis, and therapy. Autoimmune Dis 2011;2011(973808):1-5.【5.4.62】

24) Quartel A, Turbeville S, Lounsbury D. Current therapy for Lambert-Eaton myasthenic syndrome: development of 3,4-diaminopyridine phosphate salt as first-line symptomatic treatment. Curr Med Res Opin 2010;26(6):1363-75.【5.4.63】

25) Maddison P. Treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Ann N Y Acad Sci 2012;1275:78-84.【5.4.64】

26) McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. N Engl J Med 1989;321(23):1567-71.【5.4.32】

27) Sanders DB, Howard JF, Jr., Massey JM. 3,4-Diaminopyridine in Lambert- Eaton myasthenic syndrome and myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 1993;681:588-90.【5.4.34】

28) 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】

29) Murray NMF, Newsom-Davis J, Karni Y, Wiles CM. Oral 3.4-diaminopyridine in the treatment of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47:1052-6.【5.4.66】

30) 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 Jul;86(1):44-8.【5.4.37】

31) Lundh H, Nilsson O, Rosén I. Novel drug of choice in Eaton-Lambert syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1983 Jul;46(7):684-5.【5.4.67】

32) Lundh H, Nilsson O, Rosén I. Treatment of Lambert-Eaton syndrome: 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine. Neurology. 1984 Oct;34(10):1324-30.【5.4.21】

33) Laroche CM, Mier AK, Spiro SG, Newsom-Davis J, Moxham J, Green M. Respiratory muscle weakness in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Thorax. 1989 Nov;44(11):913-8.【5.4.68】

34) Chalk CH, Murray NM, Newsom-Davis J, O'Neill JH, Spiro SG. Response of the Lambert-

Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. Neurology. 1990 Oct;40(10):1552-6.【5.4.69】

35) Lundh H, Nilsson O, Rosén I, Johansson S. Practical aspects of 3,4-diaminopyridine treatment of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Acta Neurol Scand 1993;88(2):136-40.【5.4.29】

36) Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR. Effect of 3,4-diaminopyridine on the time course of decay of compound muscle action potential augmentation in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Muscle Nerve. 1998 Sep;21(9):1196-8.【5.4.26】

37) Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR. Distribution of electrophysiological abnormality in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65(2):213-7.【5.4.24】

38) Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). Clinical and electrodiagnostic features and response to therapy in 59 patients. Ann N Y Acad Sci. 1998 May 13;841:823-6.【5.4.70】

39) Maddison P, Lang B, Mills K, Newsom-Davis J. Long term outcome in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without lung cancer. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Feb;70(2):212-7.【5.4.71】

40) Manji H, Schwartz MS, McKeran RO. Lambert Eaton syndrome: autonomic neuropathy and inappropriate antidiuretic hormone secretion in a patient with small cell carcinoma of the lung. J Neurol. 1990 Aug;237(5):324-5.【5.4.72】

41) Jost WH, Mielke U, Schimrigk K. Therapeutic approaches to Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the intra-individual comparison. Wien Klin Wochenschr. 1991;103(20):629-32.【5.4.73】

42) Tsuchiya N, Sato M, Uesaka Y, Kurose N, Haida M, Nakano J, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with Sjögren's syndrome and discoid lupus erythematosus. Scand J Rheumatol 1993;22(6):302-4.【5.4.30】

43) Cooke JD, Hefter H, Brown SH, Toyka KV, Freund HJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: evaluation of movement performance following drug therapy. Electromyogr Clin Neurophysiol. 1994 Mar;34(2):87-93.【5.4.74】

44) Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 32-1994. A 61-year-old man with muscular weakness. N Engl J Med. 1994 Aug 25;331(8):528-35.【5.4.75】

45) Nicolle MW, Stewart DJ, Remtulla H, Chen R, Bolton CF. Lambert-Eaton myasthenic syndrome presenting with severe respiratory failure. Muscle Nerve. 1996 Oct;19(10):1328-33.【5.4.76】

46) Sadeh M, River Y, Argov Z. Stimulated single-fiber electromyography in Lambert-Eaton myasthenic syndrome before and after 3,4-diaminopyridine. Muscle Nerve. 1997 Jun;20(6):735-9.【5.4.77】

47) Arbusow V, Voltz RD, Strupp M, Schulz P. Successful treatment of peripheral paraneoplastic neurological syndromes in small cell cancer. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 Oct;65(4):609-10.【5.4.78】

48) Kim DS, Claussen GC, Oh SJ. Single-fiber electromyography improvement with 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Muscle Nerve. 1998 Aug;21(8):1107-8.【5.4.79】

49) Oh SJ, Kim DS, Kwon KH, Tseng A, Mussell H, Claussen GC. Wide spectrum of symptomatic treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Ann N Y Acad Sci. 1998 May 13;841:827-31.【5.4.80】

50) Kanzato N, Motomura M, Suehara M, Arimura K. Lambert-Eaton myasthenic syndrome with ophthalmoparesis and pseudoblepharospasm. Muscle Nerve. 1999 Dec;22(12):1727-30.【5.4.81】

51) Tyagi A, Connolly S, Hutchinson M. Lambert-Eaton myaesthenic syndrome: a possible association with Hodgkin's lymphoma. Ir Med J. 2001 Jan;94(1):18-9.【5.4.82】

52) 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】

53) Petty R. Lambert Eaton myasthenic syndrome. Pract Neurol. 2007 Aug;7(4):265-7. doi: 10.1136/jnnp.2007.【5.4.84】

54) 長沼亮滋, 矢部一郎, 高橋育子,ほか. ランバート・イートン筋無力症症候群における 3,4-diaminopyridine 治療効果の後方視的検討. 臨床神経学 2018;58:83-7.【5.4.85】

55) 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】

56) 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】

57) 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】

58) 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】

59) 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】

60) 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】

61) Retrrospective Follw-up study of Patints with Lambert-Eaton myasthenic syndrome and Treated with 3,4-diaminopyridine.【5.4.99】

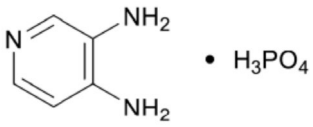
アミファンプリジンリン酸塩
製造販売承認申請
CTD　第 2 部
2.7　臨床概要
2.7.4 臨床的安全性の概要

ダイドーファーマ株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性の概要.....6
2.7.4.1　医薬品への曝露.....6
2.7.4.2　有害事象.....41
2.7.4.3　臨床検査値の評価.....89
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....97
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性.....110
2.7.4.6　公表文献情報.....123
2.7.4.7　市販後データ.....128
2.7.4.8　安全性の結論.....129
2.7.4.9　付録.....130
2.7.4.10　参考文献.....132

【本項における用語の説明】

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

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
3,4-DAP	3,4-Diaminopyridine	3,4-ジアミノピリジン
AE	Adverse event	有害事象
ALS	Amyotrophic Lateral Sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
ALT	Alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	体格指数
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMS	Congenital myasthenic syndrome	先天性筋無力症候群
CRF	Case report forms	症例報告書
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
EMG	Electromyogram	筋電図
EU	European Union	欧州連合
GGT	Gamma-glutamyl Transferase	γ–グルタミルトランスフェラーゼ
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
ISS	Integrated Summary of Safety	
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
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
MedDRA/J	Medical Dictionary of Regulatory Activities/Japanese version	国際医薬用語集日本語版
MS	Multiple Sclerosis	多発性硬化症
PT	Preferred term	MedDRA の基本語
PV	Pharmacovigilance	医薬品安全性監視
QID	four times per day	1 日 4 回
QMG	Quantitative myasthenia gravis	定量的重症筋無力症
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected using Bazett's formula	Bazett 法で補正した QT 間隔

略号	省略しない表現	日本語
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 法で補正した QT 間隔
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
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
VGCC	Voltage-gated calcium channel	電位依存性カルシウムチャネル

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

アミファンプリジンリン酸塩の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。

本剤の安全性は、海外臨床試験及び国内ランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）患者を用いた臨床試験の安全性情報に加え、欧州連合（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。評価結果は試験ごとの解析結果に加え、以下のカテゴリごとにデータを併合（Tier で表示）し、その要約及び解析を併せて示した。

なお、国内で実施した LEMS 患者を対象とした臨床試験（LMS-005 試験）の結果は、申請時点では投与半年時点（中間集計のためのデータカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までのデータを用いて記述し、試験完了に伴い、投与 1 年時点（最後の被験者の最終観察日：2023 年 11 月[redacted]日）までのデータを用いた最終解析の結果を記述した。

海外臨床試験及び国内臨床試験のアミファンプリジンリン酸塩の投与量は、特に記載がないかぎり遊離塩基換算で記述した。また、本章で曝露量、人口統計学的及びその他の特性及び安全性の結果として示している要約統計量（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。

- Tier 1：LEMS 患者を対象とした LMS-002 試験（パート 3）及び LMS-003 試験

  安全性の主要解析項目では、LMS-002 試験のパート 3（プラセボ対照二重盲検投与期）及び LMS-003 試験におけるアミファンプリジンリン酸塩投与被験者及びプラセボ投与被験者を比較した。
- Tier 2：LMS-002 試験及び LMS-003 試験でアミファンプリジンリン酸塩が投与された被験者

  当該解析では、LMS-002 試験の非盲検長期投与期（パート 4）及び LMS-002EXT 試験を含むすべての比較対照臨床試験の安全性データを対象とし、アミファンプリジンリン酸塩投与期間中の被験者のデータを要約した。なお、LMS-002EXT 試験は LMS-002 試験のパート 4 を完了した被験者で、米国で Firdapse®が承認されるまでの間、引き続き投与を希望する被験者を対象とした非盲検投与継続試験である。
- Tier 3：健康被験者対象試験

  健康被験者を対象とした臨床薬理試験（DAPSEL 試験、LMS-001 試験、FIR-001 試験、QTC-002 試験）の安全性データを解析した。これらの被験者はアミファンプリジンリン酸塩の投与経験がなかったため、初めて投与された被験者集団として解析した。
- Tier 4：特別な被験者対象試験（REN-002 試験及び HEP-001 試験）

  当該解析では、腎機能正常被験者及び腎機能障害被験者を対象とした REN-002 試

験及び肝機能正常被験者及び肝機能障害被験者を対象とした HEP-001 試験の安全性データを要約した。なお、HEP-001 試験は米国での承認後に実施されたことから、両試験のデータは併合せず、試験ごとに安全性データを示した。

- Tier 5：LEMS レジストリ及び EAP-001 試験

  20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに収集した有害事象（AE）及び SAE の累積発現件数を一覧に示した。

  LEMS レジストリは、LEMS 患者のための任意の多施設、多国籍、観察プログラムであり、LEMS 患者の日常的な臨床転帰を長期にわたって追跡することを意図している。本レジストリで収集されたデータは、LEMS の転帰を正確に把握し、疾患の経過に関する知識を深め、Firdapse®が投与された患者の長期安全性と有効性に関する追加データを収集することを目的としている。AE 情報は、患者からの治験責任医師への報告を通じて、継続的にレジストリデータベースに収集される。

  EAP-001 試験は、LEMS、先天性筋無力症候群（CMS）及び下向き眼振の患者にアミファンプリジンリン酸塩を提供する米国での拡大アクセスプログラムである。当該データには、アミファンプリジンリン酸塩の治療を継続した場合の長期的な安全性に関する情報が含まれている。

- Tier 6：公表文献情報

  公表文献に記載されている SAE 及び SAE 関連データを手作業で集計し、Excel のスプレッドシートに入力した。これらの入力データの正確性を確認し、SAS データセットに変換した。Tier 6 では、SAE の発現件数を要約した。なお、人口統計学、被験者の内訳、曝露に関するデータは入手していない。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに公表された文献で報告された AE 及び SAE のほとんどは安全性併合解析データベースを用いて SAS で作成した要約表及び一覧表で示した。これらは Integrated Summary of Safety（ISS；5.3.5.3.02）Appendix A に添付した。また、併合解析計画書は ISS（5.3.5.3.02）Appendix B に添付した。

表 2.7.4.1-1　　安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験の種類 試験番号 （資料番号）	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	安全性を評価した対象集団	実施国（地域）	資料区分
第 1 相、バイオアベイラビリティ DAPSEL 試験 （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	パート 1： 1 日間 単回経口投与 10 mg パート 2： 1 日間/期 単回経口投与 20 mg（リン酸塩、遊離塩基）/期	27 名	フランス	参考
第 1 相、バイオアベイラビリティ LMS-001 試験 （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	1 日間/期 単回経口投与（絶食下、高脂肪食摂取後） 20 mg/期	47 名	イギリス	評価

試験の種類 試験番号 （資料番号）	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	安全性を評価した対象集団	実施国（地域）	資料区分
第 1 相、臨床薬理 FIR-001 試験 （5.3.3.1.01）	非盲検、用量漸増単回（パート 1）及び反復経口投与試験（パート 2）	健康成人男性及び女性	パート 1： 1 日間/用量 用量漸増経口投与 5、10、20 及び 30 mg/日 パート 2 グループ 1： 1 日間 20 mg を 4 時間間隔で 1 日 4 回経口投与 グループ 2： 4 日間 Day 1～Day 3：20 mg を 4 時間間隔で 1 日 4 回反復経口投与 Day 4：20 mg 単回経口投与	計 26 名 パート 1：12 名 パート 2 グループ 1：4 名 グループ 2：10 名	オランダ	評価
第 1 相、薬物動態 REN-002 試験 （5.3.3.3.01）	多施設、非盲検単回投与試験	グループ 1： 軽度腎機能障害 グループ 2： 中等度腎機能障害 グループ 3： 重度腎機能障害 グループ 4： 腎機能正常	1 日間 単回経口投与 10 mg	計 32 名（各グループ 8 名）	チェコ、スロバキア	評価

試験の種類 試験番号 （資料番号）	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	安全性を評価した対象集団	実施国（地域）	資料区分
第 1 相、薬物動態 HEP-001 試験 （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	コホート 1： 肝機能正常被験者 コホート 2： 重度肝機能障害被験者 コホート 3： 中等度肝機能障害被験者 コホート 4： 軽度肝機能障害被験者	1 日間 単回経口投与 Amifampridine リン酸塩 10 mg	計 17 名 コホート 1：9 名 コホート 3：8 名 コホート 2 及びコホート 4：アダプティブデザインにより実施せず	アメリカ	評価
第 1 相、薬力学 QTC-002 試験 （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	遺伝子型により決定した slow acetylator の健康男性及び女性被験者	パート 1： 1 日間/用量 単回経口投与 プラセボ Amifampridine リン酸塩 30、60、80 及び 70 mg パート 2： 1 日間/群 単回経口投与 プラセボ モキシフロキサシン 400 mg Amifampridine リン酸塩 30 mg（臨床用量） Amifampridine リン酸塩 60 mg（臨床用量を超える用量）	計 59 名 パート 1：8 名 パート 2：51 名	イギリス	評価

試験の種類 試験番号 （資料番号）	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	安全性を評価した対象集団	実施国 （地域）	資料区分
第 3 相、有効性及び安全性 LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験 （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 グループ A：amifampridine 投与継続 グループ B：amifampridine 投与中止（0 mg プラセボまで漸減） 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：非盲検 LMS-002EXT 試験：非盲検	LEMS 患者	パート 1 7～91 日間 経口投与 15～80 mg/日、1 回最高 20 mg で 1 日 3～4 回投与 パート 2 7 日間 経口投与 グループ A：30～80 mg/日 グループ B：0 mg まで漸減 パート 3 7 日間 経口投与 パート 2（二重盲検投与中止期）と同じ用量 パート 4 及び LMS-002EXT 試験 最長 2 年間以上 経口投与 30～80 mg/日、1 回最高 20 mg で 1 日 3～4 回投与	53 名	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
第 3 相、有効性及び安全性 LMS-003 試験 （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	4 日間 経口投与 30～80 mg/日、1 回最高 20 mg で 1 日 3～4 回投与	26 名	アメリカ	評価

試験の種類 試験番号 （資料番号）	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	安全性を評価した対象集団	実施国（地域）	資料区分
第 3 相、有効性及び安全性 LMS-005 試験 （5.3.5.2.01/ 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	DYD-301 錠 用量調節期約 10 週間、治療期 7 日間、継続治療期 51 週間 経口投与 15～80 mg/日、1 日 3～4 回投与（最大 1 日 100 mg、1 日 5 回まで投与可） プラセボ 4 日間 経口投与 0.5 錠/回、1 日 3 回	12 名（新規患者 10 名、既治療患者 2 名）	日本	評価

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　LMS-002 試験

LMS-002 試験は、LEMS 患者を対象にアミファンプリジンリン酸塩（30～80 mg/日、1 回最高 20 mg）を投与したときの有効性及び短期・長期安全性を評価する、ピボタル第 3 相、多施設共同、二重盲検、無作為化（1：1）、プラセボ対照、投与中止試験及び非盲検長期投与試験である。本治験は、LEMS と診断された成人患者を対象とし、以下の 4 パートで構成された。

- パート 1：非盲検導入期（7～91 日間）
- パート 2：二重盲検投与中止期（7 日間）
- パート 3：二重盲検投与期（7 日間）
- パート 4：非盲検長期投与期（最長 2 年間）

パート 1～3 における治験薬（アミファンプリジンリン酸塩）の曝露状況を表 2.7.4.1-2 に示した。また、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）における治験薬の総曝露状況を LMS−002 試験（5.3.5.1.01）Table 14.3.1.2 に示した。

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。二重盲検投与中止期（パート 2）では、二重盲検下で、被験者を、アミファンプリジンリン酸塩をパート 1 で確立した用量で 7 日間継続投与する群、又は 7 日間かけてアミファンプリジンリン酸塩を 0 mg（プラセボ）まで漸減して投与中止する群に無作為に割り付けた。二重盲検投与期（パート 3）では、アミファンプリジンリン酸塩又はプラセボを更に 7 日間継続投与した。パート 2 及びパート 3 の投与量は 64.4±18.61 mg/日であった。

表 2.7.4.1-2　　LMS-002 試験のパート 1～3 における治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Placebo (N = 22)	Amifampridine (N = 16)	Not randomized (N = 15)	Overall (N = 53)
Number of days exposure to study drug in Part 1: Open label Run in	N	22	16	15	53
	Mean (±SD)	83.6 ± 41.02	86.3 ± 37.38	71.4 ± 52.58	81.0 ± 43.19
Mean dose (mg/day) of study drug in Part 1: Open-label Run in	N	22	16	15	53
	Mean (±SD)	54.3 ± 13.63	56.7 ± 10.79	38.1 ± 10.81	50.5 ± 14.24
	Median	59.6	60.7	37.2	53.0
	Min.	20	39	20	20
	Max.	76	72	55	76
Number of days exposure to study drug in Part 2: Double blind Treatment Discontinuation	N	22	16	–	38
	Mean (±SD)	6.0 ± 0.00	7.1 ± 0.34	–	6.5 ± 0.60
Mean dose (mg/day) of study drug in Part 2: Double blind Treatment Discontinuation	N	22	16	–	38
	Mean (±SD)	40.6 ±10.36	64.4 ±18.61	–	50.6 ±18.51
	Median	42.5	75.0	–	50.0
	Min.	20	30	–	20
	Max.	50	80	–	80
Number of days exposure to study drug in Part 3: Double blind Treatment	N	21	16	–	37
	Mean (±SD)	0.0 ± 0.00	7.0 ± 0.00	–	3.0 ± 3.52
Mean dose (mg/day) of study drug in Part 3: Double blind Treatment	N	21	16	–	37
	Mean (±SD)	0.0 ± 0.00	64.4 ± 18.61	–	27.8 ±34.49
	Median	0.0	75.0	–	0.0
	Min.	0	30	–	0
	Max.	0	80	–	80

Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）, Table 14.3.1.1 より抜粋

LMS-002 試験のパート 4 及び LMS-002EXT 試験におけるアミファンプリジンリン酸塩の曝露状況を表 2.7.4.1-3 に示した。

LMS-002 試験のパート 4（非盲検長期投与期）及び 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-002 試験の長期投与期におけるアミファンプリジンリン酸塩の曝露状況（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Overall (N = 40)
Number of days exposure to	N	40[a]
	Mean	785.5

Parameter	Statistic	Overall (N = 40)
amifampridine	Median	701.0
	SD	310.5
	Min	29
	Max	1399
Mean dose of amifampridine (mg/day)	N	40
	Mean	66.0
	Median	76.5
	SD	17.90
	Min	20
	Max	80

Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; SD = standard deviation
a: Subject [redacted] died during the study. The end date for exposure in Part 4 was not captured and was imputed as the last date of contact.
Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）16-9-2 part 4 addendum, Table 14.3.1.1 より抜粋

2.7.4.1.2.2　LMS-003 試験

LMS-003 試験は、LEMS 患者を対象にアミファンプリジンリン酸塩の有効性及び安全性を評価する、ピボタル第 3 相、二重盲検、プラセボ対照、無作為化（1：1）、並行群間、投与中止試験である。本治験には、アミファンプリジンリン酸塩を安定した用法・用量で投与されていた被験者を登録し、アミファンプリジンリン酸塩（各被験者の至適用量）群又はプラセボ群に無作為に割り付け、4 日間治験薬を投与した。有効性評価後、各被験者にはアミファンプリジンリン酸塩の至適用量を投与した。

アミファンプリジンリン酸塩群の被験者における投与量は 60.0±19.58 mg/日、プラセボ群の被験者におけるプラセボ投与量は 63.1±18.99 mg/日であった（表 2.7.4.1-4）。

表 2.7.4.1-4　　LMS-003 試験における治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Placebo (N = 13)	Amifampridine (N = 13)
Duration (days)	N	13	13
	Mean (±SD)	4.0 ±0.00	4.0 ±0.00
	Median	4.0	4.0
	Min.	4	4
	Max.	4	4
Total daily dose (mg)	N	13	13
	Mean (±SD)	63.1 ± 18.99	60.0 ± 19.58
	Median	75.0	60.0
	Min.	40	30
	Max.	80	80

Source: Study LMS-003（5.3.5.1.02）, Table 4 より抜粋

2.7.4.1.2.3　Tier 1

Tier 1 では 28 名の被験者がアミファンプリジンリン酸塩群に割り付けられ、アミファンプリジンリン酸塩が 30～80 mg/日投与された［ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 3.1］。なお、被験者 1 名が LMS-002 試験及び LMS-003 試験に登録され、いずれの試験でもアミファンプリジンリン酸塩が投与された（表 2.7.4.1-8）。用量別では、14 名ではアミファンプリジンリン酸塩の投与量は 30～60 mg/日であり、他の 14 名では 60 mg/日超であった。Tier 1 では 30 名にプラセボが投与された。

LMS-002 試験における二重盲検投与期（パート 3）及び LMS-003 試験における治験薬投与期では、アミファンプリジンリン酸塩群の被験者の 96%及びプラセボ群の被験者の 80%では治験薬の投与期間は 7 日間以下であった。

2.7.4.1.2.4　Tier 2

Tier 2 では、LMS-002 試験又は LMS-003 試験のいずれかでアミファンプリジンリン酸塩が投与された 63 名を対象とした。

Tier 2 におけるアミファンプリジンリン酸塩の曝露状況を表 2.7.4.1-5 に示した。

アミファンプリジンリン酸塩の投与量は、63 名中 31 名（49%）では 60 mg/日超、29 名（46%）では 30～60 mg/日であった。

投与期間は 40 名（63%）が 181 日以上、39 名（62%）が 366 日以上、36 名（57%）が 548 日以上、32 名（51%）が 731 日以上であった［ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table3.2］。

表 2.7.4.1-5　　Tier 2 におけるアミファンプリジンリン酸塩の曝露状況（安全性解析対象集団）

Duration of Dosing	Amifampridine N = 63			
	<30 mg/d n (%)	30 - 60 mg/d n (%)	>60 mg/d n (%)	Any dose n (%)
1-7 days	0 (0%)	5 (8%)	5 (8%)	10 (16%)
8 -30 days	2 (3%)	2 (3%)	0 (0%)	4 (6%)
31 - 60 days	0 (0%)	2 (3%)	0 (0%)	2 (3%)
61 - 180 days	0 (0%)	6 (10%)	1 (2%)	7 (11%)
181 - 365 days	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
>365 days	1 (2%)	13 (21%)	25 (40%)	39 (62%)
Total	3 (5%)	29 (46%)	31 (49%)	63 (100%)

Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 3.2 より抜粋

2.7.4.1.2.5　Tier 3

Tier 3 では、158 名の健康被験者にアミファンプリジンリン酸塩が投与された。Tier 3 におけるアミファンプリジンリン酸塩の曝露状況を ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 3.3 に添付した。最も多くの被験者 100 名（63%）では、治験デザインからアミファンプリジンリン

酸塩の投与量は 30 mg/日未満であった。次いで、58 名（37%）では、アミファンプリジンリン酸塩の投与量は 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。

2.7.4.1.2.6　Tier 4

Tier 4 の REN-002 試験におけるアミファンプリジンリン酸塩の曝露状況を ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 3.4 に添付した。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/日未満であり、投与期間の合計は 8 日未満であった。

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［HEP-001 試験（5.3.3.3.02）Listing 16.2.5.1.1］。

2.7.4.1.2.7 LMS-005 試験

LMS-005 試験は国内の成人 LEMS 患者に対するアミファンプリジンリン酸塩の有効性と長期投与時の安全性及び有効性を評価する無対照、単盲検（被験者盲検）、多施設共同、長期投与試験である。

スクリーニング期に治験参加の適格性を確認し、用量調節期開始日から、単盲検下（被験者盲検）でプラセボ錠を 4 日間投与した。プラセボ錠投与終了後、アミファンプリジンリン酸塩を 15 mg/日から投与開始し、原則 3～4 日ごとに増量し被験者ごとの至適投与量を決めた。至適投与量に到達したと判断された場合は、治療期に移行し、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。継続治療期では、治療期から引き続き、至適投与量のアミファンプリジンリン酸塩を 51 週間投与した。

LMS-005 試験の安全性解析対象集団における投与半年時点（中間集計時）の治験薬の投与量と投与期間を表 2.7.4.1-6 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）での治験薬投与期間の平均値は 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）の平均値は 68.1±21.8 mg/日、中央値は 77.7 mg/日（範囲：29～90 mg/日）であった。累積投与量の平均値は 15995.8±7121.5 mg、中央値は 18870.0 mg（範囲：565～24515 mg）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 78.6±23.9 mg/日であり、中央値は 87.5 mg/日（範囲：30～100 mg/日）及び 89.0 mg/日（範囲：30～100 mg/日）であった。

表 2.7.4.1-6　　LMS-005 試験における治験薬（アミファンプリジンリン酸塩）の投与量と投与期間（安全性解析対象集団）（中間集計時）

項目	N=12
治験薬投与期間	
治験薬投与期間（日）	
n	12
Mean	222.6
Std.Dev.	71.8
Median	242.0
Minimum	18
Maximum	302
治験薬投与期間（日）カテゴリ n(%)	
<=180	1(8.3)
181<= <=310	11(91.7)
311<=	0
平均投与量（mg/日）	
n	12
Mean	68.1
Std.Dev.	21.8
Median	77.7
Minimum	29
Maximum	90
平均投与量（mg/日）カテゴリ n(%)	
<80	7(58.3)
80<=	5(41.7)
累積投与量 (mg)	
n	12
Mean	15995.8
Std.Dev.	7121.5
Median	18870.0
Minimum	565
Maximum	24515
用量調節期	
治験薬投与期間（日）	
n	12
Mean	58.1
Std.Dev.	35.2

項目	N=12
Median	61.0
Minimum	7
Maximum	126
治験薬投与期間（日）カテゴリ n(%)	
<=30	3(25.0)
31<= <=60	3(25.0)
61<= <=90	3(25.0)
91<=	3(25.0)
平均投与量（mg/日）	
n	12
Mean	51.7
Std.Dev.	16.6
Median	53.4
Minimum	23
Maximum	90
平均投与量（mg/日）カテゴリ n(%)	
<80	11(91.7)
80<=	1(8.3)
累積投与量 (mg)	
n	12
Mean	3072.1
Std.Dev.	2092.0
Median	3345.0
Minimum	325
Maximum	7480
治療期	
治験薬投与期間（日）	
n	11
Mean	6.6
Std.Dev.	0.5
Median	7.0
Minimum	6
Maximum	7
治験薬投与期間（日）カテゴリ n(%)	
<=5	0
6<= <=8	11(91.7)

項目	N=12
9<=	0
平均投与量（mg/日）	
n	11
Mean	81.7
Std.Dev.	20.7
Median	87.5
Minimum	30
Maximum	100
平均投与量（mg/日）カテゴリ n(%)	
<80	2(16.7)
80<=	9(75.0)
累積投与量 (mg)	
n	11
Mean	539.1
Std.Dev.	135.0
Median	570.0
Minimum	210
Maximum	700
継続治療期	
治験薬投与期間（日）	
n	11
Mean	172.8
Std.Dev.	3.9
Median	175.0
Minimum	168
Maximum	178
治験薬投与期間（日）カテゴリ n(%)	
<=143	0
144<= <=206	11(91.7)
207<=	0
平均投与量（mg/日）	
n	11
Mean	78.6
Std.Dev.	23.9
Median	89.0
Minimum	30

項目	N=12
Maximum	100
平均投与量（mg/日）カテゴリ n(%)	
<80	3(25.0)
80<=	8(66.7)
累積投与量 (mg)	
n	11
Mean	13559.5
Std.Dev.	4054.2
Median	15465.0
Minimum	5270
Maximum	16915

平均投与量（mg/日）=（総累積投与量） / （投与期間（日））
Source: LMS-005（5.3.5.2.01）、表 12-1

LMS-005 試験の安全性解析対象集団における投与 1 年時点（最終解析時）の治験薬の投与量と投与期間を表 2.7.4.1-7 に示す。

LMS-005 試験では、12 名の被験者に治験薬が投与され、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。

表 2.7.4.1-7　　LMS-005 試験における治験薬（アミファンプリジンリン酸塩）の投与量と投与期間（安全性解析対象集団）（最終解析時）

項目	N=12
治験薬投与期間	
治験薬投与期間（日）	
n	12
Mean	392.0
Std.Dev.	122.2
Median	427.0
Minimum	19
Maximum	492
治験薬投与期間（日）カテゴリ n(%)	
<=360	1(8.3)
361<= <=485	10(83.3)
486<=	1(8.3)
平均投与量（mg/日）	
n	12
Mean	70.6
Std.Dev.	24.8
Median	82.0
Minimum	30
Maximum	94
平均投与量（mg/日）カテゴリ n(%)	
<80	5(41.7)
80<=	7(58.3)
累積投与量 (mg)	
n	12
Mean	29275.4
Std.Dev.	13341.4
Median	34190.0
Minimum	565
Maximum	43445
用量調節期	
治験薬投与期間（日）	
n	12
Mean	58.2
Std.Dev.	35.1

項目	N=12
Median	61.0
Minimum	7
Maximum	126
治験薬投与期間（日）カテゴリ n(%)	
<=30	3(25.0)
31<= <=60	3(25.0)
61<= <=90	3(25.0)
91<=	3(25.0)
平均投与量（mg/日）	
n	12
Mean	51.5
Std.Dev.	16.8
Median	53.4
Minimum	23
Maximum	90
平均投与量（mg/日）カテゴリ n(%)	
<80	11(91.7)
80<=	1(8.3)
累積投与量 (mg)	
n	12
Mean	3072.1
Std.Dev.	2092.0
Median	3345.0
Minimum	325
Maximum	7480
治療期	
治験薬投与期間（日）	
n	11
Mean	6.6
Std.Dev.	0.5
Median	7.0
Minimum	6
Maximum	7
治験薬投与期間（日）カテゴリ n(%)	
<=5	0
6<= <=8	11(91.7)

項目	N=12
9<=	0
平均投与量（mg/日）	
n	11
Mean	81.7
Std.Dev.	20.7
Median	87.5
Minimum	30
Maximum	100
平均投与量（mg/日）カテゴリ n(%)	
<80	2(16.7)
80<=	9(75.0)
累積投与量 (mg)	
n	11
Mean	539.1
Std.Dev.	135.0
Median	570.0
Minimum	210
Maximum	700
継続治療期	
治験薬投与期間（日）	
n	11
Mean	357.5
Std.Dev.	4.9
Median	358.0
Minimum	350
Maximum	364
治験薬投与期間（日）カテゴリ n(%)	
<=325	0
326<= <=385	11(91.7)
386<=	0
平均投与量（mg/日）	
n	11
Mean	78.5
Std.Dev.	25.3
Median	89.3
Minimum	30

項目	N=12
Maximum	100
平均投与量（mg/日）カテゴリ n(%)	
<80	4(33.3)
80<=	7(58.3)
累積投与量 (mg)	
n	11
Mean	28046.4
Std.Dev.	9022.8
Median	32160.0
Minimum	10730
Maximum	35440

平均投与量（mg/日）=（総累積投与量） / （投与期間（日））
Source: LMS-005（5.3.5.2.02）、表 12-2

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 被験者の内訳

2.7.4.1.3.1.1 LMS-002 試験、LMS-003 試験、Tier 1 及び Tier 2

海外第 3 相二重盲検プラセボ対照試験の 2 試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）に 79 名が登録された。LMS-002 試験の終了から LMS-003 試験の開始までに時間があり、これらの患者における希少性から、LMS-002 試験に参加した被験者を LMS-003 試験へ組み入れることにした。両試験に登録された被験者とそれぞれの試験における割付け群を表 2.7.4.1-8 に示した。

表 2.7.4.1-8 両試験に登録された被験者とそれぞれの試験における割付け群

Study LMS-002		Study LMS-003	
Subject ID	Treatment in Part 3	Subject ID	Treatment
[redacted]	Placebo	[redacted]	Placebo
[redacted]	Amifampridine	[redacted]	Placebo
[redacted]	Amifampridine	[redacted]	Placebo
[redacted]	Placebo	[redacted]	Placebo
[redacted]	Placebo	[redacted]	Placebo
[redacted]	Amifampridine	[redacted]	Amifampridine
[redacted]	Placebo	[redacted]	Placebo
[redacted]	Placebo	[redacted]	Amifampridine
[redacted]	Placebo	[redacted]	Amifampridine

Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix D; Study LMS-002（5.3.5.1.01）Listing 16.2.5.2; Study LMS-003（5.3.5.1.02）, Listing 16.1.6.

各試験の被験者数、Tier 1 及び Tier 2 に含まれる被験者数を表 2.7.4.1-9 に示した。

表 2.7.4.1-9　　両試験に登録された被験者数と Tier 1 及び Tier 2 に含まれる被験者数

Study	Number of Subjects Enrolled	Number of Subjects included in Tier 1	Number of Subjects Included in Tier 2
LMS-002	54	37	53
LMS-003	26	26	10[a]
Total	80[b]	63[c]	63

a: Number of subjects exposed to amifampridine in Study LMS-003 and not previously enrolled in Study LMS-002.
b: Includes duplicate subjects from Study LMS-002 and Study LMS-003 counted for both studies.
c: This number counts each duplicate subject twice. Footnotes on tables on data from Tier 2 will indicate how the duplicate subjects are being counted since it varies by analysis.
Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）, Study LMS-003（5.3.5.1.02）.

LMS-002 試験に登録された 1 名（被験者 [redacted]）では、ベースライン後のデータがないため、Tier 2 に含めなかった。当該被験者は、間欠性心ブロックを有していたため適格ではなかったが、誤って登録された。当該被験者は治験薬投与開始後に中止となったが、ベースライン後のデータがなく、安全性解析対象集団から除外した。

2.7.4.1.3.1.2　Tier 3

臨床薬理試験でアミファンプリジンリン酸塩が投与された被験者数を表 2.7.4.1-10 に示した。

Tier 3 のデータセットには、健康被験者を対象とした臨床薬理試験 4 試験の安全性データを含めた。

1) DAPSEL 試験：健康被験者 27 名にアミファンプリジンリン酸塩を投与した。パート 1 では、5 名にアミファンプリジンリン酸塩 10 mg を絶食下で単回投与し、忍容性を評価した。パート 2 では 27 名（パート 1 の 5 名を含む）に対し、クロスオーバーデザインでアミファンプリジンリン酸塩 20 mg 及びアミファンプリジン遊離塩基 20 mg を投与した。
2) LMS-001 試験：アミファンプリジンの相対的バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を検討するため、健康被験者 47 名に対し、クロスオーバーデザインでアミファンプリジンリン酸塩 20 mg を絶食下及び食後に単回投与した。
3) FIR-001 試験：健康被験者 26 名にアミファンプリジンリン酸塩 20 mg を単回投与及び反復投与［20 mg を 1 日 4 回（QID）3 日間］し、薬物動態及びゲノム薬理学を検討した。
4) QTC-002 試験：Thorough QTc 試験として健康被験者 60 名に対し、アミファンプリジンリン酸塩 30～80 mg を単回投与した。

Tier 3 解析の対象とした臨床薬理試験では、合計で 158 名の健康被験者が登録された。なお、QTC-002 試験の 2 名（被験者 [redacted] 及び被験者 [redacted]）はプラセボ投与後に試験を中止し

たため、Tier 3 から除外した。

表 2.7.4.1-10　　Tier 3 における被験者数

Study	Number of Subjects Included in Tier 3
LMS-001	47
FIR-001	26
QTC-002	58
DAPSEL	27
Total	158

Source: Study FIR-001（5.3.3.1.01）, Study QTC-002（5.3.4.1.01）, and ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 1.3.

2.7.4.1.3.1.3　Tier 4

Tier 4 解析では、REN-002 試験に登録された被験者 32 名及び HEP-001 試験に登録された 17 名を対象とした。REN-002 試験では、腎機能正常被験者 8 名、腎機能障害を有する rapid acetylator 及び slow acetylator の 24 名にアミファンプリジンリン酸塩 10 mg を単回投与した。HEP-001 試験では、肝機能正常被験者 9 名、中等度肝機能障害を有する slow acetylator 及び intermediate acetylator の 8 名にアミファンプリジンリン酸塩 10 mg を単回投与した。

2.7.4.1.3.1.4　Tier 5

Tier 5 解析は、EU の LEMS レジストリ及び EAP-001 試験のデータを対象とした。当該解析では、SAE 及び死亡のみを対象とした。

EU の LEMS レジストリは、欧州医薬品庁による Firdapse®の承認時の BioMarin 社による市販後コミットメントである。当該レジストリは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までのデータを Tier 5 に含めた。当該レジストリは観察に基づいており、治験薬投与及び比較対照試験に基づくものではない。当該レジストリに登録された患者は、Firdapse®による治療は必須ではなかった。さらに、当該レジストリに登録された LEMS 患者は、複数の治療を受けていたり、異なる時期に異なる治療を受けていたり、アミファンプリジンの配合製剤を投与されている可能性がある。

EAP-001 試験は、米国で実施された拡大アクセスプログラムである。登録された患者には、アミファンプリジンリン酸塩が投与された。

2.7.4.1.3.1.5　LMS-005 試験

LMS-005 試験における被験者の内訳を表 2.7.4.1-11 に示した。

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。スクリーニング期に中止した 2 名の中止理由はいずれも適格基準を満たさないことが判明したためであった［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）Listing 16.2.1-1_final］。用量調節期の投与を開始した 12 名のうち、11 名が治療期の投与を開始した。用量調節期に中止した 1 名の中止理由は AE（嚥下障害）により治験の継続が困難と判断されたためであった

［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）Listing 16.2.1-2_final、Listing 16.2.7-4_final］。治療期及び継続治療期に中止した被験者はおらず、11 名が Visit 13 の治験薬投与を完了した。

表 2.7.4.1-11　　LMS-005 試験における被験者の内訳（最終解析時）

症例数内訳	N=14 n
スクリーニング期に組み入れられた被験者	14
スクリーニング期に中止した被験者	2
用量調節期を開始した被験者	12
用量調節期に中止した被験者	1
治療期を開始した被験者	11
治療期に中止した被験者	0
継続治療期を開始した被験者	11
継続治療期に中止した被験者	0
投与を完了した被験者	11

Source: LMS-005（5.3.5.2.02）、表 10-1

2.7.4.1.3.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性は、海外の LEMS 患者対象臨床試験である LMS-002 試験、LMS-003 試験及び国内の LEMS 患者対象試験である LMS-005 試験並びに Tier 1、2、3 及び 4 のデータを併合した集団での解析を以下に示した。

2.7.4.1.3.2.1　LMS-002 試験

LMS-002 試験のパート 1、2 及び 3 における被験者の内訳を表 2.7.4.1-12 に示した。

表 2.7.4.1-12　LMS-002 試験のパート 1、2、3 における被験者の内訳（組入れ被験者）

	Part 1 (N = 54)	Part 2 (N = 38)		Part 3 (N = 37)	
		Amifampridine	Placebo	Amifampridine	Placebo
Subjects entered	54 (100.0%)	16	22	16	21
Part 1 enrolled directly in Part 4[a]	2	–	–	–	–
Subjects withdrawn	14 (25.9%)	0	1[b]	0	0
Adverse event	5	0	1	0	0
Lack of efficacy	2	0	0	0	0
Withdrawal by subject	3	0	0	0	0
Physician decision	1	0	0	0	0
Other	3	0	0	0	0

a: Two subjects enrolled directly into Part 4 since enrollment targets in Part 2 and Part 3 had been met. These subject were recorded as withdrawn for unknown reason in the report for Study LMS-002, Section 10.1.
b: One placebo subject worsened significantly after withdrawal of amifampridine treatment during Part 2. This subject required rescue treatment and was enrolled directly in the open label phase (Part 4) to return to amifampridine treatment and did not participate in Part 3 assessments.
Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）, Table 14.1.1 より抜粋

LMS-002 試験のパート 4 における最大 2 年間投与した際のデータに加え、非盲検投与継続試験（LMS-002EXT 試験）が実施され、LMS-002 試験のパート 4 のデータとともに安全性を評価した（LMS-002 試験 16-9 part 4 addendum report）。LMS-002 試験のパート 4 及び LMS-002EXT 試験のデータを併せて LMS-002 試験の長期投与期とし、当該投与期における被験者の内訳を表 2.7.4.1-13 に示した。

表 2.7.4.1-13　LMS-002 試験の長期投与期における被験者の内訳（組入れ被験者）

	Amifampridine
Subjects entering Part 4	40
Subjects completing Part 4 or LMS-002EXT	37 (92.5%)
Subjects withdrawn	3 (7.5%)
Death	1 (2.5%)
Adverse event	0
Physician decision	2 (5.0%)

Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）16-9-2 part 4 addendum, Table 14.1.1 より抜粋

LMS-002 試験の安全性解析対象集団 53 名の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-14 に示した。

表 2.7.4.1-14　　LMS-002 試験の被験者における人口統計学的特性
（安全性解析対象集団）

Parameter	Part 1 Subjects N = 53	Part 2 and Part 3 Subjects		
		Placebo N = 22	Amifampridine N= 16	Overall N = 38
Age at Screening (years)				
Mean ± SD	52.1 ± 16.00	51.5 ± 17.57	51.6 ± 12.05	51.5 ± 15.30
Median (min, max)	55.0 (20, 88)	56.5 (21, 88)	53.0 (25, 67)	54.0 (21, 88)
Sex, n (%)				
Male	18 (34.0%)	8 (36.4%)	7 (43.8%)	15 (39.5%)
Female	35 (66.0%)	14 (63.6%)	9 (56.3%)	23 (60.5%)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	4 (7.5%)	0	3 (18.8%)	3 (7.9%)
Not Hispanic or Latino	48 (90.6%)	22 (100%)	12 (75.0%)	34 (89.5%)
Not Reported	1 (1.9%)	0	1 (6.3%)	1 (2.6%)
Race, n (%)				
Black or African American	1 (1.9%)	0	0	0
White	48 (90.6%)	21 (95.5%)	13 (81.3%)	34 (89.5%)
Other	2 (3.8%)	0	2 (12.5%)	2 (5.3%)
Not Reported	2 (3.8%)	1 (4.5%)	1 (6.3%)	2 (5.3%)
Was the subject taking amifampridine (base or phosphate) immediately prior to enrollment?				
Yes, n (%)	11 (20.8%)	7 (31.8%)	3 (18.8%)	10 (26.3%)
No, n (%)	42 (79.2%)	15 (68.2%)	13 (81.3%)	28 (73.7%)

max = maximum; min = minimum; N = number of subjects; n = number of subjects in the sample.
Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）, Table 14.1.2.1 より抜粋

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%）が登録され、年齢の平均値は 52.1±16.0 歳（範囲：20～88 歳）であり、白人及び非ヒスパニックがそれぞれ 90.6%であった。

LMS-002 試験の長期投与期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 2.7.4.1-15 に示した。

表 2.7.4.1-15　　LMS-002 試験の長期投与期の被験者における人口統計学的特性
（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Amifampridine (N = 40)
Age (years)	Mean (SD)	51.3 (15.20)
	Median	54.0
	Min., max.	21, 88
Gender	Male	16 (40.0%)
	Female	24 (60.0%)
Race	White	36 (90.0%)
	Black	0
	Other	2 (5.0%)

Parameter	Statistic	Amifampridine (N = 40)
	Missing	2 (5.0%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	2 (5.0%)
	Not Hispanic or Latino	37 (92.5%)
	Not reported	1 (2.5%)

max = maximum; min = minimum; N = number of subjects; n = number of subjects in the sample.
Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）16-9-2 part 4 addendum, Table 14.1.2.1 より抜粋

LMS-002 試験の長期投与期においてアミファンプリジンリン酸塩が投与された被験者の人口統計学的特性は、パート 1 の被験者と同様であった。

2.7.4.1.3.2.2　LMS-003 試験

安全性解析対象集団 26 名の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-16 に示した。

LMS-003 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。女性 16 名（61.5%）及び男性 10 名（38.5%）が登録され、年齢の平均値は 54.2±12.3 歳であり、非ヒスパニックが 80.8%であった。アミファンプリジンリン酸塩の投与量ごと（60 mg/日未満、60 mg/日以上）の人口統計学的特性を LMS-003 試験（5.3.5.1.02）11.2 項に示した。

表 2.7.4.1-16　LMS-003 試験の被験者における人口統計学的特性
（安全性解析対象集団）

Parameter	Amifampridine N=13	Placebo N=13	Overall N=26
Age (years), mean (SD)	54.9 (11.51)	53.4 (13.46)	54.2 (12.30)
Weight (kg), mean (SD)	77.62 (20.312)	93.95 (15.449)	85.78 (19.545)
Gender, n (%)			
Male	6 (46.2)	4 (30.8)	10 (38.5)
Female	7 (53.8)	9 (69.2)	16 (61.5)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	4 (30.8)	1 (7.7)	5 (19.2)
Not Hispanic or Latino	9 (69.2)	12 (92.3)	21 (80.8)

N = number of subjects; n = number of subjects in the sample.
Source: Study LMS-003（5.3.5.1.02）, Table 2, Table 3 より抜粋

2.7.4.1.3.2.3　Tier 1

Tier 1（LMS-002 試験のパート 3 及び LMS-003 試験）では、63 名の被験者に治験薬が二重盲検下で投与された。

Tier 1 における被験者の内訳を表 2.7.4.1-17 に示した。

表 2.7.4.1-17　Tier 1（LMS-002 試験のパート 3 及び LMS-003 試験）における被験者の内訳（すべての組入れ被験者）

	Amifampridine	Placebo
Subjects randomized	29[a]	34[a]
Subjects completing	29 (100%)	34 (100%)
Subjects withdrawn	0	0
Adverse event	0	0

a: Subjects that participated in both Study LMS-002 and Study LMS-003 were counted twice in the disposition data for separate disposition in each study.
Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 1.1 より抜粋

LMS-002 試験のパート 2 において、プラセボ群の 1 名がアミファンプリジンリン酸塩の投与を中止した後に症状が顕著に悪化した。当該被験者ではレスキュー投与が必要と判断されたため、直接非盲検長期投与期（パート 4）に移行し、アミファンプリジンリン酸塩の投与を再開した。そのため、当該被験者は Tier 1 から除外した。

Tier 1（LMS-002 試験のパート 3 及び LMS-003 試験）における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-18 に示した。LMS-002 試験及び LMS-003 試験のいずれにも登録された被験者がいるため、当該解析の被験者数は少なくなっている。

Tier 1 の被験者の年齢の範囲は 21～71 歳であり、アミファンプリジンリン酸塩群で 52.0±11.87 歳、プラセボ群で 49.8±15.13 歳であった。アミファンプリジンリン酸塩群で女性 14 名（53.8%）及び男性 12 名（46.2%）、プラセボ群で女性 18 名（64.3%）及び男性 10 名（35.7%）であった。人種はアミファンプリジンリン酸塩群の 88%及びプラセボ群の 100%が白人で、それぞれ 76.9%及び 96.4%が非ヒスパニックであった。

身長は、アミファンプリジンリン酸塩群で 170.9±10.13 cm、プラセボ群で 167.2±10.50 cm と、両群で同様であった。体重は、アミファンプリジンリン酸塩群で 81.98±19.926 kg、プラセボ群で 76.25±19.402 kg と、アミファンプリジンリン酸塩群のほうが若干重かった。また、体格指数（BMI）は、アミファンプリジンリン酸塩群で 27.78±4.511 kg/m^2、プラセボ群で 27.06±5.385 kg/m^2 と、両群で同様であった。

表 2.7.4.1-18　Tier 1（LMS-002 試験のパート 3 及び LMS-003 試験）における人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Amifampridine (N = 26)[a]	Placebo (N = 28)[a]
Age (years)	Mean (SD)	52.0 (11.87)	49.8 (15.13)
	Median	53.0	54.0
	Min., max.	25, 71	21, 69
Gender	Male	12 (46.2%)	10 (35.7%)
	Female	14 (53.8%)	18 (64.3%)
Race	White	22 (88.0%)	27 (100%)
	Black	1 (4.0%)	0

Parameter	Statistic	Amifampridine (N = 26)[a]	Placebo (N = 28)[a]
	Other	2 (8.0%)	0
	Missing	1	1
Ethnicity	Hispanic or Latino	5 (19.2%)	1 (3.6%)
	Not Hispanic or Latino	20 (76.9%)	27 (96.4%)
	Not reported	1 (3.8%)	0
Height (cm)	Mean (SD)	170.9 (10.13)	167.2 (10.50)
	Median	170.1	164.5
	Min., max.	153, 194	153, 188
Weight (kg)	Mean (SD)	81.98 (19.926)	76.25 (19.402)
	Median	80.40	73.90
	Min., max.	56.1, 130.0	48.0, 132.7
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	27.78 (4.511)	27.06 (5.385)
	Median	27.02	26.40
	Min., max.	20.6, 40.1	19.7, 40.1

BMI = body mass index; max. = maximum; min. = minimum.
a: Subjects that participated in both Study LMS-002 and Study LMS-003 were counted once based on the randomization assignment for Study LMS-002.
Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 2.1.

2.7.4.1.3.2.4　Tier 2

Tier 2（LMS-002 試験及び LMS-003 試験でアミファンプリジンリン酸塩が投与された被験者）では、合計で 63 名の被験者に治験薬としてアミファンプリジンリン酸塩が投与された。LMS-003 試験でアミファンプリジンリン酸塩群に割り付けられた 3 名は、LMS-002 試験でアミファンプリジンリン酸塩が投与されていた。各試験における被験者の内訳データが作成されているため、表 2.7.4.1-19 ではこれら 3 名は重複カウントされている。

これらのピボタル試験では 66 名中 50 名（75.8%）が治験を完了し、16 名（24.2%）が早期にアミファンプリジンリン酸塩の投与を中止した。

表 2.7.4.1-19　Tier 2（LMS-002 試験及び LMS-003 試験でアミファンプリジンリン酸塩が投与された被験者）における被験者の内訳（すべての組入れ被験者）

Status/Reason for Withdrawal	Amifampridine (N = 66)[a]
Subjects completed	50 (75.8%)
Subjects ongoing	0 (0%)
Subjects withdrawn	16 (24.2%)
Death	1 (1.5%)
Adverse event	4 (6.1%)
Positive cotinine test	0 (0%)
Withdrawal by subject	4 (6.1%)
Lack of efficacy	2 (3.0%)

Status/Reason for Withdrawal	Amifampridine (N = 66)[a]
Physician decision	3 (4.5%)
Other	2 (3.0%)

LEMS = Lambert-Eaton myasthenic syndrome.
a: Subjects that completed Study LMS-002 and entered and randomized to amifampridine in Study LMS-003 were counted twice due to disposition data in both studies.
Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 1.2

Tier 2（LMS-002 試験及び LMS-003 試験でアミファンプリジンリン酸塩が投与された被験者）における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-20 に示した。

女性 40 名（63.5%）及び男性 23 名（36.5%）が登録され、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。年齢は 52.2±15.37 歳で、範囲は 20～88 歳であった。人種は、93.4%が白人で、88.9%が非ヒスパニックであった。身長は 168.4±10.16 cm、体重は 76.59±19.805 kg、BMI は 26.67±4.573 kg/m^2 であった。

表 2.7.4.1-20　Tier 2（LMS-002 試験及び LMS-003 試験でアミファンプリジンリン酸塩が投与された被験者）における人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Amifampridine (N = 63)
Age (years)	Mean (SD)	52.2 (15.37)
	Median	55.0
	Min., max.	20, 88
Gender	Male	23 (36.5%)
	Female	40 (63.5%)
Race	White	57 (93.4%)
	Black or African American	2 (3.3%)
	Other	2 (3.3%)
	Missing	2
Ethnicity	Hispanic	6 (9.5%)
	Not Hispanic	56 (88.9%)
	Not reported	1 (1.6%)
Height (cm)	Mean (SD)	168.4 (10.16)
	Median	166.5
	Min., max.	153, 194
Weight (kg)	Mean (SD)	76.59 (19.805)
	Median	73.00
	Min., max.	48.0, 136.4
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.67 (4.573)
	Median	26.60
	Min., max.	19.7, 40.1

BMI = body mass index; max. = maximum; min. = minimum.
Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 2.2.

2.7.4.1.3.2.5　Tier 3

Tier 3（臨床薬理試験の健康被験者）では、合計で 158 名の被験者が登録された。なお、DAPSEL 試験の被験者 27 名については、被験者の内訳に関するデータが使用できなかったため、Tier 3 の被験者の内訳の解析から除外した。DAPSEL 試験では、26 名が治験を完了し、1 名が AE 発現により治験を中止した。

被験者の内訳が確認できる被験者 131 名のうち、127 名（96.9%）が治験を完了し、4 名（3.1%）が早期に治験を中止した（表 2.7.4.1-21）。

表 2.7.4.1-21　Tier 3（臨床薬理試験の健康被験者）における被験者の内訳

Status/Reason for Withdrawal	Amifampridine[a] (N = 158)
Subjects completed	127 (96.9%)
Subjects ongoing	0
Subjects with data not available[a]	27
Subjects withdrawn	4 (3.1%)
Adverse event	1 (0.6%)
Positive cotinine test	2 (1.3%)
Withdrawal by subject	1 (0.6%)

a: Percentages were calculated using only the subjects with data (131 subjects). Subjects with data not available in the database came from Study DAPSEL.
Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 1.3 より抜粋

Tier 3（臨床薬理試験の健康被験者）における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-22 に示した。

女性 42 名（32.1%）及び男性 89 名（67.9%）が登録され、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。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%が非ヒスパニックであった。身長は 175.0±9.93 cm、体重は 74.83±11.781 kg、BMI は 24.34±2.739 kg/m^2 であった。

表 2.7.4.1-22　Tier 3（臨床薬理試験の健康被験者）における人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Amifampridine (N = 158)
Age[a] (years)	Mean (SD)	32.8 (12.11)
	Median	28.0
	Min., max.	18, 62
Gender	Male	89 (67.9%)
	Female	42 (32.1%)
	Not Reported	27
Race	White	116 (88.5%)
	American Indian or Alaska Native	1 (0.8%)
	Black or African American	5 (3.8%)
	Asian	3 (2.3%)
	Other	6 (4.6%)
	Not Reported	27

Parameter	Statistic	Amifampridine (N = 158)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0%)
	Not Hispanic or Latino	131 (100.0%)
	Not Reported	27
Height (cm)	Mean (SD)	175.0 (9.93)
	Median	176.0
	Min., max.	140, 197
Weight (kg)	Mean (SD)	74.83 (11.781)
	Median	73.90
	Min., max.	45.9, 110.5
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	24.34 (2.739)
	Median	24.10
	Min., max.	18.2, 30.0

BMI = body mass index; max. = maximum; min. = minimum.
a: Number of subjects for this assessment is 131. Subjects not included came from Study DAPSEL.
Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 2.3.

2.7.4.1.3.2.6　Tier 4

腎機能正常被験者及び腎機能障害被験者を対象とした REN-002 試験では、合計で 32 名の被験者が登録され、すべての被験者が治験を完了した。これらの被験者は、腎機能別に正常、軽度、中等度及び重度の 4 群に各 8 名が割り付けられた。REN-002 試験における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-23 に示した。

女性 15 名（46.9%）及び男性 17 名（53.1%）が登録され、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。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%が非ヒスパニックであった。身長は 169.5±8.45 cm、体重は 80.06±15.934 kg、BMI は 27.66±3.938 kg/m^2 であった。腎機能障害のグループごとの人口統計学的特性は REN-002 試験（5.3.3.3.01）10.3 項に示した。

表 2.7.4.1-23　Tier 4（特別な被験者対象試験；REN-002 試験）における人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Amifampridine (N = 32)
Age[a] (years)	Mean (SD)	56.5 (9.55)
	Median	59.0
	Min., max.	39, 69
Gender	Male	17 (53.1%)
	Female	15 (46.9%)
Race	White	32 (100.0%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	1 (3.1%)
	Not Hispanic or Latino	31 (96.9%)
Height (cm)	Mean (SD)	169.5 (8.45)
	Median	170.0
	Min., max.	152, 187
Weight (kg)	Mean (SD)	80.06 (15.934)
	Median	79.45

Parameter	Statistic	Amifampridine (N = 32)
	Min., max.	52.0, 112.0
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	27.66 (3.938)
	Median	26.70
	Min., max.	21.5, 34.9

BMI = body mass index; max. = maximum; min. = minimum.
Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 2.4.

肝機能正常被験者及び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 9 名及び中等度肝機能障害被験者 8 名にアミファンプリジンリン酸塩が投与され、すべての被験者が治験を完了した。HEP-001 試験における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-24 に示した。

男性 14 名（82.4%）及び女性 3 名（17.6%）が登録され、アミファンプリジンリン酸塩が単回投与された。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であった。身長は 173.7±8.65 cm、体重は 89.57±16.706 kg、BMI は 29.49±3.466 kg/m^2 であった。肝機能正常被験者及び肝機能障害被験者の人口統計学的特性は HEP-001 試験（5.3.3.3.02）10.4.1 項に示した。

表 2.7.4.1-24　Tier 4（特別な被験者対象試験；HEP-001 試験）における人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Amifampridine (N = 17)
Age (years)	Mean (SD)	59.6 (6.32)
	Median	61.0
	Min., max.	48, 69
Gender	Male	14 (82.4%)
	Female	3 (17.6%)
Race	Black or African American	2 (11.8%)
	Asian	1 (5.9%)
	White	14 (82.4%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	10 (58.8%)
	Not Hispanic or Latino	7 (41.2%)
Height (cm)	Mean (SD)	173.746 (8.6471)
	Median	172.700
	Min., max.	160.00, 190.50
Weight (kg)	Mean (SD)	89.57 (16.706)
	Median	85.70
	Min., max.	68.0, 133.8
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	29.49 (3.466)
	Median	29.00
	Min., max.	23.8, 36.9

BMI = body mass index; max. = maximum; min. = minimum; SD= standard deviation.
Source: Study HEP-001（5.3.3.3.02）, Table 7 より抜粋

2.7.4.1.3.2.7　LMS-005 試験

LMS-005 試験の安全性解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-25 に示した。

安全性解析対象集団において、被験者の年齢の平均値（標準偏差）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。前治療薬として 3,4-ジアミノピリジン（3,4-DAP）を使用していた被験者は 2 名（16.7%）であり、3,4-DAP 以外の前治療薬を使用していた被験者は 11 名（91.7%）であった。スクリーニング時の定量的重症筋無力症（QMG）スコアの平均値は 12.3±2.7 であった。LEMS 罹病期間の平均値は 1898.7±1940.6 日で、範囲は 17～4914 日と広かった。LEMS 診断の根拠は電位依存性カルシウムチャネル（VGCC）抗体が 11 名（91.7%）、筋電図（EMG）検査結果が 11 名（91.7%）で、このうち 10 名（83.3%）は両方によって診断されていた。

表 2.7.4.1-25　LMS-005 試験における人口統計学的特性及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（最終解析時）

項目	N=12
性別 n(%)	
男性	9(75.0)
女性	3(25.0)
妊娠する可能性	
あり	1(33.3)
なし	2(66.7)
年齢（歳）（同意取得時）	
n	12
Mean	61.1
Std.Dev.	14.6
Median	63.5
Minimum	25
Maximum	81
民族 n(%)	
ヒスパニック系又はラテン系	0
ヒスパニック系又はラテン系ではない	12(100.0)
不明	0
人種 n(%)	
アジア人	12(100.0)
白人	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0

項目	N=12
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	0
不明	0
身長 (cm)	
n	12
Mean	162.60
Std.Dev.	9.33
Median	163.05
Minimum	147.6
Maximum	177.0
体重 (kg)（スクリーニング時）	
n	12
Mean	61.30
Std.Dev.	9.72
Median	58.50
Minimum	46.6
Maximum	79.8
既往歴の有無 n(%)	
なし	7(58.3)
あり	5(41.7)
合併症の有無 n(%)	
なし	0
あり	12(100.0)
前治療薬（3,4-DAP）の有無 n(%)	
なし	10(83.3)
あり	2(16.7)
前治療薬（3,4-DAP 以外）の有無 n(%)	
なし	1(8.3)
あり	11(91.7)
QMG スコア（スクリーニング時）	
n	12
Mean	12.3
Std.Dev.	2.7
Median	12.0
Minimum	9
Maximum	17

項目	N=12
LEMS 罹病期間（日）	
n	12
Mean	1898.7
Std.Dev.	1940.6
Median	1097.0
Minimum	17
Maximum	4914
LEMS 患者分類 n(%)	
新規患者	10(83.3)
既治療患者（WO 同意あり）	1(8.3)
既治療患者（WO 同意なし）	1(8.3)
LEMS 診断の根拠 [a)] n(%)	
VGCC 抗体	11(91.7)
EMG 検査結果	11(91.7)
両方	10(83.3)

a) VGCC 抗体は陽性、EMG 検査結果は異常所見ありの被験者を集計する
Source: LMS-005（5.3.5.2.02）、Table 14.1-2_final

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

すべての Tier における AE、Tier 1 における治験薬投与下で認められた有害事象（TEAE）又は臨床検査値異常の投与群間比較によって、アミファンプリジンリン酸塩の安全性を評価した。なお、LEMS 患者対象の海外臨床試験の AE 名は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（以下、MedDRA）（Ver.13.1）、国内患者対象臨床試験の AE 名は MedDRA（Ver.24.0）を用い、MedDRA の基本語（Preferred term ; 以下、PT）及び器官別大分類（System organ class ; 以下、SOC）で表記した。なお、日本語については、MedDRA 日本語版（以下、MedDRA/J）を用いた。

定義：

- TEAE：治験薬投与前に認められず治験薬投与後に新たに発現した事象、又は治験薬投与前に認められていた事象の中で治験薬投与後に悪化した事象
- 中止に至った AE：事象の発現により治験中止に至った事象
- SAE：治験実施計画における AE の定義で重篤に分類された事象。公表文献における SAE は、ICH E2A の定義に従った。

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

AE は症例報告書（CRF）又は電子症例報告書で収集され、被験者の報告、医師の観察、又は臨床検査、バイタルサイン、心電図、他の専門検査を含むあらゆる検査によって特定されたあらゆる好ましくない徴候を記録した。いずれの治験においても、各来院時に評価した。これらの治験では、特定の事象に関するチェックリストは使用されなかった。治験間で収集方法に違いはなかった。

Tier 1、2、3 及び 4（但し、REN-002 試験）における TEAE を SOC 別及び PT 別に、それぞれ ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 9.1、Table 9.2、Table 9.3 及び Table 9.4 に記載した。なお、データソースの性質上、Tier 5 及び Tier 6 では SAE を、2.7.4.2.1.3.7 及び 2.7.4.2.1.3.8 に記載した。

Tier 1、2、3 及び 4 の治験では、治験責任医師が重症度を「軽度」、「中等度」及び「重度」のいずれかで判定し、CRF に記載した。Tier 1、2、3 及び 4（但し、REN-002 試験）において重度と判定された TEAE を SOC 別及び PT 別に、それぞれ ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 12.1、Table 12.2、Table 12.3 及び Table 12.4 に記載した。

治験薬との因果関係判定は、海外臨床試験では DAPSEL 試験及び 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。Tier 1、2、3 及び 4（但し REN-002 試験）における治験薬との関連性ありと判断された TEAE を SOC 別及び PT 別に、それぞれ ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 11.1、Table 11.2、Table 11.3 及び Table 11.4 に記載した。

2.7.4.2.1.1.1　LMS-002 試験

LMS-002 試験のパート 1 では、53 名の LEMS 患者にアミファンプリジンリン酸塩を非盲検投与した。LMS-002 試験のパート 1 で 5%以上の被験者に発現した TEAE を SOC 別及び PT 別に表 2.7.4.2-1 に示した。また、LMS-002 試験パート 1 で 5%未満の発現割合ではあるが、少なくとも 2 名の被験者に発現した TEAE を表 2.7.4.2-30 に示した。

表 2.7.4.2-1　　LMS-002 試験のパート 1 で 5%以上の被験者に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	Treatment-naïve (N = 42) n (%)	Prior treatment with Amifampridine (N = 11) n (%)	Overall (N = 53) n (%)
Number of Subjects with TEAEs	35 (83.3%)	3 (27.3%)	38 (71.7%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	28 (66.7%)	2 (18.2%)	30 (56.6%)
Paraesthesia oral（口の錯感覚）	20 (47.6%)	1 (9.1%)	21 (39.6%)
Diarrhoea（下痢）	4 (9.5%)	1 (9.1%)	5 (9.4%)
Nausea（悪心）	5 (11.9%)	0	5 (9.4%)
Constipation（便秘）	3 (7.1%)	0	3 (5.7%)
Hypoaesthesia oral（口の感覚鈍麻）	3 (7.1%)	0	3 (5.7%)
Nervous system disorders（神経系障害）	22 (52.4%)	1 (9.1%)	23 (43.4%)
Paraesthesia（錯感覚）	18 (42.9%)	0	18 (34.0%)
Headache（頭痛）	5 (11.9%)	0	5 (9.4%)
Dizziness（浮動性めまい）	3 (7.1%)	0	3(5.7%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	10 (23.8%)	1 (9.1%)	11 (20.8%)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	3 (7.1%)	0	3 (5.7%)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	3 (7.1%)	0	3 (5.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	8 (19.0%)	0	8 (15.1%)
Pain in extremity（四肢痛）	3 (7.1%)	0	3 (5.7%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	5 (11.9%)	0	5 (9.4%)
Fall（転倒）	3 (7.1%)	0	3 (5.7%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Those occurring in at least 5% of subjects (overall) are shown according to MedDRA system organ class.
Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）, Table 14.3.3 より抜粋

パート 1（非盲検導入期）では、53 名中 38 名（71.7%）に 224 件の TEAE が発現した［LMS-002 試験（5.3.5.1.01）Table 14.3.3］。SOC 別では、「胃腸障害」に属する事象が 30 名

（56.6%）に 62 件、「神経系障害」に属する事象が 23 名（43.4%）に 56 件と多く発現した。事象別では、錯感覚が 18 名（34.0%）に 36 件、口の錯感覚が 21 名（39.6%）に 23 件と多く発現した。

公表文献では、アミファンプリジン遊離塩基投与後に錯感覚が多く報告されている。これらの事象は、口周辺（口腔周囲）又は四肢（末梢部）に主に発現する。日本で実施したアミファンプリジン遊離塩基を健康成人に投与した事例では、5 名中 2 名（40%）に口の錯感覚が発現したことが報告されている [1)]。本事象は、投与後すぐに発現し、15 分後に回復／消失した。また、1 名（20%）では、投与後 20～30 分に手足及び頬に錯感覚が発現し、発現後すぐに回復／消失した。

LMS-002 試験のパート 1 において、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を有する被験者で錯感覚関連事象の発現割合に差が認められた（表 2.7.4.2-2）。

表 2.7.4.2-2　　LMS-002 試験のパート 1 における錯感覚関連事象の発現状況
（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Treatment-naïve (N = 42) n (%) nAE	Prior treatment with Amifampridine (N = 11) n (%) nAE	Overall (N = 53) n (%) nAE
Paraesthesia oral（口の錯感覚）	20 (47.6%) 22	1 (9.1%) 1	21 (39.6%) 23
Paraesthesia（錯感覚）	18 (42.9%) 36	0	18 (34.0%) 36

Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）, Table 14.3.3 より抜粋

口の錯感覚の発現割合は、アミファンプリジンの投与経験のない被験者では投与経験を有する被験者と比較して顕著に高かった。錯感覚に関しても同様の傾向が認められた。また、数名の被験者では口の錯感覚又は錯感覚が複数回発現した。

アミファンプリジンの投与経験のない被験者における重症度別の錯感覚関連事象の発現状況を表 2.7.4.2-3 に示した。錯感覚関連事象の多くは、重症度が軽度であり、重度の事象は発現しなかった。

パート 1 では、被験者 [redacted] が口の錯感覚及び錯感覚の発現によりアミファンプリジンリン酸塩の投与を中止した。本被験者では、口の錯感覚及び錯感覚以外に疲労、怠惰など 6 件の AE が同日に発現し、すべての事象について治験薬の処置として投与中止と判断された。本事象は、治験薬投与後 1 日に発現し、追跡調査時に回復／消失が確認された（表 2.7.4.2-26）。

表 2.7.4.2-3　　LMS-002 試験のパート 1 でアミファンプリジンの投与経験のない被験者における重症度別の錯感覚関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Mild (N=42) n (%)	Moderate (N=42) n (%)	Severe or Higher (N=42) n (%)
Paraesthesia oral（口の錯感覚）	16 (38.1%)	4 (9.5%)	0
Paraesthesia（錯感覚）	12 (28.6%)	6 (14.3%)	0

Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）, Table 14.3.4 より抜粋

LMS-002 試験の各パートにおける錯感覚関連事象の発現状況を表 2.7.4.2-4 に示した。

パート 2 からパート 4 では、口の錯感覚及び錯感覚はほとんど発現しなかった。このことから、被験者がこのような症状に慣れたか、時間の経過とともに事象が消失した可能性が示唆された。

表 2.7.4.2-4　　LMS-002 試験の各パートにおける錯感覚関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Part 1 (N = 53) n (%)	Part 2 (N=38) n (%)	Part 3 (N=38) n (%)	Part 4[a] (N = 40) n (%)
Paraesthesia oral（口の錯感覚）	21 (39.6%)	0	0	2 (5.0%)
Paraesthesia（錯感覚）	18 (34.0%)	0	0	1 (2.5%)

a: Includes adverse event collected during LMS-002EXT
Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）, Table 14.3.3 and Table 14.3.7; Study LMS-002 16-9-2 part 4 addendum, Table 14.3.11 and Table 14.3.15 より抜粋

LMS-002 試験の長期投与期（パート 4＋LMS-002EXT 試験）では、40 名の LEMS 患者にアミファンプリジンリン酸塩が非盲検投与された。LMS-002 試験の長期投与期（パート 4＋LMS-002EXT 試験）で 5%以上の被験者に発現した TEAE を SOC 別及び PT 別に表 2.7.4.2-5 に示した。

LMS-002 試験の 2 年超にわたる長期投与期（パート 4＋LMS-002EXT 試験）において、40 名中 35 名（87.5%）に 239 件の TEAE が発現した［LMS-002 試験（5.3.5.1.01）16-9-2 part 4 addendum、Table 14.3.15］。SOC 別（20%以上の被験者に発現）では、「感染症および寄生虫症」に属する事象が 21 名（52.5%）に 53 件、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 17 名（42.5%）に 28 件、「胃腸障害」に属する事象が 11 名（27.5%）に 30 件、「眼障害」に属する事象が 9 名（22.5%）に 15 件、「神経系障害」に属する事象が 8 名（20.0%）に 10 件、「臨床検査」に属する事象が 8 名（20.0%）に 18 件発現した。事象別（10%以上の被験者に発現）では、背部痛が 8 名（20.0%）に 8 件、上気道感染が 5 名（12.5%）に 6 件、白内障が 4 名（10.0%）に 7 件、尿路感染及び筋痙縮が各 4 名（10.0%）に 6 件、鼻咽頭炎及び下痢が各 4 名（10.0%）に 5 件発現した。

表 2.7.4.2-5　　LMS-002 試験の長期投与期で 5%以上の被験者に発現した TEAE
（安全性解析対象集団）

MedDRA Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	Amifampridine (N = 40) n (%)
Number of Subjects with TEAEs	35 (87.5%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	21 (52.5%)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	5 (12.5%)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	4 (10.0%)
Urinary tract infection（尿路感染）	4 (10.0%)
Sinusitis（副鼻腔炎）	3 (7.5%)
Viral infection（ウイルス感染）	3 (7.5%)
Bronchitis（気管支炎）	3 (7.5%)
Chronic sinusitis（慢性副鼻腔炎）	2 (5.0%)
Influenza（インフルエンザ）	2 (5.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	17 (42.5%)
Back pain（背部痛）	8 (20.0%)
Muscle spasms（筋痙縮）	4 (10.0%)
Pain in extremity（四肢痛）	2 (5.0%)
Osteopenia（骨減少症）	2 (5.0%)
Osteoporosis（骨粗鬆症）	2 (5.0%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	11 (27.5%)
Diarrhoea（下痢）	4 (10.0%)
Constipation（便秘）	3 (7.5%)
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	3 (7.5%)
Abdominal pain upper（上腹部痛）	2 (5.0%)
Nausea（悪心）	2 (5.0%)
Paraesthesia oral（口の錯感覚）	2 (5.0%)
Eye disorders（眼障害）	9 (22.5%)
Cataract（白内障）	4 (10.0%)
Glaucoma（緑内障）	2 (5.0%)
Ocular hyperaemia（眼充血）	2 (5.0%)
Nervous system disorders（神経系障害）	8 (20.0%)
Dizziness（浮動性めまい）	2 (5.0%)
Investigations（臨床検査）	8 (20.0%)
Alanine aminotransferase increased（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	3 (7.5%)
Elevated liver enzymes（肝酵素増加）	3 (7.5%)
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	2 (5.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	6 (15.0%)
Rash（発疹）	2 (5.0%)
Vascular disorders（血管障害）	6 (15.0%)
Hypertension（高血圧）	3 (7.5%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	6 (15.0%)
Asthenia（無力症）	3 (7.5%)
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	3 (7.5%)
Pain（疼痛）	2 (5.0%)
Pyrexia（発熱）	2 (5.0%)

MedDRA Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	Amifampridine (N = 40) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	5 (12.5%)
Dyspnoea（呼吸困難）	3 (7.5%)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	5 (12.5%)
Lymphadenopathy（リンパ節症）	2 (5.0%)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	5 (12.5%)
Hypercholesterolaemia（高コレステロール血症）	2 (5.0%)
Endocrine disorders（内分泌障害）	3 (7.5%)
Hypothyroidism（甲状腺機能低下症）	2 (5.0%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	3 (7.5%)
Fall（転倒）	3 (7.5%)

Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）16-9-2 part 4 addendum, Table 14.3.15 より抜粋

LMS-002 試験において治療歴のない被験者に発現した TEAE の SOC 別の累積発現割合（LMS-002EXT 試験で発現した事象も含む）を ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Figure 17.1 に示した。その結果、アミファンプリジンリン酸塩投与開始時に「胃腸障害」及び「神経系障害」に属する事象が多く発現したものの、長期投与によっても発現割合は増加しなかった。

LMS-002 試験において治療歴のない被験者において比較的よく見られる AE の試験終了時までの累積発現割合を ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Figure 17.2 に示した。その結果、アミファンプリジンリン酸塩投与開始後早期に錯感覚及び口の錯感覚が多く発現したものの、長期投与によっても発現割合は上昇しなかった。

2.7.4.2.1.1.2　LMS-003 試験

LMS-003 試験では、13 名の被験者に TEAE が発現し、プラセボ群では 10 名（76.9%）、アミファンプリジンリン酸塩群では 3 名（23.1%）に発現した。LMS-003 試験で 2 名以上に発現した TEAE を SOC 別及び PT 別に表 2.7.4.2-6 に示した。プラセボ群では、LEMS の症状悪化に関連する事象が多く発現した。

アミファンプリジンリン酸塩群では 3 名（23.1%）に 3 件の TEAE が発現したが、事象別では背部痛、四肢痛及び頭痛が各 1 名（7.7%）に 1 件発現した。

プラセボ群では 10 名（76.9%）に 50 件の TEAE が発現した。事象別では、筋力低下が最も多く 5 名（38.5%）に発現した。次いで、疲労が 4 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 名（15.4%）に発現した。その他の TEAE はいずれも各 1 名（7.7%）に発現した。

表 2.7.4.2-6　　LMS-003 試験で 2 名以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	Amifampridine (N = 13) n (%)	Placebo (N = 13) n (%)
Number of Subjects with TEAEs	3 (23.1%)	10 (76.9%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0	5 (38.5%)
Dry mouth（口内乾燥）	0	2 (15.4%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	0	8 (61.5%)
Fatigue（疲労）	0	4 (30.8%)
Asthenia（無力症）	0	2 (15.4%)
Feeling hot（熱感）	0	2 (15.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	2 (15.4%)	7 (53.9%)
Muscular weakness（筋力低下）	0	5 (38.5%)
Limb discomfort（四肢不快感）	0	2 (15.4%)
Muscle spasms（筋痙縮）	0	2 (15.4%)
Nervous system disorders（神経系障害）	1 (7.7%)	3 (23.1%)
Balance disorder（平衡障害）	0	2 (15.4%)

Source: Study LMS-003（5.3.5.1.02）, Table 41b より抜粋

2.7.4.2.1.1.3　Tier 1

Tier 1 では LMS-002 試験のパート 3 及び LMS-003 試験を対象に併合解析した。LMS-002 試験では、被験者はアミファンプリジンリン酸塩又はプラセボが無作為に投与された。

アミファンプリジンリン酸塩群では 26 名中 6 名（23.1%）、プラセボ群では 28 名中 15 名（53.6%）に TEAE が発現した［ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 9.1］。なお、事象別では、アミファンプリジンリン酸塩群において、5%以上の被験者に発現した事象（比較的よく見られる AE）は認められなかった［ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 10.1.1］。

Tier 1 で発現したすべての TEAE を SOC 別及び PT 別に ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 9.1 に示した。

SOC 別（5 名以上の被験者に発現）では、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象がアミファンプリジンリン酸塩群で 2 名（7.7%）及びプラセボ群で 8 名（28.6%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象がアミファンプリジンリン酸塩群で 0 名（0%）及びプラセボ群で 9 名（32.1%）、「胃腸障害」に属する事象がアミファンプリジンリン酸塩群で 0 名（0%）及びプラセボ群で 5 名（17.9%）、及び「感染症および寄生虫症」に属する事象がアミファンプリジンリン酸塩群で 3 名（11.5%）及びプラセボ群で 2 名（7.1%）に発現した。

アミファンプリジンリン酸塩群では治験薬との関連性ありと判断された TEAE は発現しなかった［ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 11.1］。Tier 1 で 2 名以上に発現した治験薬との関連性ありと判断された TEAE を表 2.7.4.2-7 に示した。

表 2.7.4.2-7　　Tier 1 で 2 名以上に発現した治験薬との関連性ありと判断された TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	Amifampridine (N = 26)[a] n (%)	Placebo (N = 28)[a] n (%)
Number of Subjects with related TEAEs	0	10 (35.7%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	0	8 (28.6%)
Fatigue（疲労）	0	4 (14.3%)
Asthenia（無力症）	0	3 (10.7%)
Feeling hot（熱感）	0	2 (7.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	0	7 (25.0%)
Muscular weakness（筋力低下）	0	4 (14.3%)
Limb discomfort（四肢不快感）	0	2 (7.1%)
Muscle spasms（筋痙縮）	0	2 (7.1%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0	5 (17.9%)
Dry mouth（口内乾燥）	0	2 (7.1%)
Nervous system disorders（神経系障害）	0	3 (10.7%)
Balance disorder（平衡障害）	0	2 (7.1%)

a: Subjects that participated in Study LMS-002 and Study LMS-003 were counted under the treatment group that they were randomized to in Part 3 of Study LMS-002.
Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 11.1 より抜粋

Tier 1 においてアミファンプリジンリン酸塩群で発現した TEAE の重症度は中等度又は軽度であった。プラセボ群では、3 名に重度の TEAE として無力症、口内乾燥、疲労、歩行障害、及び筋力低下が発現した［ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 12.1］。

2.7.4.2.1.1.4　Tier 2

Tier 2 で 5%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.4.2-8 に示した。Tier 2 ではすべての被験者にアミファンプリジンリン酸塩が投与された。

事象別（10%以上の被験者に発現）では、口の錯感覚が最も多く 22 名（34.9%）に発現し、次いで、錯感覚が 18 名（28.6%）、背部痛が 10 名（15.9%）、下痢が 9 名（14.3%）、鼻咽頭炎が 8 名（12.7%）、悪心、頭痛、上気道感染及び筋痙縮が各 7 名（11.1%）に発現した。

表 2.7.4.2-8　　Tier 2 で 5%以上の被験者に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	Amifampridine (N = 63) n (%)
Number of Subjects with TEAEs	51 (81.0%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	
Paraesthesia oral（口の錯感覚）	22 (34.9%)
Diarrhoea（下痢）	9 (14.3%)
Nausea（悪心）	7 (11.1%)
Constipation（便秘）	6 (9.5%)

MedDRA Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	Amifampridine (N = 63) n (%)
Abdominal pain upper（上腹部痛）	4 (6.3%)
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	4 (6.3%)
Nervous system disorders（神経系障害）	
Paraesthesia（錯感覚）	18 (28.6%)
Headache（頭痛）	7 (11.1%)
Dizziness（浮動性めまい）	6 (9.5%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	8 (12.7%)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	7 (11.1%)
Urinary tract infection（尿路感染）	5 (7.9%)
Bronchitis（気管支炎）	4 (6.3%)
Sinusitis（副鼻腔炎）	4 (6.3%)
Viral infection（ウイルス感染）	4 (6.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	
Back pain（背部痛）	10 (15.9%)
Muscle spasms（筋痙縮）	7 (11.1%)
Pain in extremity（四肢痛）	6 (9.5%)
Eye disorders（眼障害）	
Cataract（白内障）	5 (7.9%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	
Asthenia（無力症）	4 (6.3%)
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	4 (6.3%)
Pyrexia（発熱）	4 (6.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	
Dyspnoea（呼吸困難）	4 (6.3%)
Investigations（臨床検査）	
Alanine aminotransferase increased（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	4 (6.3%)
Psychiatric disorders（精神障害）	
Insomnia（不眠症）	4 (6.3%)
Vascular disorders（血管障害）	
Hypertension（高血圧）	5 (7.9%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	
Fall（転倒）	5 (7.9%)

Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 9.2 and Table 10.1.2 より抜粋

Tier 2 で 5%以上の被験者に発現した治験薬との関連性ありと判断された TEAE を表 2.7.4.2-9 に示した。

表 2.7.4.2-9　　Tier 2 で 5%以上の被験者に発現した
治験薬との関連性ありと判断された TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	Amifampridine (N = 63) n (%)
Number of Subjects with Related AEs	38 (60.3%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	
Paraesthesia oral（口の錯感覚）	22 (34.9%)
Nausea（悪心）	5 (7.9%)
Nervous system disorders（神経系障害）	
Paraesthesia（錯感覚）	16 (25.4%)
Dizziness（浮動性めまい）	5 (7.9%)

Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 11.2 より抜粋

Tier 2 では重症度が重度の TEAE が 8 名（12.7%）に 13 件発現した［ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 12.2］。複数の被験者に発現した事象として、下痢及び無力症が各 2 名（3.2%）に発現した。その他、うっ血性心不全、黄斑変性、腹痛、嘔吐、転倒、肺の悪性新生物、小細胞肺癌、骨粗鬆症及び呼吸不全が各 1 名（1.6%）に発現した。

2.7.4.2.1.1.5　Tier 3

Tier 3 で 5%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.4.2-10 に示した。Tier 3 では健康被験者を対象とした臨床薬理試験を対象としており、アミファンプリジンリン酸塩の投与期間は 8 日間未満であった。なお、Tier 3 で発現割合 5%未満で少なくとも 2 名の被験者に発現した TEAE を表 2.7.4.2-37 に示した。

事象別（10%以上の被験者に発現）では、口の錯感覚が最も多く、併合で 91 名（57.6%）に発現し、次いで、錯感覚が 81 名（51.3%）、浮動性めまいが 37 名（23.4%）、頭痛が 24 名（15.2%）、感覚鈍麻が 20 名（12.7%）、多汗症が 19 名（12.0%）、口の感覚鈍麻が 18 名（11.4%）及び悪心が 17 名（10.8%）に発現した。

なお、口の錯感覚が発現した場合、医師記載名によって SOC の「神経系障害」又は「胃腸障害」の PT である口の錯感覚のいずれかにコードされる。Tier 3 では SOC の「神経系障害」又は「胃腸障害」での口の錯感覚がそれぞれ発現しているためデータを確認し、両 SOC に属する口の錯感覚が重複して発現した被験者は認められなかった。このことから、本文中では両 SOC に属する口の錯感覚をひとつの PT として併合して記載した。

表 2.7.4.2-10　Tier 3 で 5%以上の被験者に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	Amifampridine (N = 158) n (%)
Number of Subjects with TEAEs	125 (79.1%)
Nervous system disorders（神経系障害）	
Paraesthesia（錯感覚）	81 (51.3%)
Dizziness（浮動性めまい）	37 (23.4%)
Paraesthesia oral（口の錯感覚）	35 (22.2%)
Headache（頭痛）	24 (15.2%)
Hypoaesthesia（感覚鈍麻）	20 (12.7%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	
Paraesthesia oral（口の錯感覚）	56 (35.4%)
Hypoaesthesia oral（口の感覚鈍麻）	18 (11.4%)
Nausea（悪心）	17 (10.8%)
Abdominal pain（腹痛）	12 (7.6%)
Abdominal pain upper（上腹部痛）	11 (7.0%)
Diarrhoea（下痢）	9 (5.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	
Hyperhidrosis（多汗症）	19 (12.0%)
Cold sweat（冷汗）	8 (5.1%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	
Feeling hot（熱感）	8 (5.1%)

Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 9.3 より抜粋

Tier 3 に含まれる FIR-001 試験では、アセチル化速度の違いが薬物動態及び TEAE 発現割合に及ぼす影響を検討した。本治験では、被験者はカフェイン代謝試験及び NAT2 genotyping により fast acetylator 又は slow acetylator に分類された。FIR-001 試験のパート 1 及び 2 におけるアセチル化速度別の錯感覚関連事象の発現状況を表 2.7.4.2-11 に示した。Slow acetylator では、fast acetylator と比較して錯感覚関連事象の発現割合は高かった。

表 2.7.4.2-11　FIR-001 試験のパート 1 及び 2 における
アセチル化速度別の錯感覚関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Fast Acetylator (N = 13) n (%)	Slow Acetylator (N = 13) n (%)
Paraesthesia oral（口の錯感覚）	2 (15.4%)	12 (92.3%)
Paraesthesia（錯感覚）	1 (7.7%)	11 (84.6%)

Source: Study FIR-001（5.3.3.1.01）, Table 14.3.1-2 より抜粋

Tier 3 で 5%以上の被験者に発現した治験薬との関連性ありと判断された TEAE を表 2.7.4.2-12 に示した。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。口の錯感覚は併合で 91 名（57.6%）に発現した。

表 2.7.4.2-12　　Tier 3 で 5%以上の被験者に発現した
治験薬との関連性ありと判断された TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	Amifampridine (N = 158) n (%)
Number of Subjects with TEAEs	116 (73.4%)
Nervous system disorders（神経系障害）	
Paraesthesia（錯感覚）	81 (51.3%)
Dizziness（浮動性めまい）	36 (22.8%)
Paraesthesia oral（口の錯感覚）	35 (22.2%)
Hypoaesthesia（感覚鈍麻）	20 (12.7%)
Headache（頭痛）	18 (11.4%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	
Paraesthesia oral（口の錯感覚）	56 (35.4%)
Hypoaesthesia oral（口の感覚鈍麻）	18 (11.4%)
Nausea（悪心）	17 (10.8%)
Abdominal pain（腹痛）	10 (6.3%)
Abdominal pain upper（上腹部痛）	9 (5.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	
Hyperhidrosis（多汗症）	19 (12.0%)
Cold sweat（冷汗）	8 (5.1%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	
Feeling hot（熱感）	8 (5.1%)

Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 11.3 より抜粋

Tier 3 では重度の TEAE として、胃腸炎が 1 名に発現した［ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 12.3］。

2.7.4.2.1.1.6　Tier 4

Tier 4 において、REN-002 試験では 3 名（9.4%）に 3 件の TEAE（耳痛、頭痛及び動悸）が発現した［ISS（5.3.5.3.02）Appendix A,Table 9.4］。

HEP-001 試験では TEAE は発現しなかった。

2.7.4.2.1.1.7　LMS-005 試験

LMS-005 試験の安全性解析対象集団における投与半年時点（中間集計時）の TEAE の SOC、PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-13 に、治験薬との関連性ありと判断された TEAE の SOC、PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-14 に示した。

安全性解析対象集団において、投与半年時点（中間集計時）で TEAE は 12/12 名（100.0%）に 61 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 TEAE 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 9/12 名（75.0%）であった［LMS-005 試験（5.3.5.2.01）表 12-2］。

TEAE は、せつ、不眠症、異常感覚、白内障及び発熱が、それぞれ 2/12 名（16.7%）に 2 件認められ、その他の事象はいずれも 1/12 名（8.3%）に認められたのみであった。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%）に認められたのみであった。

表 2.7.4.2-13　LMS-005 試験における TEAE の SOC、PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（中間集計時）

SOC	N=12	
PT	n(%)	件数
全体	12(100.0)	61
感染症および寄生虫症	4(33.3)	4
せつ	2(16.7)	2
上咽頭炎	1(8.3)	1
ＣＯＶＩＤ－１９	1(8.3)	1
免疫系障害	1(8.3)	1
季節性アレルギー	1(8.3)	1
内分泌障害	1(8.3)	1
自己免疫性甲状腺炎	1(8.3)	1
精神障害	3(25.0)	4
不眠症	2(16.7)	2
落ち着きのなさ	1(8.3)	1
睡眠障害	1(8.3)	1
神経系障害	5(41.7)	5
意識変容状態	1(8.3)	1
異常感覚	2(16.7)	2
錯感覚	1(8.3)	1
感覚障害	1(8.3)	1
眼障害	2(16.7)	4
眼の異常感	1(8.3)	1
白内障	2(16.7)	2
ドライアイ	1(8.3)	1
耳および迷路障害	1(8.3)	1
頭位性回転性めまい	1(8.3)	1

SOC	N=12	
PT	n(%)	件数
血管障害	2(16.7)	2
大動脈瘤	1(8.3)	1
低血圧	1(8.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(33.3)	7
咳嗽	1(8.3)	4
喀血	1(8.3)	1
誤嚥性肺炎	1(8.3)	1
口腔咽頭痛	1(8.3)	1
胃腸障害	5(41.7)	9
腹痛	1(8.3)	1
上腹部痛	1(8.3)	1
裂肛	1(8.3)	1
便秘	1(8.3)	1
下痢	1(8.3)	1
嚥下障害	1(8.3)	1
排便回数増加	1(8.3)	1
痔核	1(8.3)	1
歯痛	1(8.3)	1
肝胆道系障害	1(8.3)	1
肝機能異常	1(8.3)	1
皮膚および皮下組織障害	3(25.0)	3
薬疹	1(8.3)	1
多汗症	1(8.3)	1
脂漏性皮膚炎	1(8.3)	1
筋骨格系および結合組織障害	4(33.3)	5
関節痛	1(8.3)	1
筋力低下	1(8.3)	1
筋肉痛	1(8.3)	1
四肢痛	1(8.3)	1
変形性脊椎症	1(8.3)	1
腎および尿路障害	1(8.3)	1
頻尿	1(8.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3(25.0)	4
末梢性浮腫	1(8.3)	1
疼痛	1(8.3)	1

SOC	N=12	
PT	n(%)	件数
発熱	2(16.7)	2
臨床検査	3(25.0)	4
抗菌薬感受性試験耐性	1(8.3)	1
血中クレアチニン増加	1(8.3)	1
呼吸数増加	1(8.3)	1
体重増加	1(8.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	2(16.7)	4
転倒	1(8.3)	3
ワクチン接種合併症	1(8.3)	1
社会環境	1(8.3)	1
日常活動における個人の自立の喪失	1(8.3)	1

MedDRA/J Ver. 24.0
Source: LMS-005（5.3.5.2.01）、表 12-3

表 2.7.4.2-14　LMS-005 試験における治験薬との関連性ありと判断された TEAE の SOC、PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（中間集計時）

SOC	N=12	
PT	n(%)	件数
全体	5(41.7)	10
神経系障害	4(33.3)	4
異常感覚	2(16.7)	2
錯感覚	1(8.3)	1
感覚障害	1(8.3)	1
胃腸障害	3(25.0)	4
腹痛	1(8.3)	1
上腹部痛	1(8.3)	1
便秘	1(8.3)	1
排便回数増加	1(8.3)	1
皮膚および皮下組織障害	1(8.3)	1
多汗症	1(8.3)	1
腎および尿路障害	1(8.3)	1
頻尿	1(8.3)	1

MedDRA/J Ver. 24.0
Source: LMS-005（5.3.5.2.01）、表 12-4

LMS-005 試験の安全性解析対象集団における投与 1 年時点（最終解析時）の TEAE の SOC、

PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-15 に、治験薬との関連性ありと判断された TEAE の SOC、PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-16 に示した。

安全性解析対象集団において、投与 1 年時点（最終解析時）で TEAE 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 TEAE 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［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）表 12-4］。

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 TEAE 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 件新たに発現した。下痢は 2/12 名（16.7%）2 件に増加し、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）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との関連性ありと判断された TEAE はなかった。長期投与（Visit 13 まで）による TEAE の発現に特記すべき一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-15　LMS-005 試験における TEAE の SOC、PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（最終解析時）

SOC	N=12	
PT	n(%)	件数
全体	12(100.0)	69
感染症および寄生虫症	4(33.3)	6
蜂巣炎	1(8.3)	2
せつ	2(16.7)	2
上咽頭炎	1(8.3)	1
ＣＯＶＩＤ－１９	1(8.3)	1
免疫系障害	1(8.3)	1
季節性アレルギー	1(8.3)	1
内分泌障害	1(8.3)	2
甲状腺腫	1(8.3)	1
自己免疫性甲状腺炎	1(8.3)	1
精神障害	3(25.0)	4
不眠症	2(16.7)	2
落ち着きのなさ	1(8.3)	1
睡眠障害	1(8.3)	1
神経系障害	5(41.7)	5
意識変容状態	1(8.3)	1

SOC	N=12	
PT	n(%)	件数
異常感覚	2(16.7)	2
錯感覚	1(8.3)	1
感覚障害	1(8.3)	1
眼障害	2(16.7)	4
眼の異常感	1(8.3)	1
白内障	2(16.7)	2
ドライアイ	1(8.3)	1
耳および迷路障害	1(8.3)	1
頭位性回転性めまい	1(8.3)	1
血管障害	2(16.7)	2
大動脈瘤	1(8.3)	1
低血圧	1(8.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(33.3)	8
咳嗽	1(8.3)	5
喀血	1(8.3)	1
誤嚥性肺炎	1(8.3)	1
口腔咽頭痛	1(8.3)	1
胃腸障害	5(41.7)	11
腹痛	1(8.3)	1
上腹部痛	1(8.3)	1
裂肛	1(8.3)	1
便秘	1(8.3)	1
下痢	2(16.7)	2
嚥下障害	1(8.3)	1
排便回数増加	1(8.3)	1
痔核	1(8.3)	1
歯痛	1(8.3)	2
肝胆道系障害	2(16.7)	2
肝機能異常	1(8.3)	1
脂肪肝	1(8.3)	1
皮膚および皮下組織障害	3(25.0)	3
薬疹	1(8.3)	1
多汗症	1(8.3)	1
脂漏性皮膚炎	1(8.3)	1

SOC	N=12	
PT	n(%)	件数
筋骨格系および結合組織障害	4(33.3)	5
関節痛	1(8.3)	1
筋力低下	1(8.3)	1
筋肉痛	1(8.3)	1
四肢痛	1(8.3)	1
変形性脊椎症	1(8.3)	1
腎および尿路障害	1(8.3)	1
頻尿	1(8.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3(25.0)	4
末梢性浮腫	1(8.3)	1
疼痛	1(8.3)	1
発熱	2(16.7)	2
臨床検査	4(33.3)	5
抗菌薬感受性試験耐性	1(8.3)	1
血中クレアチニン増加	1(8.3)	1
血圧上昇	1(8.3)	1
呼吸数増加	1(8.3)	1
体重増加	1(8.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	2(16.7)	4
転倒	1(8.3)	3
ワクチン接種合併症	1(8.3)	1
社会環境	1(8.3)	1
日常活動における個人の自立の喪失	1(8.3)	1

MedDRA/J Ver. 24.0
Source: LMS-005（5.3.5.2.02）、表 12-7

表 2.7.4.2-16　LMS-005 試験における治験薬との関連性ありと判断された TEAE の SOC、PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（最終解析時）

SOC	N=12	
PT	n(%)	件数
全体	5(41.7)	10
神経系障害	4(33.3)	4
異常感覚	2(16.7)	2
錯感覚	1(8.3)	1
感覚障害	1(8.3)	1

SOC	N=12	
PT	n(%)	件数
胃腸障害	3(25.0)	4
腹痛	1(8.3)	1
上腹部痛	1(8.3)	1
便秘	1(8.3)	1
排便回数増加	1(8.3)	1
皮膚および皮下組織障害	1(8.3)	1
多汗症	1(8.3)	1
腎および尿路障害	1(8.3)	1
頻尿	1(8.3)	1

MedDRA/J Ver. 24.0
Source: LMS-005（5.3.5.2.02）、表 12-8

2.7.4.2.1.2　死亡

2.7.4.2.1.2.1　LMS-002 試験

LMS-002 試験のパート 4 において 1 名が小細胞肺癌により死亡した。本事象はアミファンプリジンリン酸塩との関連性なしと判断された。

死亡の一覧を表 2.7.4.2-17 に、SAE の叙述を 2.7.6.7.2.2 に示した。

2.7.4.2.1.2.2　LMS-003 試験

LMS-003 試験では死亡した被験者は認められなかった。

表 2.7.4.2-17　死亡の一覧（LMS-002 試験）

Subject ID	Treatment in Part 2 and 3	Preferred Term	Onset : Treatment Part	Onset Date (Day) Cessation Date (Day)	Duration (days)	Relationship/ Action taken	Severity Serious	Out come
[redacted]-[redacted]		Small cell lung cancer（小細胞肺癌）	4	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	67	Unrelated/ DOSE NOT CHANGED	Sever/Yes	FATAL

“Day” is relative to the first day of Double-blind treatment discontinuation (Part 2)
Source: LMS-002（5.3.5.1.01）Listing 16.2.7.1 より抜粋

2.7.4.2.1.2.3　Tier 1～4

Tier 2 において、LMS-002 試験のパート 4 で 1 名が死亡した。Tier 3（臨床薬理試験）及び Tier 4（特別な被験者を対象とした試験）では死亡した被験者は認められなかった。

2.7.4.2.1.2.4　Tier 5

Tier 5（LEMS レジストリ及び EAP-001 試験）において、アミファンプリジンが投与された患者 17 名が死亡したことが報告された。詳細を ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 4.2 に添付した。

死亡した 17 名の死因を表 2.7.4.2-18 に示した。なお、各事象に関する叙述を ISS（5.3.5.3.02）Appendix C に添付した。

死亡に至った AE 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るかもしれないと判断された。その他の事象はいずれも関連性なしと判断された。

表 2.7.4.2-18　Tier 5 における死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）

Subject Number	Preferred Term for Cause of Death
[redacted]	Respiratory failure（呼吸不全）
[redacted]	Pneumonia aspiration（誤嚥性肺炎）
[redacted]	Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）
[redacted]	Amyotrophic lateral sclerosis（筋萎縮性側索硬化症）
[redacted]	Hypercapnia（高炭酸ガス血症）
[redacted]	Small cell lung cancer stage unspecified（小細胞肺癌、病期不明）
[redacted]	Small cell lung cancer stage unspecified（小細胞肺癌、病期不明）
[redacted]	Renal failure（腎不全）
[redacted]	Cardiac arrest（心停止）
[redacted]	Cardiac arrest（心停止）
[redacted]	Small cell lung cancer stage unspecified（小細胞肺癌、病期不明）
[redacted]	Colon cancer（結腸癌）
[redacted]	Acute coronary syndrome（急性冠動脈症候群）
[redacted]	Pseudomonas infection（シュードモナス感染）
[redacted]	Aspiration bronchial（気管支吸引）
[redacted]	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）
[redacted]	Respiratory arrest（呼吸停止）

Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 4.2 より抜粋

2.7.4.2.1.2.5　LMS-005 試験

LMS-005 試験では、死亡した被験者は認められなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1　LMS-002 試験

LMS-002 試験のパート 1（非盲検導入期）では、SAE が 3 名に 3 件発現した。SAE の概略を以下に、叙述を 2.7.6.7.2.2 に示した。また、LMS-002 試験で発現した SAE の一覧を表 2.7.4.2-20 に示した。

- 呼吸不全：被験者 [redacted] に発現。治験責任医師が重篤と判断した。治験薬投与は中止、転帰は回復／消失、治験薬との関連性なしと判断された。
- 肺塞栓症：被験者 [redacted] に発現。治験薬投与は中断、転帰は回復／消失、治験薬との関連性なしと判断された。
- 尿路結石（腎仙痛）の悪化：被験者 [redacted] に発現。治験薬投与は変更なし、転帰は回復／消失、治験薬との関連性なしと判断された。

LMS-002 試験のパート 2 及び 3 では、SAE 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）に発現した SAE の要約を表 2.7.4.2-19 に示した。

LMS-002 試験の長期投与期では、10 名（25.0%）の被験者に 23 件の SAE が発現した（2 名に各 5 件発現、1 名に 4 件発現、2 名に各 2 件発現、5 名に各 1 件発現）。これらの被験者における治験薬曝露期間の中央値は 2 年であった。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 1 件は、治験責任医師により治験薬との関連性ありと判断された。その他の SAE はいずれも治験薬との関連性なしと判断された。また、黄斑変性及び肺の悪性新生物は、本治験の最終解析時に未回復であった。

アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が発現した 1 名では、アミファンプリジンリン酸塩の投与が中止された。

LMS-002 試験の長期投与期に発現した SAE の叙述を 2.7.6.7.2.2 に示した。

表 2.7.4.2-19　LMS-002 試験の非盲検長期投与期（パート 4）及び LMS-002EXT 試験で発現した重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Subject Number	MedDRA Preferred Term for Event	Relationship	Outcome	Dose Modification
[redacted]	Macular degeneration（黄斑変性）	Unrelated	Ongoing[a]	Reduced
	Sick sinus syndrome（洞不全症候群）	Unrelated	Resolved	Interrupted
	Urinary tract infection（尿路感染）	Unrelated	Resolved	Not changed
	Urinary tract infection（尿路感染）	Unrelated	Resolved	Not changed
	Mental status changes（精神状態変化）	Unrelated	Resolved	Not changed
[redacted]	Cardiac failure congestive（うっ血性心不全）	Unrelated	Resolved	Not changed
	Fall（転倒）	Unrelated	Resolved	Not changed
	Asthenia（無力症）	Unrelated	Resolved	Not changed
	Diarrhoea（下痢）	Unrelated	Resolved	Not changed
[redacted]	Alanine aminotransferase increased（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	Unrelated	Resolved	Drug withdrawn
[redacted]	Gastroenteritis（胃腸炎）	Unrelated	Resolved	Not changed
	Sinus bradycardia（洞性徐脈）	Unrelated	Resolved	Not changed

Subject Number	MedDRA Preferred Term for Event	Relationship	Outcome	Dose Modification
	Glaucoma（緑内障）	Unrelated	Resolved	Not changed
	Hepatic enzymes increased（肝酵素上昇）	Probable	Resolved	Reduced
	Hepatic enzymes increased（肝酵素上昇）	Possible	Resolved	Reduced
[redacted]	Alanine aminotransferase increased（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	Probable	Resolved	Reduced
[redacted]	Cataract（白内障）	Unrelated	Resolved	Not changed
[redacted]	Cataract（白内障）	Unrelated	Resolved	Not changed
	Cataract（白内障）	Unrelated	Resolved	Not changed
[redacted]	Viral infection（ウイルス感染）	Unrelated	Resolved	Not changed
[redacted]	Myasthenic syndrome（筋無力症候群）	Unrelated	Resolved	Not changed
	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	Unrelated	Ongoing[a]	Not changed
[redacted]	Small cell lung cancer（小細胞肺癌）	Unrelated	Fatal	Not changed

a: Ongoing at time of final study analysis.
Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）16-9 part 4 addendum report, Table 4.6 and Listing 16.2.7.1.

表 2.7.4.2-20　　重篤な有害事象の一覧（LMS-002 試験）

Subject ID	Treatment in Part 2 and 3	Preferred Term	Onset : Treatment Part	Onset Date (Day) Cessation Date (Day)	Duration (days)	Relationship/ Action taken	Severity Serious	Out come
[redacted]-		Respiratory failure（呼吸不全）	1	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	3	Unrelated/ DRUG WITHDRAWN	Life threatening or disabling/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]-		Pulmonary embolism（肺塞栓症）	1	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	4	Unrelated/ DRUG INTERRUPTED	Moderate/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]-		Small cell lung cancer（小細胞肺癌）	4	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	67	Unrelated/ DOSE NOT CHANGED	Sever/Yes	FATAL
[redacted]-	Amifampridine Phosphate	Gastroenteritis（胃腸炎）	4	[redacted]20[redacted] (587) [redacted]20[redacted] (590)	4	Unrelated/ DOSE NOT CHANGED	Moderate/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
		Sinus bradycardia（洞性徐脈）	4	[redacted]20[redacted] (599) [redacted]20[redacted] (604)	6	Unrelated/ DOSE NOT CHANGED	Moderate/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
		Glaucoma（緑内障）	4	[redacted]20[redacted] (834) [redacted]20[redacted] (1252)	419	Unrelated/ DOSE NOT CHANGED	Mild/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
		Hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）	4	[redacted]20[redacted] (1171) [redacted]20[redacted] (1210)	40	Probable/ DOSE REDUCED	Mild/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
		Hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）	4	[redacted]20[redacted] (1262) [redacted]20[redacted] (1310)	49	Possible/ DOSE REDUCED	Mild/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]-	Amifampridine Phosphate	Calculus urinary（尿路結石）	1	[redacted]20[redacted] (-19) [redacted]20[redacted] (-4)	16	Unrelated/ DOSE NOT CHANGED	Moderate/Yes	RECOVERED/ RESOLVED

Subject ID	Treatment in Part 2 and 3	Preferred Term	Onset : Treatment Part	Onset Date (Day) Cessation Date (Day)	Duration (days)	Relationship/ Action taken	Severity Serious	Out come
[redacted]-	Amifampridine Phosphate	Cataract（白内障）	4	[redacted]20[redacted] (177) [redacted]20[redacted] (180)	4	Unrelated/ DOSE NOT CHANGED	Moderate/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
		Cataract（白内障）	4	[redacted]20[redacted] (261) [redacted]20[redacted] (264)	4	Unrelated/ DOSE NOT CHANGED	Moderate/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]-	Placebo	Macular degeneration（黄斑変性）	4	[redacted]20[redacted] (43)		Unrelated/ DOSE NOT CHANGED	Severe/Yes	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
		Sick sinus syndrome（洞不全症候群）	4	[redacted]20[redacted] (177) [redacted]20[redacted] (179)	3	Unrelated/ DRUG INTERRUPTED	Moderate/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
		Urinary tract infection（尿路感染）	4	[redacted]20[redacted] (730) [redacted]20[redacted] (766)	37	Unrelated/ DOSE NOT CHANGED	Moderate/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
		Urinary tract infection（尿路感染）	4	[redacted]20[redacted] (966) [redacted]20[redacted] (969)	4	Unrelated/ DOSE NOT CHANGED	Moderate/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
		Mental status changes（精神状態変化）	4	[redacted]20[redacted] (977) [redacted]20[redacted] (981)	5	Unrelated/ DOSE NOT CHANGED	Moderate/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]-	Placebo	Cardiac failure congestive（うっ血性心不全）	4	[redacted]20[redacted] (875) [redacted]20[redacted] (878)	4	Unrelated/ DOSE NOT CHANGED	Life threatening or disabling/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
		Fall（転倒）	4	[redacted]20[redacted] (931) [redacted]20[redacted] (948)	18	Unrelated/ DOSE NOT CHANGED	Severe/Yes	RECOVERED/ RESOLVED

Subject ID	Treatment in Part 2 and 3	Preferred Term	Onset : Treatment Part	Onset Date (Day) Cessation Date (Day)	Duration (days)	Relationship/ Action taken	Severity Serious	Out come
[redacted]-	Placebo	Asthenia（無力症）	4	[redacted]20[redacted] (1212) [redacted]20[redacted] (1216)	5	Unrelated/ DOSE NOT CHANGED	Severe/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
		Diarrhoea（下痢）	4	[redacted]20[redacted] (1212) [redacted]20[redacted] (1216)	5	Unrelated/ DOSE NOT CHANGED	Severe/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]-	Placebo	Alanine aminotransferase increased（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	4	[redacted]20[redacted] (1430) [redacted]20[redacted] (1445)	16	Unrelated/ DRUG WITHDRAWN	Mild/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]-	Placebo	Alanine aminotransferase increased（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	4	[redacted]20[redacted] (635) [redacted]20[redacted] (676)	42	Probable/ DOSE REDUCED	Mild/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]-	Placebo	Cataract（白内障）	4	[redacted]20[redacted] (521) [redacted]20[redacted] (522)	2	Unrelated/ DOSE NOT CHANGED	Moderate/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]-	Placebo	Viral infection（ウイルス感染）	4	[redacted]20[redacted] (253) [redacted]20[redacted] (264)	12	Unrelated/ DOSE NOT CHANGED	Moderate/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]-	Placebo	Myasthenic syndrome（筋無力症候群）	4	[redacted]20[redacted] (89) [redacted]20[redacted] (99)	11	Unrelated/ DOSE NOT CHANGED	Mild/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
		Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	4	[redacted]20[redacted] (539)		Unrelated/ DOSE NOT CHANGED	Severe/Yes	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

“Day” is relative to the first day of Double-blind treatment discontinuation (Part 2)
Source: LMS-002（5.3.5.1.01）Listing 16.2.7.1 より抜粋

2.7.4.2.1.3.2　LMS-003 試験

LMS-003 試験では、SAE は発現しなかった。

2.7.4.2.1.3.3　Tier 1

Tier 1 では、SAE は発現しなかった。

2.7.4.2.1.3.4　Tier 2

Tier 2 で発現した SAE の発現状況を表 2.7.4.2-21 に示した。

Tier 2 では、LMS-002 試験及び LMS-003 試験でアミファンプリジンリン酸塩が投与された 63 名中 13 名（20.6%）で SAE が発現した。事象別では、白内障及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各 2 名（3.2%）に発現した。その他、複数の被験者に発現した SAE は認められなかった。

治験責任医師により治験薬との関連性ありと判断された SAE が 3 件発現した。内訳は、被験者 LMS-002-[redacted]-[redacted] に異なる時期に発現した肝酵素上昇が 2 件、その他の被験者に発現したアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 1 件であった。

表 2.7.4.2-21　Tier 2 における重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Amifampridine (N=63) [n(%)]
SAE 発現被験者数	13 (20.6%)
Eye disorders（眼障害）	4 (6.3%)
Cataract（白内障）	2 (3.2%)
Glaucoma（緑内障）	1 (1.6%)
Macular Degeneration（黄斑変性）	1 (1.6%)
Cardiac disorders（心臓障害）	3 (4.8%)
Cardiac Failure Congestive（うっ血性心不全）	1 (1.6%)
Sick Sinus Syndrome（洞不全症候群）	1 (1.6%)
Sinus Bradycardia（洞性徐脈）	1 (1.6%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	3 (4.8%)
Gastroenteritis（胃腸炎）	1 (1.6%)
Urinary Tract Infection（尿路感染）	1 (1.6%)
Viral Infection（ウイルス感染）	1 (1.6%)
Investigations（臨床検査）	3 (4.8%)
Alanine aminotransferase increased（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	2 (3.2%)
Hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）	1 (1.6%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（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)）	2 (3.2%)
Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	1 (1.6%)
Small cell lung cancer（小細胞肺癌）	1 (1.6%)

System Organ Class Preferred Term	Amifampridine (N=63) [n(%)]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	2 (3.2%)
Pulmonary Embolism（肺塞栓症）	1 (1.6%)
Respiratory Failure（呼吸不全）	1 (1.6%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	1 (1.6%)
Diarrhoea（下痢）	1 (1.6%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	1 (1.6%)
Asthenia（無力症）	1 (1.6%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	1 (1.6%)
Fall（転倒）	1 (1.6%)
Nervous system disorders（神経系障害）	1 (1.6%)
Myasthenic Syndrome（筋無力症候群）	1 (1.6%)
Psychiatric disorders（精神障害）	1 (1.6%)
Mental Status Changes（精神状態変化）	1 (1.6%)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	1 (1.6%)
Calculus Urinary（尿路結石）	1 (1.6%)

Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 7.2.

2.7.4.2.1.3.5　Tier 3

Tier 3 では、SAE は発現しなかった。

2.7.4.2.1.3.6　Tier 4

Tier 4 において、REN-002 試験及び HEP-001 試験で SAE は発現しなかった。

2.7.4.2.1.3.7　Tier 5

Tier 5（EU LEMS レジストリ及び EAP-001 試験）では、250 名中 56 名に SAE が発現した。Tier 5 において 2 名以上の被験者に発現した SAE を表 2.7.4.2-22 に示した。SAE の要約を ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 7.5 に、SAE の一覧を ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 5.4 に示した。

SOC 別では、10 名以上の被験者に発現した SAE が含まれる SOC は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が 13 名（5.2%）、「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。SAE の叙述を ISS（5.3.5.3.02）Appendix C に添付した。

PT 別では、無力症が最も多く 5 名（2.0%）に発現した、次いで、小細胞肺癌、病期不明が 4 名（1.6%）に発現した。無力症は LEMS の症状に関連する事象であり、小細胞肺癌は LEMS 患者の合併症として知られている。

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 SAE が 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。

表 2.7.4.2-22　Tier 5 において 2 名以上の被験者に発現した重篤な有害事象
（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	# of AEs N = 250 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	13 (5.2%)
Acute respiratory failure（急性呼吸不全）	2 (0.8%)
Pneumonia aspiration（誤嚥性肺炎）	3 (1.2%)
Pulmonary mass（肺腫瘤）	2 (0.8%)
Respiratory failure（呼吸不全）	3 (1.2%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（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））	12 (4.8%)
Colon cancer（結腸癌）	2 (0.8%)
Metastases to central nervous system（中枢神経系転移）	2 (0.8%)
Small cell lung cancer stage unspecified（小細胞肺癌、病期不明）	4 (1.6%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	11 (4.4%)
Asthenia（無力症）	5 (2.0%)
Condition aggravated（状態悪化）	2 (0.8%)
Drug ineffective（薬効欠如）	2 (0.8%)
Nervous system disorders（神経系障害）	11 (4.4%)
Myasthenic syndrome（筋無力症候群）	2 (0.8%)
Seizure（発作）	2 (0.8%)
Cardiac disorders（心臓障害）	8 (3.2%)
Cardiac arrest（心停止）	2 (0.8%)
Cardiac failure（心不全）	2 (0.8%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	8 (3.2%)
Pneumonia（肺炎）	2 (0.8%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	7 (2.8%)
Fall（転倒）	2 (0.8%)
Humerus fracture（上腕骨骨折）	2 (0.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	6 (2.4%)
Muscular weakness（筋力低下）	2 (0.8%)

Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 7.5 より抜粋

2.7.4.2.1.3.8　Tier 6

Tier 6 では公表文献から SAE を収集した。当該データベースでは、LEMS 174 名、CMS 140 名、多発性硬化症（MS）133 名を含む神経疾患患者 573 名を対象とした。その他、日本で実施された臨床薬理試験における健康被験者 5 名も含まれている。

Tier 6 では、573 名中 25 名（4.4%）に SAE が発現した（表 2.7.4.2-23）。

LEMS 患者（174 名）では、PT 別で、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。

CMS 患者（140 名）では、PT 別で、死亡が 2 名、肺炎及び複雑部分発作が各 1 名に発現した。

MS 患者（133 名）及び他の神経疾患患者では、PT 別で、全身性強直性間代性発作、誤嚥性肺炎、尿路性敗血症、及び心筋梗塞が各 1 名に発現した。

これらの SAE の叙述は ISS（5.3.5.3.02）Appendix C に添付した。

表 2.7.4.2-23　　Tier 6 における重篤な有害事象の発現状況（公表文献情報）

System Organ Class Preferred Term	Indication					Overall (N=573)
	LEMS (N=174)	CMS (N=140)	MS (N=133)	Other (N=121)	Healthy (N=5)	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（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））	8 (4.6%)	0	0	0	0	8 (1.4%)
Malignant neoplasm progression（悪性新生物進行）	2 (1.1%)	0	0	0	0	2 (0.3%)
Neoplasm malignant（悪性新生物）	6 (3.4%)	0	0	0	0	6 (1.0%)
Nervous system disorders（神経系障害）	5 (2.9%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0	8 (1.4%)
Complex partial seizures（複雑部分発作）	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Generalised tonic-clonic seizure（全身性強直性間代性発作）	0	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.2%)
Seizure（発作）	5 (2.9%)	0	0	0	0	6 (1.0%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	2 (1.1%)	2 (1.4%)	0	0	0	4 (0.7%)
Death（死亡）	2 (1.1%)	2 (1.4%)	0	0	0	4 (0.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	3 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	0	4 (0.7%)
Bronchitis chronic（慢性気管支炎）	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Pneumonia aspiration（誤嚥性肺炎）	0	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.2%)
Pulmonary embolism（肺塞栓症）	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Respiratory failure（呼吸不全）	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Cardiac disorders（心臓障害）	2 (1.1%)	0	0	1 (0.8%)	0	3 (0.5%)
Cardiac arrest（心停止）	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Myocardial infarction（心筋梗塞）	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0	2 (0.3%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0	2 (0.3%)
Pneumonia（肺炎）	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Urosepsis（尿路性敗血症）	0	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.2%)

Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 7.6.

2.7.4.2.1.3.9　LMS-005 試験

LMS-005 試験の安全性解析対象集団における投与半年時点（中間集計時）の SAE の SOC、PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-24 に示した。

安全性解析対象集団において、投与半年時点（中間集計時）で SAE は 2/12 名（16.7%）

に 2 件認められ、ＣＯＶＩＤ－１９及び意識変容状態がそれぞれ 1/12 名（8.3%）に 1 件であった。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」であった［LMS-005 試験（5.3.5.2.01）Listing 16.2.7-3］。SAE の叙述を 2.7.6.9.2.2 に示した。

表 2.7.4.2-24　LMS-005 試験における重篤な有害事象の SOC、PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（中間集計時）

SOC	N=12	
PT	n(%)	件数
全体	2(16.7)	2
感染症および寄生虫症	1(8.3)	1
ＣＯＶＩＤ－１９	1(8.3)	1
神経系障害	1(8.3)	1
意識変容状態	1(8.3)	1

MedDRA/J Ver. 24.0
Source: LMS-005（5.3.5.2.01）、表 12-5

LMS-005 試験の安全性解析対象集団における投与 1 年時点（最終解析時）の SAE の SOC、PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-25 に示した。

安全性解析対象集団において、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 SAE はなかった。

表 2.7.4.2-25　LMS-005 試験における重篤な有害事象の SOC、PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（最終解析時）

SOC	N=12	
PT	n(%)	件数
全体	2(16.7)	2
感染症および寄生虫症	1(8.3)	1
ＣＯＶＩＤ－１９	1(8.3)	1
神経系障害	1(8.3)	1
意識変容状態	1(8.3)	1

MedDRA/J Ver. 24.0
Source: LMS-005（5.3.5.2.02）、表 12-11

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

すべての中止に至った AE 及びその他の重要な AE を要約した。治験を中止した被験者、治験薬投与中止に至った AE、又はその他の重要な AE について、個々の治験総括報告書（CSR）、年次報告書、治験薬安全性報告書からの情報をもとに一覧表及び叙述を作成した。

データ収集及び CSR 作成の観点から、本項では Tier 1 から Tier 4 の試験を対象とした。

2.7.4.2.1.4.1　LMS-002 試験

LMS-002 試験のパート 1（非盲検導入期）では、4 名に治験薬投与又は治験中止に至った TEAE が発現した。中止に至った AE の一覧を表 2.7.4.2-26 に示した。

- 被験者 [redacted] に呼吸不全が発現し、治験責任医師により重篤、治験薬との関連性なしと判断された。
- 被験者 [redacted] に腹痛、嘔吐及び下痢が発現し、治験責任医師により治験薬とおそらく関連性ありと判断され、眼痛及び眼瞼下垂が発現し、治験責任医師により治験薬との関連性があるかもしれないと判断された。
- 被験者 [redacted] に疲労、怠惰、不随意性筋収縮及び四肢痛が 2 件、錯感覚、口の錯感覚及び末梢冷感が発現し、治験責任医師により治験薬とおそらく関連性ありと判断された。
- 被験者 [redacted] に上腹部痛が発現し、治験責任医師により治験薬とおそらく関連性ありと判断された。

その他、被験者 [redacted] で、パート 1 において治験中止に至った TEAE が発現した。CRF には、治験中止に至った TEAE は記載されておらず、治験薬投与後に副作用が発現し、治験薬の効果が認められなかったため、以前の治療法に戻ることを希望したと記載されていた［LMS-002 試験（5.3.5.1.01）Listing 16.2.1.1］。ISS において、Tier のデータベースを構築した際に、当該被験者に発現した副鼻腔炎を中止に至った AE として扱った。

LMS-002 試験の長期投与期では、2 名の被験者に中止に至った TEAE が発現した。

- 被験者 [redacted] にアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が発現し、治験責任医師により治験薬との関連性なしと判断された。
- 被験者 [redacted] に小細胞肺癌が発現した。本事象は死亡に至った AE であり、治験責任医師により治験薬との関連性なしと判断された。

表 2.7.4.2-26　　中止の一覧（LMS-002 試験）

Subject ID	Treatment in Part 2 and 3	Preferred Term	Onset : Treatment Part	Onset Date (Day) Cessation Date (Day)	Duration (days)	Relationship/ Action taken	Severity Serious	Out come
[redacted]		Respiratory failure（呼吸不全）	1	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	3	Unrelated/ DRUG WITHDRAWN	Life threatening or disabling/Yes	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]		Abdominal pain（腹痛）	1	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	18	Probable/ DRUG WITHDRAWN	Severe/No	RECOVERED/ RESOLVED
		Diarrhoea（下痢）	1	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	18	Probable/ DRUG WITHDRAWN	Severe/No	RECOVERED/ RESOLVED
		Vomiting（嘔吐）	1	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	18	Probable/ DRUG WITHDRAWN	Severe/No	RECOVERED/ RESOLVED
		Eye pain（眼痛）	1	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	1	Possible/ DRUG WITHDRAWN	Moderate/No	RECOVERED/ RESOLVED
		Eyelid ptosis（眼瞼下垂）	1	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	1	Possible/ DRUG WITHDRAWN	Mild/No	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]		Fatigue（疲労）	1	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	21	Probable/ DRUG WITHDRAWN	Moderate/No	RECOVERED/ RESOLVED
		Laziness（怠惰）	1	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	21	Probable/ DRUG WITHDRAWN	Moderate/No	RECOVERED/ RESOLVED
		Muscle contractions involuntary（不随意性筋収縮）	1	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	21	Probable/ DRUG WITHDRAWN	Mild/No	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]		Pain in extremity（四肢痛）	1	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	21	Probable/ DRUG WITHDRAWN	Moderate/No	RECOVERED/ RESOLVED
		Pain in extremity（四肢痛）	1	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	21	Probable/ DRUG WITHDRAWN	Moderate/No	RECOVERED/ RESOLVED

Subject ID	Treatment in Part 2 and 3	Preferred Term	Onset : Treatment Part	Onset Date (Day) Cessation Date (Day)	Duration (days)	Relationship/ Action taken	Severity Serious	Out come
		Paraesthesia（錯感覚）	1	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	21	Probable/ DRUG WITHDRAWN	Moderate/No	RECOVERED/ RESOLVED
		Paraesthesia oral（口の錯感覚）	1	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	21	Probable/ DRUG WITHDRAWN	Mild/No	RECOVERED/ RESOLVED
		Peripheral coldness（末梢冷感）	1	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	21	Probable/ DRUG WITHDRAWN	Moderate/No	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]-[redacted]		Abdominal pain upper（上腹部痛）	1	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	9	Probable/ DRUG WITHDRAWN	Mild/No	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]-[redacted]	Placebo	Alanine aminotransferase increased（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	4	[redacted]20[redacted] (1430) [redacted]20[redacted] (1445)	16	Unrelated/ DRUG WITHDRAWN	Mild/Yes	RECOVERED/ RESOLVED

“Day” is relative to the first day of Double-blind treatment discontinuation (Part 2)
Source: LMS-002（5.3.5.1.01）Listing 16.2.7.1 より抜粋

2.7.4.2.1.4.2　LMS-003 試験

LMS-003 試験では、中止に至った TEAE は発現しなかった。

2.7.4.2.1.4.3　Tier 1

Tier 1 では、中止に至った TEAE は発現しなかった。

2.7.4.2.1.4.4　Tier 2

Tier 2 では、アミファンプリジンリン酸塩の投与中止に至った TEAE が 7 名（11.1%）に発現した。これらの TEAE を ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 8.2 に示した。なお、表 2.7.4.2-26 で示した 5 名に加え、Tier 併合解析のデータベースには、CRF では TEAE による中止と記載されているが、治験中止に至った AE としては記載されていなかった 1 名（被験者 LMS-002-[redacted]）と、パート 4 で小細胞肺癌にて死亡した 1 名を死亡による中止として加えている。また、2.7.4.2.1.4.1 に記載したように、Tier 併合解析のデータベースでは被験者 LMS-002-[redacted] に発現した副鼻腔炎を中止に至った AE として扱った。

2.7.4.2.1.4.5　Tier 3

Tier 3 では、アミファンプリジンリン酸塩の投与中止に至った TEAE が 2 名（1.3%）に発現した。PT 別では、胃腸炎（被験者 LMS-001[redacted]）及び肝酵素上昇（DAPSEL 試験被験者[redacted]）が各 1 名に発現した。これらの AE を ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 8.3 に示し、叙述を LMS-001 試験（5.3.1.1.02）14.3.3.1 項及び DAPSEL 試験（5.3.1.1.01）11.3 項に記載した。

2.7.4.2.1.4.6　Tier 4

Tier 4 において、REN-002 試験及び HEP-001 試験で中止に至った TEAE は発現しなかった。

2.7.4.2.1.4.7　LMS-005 試験

LMS-005 試験の安全性解析対象集団における投与半年時点（中間集計時）の治験薬の投与中止に至った TEAE の SOC、PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-27 に示した。

安全性解析対象集団において、投与半年時点（中間集計時）で治験薬の投与中止に至った TEAE は 1/12 名（8.3%）に 1 件嚥下障害が認められ、治験薬との因果関係は「関連なし」であった［LMS-005 試験（5.3.5.2.01）Listing 16.2.7-4］。本事象は、SAE（意識変容状態）を発現した被験者で報告され、治験薬の服用が困難になったため投与中止となった（2.7.6.9.2.2）。

表 2.7.4.2-27　　LMS-005 試験における
投与中止に至った有害事象の SOC、PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（中間集計時）

SOC	N=12	
PT	n(%)	件数
全体	1(8.3)	1
胃腸障害	1(8.3)	1
嚥下障害	1(8.3)	1

MedDRA/J Ver. 24.0
Source: LMS-005（5.3.5.2.01）、表 12-7

LMS-005 試験の安全性解析対象集団における投与 1 年時点（最終解析時）の治験薬の投与中止に至った TEAE の SOC、PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-28 に示した。

安全性解析対象集団において、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 TEAE はなかった。

表 2.7.4.2-28　　LMS-005 試験における
投与中止に至った有害事象の SOC、PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（最終解析時）

SOC	N=12	
PT	n(%)	件数
全体	1(8.3)	1
胃腸障害	1(8.3)	1
嚥下障害	1(8.3)	1

MedDRA/J Ver. 24.0
Source: LMS-005（5.3.5.2.02）、表 12-14

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1　器官別大分類別有害事象発現状況

本項では、TEAE の SOC 別の発現状況を評価した。

2.7.4.2.1.5.1.1　LMS-002 試験

LMS-002 試験のパート 1 で発現した TEAE を SOC 別に表 2.7.4.2-29 に示した。

SOC 別（20%超に発現）では、「胃腸障害」に属する事象が最も多く 30 名（56.6%）に発現し、次いで「神経系障害」に属する事象が 23 名（43.4%）、「感染症および寄生虫症」に属する事象が 11 名（20.8%）に発現した。

表 2.7.4.2-29　　LMS-002 試験のパート 1 における TEAE の SOC 別発現状況
（安全性解析対象集団）

MedDRA Primary System Organ Class	Overall (N=53) n (%)
Number of Subjects with TEAEs	38 (71.7%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	30 (56.6%)
Nervous system disorders（神経系障害）	23 (43.4%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	11 (20.8%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	10 (18.9%)
Eye disorders（眼障害）	9 (17.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	8 (15.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	8 (15.1%)
Psychiatric disorders（精神障害）	6 (11.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	5 (9.4%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	5 (9.4%)
Vascular disorders（血管障害）	4 (7.5%)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	2 (3.8%)
Cardiac disorders（心臓障害）	2 (3.8%)
Investigations（臨床検査）	2 (3.8%)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	2 (3.8%)
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	1 (1.9%)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	1 (1.9%)
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	1 (1.9%)

Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）, Table 14.3.3 より抜粋

LMS-002 試験のパート 1 でアミファンプリジンリン酸塩が投与された被験者のうち発現割合が 5%未満で少なくとも 2 名に発現した TEAE を表 2.7.4.2-30 に示した。

表 2.7.4.2-30　　LMS-002 試験のパート 1 で
5%未満で少なくとも 2 名の被験者に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Overall (N=53) n (%)
Number of Subjects with TEAEs	38 (71.7%)
Abdominal pain（腹痛）	2 (3.8%)
Abdominal pain upper（上腹部痛）	2 (3.8%)
Asthenia（無力症）	2 (3.8%)
Conjunctivitis（結膜炎）	2 (3.8%)
Disturbance in attention（注意力障害）	2 (3.8%)
Dry mouth（口内乾燥）	2 (3.8%)
Eye pain（眼痛）	2 (3.8%)

MedDRA Preferred Term	Overall (N=53) n (%)
Eyelid ptosis（眼瞼下垂）	2 (3.8%)
Fatigue（疲労）	2 (3.8%)
Hypertension（高血圧）	2 (3.8%)
Influenza like illness（インフルエンザ様疾患）	2 (3.8%)
Insomnia（不眠症）	2 (3.8%)
Muscle spasms（筋痙縮）	2 (3.8%)
Muscular weakness（筋力低下）	2 (3.8%)
Myalgia（筋肉痛）	2 (3.8%)
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	2 (3.8%)
Peripheral coldness（末梢冷感）	2 (3.8%)
Pyrexia（発熱）	2 (3.8%)
Rhinorrhoea（鼻漏）	2 (3.8%)
Tremor（振戦）	2 (3.8%)
Vomiting（嘔吐）	2 (3.8%)

Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）, Table 14.3.3 より抜粋

LMS-002 試験の長期投与期（パート 4＋LMS-002EXT 試験）で発現した TEAE を SOC 別に表 2.7.4.2-31 に示した。

SOC 別（20%超に発現）では、「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 21 名（52.5%）に発現し、次いで、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 17 名（42.5%）、「胃腸障害」に属する事象が 11 名（27.5%）、「眼障害」に属する事象が 9 名（22.5%）に発現した。

LMS-002 試験の長期投与期では被験者数が少なかったため、5%未満の被験者に発現した TEAE はいずれも 1 名に発現した事象であった。

表 2.7.4.2-31　LMS-002 試験の長期投与期における TEAE の SOC 別発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA Primary System Organ Class	Overall (N=40) n (%)
Number of Subjects with TEAEs	35 (87.5%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	21 (52.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	17 (42.5%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	11 (27.5%)
Eye disorders（眼障害）	9 (22.5%)
Investigations（臨床検査）	8 (20.0%)
Nervous system disorders（神経系障害）	8 (20.0%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	6 (15.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	6 (15.0%)

MedDRA Primary System Organ Class	Overall (N=40) n (%)
Vascular disorders（血管障害）	6 (15.0%)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	5 (12.5%)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	5 (12.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	5 (12.5%)
Cardiac disorders（心臓障害）	4 (10.0%)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	4 (10.0%)
Endocrine disorders（内分泌障害）	3 (7.5%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	3 (7.5%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（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））	3 (7.5%)
Psychiatric disorders（精神障害）	3 (7.5%)
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	2 (5.0%)
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	1 (2.5%)
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	1 (2.5%)
Social circumstances（社会環境）	1 (2.5%)

Source: Study LMS-002（5.3.5.1.01）16-9-2 part 4 addendum, Table 14.3.15 より抜粋

2.7.4.2.1.5.1.2　LMS-003 試験

LMS-003 試験で発現した TEAE を SOC 別に表 2.7.4.2-32 に示した。

表 2.7.4.2-32　LMS-003 試験における TEAE の SOC 別発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA Primary System Organ Class	Amifampridine (N = 13) n (%)	Placebo (N = 13) n (%)
Number of Subjects with TEAEs	3 (23.1%)	10 (76.9%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	0	8 (61.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	2 (15.4%)	7 (53.9%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0	5 (38.5%)
Nervous system disorders（神経系障害）	1 (7.7%)	3 (23.1%)
Cardiac disorders（心臓障害）	0	2 (15.4%)
Eye disorders（眼障害）	0	2 (15.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	0	2 (15.4%)
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	0	1 (7.7%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	0	1 (7.7%)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	0	1 (7.7%)

MedDRA Primary System Organ Class	Amifampridine (N = 13) n (%)	Placebo (N = 13) n (%)
Psychiatric disorders（精神障害）	0	1 (7.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	0	1 (7.7%)

Source: Study LMS-003（5.3.5.1.02）, Table 41b より抜粋

アミファンプリジンリン酸塩群では、SOC 別に「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 2 名（15.4%）及び「神経系障害」に属する事象が 1 名（7.7%）に発現した。プラセボ群では、SOC 別（3 名以上に発現）に、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 8 名（61.5%）、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 7 名（53.9%）、「胃腸障害」に属する事象が 5 名（38.5%）、「神経系障害」に属する事象が 3 名（23.1%）に発現した。

対象被験者数が少なく、1 名に発現した際の発現割合が 7.7%であったため、5%未満の被験者に発現した事象はなかった。LMS-003 試験で発現したすべての TEAE を表 2.7.6.8-1 に示した。

2.7.4.2.1.5.1.3　Tier 1

Tier 1（LMS-002 試験のパート 3 及び LMS-003 試験）で発現した TEAE を SOC 別に表 2.7.4.2-33 に示した。

表 2.7.4.2-33　　Tier 1 における TEAE の SOC 別発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA Primary System Organ Class	Amifampridine (N = 26) n (%)	Placebo (N = 28) n (%)
Number of Subjects with TEAEs	6 (23.1%)	15 (53.6%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	3 (11.5%)	2 (7.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	2 (7.7%)	8 (28.6%)
Nervous system disorders（神経系障害）	1 (3.8%)	3 (10.7%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	0	9 (32.1%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0	5 (17.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	0	3 (10.7%)
Cardiac disorders（心臓障害）	0	2 (7.1%)
Eye disorders（眼障害）	0	2 (7.1%)
Psychiatric disorders（精神障害）	0	2 (7.1%)
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	0	1 (3.6%)
Investigations（臨床検査）	0	1 (3.6%)

MedDRA Primary System Organ Class	Amifampridine (N = 26) n (%)	Placebo (N = 28) n (%)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	0	1 (3.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	0	1 (3.6%)

Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 9.1 より抜粋

アミファンプリジンリン酸塩群でプラセボ群と比較して発現被験者数が多かったのは、SOC 別に「感染症および寄生虫症」に含まれる事象のみで、それぞれ 3 名（11.5%）及び 2 名（7.1%）に発現した。その他、アミファンプリジンリン酸塩群では、SOC 別に「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 2 名（7.7%）［プラセボ群で 8 名（28.6%）］、「神経系障害」に属する事象が 1 名（3.8%）［プラセボ群で 3 名（10.7%）］に発現した。他の事象はいずれもプラセボ群で発現した。

Tier 1 では、対象被験者数が少なく、5%未満の被験者に発現した事象は 1 名に発現した事象であった。Tier 1 で発現した TEAE を ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 9.1 に示した。

2.7.4.2.1.5.1.4　Tier 2

Tier 2 で発現した TEAE を SOC 別に表 2.7.4.2-34 に示した。

表 2.7.4.2-34　　Tier 2 における TEAE の SOC 別発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA Primary System Organ Class	Amifampridine (N=63) n (%)
Number of subjects with any AE	51 (81.0%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	34 (54.0%)
Nervous system disorders（神経系障害）	30 (47.6%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	27 (42.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	26 (41.3%)
Eye disorders（眼障害）	17 (27.0%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	16 (25.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	13 (20.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	11 (17.5%)
Investigations（臨床検査）	10 (15.9%)
Psychiatric disorders（精神障害）	10 (15.9%)
Vascular disorders（血管障害）	10 (15.9%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	7 (11.1%)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	6 (9.5%)
Cardiac disorders（心臓障害）	6 (9.5%)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	6 (9.5%)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	6 (9.5%)
Endocrine disorders（内分泌障害）	3 (4.8%)

MedDRA Primary System Organ Class	Amifampridine (N=63) n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（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））	3 (4.8%)
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	3 (4.8%)
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	2 (3.2%)
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	1 (1.6%)
Immune system disorders（免疫系障害）	1 (1.6%)
Social circumstances（社会環境）	1 (1.6%)

Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 9.2 より抜粋

SOC 別（25%超に発現）では、「胃腸障害」に属する事象が最も多く 34 名（54.0%）に発現し、次いで、「神経系障害」に属する事象が 30 名（47.6%）、「感染症および寄生虫症」に属する事象が 27 名（42.9%）、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 26 名（41.3%）、「眼障害」に属する事象が 17 名（27.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 16 名（25.4%）に発現した。「眼障害」に属する事象は LMS-002EXT 試験で発現した。

Tier 2 でアミファンプリジンリン酸塩が投与された被験者の 5%未満で少なくとも 2 名に発現した TEAE を表 2.7.4.2-35 に示した。

表 2.7.4.2-35　Tier 2 で 5%未満で少なくとも 2 名の被験者に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Amifampridine (N=63) n (%)
Number of subjects with any AE	51 (81.0%)
Elevated liver enzymes（肝酵素増加）	3 (4.8%)
Fatigue（疲労）	3 (4.8%)
Hypercholesterolaemia（高コレステロール血症）	3 (4.8%)
Hypoaesthesia oral（口の感覚鈍麻）	3 (4.8%)
Influenza（インフルエンザ）	3 (4.8%)
Lymphadenopathy（リンパ節症）	3 (4.8%)
Muscular weakness（筋力低下）	3 (4.8%)
Abdominal Pain（腹痛）	2 (3.2%)
Anaemia（貧血）	2 (3.2%)
Anxiety（不安）	2 (3.2%)
Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	2 (3.2%)
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	2 (3.2%)
Breast pain（乳房痛）	2 (3.2%)
Chronic sinusitis（慢性副鼻腔炎）	2 (3.2%)
Conjunctivitis（結膜炎）	2 (3.2%)

MedDRA Preferred Term	Amifampridine (N=63) n (%)
Cough（咳嗽）	2 (3.2%)
Depression（うつ病）	2 (3.2%)
Diplopia（複視）	2 (3.2%)
Disturbance in attention（注意力障害）	2 (3.2%)
Dry mouth（口内乾燥）	2 (3.2%)
Erythema（紅斑）	2 (3.2%)
Eye pain（眼痛）	2 (3.2%)
Eyelid ptosis（眼瞼下垂）	2 (3.2%)
Gamma-glutamyltransferase increased（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）	2 (3.2%)
Gastritis（胃炎）	2 (3.2%)
Glaucoma（緑内障）	2 (3.2%)
Hot flush（ほてり）	2 (3.2%)
Hyperhidrosis（多汗症）	2 (3.2%)
Hypothyroidism（甲状腺機能低下症）	2 (3.2%)
Influenza like illness（インフルエンザ様疾患）	2 (3.2%)
Myalgia（筋肉痛）	2 (3.2%)
Ocular hyperaemia（眼充血）	2 (3.2%)
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	2 (3.2%)
Osteopenia（骨減少症）	2 (3.2%)
Osteoporosis（骨粗鬆症）	2 (3.2%)
Pain（疼痛）	2 (3.2%)
Palpitations（動悸）	2 (3.2%)
Peripheral coldness（末梢冷感）	2 (3.2%)
Pollakiuria（頻尿）	2 (3.2%)
Rash（発疹）	2 (3.2%)
Rhinorrhoea（鼻漏）	2 (3.2%)
Tremor（振戦）	2 (3.2%)
Vomiting（嘔吐）	2 (3.2%)

Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 9.2 より抜粋

2.7.4.2.1.5.1.5　Tier 3

Tier 3 で発現した TEAE を SOC 別に表 2.7.4.2-36 に示した。

表 2.7.4.2-36　　Tier 3 における TEAE の SOC 別発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA Primary System Organ Class	Amifampridine (N=158) n(%)
Number of subjects with any AE	125 (79.1%)
Nervous system disorders（神経系障害）	104 (65.8%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	80 (50.6%)

MedDRA Primary System Organ Class	Amifampridine (N=158) n(%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	33 (20.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	29 (18.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	13 (8.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	11 (7.0%)
Vascular disorders（血管障害）	11 (7.0%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	10 (6.3%)
Eye disorders（眼障害）	4 (2.5%)
Cardiac disorders（心臓障害）	3 (1.9%)
Investigations（臨床検査）	2 (1.3%)
Psychiatric disorders（精神障害）	2 (1.3%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	1 (0.6%)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	1 (0.6%)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	1 (0.6%)
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	1 (0.6%)

Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 9.3 より抜粋

Tier 3 でアミファンプリジンリン酸塩が投与された被験者の 5%未満で少なくとも 2 名に発現した TEAE を表 2.7.4.2-37 に示した。

表 2.7.4.2-37　Tier 3 で 5%未満で少なくとも 2 名の被験者に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Amifampridine (N=158) n (%)
Number of subjects with any AE	125 (79.1%)
Fatigue（疲労）	7 (4.4%)
Chills（悪寒）	6 (3.8%)
Dysgeusia（味覚異常）	6 (3.8%)
Vomiting（嘔吐）	6 (3.8%)
Catheter site related reaction（カテーテル留置部位関連反応）	5 (3.2%)
Dizziness postural（体位性めまい）	5 (3.2%)
Hypoaesthesia oral（口の感覚鈍麻）	5 (3.2%)
Influenza（インフルエンザ）	5 (3.2%)
Peripheral coldness（末梢冷感）	5 (3.2%)
Somnolence（傾眠）	5 (3.2%)
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	4 (2.5%)
Feeling cold（冷感）	3 (1.9%)
Feeling of body temperature change（体温変動感）	3 (1.9%)
Hot flush（ほてり）	3 (1.9%)
Pain in extremity（四肢痛）	3 (1.9%)

MedDRA Preferred Term	Amifampridine (N=158) n (%)
Abdominal distension（腹部膨満）	2 (1.3%)
Anxiety（不安）	2 (1.3%)
Constipation（便秘）	2 (1.3%)
Dyspnoea（呼吸困難）	2 (1.3%)
Mass（腫瘤）	2 (1.3%)
Mouth ulceration（口腔内潰瘍形成）	2 (1.3%)
Muscle spasms（筋痙縮）	2 (1.3%)
Muscle twitching（筋攣縮）	2 (1.3%)
Palpitations（動悸）	2 (1.3%)
Retching（レッチング）	2 (1.3%)
Throat tightness（咽喉絞扼感）	2 (1.3%)
Vision blurred（霧視）	2 (1.3%)

Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 9.3 より抜粋

2.7.4.2.1.5.1.6　LMS-005 試験

LMS-005 試験の安全性解析対象集団において、投与半年時点（中間集計時）で最も TEAE の発現割合が高かった SOC は、「胃腸障害」及び「神経系障害」で、それぞれ 5/12 名（41.7%）に認められた。次いで、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「感染症および寄生虫症」がそれぞれ 4/12 名（33.3%）、「精神障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「臨床検査」及び「皮膚および皮下組織障害」がそれぞれ 3/12 名（25.0%）、「眼障害」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「血管障害」がそれぞれ 2/12 名（16.7%）に認められた。その他の SOC はいずれも 1/12 名（8.3%）に認められたのみであった（表 2.7.4.2-13）。

治験薬との関連性ありと判断された TEAE で最も発現割合が高かった SOC は、「神経系障害」で、4/12 名（33.3%）に認められた。次いで、「胃腸障害」が 3/12 名（25.0%）に認められた。その他の SOC はいずれも 1/12 名（8.3%）に認められたのみであった（表 2.7.4.2-14）。

安全性解析対象集団において、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 TEAE の発現割合が増加した SOC は、「臨床検査」及び「肝胆道系障害」で、それぞれ 4/12 名（33.3%）及び 2/12 名（16.7%）に増加した（表 2.7.4.2-15）。

投与 1 年時点（最終解析時）で治験薬との関連性ありと判断された TEAE の SOC 別の発現割合は、投与半年時点（中間集計時）と同様であった（表 2.7.4.2-16）。

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「臨床検査」及び「肝胆道系障害」で発現例数がそれぞれ 1 名増え、また、いくつかの SOC で TEAE の発現件数が増えたが、特記すべき一定の傾向は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2　注目すべき有害事象

2.7.4.2.1.5.2.1　痙攣発作

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) 安全性データベースに含まれる試験

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ことから、治験においてモニタリングした。海外患者対象臨床試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）、臨床薬理試験及び国内試験（LMS-005 試験）では、痙攣発作は報告されなかった。

Tier 5 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。これらの事象の概略を以下に記載した。

- 被験者 EAP-001-[redacted]（痙攣発作）：8[redacted] 歳の白人女性被験者であり、アミファンプリジンリン酸塩 50 mg/日を 1 年以上投与後に痙攣発作が再発したため、入院した。入院中、誤嚥性肺炎に続発する敗血症が発現した。痙攣発作は敗血症によるものと考えられたが、以前に誤嚥性肺炎後に敗血症が発現したことはなかった。本事象は、治験責任医師によりアミファンプリジンリン酸塩との関連性があるかもしれないと判断された。なお、アミファンプリジンリン酸塩の投与量は変更されなかった。
- 被験者 EAP-001-[redacted]（全身性強直性間代性発作）：7[redacted] 歳の白人女性被験者であり、アミファンプリジンリン酸塩投与約 2 ヵ月後に強直性間代性発作が発現した（発現時の投与量は 50 mg/日）。当該被験者は入院し、その後の経過観察では発作は報告されなかった。本事象は、治験責任医師によりアミファンプリジンリン酸塩とおそらく関連性ありと判断された。なお、アミファンプリジンリン酸塩の投与量は減量された。
- 被験者 EAP-001-[redacted]（痙攣発作）：7[redacted] 歳の白人女性被験者であり、アミファンプリジンリン酸塩投与約 3 ヵ月後に痙攣発作様の症状が発現した（発現時の投与量は 70 mg/日）。当該被験者は入院し、痙攣発作予防のためにレベチラセタムの投与を開始した。入院中、誤嚥による急性呼吸不全が発生した。痙攣発作は、過去の脳梗塞及びアミファンプリジンリン酸塩による二次的なものである可能性が高いと判断された。本事象は、治験責任医師によりアミファンプリジンリン酸塩との関連性があるかもしれないと判断された。
- LEMS レジストリ被験者 [redacted]（てんかん）：7[redacted] 歳の白人女性被験者であり、アミファンプリジン遊離塩基 70 mg/日を約 54 ヵ月間投与した後、てんかん発作が発現し入院した。当該被験者にはてんかんの既往があった。その後、アミファンプリジン遊離塩基の投与量を 60 mg/日に減量し、続発症は認められなかった。

これらの事象の叙述を ISS（5.3.5.3.02）Appendix C に添付した。

(2) 公表文献及びその他の情報源

公表文献及びその他の情報源 [2),6),7),8),15),16),17)]における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。

公表文献及びその他の情報源（すべての疾患）において、合計で 10 名の被験者に痙攣発作を含む発作関連事象が発現した。疾患別では、LEMS が 5 名、MS が 4 名、CMS が 1 名であった。公表文献における LEMS の 5 名のうち 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。なお、このうち 1 名では、誤ってアミファンプリジン 360 mg/日を 7 日間投与後に発現した [2)]。他の 1 名では、テオフィリンの毒性を併発していた。その他の被験者では、発現の要因と考えられる事象は認められなかった。

公表文献においてアミファンプリジン 90 mg/日未満投与時に発作関連事象が発現したすべての被験者で中枢神経系の疾患を合併していた。具体的には脳転移合併（LEMS 患者 1 名及び MS 患者 3 名）及びてんかん（MS 患者 1 名）であった。MS 患者では、自然経過における痙攣発作の発現割合は 4%とされている [3),4),5)]。MS 患者で発作関連事象が発現した 4 名のうち、Study Rennes CHU では、痙攣発作が MS 患者 665 名中 3 名（0.5%）に発現し、いずれもアミファンプリジンとの関連を否定されている [17)]。また、公表文献で報告されている MS 患者 1 名ではアミファンプリジンの因果関係はおそらく関連性ありと報告されている [6)]。

経過を観察した公表文献では、ほとんどの発作関連事象はアミファンプリジンの減量又は投与中止により回復／消失した。アミファンプリジン過量投与後に発作が複数件発現した被験者では、クロナゼパムが静脈内投与され、被験者は完全に回復／消失した [2)]。

公表文献において痙攣発作を含む発作関連事象が発現した 3 名では、脳波検査を実施し、異常なし、又はびまん性徐波が認められ、発作後の状態として一般的であった [2),7),8)]。LEMS 患者を対象としたアミファンプリジンのプラセボ対照二重盲検試験 2 試験では、脳波に異常は認められなかった [7),9)]。

表 2.7.4.2-38　公表文献及びその他の情報源による痙攣発作を含む発作関連事象の発現状況

Source	Subject Number	Indication	Comments
Rennes CHU	[redacted]	MS	This case involved a subject with a prior history of epilepsy starting when she was 1[redacted] years old, the epilepsy was stabilized when initiating amifampridine treatment at 40 mg/day. A month later after two new seizures the amifampridine was discontinued.
Rennes CHU	[redacted]	MS	This case involved a subject with no prior history of convulsions. The convulsions occurred at least 3 months after initiation of treatment with amifampridine at 20 mg/day. The subject was discontinued from amifampridine treatment and started on gabapentin.
Rennes CHU	[redacted]	MS	This case involved a subject without a prior history of convulsions who experienced 2 episodes of convulsive seizures in a 2 week period 4 months after initiating amifampridine treatment at 20 mg/day. No information on dose at event was available. Further episodes occurred after amifampridine treatment was discontinued including hospitalization for status epilepticus.
Literature	[redacted]	LEMS	Seizure occurred after 10 months of treatment (not during the double blind phase of the study) and after increase of amifampridine dose from 90 mg to 100 mg/day and doubling of pyridostigmine dose to 240 mg; no recurrence of seizures after decrease of amifampridine dose to 40 mg,
Literature	[redacted]	LEMS	The amifampridine dose was 100 mg/day. The subject had normal EEG before and after the seizure and has continued treatment at a lower dose for 10 years.
Literature	[redacted]	LEMS	The amifampridine dose was 100 mg/day. The subject had a seizure while receiving high doses of theophylline; seizures did not recur after removing theophylline, keeping amifampridine at same dose.
Literature	[redacted]	LEMS	The seizure occurred in a subject with LEMS with cancer metastatic to the brain at a dose of 60 mg/day amifampridine.
Literature	[redacted]	LEMS	Due to a dosing error, a subject received 360 mg/day (60 mg x 6) amifampridine for 7 days instead of the intended 60 mg/day (10 mg x 6/day). Seizures responded to and were controlled with IV clonazepam. The subject made a full recovery after withdrawal of amifampridine for 5 days and was later discharged.
Literature	[redacted]	MS	1 subject with generalized seizure and with no prior history of seizure. No information on dose or potential complicating factors was reported.
Literature	[redacted]	CMS	1 subject had possible complex partial seizure with no prior history of seizure

CMS = Congenital Myasthenic Syndrome; LEMS = Lambert Eaton Myasthenic Syndrome; MS = multiple sclerosis.
Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 5.5

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

それぞれの CSR、ISS（5.3.5.3.02）Appendix C 及び 2.7.6 に記述した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

包括的な臨床検査値データの多くは、治験薬投与が限られている臨床薬理試験から得られたことから、臨床検査値に関しては併合解析を実施しなかった。試験結果を試験ごとに記載し、それぞれの CSR を参照することとした。また、海外 LEMS 患者対象の試験では、LMS-002EXT 試験までのデータを用いて、LEMS 患者に長期投与したときの安全性及び臨床検査値を評価した。

2.7.4.3.1　血液学的検査

2.7.4.3.1.1　臨床薬理試験

FIR-001 試験

FIR-001 試験では、臨床的に意味のある血液学的検査値は認められず、アミファンプリジンリン酸塩投与後に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

本治験の血液学的検査値は FIR-001 試験（5.3.3.1.01）Table 14.3.5-1 に示した。

LMS-001 試験

各投与期のいずれの被験者においても臨床的に意味のある血液学的検査値は認められなかった。治験期間中、血液学的検査値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。また、絶食下投与及び食後投与で血液学的検査値に差は認められなかった。

本治験の血液学的検査値は LMS-001 試験（5.3.1.1.02）Table 14.3.2-2 に示した。

QTC-002 試験

パート 1 及びパート 2 のいずれの被験者においても臨床的に意味のある血液学的検査値は認められなかった。パート 1 及びパート 2 でアミファンプリジンリン酸塩を投与したとき、血液学的検査値に投与量及び投与に関連した変動は認められなかった。また、パート 1 及びパート 2 において、臨床的に意味のある血液学的検査値の逸脱は認められなかった。

本治験の血液学的検査値は QTC-002 試験（5.3.4.1.01）Table 14.3.2-2.1 (Part 1) 及び Table 14.3.2-2.2 (Part 2) に示した。

DAPSEL 試験

臨床的に意味のある変動及び AE は認められなかった。

2.7.4.3.1.2　特別な被験者を対象とした試験

特別な被験者を対象とした試験では、血液学的検査値及びそ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［REN-002 試験（5.3.3.3.01）Table 14.3.4.1 及び Table 14.3.4.2、HEP-001 試験（5.3.3.3.02）Table 14.3.4.1.1］。

個々の被験者で認められた検査値の基準範囲からの逸脱は、わずかな逸脱であるため臨床的に問題ないか臨床的に意味のある変動であったものの基礎疾患の腎障害によるもので

あった。これらの逸脱に臨床的な関連性はなく、AE とされなかった。

2.7.4.3.1.3　LEMS 患者を対象とした海外ピボタル試験

LMS-002 試験では治験期間を通じて血液学的検査値を評価した。LMS-003 試験では血液学的検査値は評価しなかった。

LMS-002 試験（パート 1、パート 2 及びパート 3）

LMS-002 試験では、アミファンプリジン投与歴の有無に係らず、すべての被験者を対象に血液学的検査値を評価した。血液学的検査値の平均値に、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。すべての血液学的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。

LMS-002 試験の長期投与期（パート 4＋LMS-002EXT 試験）

すべての被験者を対象に血液学的検査値を評価した［LMS-002 試験（5.3.5.1.01）16-9-2 part 4 addendum Table 14.3.18.4.1］。血液学的検査値の平均値に、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。すべての血液学的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。

1 名（被験者 [redacted]）では好中球数が増加した。本事象の重症度は軽度であり、アミファンプリジンリン酸塩投与との関連性はないと判断された。事象発現後もアミファンプリジンリン酸塩の投与量に変化はなく、治験終了時点で未回復であった。

2.7.4.3.1.4　LEMS 患者を対象とした国内試験

LMS-005 試験の安全性解析対象集団において、投与半年時点（中間集計時）で血液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［LMS-005 試験（5.3.5.2.01）Table 14.3.1-12］。また、投与 1 年時点（最終解析時）でも血液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［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）Table 14.3.1-12_final］。

2.7.4.3.1.5　要約

アミファンプリジンリン酸塩の治験を通じて、血液学的検査値に影響は認められなかった。

2.7.4.3.2　血液生化学検査

2.7.4.3.2.1　臨床薬理試験

FIR-001 試験

血液生化学検査値がベースラインから変動した被験者は認められたが、臨床的に意味のある変動は認められなかった［FIR-001 試験（5.3.3.1.01）Table 14.3.5-2］。2 名（被験者 [redacted]

及び [redacted]）を除くすべての被験者において、血液生化学検査値の 1 項目又は複数項目が基準値を逸脱した［FIR-001 試験（5.3.3.1.01）Table 14.3.4-1］。いずれについてもわずかな逸脱であり、治験責任医師から臨床的に問題はないとされた。肝機能に関する検査項目は、あらかじめ定義されたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）＞80 IU/L、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）＞ 110 IU/L、総ビリルビン ＞2 mg/dL を超えず、回帰分析は実施しなかった。

血液生化学検査値に臨床的に意味のある逸脱は認められず、AE とされたものもなかった。

LMS-001 試験

いずれの投与期においても、いずれの被験者においても臨床的に意味のある血液生化学検査値は認められなかった［LMS-001 試験（5.3.1.1.02）Table 14.3.2-1］。また、治験期間を通じて血液生化学検査値の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。さらに、絶食下投与及び食後投与で血液生化学検査値に差は認められなかった。

一方、血液生化学検査値が基準値を逸脱した被験者が認められたが、いずれも一過性であり、逸脱時期は異なっていた。アミファンプリジンリン酸塩投与後、3 名で AST 及び ALT が基準値を超えて上昇した。1 名（被験者 [redacted]）では、Day 1 のアミファンプリジンリン酸塩投与前に AST 及び ALT が基準値を超えて上昇した。これらの逸脱値はいずれも臨床的に意味のある変動ではなかった。LMS-001 試験で基準値を超えて上昇した肝酵素検査値を表 2.7.4.3-1 に示した。

表 2.7.4.3-1　　LMS-001 試験で基準値を超えて上昇した肝酵素検査値
（安全性解析対象集団）

Subject	Liver Transaminase	Screening Value (IU/L)	Day 1, Pre-dose Value (IU/L)	Day 8, Pre-dose value (IU/L)	Follow-up (IU/L)
[redacted]	AST	20	92 H	18	36
[redacted]	ALT	14	73 H	24	22
[redacted]	ALT	36	31	39	57 H
[redacted]	AST	21	21	27	48 H

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; H = flagged high result.
Source: Study LMS-001（5.3.1.1.02）, Table 14.3.2-3 より抜粋

QTC-002 試験

パート 1 及びパート 2 のいずれの被験者においても臨床的に意味のある血液生化学検査値は認められなかった［QTC-002 試験（5.3.4.1.01）Table 14.3.2-1.1 及び Table 14.3.2-1.2］。パート 1 及びパート 2 でアミファンプリジンリン酸塩を投与したとき、血液生化学検査値に投与量及び投与に関連した変動は認められなかった。また、パート 1 及びパート 2 において、臨床的に意味のある血液生化学検査値の逸脱は認められなかった。

血液生化学検査値が基準値を逸脱した被験者が認められたが、いずれも一過性であり、逸

脱時期は異なっていた。

パート 1 でアミファンプリジンリン酸塩が投与された 1 名及びパート 2 の 6 名で、AST 又は ALT が基準値を逸脱した。2 名（被験者 [redacted] 及び [redacted]）では、アミファンプリジンリン酸塩投与前に AST が基準値を逸脱した。これらの逸脱値はいずれも臨床的に意味のある変動でなく、アミファンプリジンリン酸塩投与後に AST 又は ALT が高度に基準値を逸脱した被験者は認められなかった。

パート 1 及びパート 2 を通じて、血液生化学検査値に臨床的に意味のある変動があった被験者は認められなかった。

DAPSEL 試験

DAPSEL 試験では血液生化学検査値関連の AE が 1 名に発現した。被験者 [redacted] では、投与 24 時間以内に肝酵素（ALT 及び AST）が上昇した。詳細は、2.7.4.2.1.4.5 に記載した。その他、血液生化学検査値の逸脱は認められなかった。

2.7.4.3.2.2　特別な被験者を対象とした試験

特別な被験者を対象とした試験では、血液生化学検査値及びそ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［REN-002 試験（5.3.3.3.01）Table 14.3.4.1 及び Table 14.3.4.2、HEP-001 試験（5.3.3.3.02）Table 14.3.4.2.1］。アミファンプリジンリン酸塩投与により血液生化学検査値に影響は認められなかった。

治験期間を通じて、血液生化学検査値のほとんどは基準値の範囲内であった。個々の被験者で認められた検査値の基準範囲からの逸脱は、わずかな逸脱であるため臨床的に問題ないか臨床的に意味のある変動であったものの基礎疾患によるものであった。これらの逸脱に臨床的な関連性はなく、AE とされなかった。

2.7.4.3.2.3　LEMS 患者を対象とした海外ピボタル試験

LMS-002 試験では治験期間を通じて血液生化学検査値を評価した。LMS-003 試験では血液生化学検査値は評価しなかった。

LMS-002 試験（パート 1、パート 2 及びパート 3）

LMS-002 試験では、アミファンプリジン投与歴の有無に係らず、すべての被験者を対象に血液生化学検査値を評価した。血液生化学検査値の平均値に、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。すべての血液生化学検査値の平均値は基準値の範囲内であり、臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。

LMS-002 試験のパート 1 からパート 3 において、2 名に血液生化学検査値関連の AE が発現した。被験者 [redacted] では、パート 1 で ALT、AST 及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）が上昇したが、パート 2 開始前に回復した。被験者 [redacted] では、パート 3 でプラセボ群への割り付け後に血中クレアチンホスホキナーゼが上昇し、解析時には未回

復であった。その他、血液生化学検査値の基準値からの逸脱は臨床的に意味のあるものではなかった。

LMS-002 試験の長期投与期（パート 4＋LMS-002EXT 試験）

すべての被験者を対象に血液生化学検査値を評価した［LMS-002 試験（5.3.5.1.01）16-9-2 part 4 addendum Table 14.3.19.4.1］。血液生化学検査値の平均値に、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。すべての血液生化学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。

パート 4 では、7 名の被験者に血液生化学検査値関連の AE が発現した。臨床的に意味のある変動の詳細を以下に示した。

- 被験者 [redacted]：アミファンプリジンリン酸塩投与後 260 日に血中クレアチンホスホキナーゼが上昇し、発現の 92 日後に回復／消失した。アミファンプリジンリン酸塩投与後 715 日に再度 AE として血中クレアチンホスホキナーゼ増加が発現し、試験終了時に未回復であった。
- 被験者 [redacted]：アミファンプリジンリン酸塩投与後 80 日に AST、ALT、血中クレアチンホスホキナーゼ及び乳酸脱水素酵素（LDH）が上昇し、発現の 90 日後に回復／消失した。また、投与後 353 日に GGT が上昇したが試験終了時に未回復であり、投与後 715 日に血糖値が低下し、発現の 550 日後に回復／消失した。さらに、投与後 934 日に血中マグネシウムが減少し、試験終了時に未回復であった。
- 被験者 [redacted]：アミファンプリジンリン酸塩投与後 987 日に肝酵素が上昇し、発現後 85 日に回復／消失した。
- 被験者 [redacted]：アミファンプリジンリン酸塩投与後 44 日に肝酵素が上昇し、発現後 35 日に回復／消失した。
- 被験者 [redacted]：アミファンプリジンリン酸塩投与後 1171 日に肝酵素（AST、ALT、CCTP 及びアルカリホスファターゼ）が上昇し、発現後 40 日に回復／消失した。また、投与後 1262 日に肝酵素（AST 及び ALT）が再度上昇し、発現後 49 日に回復／消失した。
- 被験者 [redacted]：アミファンプリジンリン酸塩投与後 1430 日にアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（高 ALT と記載）が発現し、発現後 16 日に回復／消失した。本事象は、治験責任医師により重篤で重症度は軽度と判断された。当該被験者では、アミファンプリジンリン酸塩の投与は中止され、治験を中止した。
- 被験者 [redacted]：アミファンプリジンリン酸塩投与後 617 日に肝酵素増加が発現し、18 日後に回復／消失した。また、投与後 635 日にアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（ALT が基準値上限の 3 倍に上昇）が発現し、発現後 42 日に回復／消失した。

2.7.4.3.2.4　LEMS 患者を対象とした国内試験

LMS-005 試験の安全性解析対象集団において、投与半年時点（中間集計時）で血液生化学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［LMS-005 試験（5.3.5.2.01）Table 14.3.1-13］。

安全性解析対象集団において、投与半年時点（中間集計時）でクレアチニンの異常高値が 3 名（Visit 3 のみの 1 名を含む）、異常低値が 2 名に認められた［LMS-005 試験（5.3.5.2.01）Listing 16.2.8-2］。このうち、Visit 1 で 0.95 mg/dL、Visit 3 で 1.00 mg/dL、Visit 5 で 1.04 mg/dL、Visit 7 で 1.00 mg/dL、Visit 8 及び Visit 9 で 0.93 mg/dL、Visit 10 で 1.20 mg/dL と変動した 1 名が Visit 10 時点で AE「血中クレアチニン増加」として報告され、治験薬との因果関係は「関連なし」であり、処置なく消失又は回復した［LMS-005 試験（5.3.5.2.01）Listing 16.2.7-1、Listing 16.2.8-2］。

LMS-005 試験の安全性解析対象集団において、投与 1 年時点（最終解析時）でも血液生化学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［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）Table 14.3.1-13_final］。

なお、投与半年時点（中間集計時）に報告された AE「血中クレアチニン増加」を発現した被験者では、クレアチニンは Visit 11 で 1.12 mg/dL、Visit 12 で 1.07 mg/dL、Visit 13 で 1.18 mg/dL と変動したが、治験薬との因果関係、治験薬の処置及び転帰に変更はなかった［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）Listing 16.2.7-1_final、Listing 16.2.8-2_final］。

2.7.4.3.2.5　要約

肝酵素（ALT 及び AST）の上昇など、血液生化学検査値上昇のいくつかが AE とされたが、いずれも臨床的に問題となる変動ではなかった。

2.7.4.3.3　尿検査

2.7.4.3.3.1　臨床薬理試験

FIR-001 試験

尿検査値がベースラインから変動した被験者は認められたが、臨床的に意味のある変動は認められなかった［FIR-001 試験（5.3.3.1.01）Table 14.3.5-4］。2 名（被験者 [redacted] 及び [redacted]）を除くすべての被験者において、尿検査値の 1 項目又は複数項目が基準値を逸脱した。いずれの逸脱についても治験責任医師から臨床的に問題はないとされた。

尿検査値に臨床的に意味のある逸脱は認められず、AE とされたものもなかった。

LMS-001 試験

いずれの投与期においても、いずれの被験者においても臨床的に意味のある尿検査値は認められなかった。また、治験期間を通じて尿検査値の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった［LMS-001 試験（5.3.1.1.02）、Table 14.3.2-5］。さらに、絶食下投与及び食後投与で検査値に差は認められなかった。

QTC-002 試験

パート 1 及びパート 2 のいずれの被験者においても臨床的に意味のある尿検査値は認められなかった［QTC-002 試験（5.3.4.1.01）CSR、Table 14.3.2-5.1 及び Table 14.3.2-5.2］。パート 1 及びパート 2 でアミファンプリジンリン酸塩を投与したとき、尿検査値に投与量及び投与に関連した変動は認められなかった。また、パート 1 及びパート 2 において、臨床的に意味のある尿検査値の逸脱は認められなかった。

検査値が基準値を逸脱した被験者が認められたが、いずれも一過性であり、逸脱時期は異なっていた。

2.7.4.3.3.2　特別な被験者を対象とした試験

REN-002 試験

尿検査値及びそ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［REN-002 試験（5.3.3.3.01）Table 14.3.4.1 及び Table 14.3.4.2］。アミファンプリジンリン酸塩投与により尿検査値に影響は認められなかった。

治験期間を通じて、検査値のほとんどは基準値の範囲内であった。個々の被験者で認められた検査値の基準範囲からの逸脱は、わずかな逸脱であるため臨床的に問題ないか臨床的に意味のある変動であったものの基礎疾患によるものであった。これらの逸脱に臨床的な関連性はなく、AE とされなかった。

HEP-001 試験

尿検査値及びそ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［HEP-001 試験（5.3.3.3.02）Table 14.3.4.3.1 及び Table 14.3.4.3.2］。アミファンプリジンリン酸塩投与により尿検査値に影響は認められなかった。

2.7.4.3.3.3　LEMS 患者を対象とした海外ピボタル試験

LMS-002 試験（パート 1、パート 2 及びパート 3）

LMS-002 試験では、アミファンプリジン投与歴の有無に係らず、すべての被験者を対象に尿検査値を評価した。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。すべての尿検査値の平均値は基準値の範囲内であり、臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。

LMS-002 試験の長期投与期（パート 4＋LMS-002EXT 試験）

アミファンプリジン投与歴の有無に係らず、すべての被験者を対象に尿検査値を評価した。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。すべての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はわずかであった。

2.7.4.3.3.4　LEMS 患者を対象とした国内試験

LMS-005 試験の安全性解析対象集団において、投与半年時点（中間集計時）で尿検査値（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［LMS-005 試験（5.3.5.2.01）Table 14.3.1-14］。また、投与 1 年時点（最終解析時）でも尿検査値（尿糖、尿タンパク、尿潜血、ウロビリノーゲン）に投与半年時点（中間集計時）以降で臨床的に問題となる変動は認められなかった［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）Table 14.3.1-14_final］。

2.7.4.3.3.5　要約

アミファンプリジンリン酸塩は尿検査値に影響を及ぼさなかった。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

2.7.4.4.1.1　臨床薬理試験

FIR-001 試験

アミファンプリジンリン酸塩投与後に血圧、心拍数、呼吸数及び口腔温に傾向及び臨床的に重要な変動は認められなかった［FIR-001 試験（5.3.3.1.01）Table 14.3.6-1］。臨床的に問題となるバイタルサインの逸脱及びバイタルサイン関連の AE は認められなかった。

LMS-001 試験

治験期間中、仰臥位及び立位でのバイタルサインに臨床的に有意な所見は認められなかった。仰臥位での収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、口腔温に、治験薬投与又は食事の影響は認められなかった。

治験期間中、絶食下投与時に仰臥位での心拍数の平均値がわずかに減少した［LMS-001 試験（5.3.1.1.02）Table 12.5.1.1］。血漿中濃度が最大となる投与後 1 時間に、すべての被験者の心拍数の平均値が最も低下した（6 回／分）。この低下は男性及び女性のいずれにおいても認められたが（表 2.7.4.4-1）、食後投与時には認められなかった。本治験はプラセボ対照試験ではないため、仰臥位での心拍数の変動がアミファンプリジンリン酸塩の投与によるものか、試験条件によるものかは不明であった。治験期間を通じて、バイタルサイン関連の AE は認められなかった。

表 2.7.4.4-1　　LMS-001 試験における心拍数の平均値（回／分）
（安全性解析対象集団）

	Mean Supine Pulse Rate (beats per minute)					
	All Subjects		Male		Female	
Time Point	Fasted (N = 45)	Fed (N = 46)	Fasted (N = 29)	Fed (N = 30)	Fasted (N = 16)	Fed (N = 16)
Screening	61	60	59	59	63	63
Pre-dose	60	60	57	58	66	66
0.5 h	55[a]	65	52	63	61[b]	71
1 h	54	63	52	60	57	68
2 h	56	63	54	60	59	68
4 h	57	60	55	58	61	64
8 h	61	62[c]	59	59[d]	65	68
24 h	62	61	59	58	68	67
Follow-up	63	63[e]	61	61[f]	66	66

a: Number of subjects for this time point was 44 subjects.
b: Number of subjects for this time point was 15 subjects.
c: Number of subjects for this time point was 45 subjects.
d: Number of subjects for this time point was 29 subjects.
e: Number of subjects for this time point was 44 subjects.
f: Number of subjects for this time point was 28 subjects.
Source: Study LMS-001（5.3.1.1.02）, Table 14.3.3-1 and Table 14.3.3-3 より抜粋

QTC-002 試験

パート 1 では、仰臥位での収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数及び呼吸数、並びに口腔温に臨床的に意味のある所見は認められなかった［QTC-002 試験（5.3.4.1.01）Table 14.3.3-1.1］。パート 1 では、仰臥位でのバイタルサインに治験薬投与及び投与量に関連した傾向は認められなかった。アミファンプリジンリン酸塩（30 mg、60 mg、70 mg 及び 80 mg）が投与された被験者及びプラセボが投与された被験者で同様の変動が認められた。パート 1 では、バイタルサインの追加評価を必要とする AE が 2 名に発現した。

- 被験者 [redacted]：Day 22 に軽度の多汗症が発現した。アミファンプリジンリン酸塩投与後 10 時間の体温は 37.2ºC（ベースラインから 0.6ºC の上昇）であった。計画外である Day 22 に体温を測定したところ 36.7ºC（ベースラインから 0.1ºC の上昇）であった。当該被験者では、バイタルサインに臨床的に意味のある所見は認められなかった。
- 被験者 [redacted]：Day 8 に軽度の浮動性めまいが発現した。アミファンプリジンリン酸塩投与後 4 時間の仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 109 mmHg 及び 70 mmHg（ベースラインからそれぞれ 4 mmHg 及び 5 mmHg 低下）であり、仰臥位での心拍数は 60 回／分（ベースラインから 2 回／分減少）であった。計画外である Day 8 に測定したところ、仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 114 mmHg 及び 69 mmHg（ベースラインからそれぞれ 1 mmHg 上昇及び 6 mmHg 低下）であり、仰臥位での心拍数は 61 回／分（ベースラインから 1 回／分減少）であった。当該被験者では、バイタルサインに臨床的に意味のある所見は認められなかった。

パート 2 では、アミファンプリジンリン酸塩投与後に、仰臥位での収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数及び呼吸数、並びに口腔温に臨床的に意味のある所見は認められなかった［QTC-002 試験（5.3.4.1.01）Table 14.3.3-1.2］。パート 2 では、仰臥位でのバイタルサインに治験薬投与に関連した傾向は認められなかった。アミファンプリジンリン酸塩（30 及び 60 mg）が投与された被験者では、プラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg が投与された被験者と同様の変動が認められた。パート 2 では、バイタルサインの追加評価を必要とする AE が 10 名に発現した。

- 被験者 [redacted]：Day 13 に軽度の呼吸困難が発現した。アミファンプリジンリン酸塩投与前の仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 94 mmHg 及び 55 mmHg であり、仰臥位での心拍数は 70 回／分であった。計画外で測定したところ、仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 96 mmHg 及び 49 mmHg（ベースラインからそれぞれ 2 mmHg 上昇及び 6 mmHg 低下）であり、仰臥位での心拍数は 54 回／分（ベースラインから 16 回／分減少）であった。投与後 4 時間では、仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 92 mmHg 及び 56 mmHg（ベースラインからそれぞれ 2 mmHg 低下及び 1 mmHg 上昇）であり、仰臥位での心拍数は 59 回／分（ベースラインから 11 回／分減少）であった。当該被験者では、バイタルサインに臨床的

に意味のある所見は認められなかった。

- 被験者 [redacted] : Day 5 に中等度の呼吸困難が発現した。アミファンプリジンリン酸塩投与前の仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 130 mmHg 及び 78 mmHg であった。当該被験者において計画外で 8 回バイタルサインを測定したところ、仰臥位での収縮期血圧は 156～189 mmHg（ベースラインから 26～59 mmHg 上昇）、拡張期血圧は 91～110 mmHg（ベースラインから 13～32 mmHg 上昇）であり、いずれも基準値上限を超えていた。投与後 4 時間では、仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 112 mmHg 及び 70 mmHg（ベースラインからそれぞれ 18 mmHg 及び 8 mmHg 低下）であった。当該被験者では、バイタルサインに臨床的に意味のある所見は認められず、AE とされなかった。
- 被験者 [redacted] : Day 5 に軽度の熱感が発現した。モキシフロキサシン投与前の口腔温は 36.8ºC であり、計画外で測定したところ、口腔温は 36.7ºC（ベースラインから 0.1ºC 低下）であった。当該被験者では、バイタルサインに臨床的に意味のある所見は認められなかった。
- 被験者 [redacted] : Day 5 に軽度の錯感覚が発現した。アミファンプリジンリン酸塩投与前の仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 114 mmHg 及び 63 mmHg であった。計画外で測定したところ、仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 103 mmHg 及び 55 mmHg（ベースラインからそれぞれ 11 mmHg 及び 8 mmHg 低下）であった。投与後 2 時間では、仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 116 mmHg 及び 53 mmHg（ベースラインからそれぞれ 2 mmHg 上昇及び 10 mmHg 低下）であった。当該被験者では、バイタルサインに臨床的に意味のある所見は認められなかった。
- 被験者 [redacted] : Day 1 に中等度の失神が発現した。モキシフロキサシン投与前の仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 110 mmHg 及び 51 mmHg であった。計画外で測定したところ、仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 146 mmHg 及び 67 mmHg（ベースラインからそれぞれ 36 mmHg 及び 16 mmHg 上昇）であった。投与後 4 時間では、仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 100 mmHg 及び 61 mmHg（ベースラインからそれぞれ 10 mmHg 低下及び 10 mmHg 上昇）であった。当該被験者では、バイタルサインに臨床的に意味のある所見は認められなかった。
- 被験者 [redacted] : Day 13 に軽度の浮動性めまいが発現した。アミファンプリジンリン酸塩投与前の仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 114 mmHg 及び 62 mmHg であった。計画外で測定したところ、仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 112 mmHg 及び 62 mmHg（ベースラインからそれぞれ 2 mmHg 低下及び変動なし）であった。投与後 4 時間では、仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 108 mmHg 及び 60 mmHg（ベースラインからそれぞれ 6 mmHg 及び 2 mmHg 低下）であった。当該被験者では、バイタルサインに臨床的に意味のある所見は認められな

かった。

- 被験者 [redacted] : Day 9 に軽度の体位性めまいが発現した。アミファンプリジンリン酸塩投与前の仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 111 mmHg 及び 61 mmHg であった。計画外で測定したところ、仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 116 mmHg 及び 61 mmHg（ベースラインからそれぞれ 5 mmHg 上昇及び変動なし）であった。投与後 4 時間では、仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 119 mmHg 及び 62 mmHg（ベースラインからそれぞれ 8 mmHg 及び 1 mmHg 上昇）であった。当該被験者では、バイタルサインに臨床的に意味のある所見は認められなかった。
- 被験者 [redacted] : Day 5 に軽度の体温変動感が発現した。アミファンプリジンリン酸塩投与前の口腔温は 36.4ºC であり、計画外で測定したところ、口腔温は 36.2ºC（ベースラインから 0.2ºC 低下）であり、投与後 4 時間では口腔温は 36.5ºC（ベースラインから 0.1ºC 上昇）であった。当該被験者では、バイタルサインに臨床的に意味のある所見は認められなかった。
- 被験者 [redacted] : Day 1 に中等度の浮動性めまいが発現した。アミファンプリジンリン酸塩投与前の仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 113 mmHg 及び 77 mmHg であり、心拍数は 88 回／分であった。計画外で測定したところ、仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 136 mmHg 及び 84 mmHg（ベースラインからそれぞれ 23 mmHg 及び 7 mmHg 上昇）であり、心拍数は 77 回／分（ベースラインから 11 回／分減少）であった。投与後 4 時間では、仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 116 mmHg 及び 77 mmHg（ベースラインからそれぞれ 3 mmHg 上昇及び変動なし）であり、心拍数は 72 回／分（ベースラインから 16 回／分減少）であった。当該被験者では、バイタルサインに臨床的に意味のある所見は認められなかった。
- 被験者 [redacted] : Day 9 に軽度の動悸が発現した。アミファンプリジンリン酸塩投与前の心拍数は 70 回／分であった。計画外で測定したところ、心拍数は 70 回／分（ベースラインから変動なし）であった。当該被験者では、バイタルサインに臨床的に意味のある所見は認められなかった。

パート 1 及びパート 2 において、その他のバイタルサイン関連の AE は発現しなかった。

2.7.4.4.1.2　特別な被験者を対象とした試験

REN-002 試験

個々の被験者ではベースラインからの変動が認められたが、血圧、心拍数、呼吸数及び体温に治験薬の影響や臨床的に意味のある変動は認められなかった［REN-002 試験（5.3.3.3.01）Table 14.3.5.2］。

HEP-001 試験

個々の被験者ではベースラインからの変動が認められたが、血圧、心拍数、呼吸数及び体温に治験薬の影響や臨床的に意味のある変動は認められなかった［HEP-001 試験（5.3.3.3.02）Table 14.3.6.3］。

2.7.4.4.1.3　LEMS 患者を対象とした海外ピボタル試験

LMS-002 試験

バイタルサインのベースライン（パート 1 の Day 1）からの変動の平均値に有害な傾向は認められなかった。すべてのバイタルサインの平均値は基準値の範囲内であり、ベースライン（パート 1 の Day 1）からの変動の平均値に臨床的な意味は認められなかった。

LMS-003 試験

バイタルサイン及びそのベースラインからの変動に、臨床的な意味は認められなかった。

2.7.4.4.1.4　LEMS 患者を対象とした国内試験

LMS-005 試験の安全性解析対象集団において、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意義のある変動は認められなかった［LMS-005 試験（5.3.5.2.01）Table 14.3.1-15］。

安全性解析対象集団において、投与半年時点（中間集計時）でバイタルサインの異常に関連した AE は低血圧、呼吸数増加及び体重増加がそれぞれ 1/12 名（8.3%）に 1 件認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」であり、治験薬の処置なく消失又は回復した［但し、体重増加については投与半年時点（中間集計時）で転帰未記載］［表 2.7.4.2-13、LMS-005 試験（5.3.5.2.01）Listing 16.2.7-1］。

LMS-005 試験の安全性解析対象集団において、投与 1 年時点（最終解析時）でもバイタルサイン（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意義のある変動は認められなかった［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）Table 14.3.1-15_final］。

安全性解析対象集団において、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バイタルサインの異常に関連した AE は血圧上昇で、1/12 名（8.3%）に 1 件認められた。治験薬との因果関係は「関連なし」であり、治験薬の処置はなく、転帰は未回復であった［表 2.7.4.2-15、LMS-005 試験（5.3.5.2.02）Listing 16.2.7-1_final］。また、投与半年時点（中間集計時）で転帰未記載であった体重増加の転帰は投与 1 年時点（最終解析時）で未回復であった［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）Listing 16.2.7-1_final］。

2.7.4.4.1.5　要約

バイタルサインに治験薬の影響や臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.4.4.2　身体的所見

2.7.4.4.2.1　臨床薬理試験

FIR-001 試験

アミファンプリジンリン酸塩投与後に身体的所見に新たな異常又は変化は認められなかった。

LMS-001 試験

スクリーニング時に身体的所見に臨床的に意味のある所見は認められず、追跡調査期に有意な変化は認められなかった。

QTC-002 試験

スクリーニング時に身体的所見に臨床的に意味のある所見は認められず、いずれの被験者においても追跡調査期に有意な変化は認められなかった。

2.7.4.4.2.2　特別な被験者を対象とした試験

REN-002 試験

身体的所見が認められた被験者が認められたものの、臨床的な関連性はなく、被験者の安全性及び試験結果に影響を及ぼさなかった。治験期間中に新たな異常は認められなかった。

HEP-001 試験

臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.7.4.4.2.3　LEMS 患者を対象とした海外ピボタル試験

LMS-002 試験のベースライン（パート 1 の Day 1）後に、身体的所見に治験薬投与に関連した所見は認められなかった。

2.7.4.4.2.4　要約

身体的所見に治験薬の影響や臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.7.4.4.3　心電図検査

2.7.4.4.3.1　臨床薬理試験

FIR-001 試験

アミファンプリジンリン酸塩投与後、26 名中 19 名で心電図検査の 1 項目又は複数項目の異常が認められた［FIR-001 試験（5.3.3.1.01）12.5.2 項］。一方、これらはいずれも臨床的に意味のある異常ではなく、心電図に関連した AE も発現しなかった。治験責任医師による心電図に関する結論に各投与条件で違いは認められなかった。

心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び補正した QT 間隔（QTc）に臨床的に意味のあ

る変動又は所見は認められなかった。QTc 間隔には、Bazett 法で補正した QT 間隔（QTcB）より信頼性が高いとされる Fridericia 法で補正した QT 間隔（QTcF）を選択した。

QT 間隔に関し、パート 1 でアミファンプリジンリン酸塩 20 mg が投与された 1 名（8.3%）及びパート 2 のグループ 2 でアミファンプリジンリン酸塩 20 mg が QID 投与された 1 名（10%）で、QT 間隔が 450 msec を超えた。QTc 間隔が 480 msec を超えた被験者は認められなかった。また、パート 2 のグループ 2 でアミファンプリジンリン酸塩 20 mg が QID 投与された 2 名（20%）で、QT 間隔がベースラインより 30 msec 超延長した。QTc 間隔が 60 msec 超延長した被験者は認められなかった。

QTc 間隔に関し、QTc 間隔が 450 msec を超えた被験者及び QTc 間隔がベースラインより 30 msec 超延長した被験者は認められなかった。

治験薬投与下で認められた臨床的に意味のある QT 間隔延長は発現しなかった。

QT 間隔又は QTc 間隔及びベースラインからの変化と血漿中アミファンプリジン又は代謝物の 3-N-アセチル体濃度、アミファンプリジンリン酸塩投与量に関連は認められなかった。

LMS-001 試験

治験期間を通じて、12 誘導心電図又は各被験者に臨床的に重要な所見は認められなかった［LMS-001 試験（5.3.1.1.02）12.5.2 項］。

QTcB の延長は認められず、QTcB が 450 msec 又はベースライン（Day 1 の投与前）からの変化が 60 msec を超えた被験者は認められなかった。1 名（被験者 [redacted]）では QTcB 間隔はベースラインより 30 msec 超延長した。当該被験者では、ベースライン（Day 1 の投与前）の QTcB は 396 msec であり、Day 8 には投与前に 435 msec、絶食下投与後 0.5 時間に 433 msec に延長した。これらの延長は、AE と判断されず、Day 8 の投与後 0.5 時間以降に心電図は測定されなかった。

臨床的に意味のある QTcB の変化は認められなかった。QTcB の最大変化の要約を表 2.7.4.4-2 に示した。

表 2.7.4.4-2　　LMS-001 試験における QTcB の最大変化の要約
（安全性解析対象集団）

Gender	Treatment	Maximum Increase in QTcB Interval	
		>30 ms n(%)	>60 ms n (%)
Male	Fasted (N = 29)	1 (3%)	0
	Fed (N = 30)	0	0
Female	Fasted (N = 16)	0	0
	Fed (N = 16)	0	0

Source: Study LMS-001（5.3.1.1.02）, Table 14.3.4-5.

QTC-002 試験

心電図評価項目

(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／分であったが、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。各投与群において、約 15%の被験者が心拍数の徐脈の外れ値の基準に合致したが、頻脈の外れ値の基準に合致した被験者は認められなかった。これらの所見に臨床的に意味はなかった。

(2) 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 であったが、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 PR 間隔への有意な影響は認められなかった。いずれの投与群においても PR の外れ値の基準に合致した被験者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 であったが、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。いずれの投与群においても QRS の外れ値の基準に合致した被験者は認められなかった。

(3) QT 間隔及び QTc 間隔

アミファンプリジンリン酸塩の心臓再分極に及ぼす影響を検討するため、心拍数は QT 間隔に逆相関することから QT 間隔を心拍数で補正した。主要評価項目を QTcF とした。過去のデータと比較するため Bazett 法で補正したが、信頼性が高いとされる Fridericia 法で補正した。QTcF のみ、時間平均解析及び時間を一致させた解析を実施した。

1） 時間平均解析

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 であったが（表 2.7.4.4-3）、これらは臨床的に意味のある変動ではなかった。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（予想値 5～10 msec）（表 2.7.4.4-3）であり、試験の感度が検証された。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 であり、適切に試験が実施され、バックグランドの QTc 間隔がコントロールされていた。

表 2.7.4.4-3　　ベースラインからの変動の平均値の時間平均解析及び外れ値解析
（安全性解析対象集団）

Parameters	Treatment			
	Placebo	Amifampridine		400 mg Moxifloxacin
		30 mg	60 mg	
Total, N	51	52	50	51
Heart rate in bpm (mean change from baseline)	–7.6	–10.2	–10.5	–7.7
Heart rate tachycardic outliers, N (%)	0	0	0	0
Heart rate bradycardic outliers, N (%)	7 (14%)	8 (15%)	8 (16%)	8 (16%)
PR in ms (mean change from baseline)	1.6	–1.3	–2.5	0.4
PR outliers, N (%)	0	0	0	0
QRS in ms (mean change from baseline)	0.3	0.6	0.6	0.5
QRS outliers, N (%)	0	0	0	0
QT in ms (mean change from baseline)	11.8	17.6	19.9	17.5
QT new > 500 ms, N (%)	1 (2%)	0	0	1 (2%)
QTcF in ms (mean change from baseline)	–2.1	–0.8	0.6	3.7
QTcF new > 500 ms, N (%)	0	0	0	0
QTcF new > 480 ms, N (%)	0	0	0	0
QTcF > 30 to 60 ms inc., N (%)	0	0	1 (2%)	2 (4%)
QTcF > 60 ms inc., N (%)	0	0	0	0
QTcB in ms (mean change from baseline)	–9.5	–10.6	–9.7	–3.7
QTcB new > 500 ms, N (%)	0	0	0	0
QTcB new > 480 ms, N (%)	0	0	0	0
QTcB > 30 to 60 ms inc., N (%)	0	0	1 (2%)	2 (4%)
QTcB > 60 ms inc., N (%)	0	0	0	0
New[a] abnormal U waves, N (%)	0	0	0	0
New[a] ST segment depression changes, N (%)	1 (2%)	0	0	0
New[a] ST segment elevation changes, N (%)	0	0	0	0
New[a] T wave inverted, N (%)	0	0	0	0
New[a] 2nd and 3rd degree heart block, N (%)	0	0	0	0
New[a] complete RBBB and LBBB, N (%)	0	0	0	0
New[a] myocardial infarction, N (%)	0	0	0	0

bpm = beats per minute; inc. = increase; LBBB = left bundle branch block; QTcB = QT interval corrected using Bazett's formula; QTcF = QT interval corrected using Fridericia's formula; RBBB = Right bundle branch block.
a: new means not present at baseline and only seen post-dose.
Source: Study QTC-002（5.3.4.1.01）, Table 11-2.

2）　時間を一致させた解析

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）で信頼区間の下限値が 5 msec 以上となり、統計解析計画書に示した試験方法の感度基準を満たした（表 2.7.4.4-4）。

いずれのアミファンプリジンリン酸塩群においても、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、再度、心臓の再分極に対する本剤の影響は認められなかった。

3）　外れ値解析

健康被験者のサンプル数が少なく、外れ値解析では、少ない健康被験者のサンプル数で QT 延長作用を有する薬剤に感受性のある個体を検出するのに十分な検出力を有していなか

った。それでも、特定の外れ値の基準は、新たな異常 U 波の検出、新たな 500 msec 超の QTc 間隔、及びベースラインからの 60 msec 超の延長とした。これらの QTcF 外れ値基準に合致した被験者は認められず、新たな異常 U 波が検出された被験者も認められなかった。

非特異的な外れ値の基準をベースラインから 30 超～60 msec の延長とした。この基準に合致した被験者数は、プラセボ群とアミファンプリジンリン酸塩群で同様であった。

表 2.7.4.4-4　　一般化線形混合モデルで算出した QTcF のプラセボで補正したベースラインからの変動（安全性解析対象集団）

Time (h)	30 mg Amifampridine (N = 52)			60 mg Amifampridine (N = 50)			400 mg Moxifloxacin (N = 51)		
	Estimate [1][a]	Lower Bound [2][b]	Upper Bound [2][b]	Estimate [1][a]	Lower Bound [2][b]	Upper Bound [2][b]	Estimate [1][a]	Lower Bound [3][c]	Upper Bound [3][c]
0.5	1.1	–1.5	3.7	3.9	1.3	6.5	1.3	–2.3	4.8
0.75	2.0	–0.6	4.6	2.5	–0.1	5.2	2.5	–1.1	6.0
1.0	1.2	–1.4	3.8	3.7	1.1	6.3	3.4	–0.2	6.9
1.25	0.6	–2.0	3.2	2.9	0.3	5.6	3.2	–0.4	6.7
1.5	2.7	0.1	5.3	4.0	1.4	6.6	5.2	1.6	8.8
2	4.2	1.7	6.8	4.9	2.2	7.5	6.4	2.9	10.0
3	3.6	1.0	6.1	5.2	2.6	7.8	10.2	6.7	13.8
4	2.7	0.1	5.2	5.5	2.8	8.1	10.5	7.0	14.0
8	0.3	–2.3	2.9	4.1	1.5	6.7	9.5	6.0	13.1
12	–0.6	–3.2	2.1	–1.0	–3.6	1.6	7.3	3.8	10.8
16	0.0	–2.5	2.6	–0.0	–2.6	2.6	6.6	3.0	10.1
24	–1.5	–4.1	1.1	–2.3	–5.0	0.3	4.5	1.0	8.1

h = hours; QTcF = QT interval corrected using Fridericia's formula.

a: [1] The Mixed Effects General Linear Model is fit for change from baseline and includes terms for: treatment, time, baseline, sex, and the treatment by time interaction, as well as period and sequence (crossover design). Placebo correction was done using a diffs option within a LSMEANS statement in the SAS procedure PROC MIXED. Covariance structure is UN.

b: [2] Lower/upper Bound = lower/upper two-sided 90% model-based confidence limit.

c: [3] Lower/upper Bound = lower/upper two-sided 97.5% model-based confidence limit (moxifloxacin is Bonferroni-corrected for 4 time points).

Source: Study QTC-002（5.3.4.1.01）, Table 11-3.

(4) 形態学的解析

いずれのアミファンプリジンリン酸塩群においても新たに臨床的に関連する心電図の形態学的変化が発現した被験者は認められなかった。プラセボ群の 1 名で、一過性の ST 低下が検出された。

(5) 心電図安全性評価

本治験で、アミファンプリジンリン酸塩をパート 1 で 80 mg まで、パート 2 で 60 mg まで単回経口投与した被験者において、臨床的に意味のある 12 誘導心電図の所見は認められなかった。

2.7.4.4.3.2 特別な被験者を対象とした試験

REN-002 試験

心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB、QTcF 及び RR 間隔に臨床的に意味のある変動又は所見は認められなかった［REN-002 試験（5.3.3.3.01）Table 14.3.6.2］。偶発的に心電図異常が認められた被験者もいたが、いずれも臨床的に意味のある異常ではなかった［REN-002 試験（5.3.3.3.01）Listing 16.2.9.2］。

HEP-001 試験

QT 間隔及び QTcF に臨床的に意味のある変動又は所見は認められなかった［HEP-001 試験（5.3.3.3.02）Table 14.3.7.3］。

2.7.4.4.3.3 LEMS 患者を対象とした海外ピボタル試験

LMS-002 試験

心電図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。心電図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。

2.7.4.4.3.4 LEMS 患者を対象とした国内試験

LMS-005 試験の安全性解析対象集団において、投与半年時点（中間集計時）での 12 誘導心電図所見は、1 名を除いて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［LMS-005 試験（5.3.5.2.01）Listing 16.2.10-1］。心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTc 間隔及び RR 間隔）の測定値並びに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［LMS-005 試験（5.3.5.2.01）Table 14.3.1-17］。

QTc 間隔に関し、QTcF では、ベースライン後に 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なかった。QTcF 間隔がベースラインより 30 msec 超延長した被験者は認められなかった[LMS-005 試験(5.3.5.2.01)Table 14.3.1-17]。臨床的に意義のある QT 間隔延長は認められなかった。

LMS-005 試験の安全性解析対象集団において、投与 1 年時点（最終解析時）での 12 誘導心電図所見は投与半年時点（中間集計時）と同様、1 名を除いて臨床的意義のある異常は認められなかった［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）Listing 16.2.10-1_final］。心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTc 間隔及び RR 間隔）の測定値並びに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［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）Table 14.3.1-17_final］。

QTc 間隔に関し、QTcF 間隔では、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。QTcF 間隔がベースラインより 30 msec 超延長した被験者は認められなかった［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）Table 14.3.1-17_final］。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ったが、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。

2.7.4.4.3.5　要約

臨床試験で動悸を含む心臓障害が認められたが、心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTc 間隔及び RR 間隔）の測定値並びに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、臨床的に意義のある QT 間隔延長も認められなかった。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

AE のプロファイルにおいて、年齢別、性別、人種別の AE（TEAE）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。TEAE 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かった。

2.7.4.5.1.1　年齢別の比較的よく見られる有害事象

2.7.4.5.1.1.1　Tier 1

Tier 1 における年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の AE の発現状況を ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 13.1 に示した。アミファンプリジンリン酸塩群では 65 歳未満が 21 名、65 歳以上が 5 名であり、プラセボ群では 65 歳未満が 24 名、65 歳以上が 4 名であった。

二重盲検投与期において、アミファンプリジンリン酸塩群では、65 歳以上の被験者 1 名に TEAE として頭痛が発現した。プラセボ群では、65 歳以上の被験者 2 名に TEAE が発現した（5.3.5.3.02）。事象別では、筋力低下が 2 名に発現し、そのうち 1 名には無力症、重感、筋痙縮、関節痛、疲労、疼痛、口腔障害、下痢、気管支炎、不眠症及び食欲減退も発現した。

2.7.4.5.1.1.2　Tier 2

Tier 2 における年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の AE の発現状況を ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 13.2 に示した。Tier 2 では、65 歳未満が 47 名、65 歳以上が 16 名であった。Tier 2 で 5%以上の被験者に発現した TEAE の年齢別の発現状況を表 2.7.4.5-1 に示した。

65 歳以上の被験者における口の錯感覚及び錯感覚の発現割合は、65 歳未満の被験者と同様であった。その他、65 歳以上の被験者では、65 歳未満の被験者と比較して神経系及び胃腸系の TEAE の発現割合が高かった。

表 2.7.4.5-1　　Tier 2 で 5%以上の被験者に発現した TEAE の年齢別の発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	< 65 years old (N = 47) n (%)	≥ 65 years old (N = 16) n (%)	Overall (N = 63) n (%)
Number of Subjects with TEAEs	38 (80.9%)	14 (87.5%)	52 (82.5%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	24 (51.1%)	10 (62.5%)	34 (54.0%)
Paraesthesia oral（口の錯感覚）	16 (34.0%)	6 (37.5%)	22 (34.9%)
Diarrhoea（下痢）	6 (12.8%)	3 (18.8%)	9 (14.3%)
Nausea（悪心）	4 (8.5%)	3 (18.8%)	7 (11.1%)
Constipation（便秘）	4 (8.5%)	2 (12.5%)	6 (9.5%)
Abdominal pain upper（上腹部痛）	2 (4.3%)	2 (12.5%)	4 (6.3%)
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	3 (6.4%)	1 (6.3%)	4 (6.3%)

MedDRA Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	< 65 years old (N = 47) n (%)	≥ 65 years old (N = 16) n (%)	Overall (N = 63) n (%)
Nervous system disorders（神経系障害）	20 (42.6%)	10 (62.5%)	30 (47.6%)
Paraesthesia（錯感覚）	13 (27.7%)	5 (31.3%)	18 (28.6%)
Headache（頭痛）	3 (6.4%)	4 (25.0%)	7 (11.1%)
Dizziness（浮動性めまい）	3 (6.4%)	3 (18.8%)	6 (9.5%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	22 (46.8%)	5 (31.3%)	27 (42.9%)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	7 (14.9%)	1 (6.3%)	8 (12.7%)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	6 (12.8%)	1 (6.3%)	7 (11.1%)
Urinary tract infection（尿路感染）	3 (6.4%)	2 (12.5%)	5 (7.9%)
Bronchitis（気管支炎）	3 (6.4%)	1 (6.3%)	4 (6.3%)
Sinusitis（副鼻腔炎）	3 (6.4%)	1 (6.3%)	4 (6.3%)
Viral infection（ウイルス感染）	4 (8.5%)	0	4 (6.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	20 (42.6%)	6 (37.5%)	26 (41.3%)
Back pain（背部痛）	7 (14.9%)	3 (18.8%)	10 (15.9%)
Muscle spasms（筋痙縮）	5 (10.6%)	2 (12.5%)	7 (11.1%)
Pain in extremity（四肢痛）	4 (8.5%)	2 (12.5%)	6 (9.5%)
Eye disorders（眼障害）	8 (17.0%)	9 (56.3%)	17 (27.0%)
Cataract（白内障）	2 (4.3%)	3 (18.8%)	5 (7.9%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	10 (21.3%)	6 (37.5%)	16 (25.4%)
Asthenia（無力症）	2 (4.3%)	2 (12.5%)	4 (6.3%)
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	1 (2.1%)	3 (18.8%)	4 (6.3%)
Pyrexia（発熱）	3 (6.4%)	1 (6.3%)	4 (6.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	8 (17.0%)	5 (31.3%)	13 (20.6%)
Dyspnoea（呼吸困難）	1 (2.1%)	3 (18.8%)	4 (6.3%)
Investigations（臨床検査）	8 (17.0%)	2 (12.5%)	10 (15.9%)
Alanine aminotransferase increased（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	4 (8.5%)	0	4 (6.3%)
Psychiatric disorders（精神障害）	5 (10.6%)	5 (31.3%)	10 (15.9%)
Insomnia（不眠症）	2 (4.3%)	2 (12.5%)	4 (6.3%)
Vascular disorders（血管障害）	6 (12.8%)	4 (25.0%)	10 (15.9%)
Hypertension（高血圧）	3 (6.4%)	2 (12.5%)	5 (7.9%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	2 (4.3%)	5 (31.3%)	7 (11.1%)
Fall（転倒）	2 (4.3%)	3 (18.8%)	5 (7.9%)

Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 10.1.2, Table 13.2 より抜粋

2.7.4.5.1.2　性別の比較的よく見られる有害事象

2.7.4.5.1.2.1　Tier 1

Tier 1 における性別の AE の発現状況を ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 14.1 に示した。

アミファンプリジンリン酸塩群では、女性 5 名及び男性 1 名に TEAE が発現した。プラセボ群では、女性 12 名及び男性 3 名に TEAE が発現した。アミファンプリジンリン酸塩群では、男女ともに発現した事象は認められなかったが、プラセボ群では多くの事象が男女ともに発現した。

2.7.4.5.1.2.2　Tier 2

Tier 2 における性別の AE の発現状況を ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 14.2 に示した。Tier 2 では、男性が 23 名、女性が 40 名であった。Tier 2 で 5%以上の被験者に発現した TEAE の性別の発現状況を表 2.7.4.5-2 に示した。

女性では、男性と比較して TEAE の発現割合が高い傾向があった。

表 2.7.4.5-2　　Tier 2 で 5%以上の被験者に発現した TEAE の性別の発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	Male (N = 23) n (%)	Female (N = 40) n (%)	Overall (N = 63) n (%)
Number of Subjects with TEAEs	16 (69.6%)	35 (87.5%)	51 (81.0%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	9 (39.1%)	25 (62.5%)	34 (54.0%)
Paraesthesia oral（口の錯感覚）	5 (21.7%)	17 (42.5%)	22 (34.9%)
Diarrhoea（下痢）	1 (4.3%)	8 (20.0%)	9 (14.3%)
Nausea（悪心）	1 (4.3%)	6 (15.0%)	7 (11.1%)
Constipation（便秘）	2 (8.7%)	4 (10.0%)	6 (9.5%)
Abdominal pain upper（上腹部痛）	2 (8.7%)	2 (5.0%)	4 (6.3%)
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	1 (4.3%)	3 (7.5%)	4 (6.3%)
Nervous system disorders（神経系障害）	6 (26.1%)	24 (60.0%)	30 (47.6%)
Paraesthesia（錯感覚）	4 (17.4%)	14 (35.0%)	18 (28.6%)
Headache（頭痛）	1 (4.3%)	6 (15.0%)	7 (11.1%)
Dizziness（浮動性めまい）	1 (4.3%)	5 (12.5%)	6 (9.5%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	11 (47.8%)	16 (40.0%)	27 (42.9%)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	2 (8.7%)	6 (15.0%)	8 (12.7%)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	4 (17.4%)	3 (7.5%)	7 (11.1%)
Urinary tract infection（尿路感染）	0	5 (12.5%)	5 (7.9%)
Bronchitis（気管支炎）	3 (13.0%)	1 (2.5%)	4 (6.3%)
Sinusitis（副鼻腔炎）	2 (8.7%)	2 (5.0%)	4 (6.3%)
Viral infection（ウイルス感染）	1 (4.3%)	3 (7.5%)	4 (6.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	6 (26.1%)	20 (50.0%)	26 (41.3%)
Back pain（背部痛）	5 (21.7%)	5 (12.5%)	10 (15.9%)
Muscle spasms（筋痙縮）	1 (4.3%)	6 (15.0%)	7 (11.1%)
Pain in extremity（四肢痛）	0	6 (15.0%)	6 (9.5%)
Eye disorder（眼障害）	5 (21.7%)	12 (30.0%)	17 (27.0%)
Cataract（白内障）	3 (13.0%)	2 (5.0%)	5 (7.9%)

MedDRA Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	Male (N = 23) n (%)	Female (N = 40) n (%)	Overall (N = 63) n (%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	4 (17.4%)	12 (30.0%)	16 (25.4%)
Asthenia（無力症）	1 (4.3%)	3 (7.5%)	4 (6.3%)
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	2 (8.7%)	2 (5.0%)	4 (6.3%)
Pyrexia（発熱）	1 (4.3%)	3 (7.5%)	4 (6.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	6 (26.1%)	7 (17.5%)	13 (20.6%)
Dyspnoea（呼吸困難）	3 (13.0%)	1 (2.5%)	4 (6.3%)
Investigations（臨床検査）	3 (13.0%)	7 (17.5%)	10 (15.9%)
Alanine aminotransferase increased（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	1 (4.3%)	3 (7.5%)	4 (6.3%)
Psychiatric disorders（精神障害）	1 (4.3%)	9 (22.5%)	10 (15.9%)
Insomnia（不眠症）	1 (4.3%)	3 (7.5%)	4 (6.3%)
Vascular disorders（血管障害）	3 (13.0%)	7 (17.5%)	10 (15.9%)
Hypertension（高血圧）	2 (8.7%)	3 (7.5%)	5 (7.9%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	1 (4.3%)	6 (15.0%)	7 (11.1%)
Fall（転倒）	0	5 (12.5%)	5 (7.9%)

Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 9.2, Table 14.2 より抜粋

2.7.4.5.1.3　人種別の比較的よく見られる有害事象

2.7.4.5.1.3.1　Tier 1

Tier 1 における人種別の AE の発現状況を ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 15.1 に示した。アミファンプリジンリン酸塩群では、白人 5 名及び他の人種 1 名に TEAE が発現した。プラセボ群では、白人 14 名及び人種不詳 1 名に TEAE が発現した。アミファンプリジンリン酸塩群で他の人種 1 名に発現した事象は鼻咽頭炎であり、プラセボ群で人種不詳の 1 名に発現した事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。

2.7.4.5.1.3.2　Tier 2

Tier 2 で 5%以上の被験者に発現した TEAE の人種（白人及びその他の人種）別の発現状況を表 2.7.4.5-3 に示した。他の人種が 4 名（6.3%）と少数であったため、1 名に発現した際の発現割合が 25.0%となる。発現割合が 5%以上の TEAE を対象に人種別の発現状況を検討したところ、人種差は認められなかった。

なお、2 名は人種不詳であったことから、全体の集計のみに含めた。

表 2.7.4.5-3　　Tier 2 で 5%以上の被験者に発現した TEAE の人種別の発現状況
（安全性解析対象集団）

MedDRA Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	White (N = 57) n (%)	Other (N = 4) n (%)	Overall[a] (N = 63) n (%)
Number of Subjects with TEAEs	46 (80.7%)	3 (75.0%)	51 (81.0%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	31 (54.4%)	2 (50.0%)	34 (54.0%)
Paraesthesia oral（口の錯感覚）	22 (38.6%)	0	22 (34.9%)
Diarrhoea（下痢）	7 (12.3%)	2 (50.0%)	9 (14.3%)
Nausea（悪心）	5 (8.8%)	2 (50.0%)	7 (11.1%)
Constipation（便秘）	6 (10.5%)	0	6 (9.5%)
Abdominal pain upper（上腹部痛）	3 (5.3%)	1 (25.0%)	4 (6.3%)
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	4 (7.0%)	0	4 (6.3%)
Nervous system disorders（神経系障害）	28 (49.1%)	1 (25.0%)	30 (47.6%)
Paraesthesia（錯感覚）	17 (29.8%)	1 (25.0%)	18 (28.6%)
Headache（頭痛）	6 (10.5%)	1 (25.0%)	7 (11.1%)
Dizziness（浮動性めまい）	6 (10.5%)	0	6 (9.5%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	25 (43.9%)	1 (25.0%)	27 (42.9%)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	7 (12.3%)	1 (25.0%)	8 (12.7%)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	7 (12.3%)	0	7 (11.1%)
Urinary tract infection（尿路感染）	5 (8.8%)	0	5 (7.9%)
Bronchitis（気管支炎）	3 (5.3%)	0	4 (6.3%)
Sinusitis（副鼻腔炎）	3 (5.3%)	0	4 (6.3%)
Viral infection（ウイルス感染）	4 (7.0%)	0	4 (6.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	22 (38.6%)	2 (50.0%)	26 (41.3%)
Back pain（背部痛）	8 (14.0%)	1 (25.0%)	10 (15.9%)
Muscle spasms（筋痙縮）	4 (7.0%)	2 (50.0%)	7 (11.1%)
Pain in extremity（四肢痛）	6 (10.5%)	0	6 (9.5%)
Eye disorder（眼障害）	15 (26.3%)	2 (50.0%)	17 (27.0%)
Cataract（白内障）	5 (8.8%)	0	5 (7.9%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	14 (24.6%)	1 (25.0%)	16 (25.4%)
Asthenia（無力症）	4 (7.0%)	0	4 (6.3%)
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	4 (7.0%)	0	4 (6.3%)
Pyrexia（発熱）	4 (7.0%)	0	4 (6.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	9 (15.8%)	3 (75.0%)	13 (20.6%)
Dyspnoea（呼吸困難）	3 (5.3%)	0	4 (6.3%)
Investigations（臨床検査）	9 (15.8%)	0	10 (15.9%)
Alanine aminotransferase increased（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	4 (7.0%)	0	4 (6.3%)
Psychiatric disorders（精神障害）	10 (17.5%)	0	10 (15.9%)
Insomnia（不眠症）	4 (7.0%)	0	4 (6.3%)
Vascular disorders（血管障害）	9 (15.8%)	1 (25.0%)	10 (15.9%)
Hypertension（高血圧）	5 (8.8%)	0	5 (7.9%)

MedDRA Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	White (N = 57) n (%)	Other (N = 4) n (%)	Overall[a] (N = 63) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	6 (10.5%)	1 (25.0%)	7 (11.1%)
Fall（転倒）	5 (8.8%)	0	5 (7.9%)

a: Includes AE data from two subjects who did not have a race category recorded in the database.
Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 9.2, Table 15.2 より抜粋

2.7.4.5.2　外因性要因

外因性要因の検討は行わなかった。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

アミファンプリジンを用いた *in vitro* 及び *in vivo* の薬物相互作用試験は実施されていない。しかし、アミファンプリジンの薬力学的特性から、以下のことを考慮する必要がある。

- アミファンプリジンのアセチルコリン放出作用は、脱分極性及び非脱分極性筋弛緩剤の作用を低下させる可能性がある。併用が必要な場合は、神経筋の伝達を注意深くモニターすること。
- アミファンプリジンとコリン作動性作用を有する医薬品（例：直接又は間接コリンエステラーゼ阻害剤）の併用は、両剤の作用を増大させる可能性がある。

なお、動物の *in vitro* 試験において、チトクローム P450 アイソザイムの阻害又は誘導作用は認められなかった。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

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。

アミファンプリジンはウサギにおいて胚・胎児の生存率及び発育に影響を及ぼさないが、ラットでは死産する母体が増加した。アミファンプリジンの非臨床試験において、生殖能力へ影響を及ぼさなかった。

アミファンプリジンがヒトの母乳中に排泄されるかどうかは検討されていない。動物を用いた生殖発生試験では、授乳期の母親の乳汁中にアミファンプリジンが認められた。授乳中の新生児動物を用いた評価では、アミファンプリジンを含む母乳を授乳した場合でも影響は認められなかった。

2.7.4.5.5　過量投与

アミファンプリジンの過量投与に関する経験は限られている。1 件の症例報告 [2)]では、LEMS、特発性血小板減少性紫斑病及びインスリン非依存性糖尿病を有する 65 歳の被験者が、全身脱力、錯感覚、悪心、嘔吐、動悸を訴えて入院した。その後、全身痙攣が発現した

が、クロナゼパムの静注により回復／消失し、上室性頻脈が発現し、ジゴキシンの投与により回復／消失した。入院 4 日後、突然の原因不明の心停止を経験し、蘇生に成功した。入院 7 日前にアミファンプリジンの 1 日最大推奨用量以上の量を誤って投与していたことが判明した。入力ミスにより、本来の 10 mg を 1 日 6 回（60 mg/日）ではなく、60 mg を 1 日 6 回（360 mg/日）投与されていた。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。

著者らは、アミファンプリジンの過量投与は、胃洗浄や活性炭による吸収防止と、対症療法（制吐剤、抗痙攣療法）により対処できると結論づけた。また、重度の過量投与には、強制利尿や血液灌流が推奨されている。

2.7.4.5.6　薬物乱用

アミファンプリジンリン酸塩の臨床試験では、依存性などの薬物乱用を検査項目とする試験は実施していない。また、薬物乱用に関連する AE も発現していない。

ラットの薬物弁別及び自己投与モデルを用いて、アミファンプリジンリン酸塩の依存性を評価した（2.6.6.8.1.1 及び 2.6.6.8.1.2）。これら試験の結果、アミファンプリジンは乱用の可能性がないことが示唆された。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

ラットを用いてアミファンプリジンリン酸塩の退薬症状発現の有無を評価した結果、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（2.6.6.8.1.3）。

LMS-002 試験の長期投与期（パート 4＋LMS-002EXT 試験）での被験者 40 名の平均曝露日数は 785.5 日（2 年以上）であり（表 2.7.4.1-3）延長期間を通じてアミファンプリジンを投与したが、離脱症状や反跳現象に関連する TEAE は認められなかった。アミファンプリジン投与時によく見られる TEAE（錯感覚、悪心及び下痢）は投与開始直後に発現し、時間の経過とともに消失し、長期投与期に発現した TEAE はアミファンプリジンリン酸塩と関連性がない傾向にあった。LMS-002 試験の長期投与期（2.7.4.2.1.4.1）において 2 名に中止に至った TEAE が発現したが、いずれもアミファンプリジンとの関連性は否定された。治験責任医師によりアミファンプリジンとの関連性ありと判断された SAE として、肝酵素上昇が 2 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 1 件発現したが、いずれもアミファンプリジンの投与量を減量し、投与を継続した。

いくつかの症例報告では、アミファンプリジン休薬後直ちに症状が悪化し、その後アミファンプリジンの再投与によりすぐに症状が緩和することが報告されている [10),11),12)]。しかし、この効果の可能性に特化して検討した治験は行われていないが、臨床試験や文献報告ではリバウンドや反跳作用は観察されていない。LMS-003 試験では、治験方法に従ってアミファンプリジンの高用量及び低用量の被験者は直ちに休薬され、プラセボ群では予想どおり、LEMS の症状がベースライン近くまで悪化した。

2.7.4.5.8　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

健康成人及び患者を対象とした海外臨床試験で、浮動性めまい、霧視、不安定、頭部ふらふら感、精神障害、傾眠など、運転や機械操作の能力に影響を与える AE が報告されている。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。痙攣発作を含む発作関連事象の発現はまれであり、通常、臨床用量以上の高用量及び／又は脳転移、MS、てんかんなどの他の素因に関連したものであった。LEMS 患者を対象とした海外及び国内臨床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。

2.7.4.5.9　高用量（80 mg/日超）投与時の安全性

2.7.4.5.9.1　LMS-005 試験

LMS-005 試験では、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、最大単回投与量が 30 mg を経験した被験者は 2 名であった。また、継続治療期［投与半年時点（中間集計時）まで］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、最大単回投与量が 30 mg を経験した被験者は 2 名であった［LMS-005 試験（5.3.5.2.01）Listing 16.2.5-2］。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 80 mg/日を超えていた被験者、100 mg/日の投与経験がある被験者及び最大単回投与量が 30 mg を経験した被験者はいなかった［LMS-005 試験（5.3.5.2.02）Listing 16.2.5-2_final］。

投与半年時点（中間集計時）で、発現時の投与量（処方量）が 80 mg/日超であった AE 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。ＣＯＶＩＤ－１９は軽度であったが、入院が必要となったことから SAE と判定された。これらの AE 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［LMS-005 試験（5.3.5.2.01）Listing 16.2.7-1］。

投与 1 年時点（最終解析時）で、投与半年時点（中間集計時）以降に発現し、発現時の投与量（処方量）が 80 mg/日超であった AE 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（5.3.5.2.02）Listing 16.2.7-1_final］。

2.7.4.5.9.2　米国拡大アクセスプログラム及び医薬品安全性監視（PV）データ

80 mg/日を超える用量での安全性は、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 名及び医薬品安全性監視（PV）データベースから市販後に

処方者の判断により 80mg/日超の用量が使用された 36 名での安全性情報をもとに解析した。PV データベースのデータカットオフは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日である。

2.7.4.5.9.2.1　全般的な曝露状況及び人口統計学的特性

安全性解析対象は、拡大アクセスプログラム（EAP-001）の 7 名及び PV データベースから得られた 36 名合計 43 名であった。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/日で残り 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。

80 mg/日超を投与されていた患者のうち 21/43 名（48.8%）が女性で、年齢の中央値は 58.0 歳（範囲：10～87 歳）、65 歳超が 12 名、18 歳未満が 3 名であった。43 名のうち 37 名が LEMS 患者であった。

2.7.4.5.9.2.2　有害事象の発現状況

AE は 24/43 名（55.8%）に発現した。死亡は 4/43 名（9.3%）、SAE は 11/43 名（25.6%）、中止に至った AE は 5/43 名（11.6%）に発現した。死亡及び中止に至った AE を発現したすべての患者、並びに SAE 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（表 2.7.4.5-4）。

表 2.7.4.5-4　有害事象の発現状況（80 mg/日超の投与）

	Dose > 80－<100 mg N=10 n(%)	Dose >= 100 mg N=33 n(%)	Total N=43 n(%)
Deaths	0	4(12.1)	4(9.3)
Serious Adverse Events	1(10.0)	10(30.3)	11(25.6)
Related Serious verse Events	0	1(3.0)	1(2.3)
Adverse Events	7(70.0)	17(51.5)	24(55.8)
Related dverse Events	2(20.0)	7(21.2)	9(20.9)
Discontinued Tretment due to Adverse Events	0	5(15.2)	5(11.6)

Souce: ISS_100 mg（5.3.5.3.04）, Table 4.3

2.7.4.5.9.2.3　比較的よくみられる有害事象

43 名中 24 名（55.8%）で 183 件の AE が発現した。SOC 別で 20%以上の発現頻度であったのは、傷害、中毒および処置合併症 20/43 名（46.5%）、一般・全身障害および投与部位の状態 16/43 名（37.2%）、胃腸障害 11/43 名、（25.6%）、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 9/43 名（20.9%）であった。PT 別で 10%以上の発現頻度であったのは無力症 9/43 名（20.9%）、適応外使用 8/43 名（18.6%）、薬効欠如 7/43 名（16.3%）、処方に基づく過量投与 6/43 名（14.0%）

であった。

2.7.4.5.9.2.4　死亡

EAP-001 試験及び市販後に 80 mg/日超での投与例で 4 名が死亡した（EAP-001 試験;1 名、市販後の PV データ ；3 名）。

EAP-001 試験

3[redacted]歳女性（医師報告用語；死亡）で Firdapse®を 100 mg/日 1177 日間投与されていた。本事象については Firdapse®との因果関係はなしと判断されている。

医薬品安全性監視（PV）データ

・7[redacted]歳男性、Firdapse® 80 mg/日で治療を開始（約 2 週間）、その後 100 mg/日に増量（約 14 ヵ月）し、死亡の 6 ヵ月前に 80 mg/日に減量。死亡（遠隔転移を伴う肺癌）により治療中止となった。但し、遠隔転移を伴う肺癌は AE として報告されていなかったため、詳細は不明である。

・8[redacted]歳男性、Firdapse® 80 mg/日で治療を開始（約 9 ヵ月）し、その後 100 mg/日に増量（約 7 ヵ月）。その後、死亡の約 31 ヵ月前に 80 mg/日に減量。死亡により治療中止となった。死亡と同日に SAE として心筋梗塞が発現したが、Firdapse®との関連性は否定されている。

・7[redacted]歳男性、Firdapse® 80 mg/日で治療を開始（約 1 ヵ月）、その後 100 mg/日まで増量（約 12 ヵ月）し死亡まで本用量で投与された。死亡（自殺既遂）により治療中止となった。死亡と同日に SAE として銃創が報告されている。

2.7.4.5.9.2.5　その他重篤な有害事象及び注目すべき有害事象

SAE は 11/43 名（25.6%）に 44 件発現した（表 2.7.4.5-5）。11 名中 10 名は Firdapse®を 100 mg/日以上を投与されていた。80 mg/日超全体で、SOC 別で発現割合が 5%を超えていたのは、一般・全身障害および投与部位の状態（5/43 名、11.6%）、傷害、中毒および処置合併症（4/43 名、9.3%）、筋骨格系および結合組織障害（3/43 名、7.0%)、呼吸器系、胸部および縦隔障害（3/44 名、7.0%）、胃腸障害（3/43 名、7.0%）であった。PT 別では、5%以上の患者に発現した SAE はなかった。2 名で認められた SAE は死亡、状態悪化及び敗血症であった。SAE のうち過敏症と胸水は同一患者に発現し、いずれも Firdapse®との関連性ありと判断された。

また、アミファンプリジン遊離塩基の高用量投与時に痙攣発作の発現が文献報告されているが、EAP-001 試験及び医薬品安全性監視（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発作関連事象の発現は報告されていない。

表 2.7.4.5-5　　80 mg/日を超える用量で発現した重篤な有害事象
（EAP-001 試験及び市販後 PV データ）

System Orgam Class Preferred Term（日本語訳）	Dose (>80－<100 mg/day) N=10 n(%), m	Dose (>= 100 mg/day) N=33 n(%), m	Total N=43 n(%), m
Total Subjects with a Serious Adverse Event	1(10.0), 14	10(30.3), 30	11(25.6), 44
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	1(10.0), 1	4(12.1), 5	5(11.6), 6
Condition aggravated（状態悪化）	0	2(6.1), 2	2(4.7), 2
Death（死亡）	0	2(6.1), 2	2(4.7), 2
Gait disturbance（歩行障害）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Peripheral swelling（末梢腫脹）	1(10.0), 1	0	1(2.3), 1
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	1(10.0), 5	1(3.0), 1	2(4.7), 6
Sepsis（敗血症）	1(10.0), 1	1(3.0), 1	2(4.7), 2
Abdominal abscess（腹部膿瘍）	1(10.0), 1	0	1(2.3), 1
Bacterial infection（細菌感染）	1(10.0), 1	0	1(2.3), 1
Diverticulitis（憩室炎）	1(10.0), 1	0	1(2.3), 1
Pneumonia（肺炎）	1(10.0), 1	0	1(2.3), 1
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症)	1(10.0), 1	3(9.1),4	4(9.3), 5
Ankle fracture（足関節部骨折）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Fall（転倒）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Gastrointestinal stoma complication（消化管ストーマ合併症）	1(10.0), 1	0	1(2.3), 1
Gun shot wound（銃創）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Rib fracture（肋骨骨折）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	0	3(9.1), 4	3(7.0), 4
Cervical spinal stenosis（頸部脊柱管狭窄症）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Hypertrophic osteoarthropathy（肥厚性骨関節障害）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Muscular weakness（筋力低下）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Musculoskeletal chest pain（筋骨格系胸痛）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1

System Orgam Class Preferred Term（日本語訳）	Dose (>80－<100 mg/day) N=10 n(%), m	Dose (>= 100 mg/day) N=33 n(%), m	Total N=43 n(%), m
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	0	3(9.1), 4	3(7.0), 4
Aspiration（誤嚥）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Dyspnoea（呼吸困難）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Pleural effusion（胸水）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Pneumothorax（気胸）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	1(10.0), 3	0	1(2.3), 3
Anaemia（貧血）	1(10.0), 1	0	1(2.3), 1
Febrile neutropenia（発熱性好中球減少症）	1(10.0), 1	0	1(2.3), 1
Thrombocytopenia（血小板減少症）	1(10.0), 1	0	1(2.3), 1
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	1(10.0), 1	2(6.1), 2	3(7.0), 3
Melaena（メレナ）	1(10.0), 1	0	1(2.3), 1
Oesophageal obstruction（食道閉塞症）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Small intestinal obstruction（小腸閉塞）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Investigations（臨床検査）	1(10.0), 1	1(3.0), 1	2(4.7), 2
Neutrophil count decreased（好中球数減少）	1(10.0), 1	0	1(2.3), 1
Weight decreased（体重減少）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)［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）］	0	2(6.1), 2	2(4.7), 2
Pancreatic cystadenoma（膵嚢胞腺腫）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Small cell lung cancer（小細胞肺癌）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Cardiac disorders（心臓障害）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Myocardial infarction（心筋梗塞）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Cholecystitis acute（急性胆嚢炎）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Immune system disorder（免疫系障害）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Hypersensitivity（過敏症）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	1(10.0), 1	0	1(2.3), 1
Hypokalaemia（低カリウム血症）	1(10.0), 1	0	1(2.3), 1

System Orgam Class Preferred Term（日本語訳）	Dose (>80－<100 mg/day) N=10 n(%), m	Dose (>= 100 mg/day) N=33 n(%), m	Total N=43 n(%), m
Nervous system disorders（神経系障害）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Myasthenic syndrome（筋無力症候群）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Psychiatric disorders（精神障害）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Completed suicide（自殺既遂）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Social circumstances（社会環境）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Impaired quality of life（QOL 障害）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Surgical and medical procedures（外科および内科処置）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Hospitalisation（入院）	0	1(3.0), 1	1(2.3), 1
Vascular disorders（血管障害）	1(10.0), 1	0	1(2.3), 1
Deep vein thrombosis（深部静脈血栓症）	1(10.0), 1	0	1(2.3), 1

n=number of patients with event; m=number of events reported
All Serious Adverse Events reported by the patient are included in the summary, regardless of dose level at time of AE start. MedDRA Version 26.0.
Source: ISS（5.3.5.3.04）, Table 6.3

2.7.4.6　公表文献情報

健康被験者、LEMS 患者、その他の神経疾患（MS、CMS、重症筋無力症、下向き眼振又は筋萎縮性側索硬化症を含む）患者を対象としたアミファンプリジン（塩及び遊離塩基）投与に関する公表文献、症例報告及び過去の臨床試験から得られた安全性データを分析した。

加えて、アミファンプリジンリン酸塩の開発に以前から携わっていた企業によって実施された以下に示す 3 つの臨床試験については、データセット及び CRF を入手できなかったため入手できた報告書を元に評価した。これらの試験における被験者の分布を表 2.7.4.6-1 に要約した。

表 2.7.4.6-1　　症例報告書が存在しない試験における被験者の分布

Study	Number of LEMS Subjects	Number of CMS Subjects	Number of MS Subjects	Number of Subjects with other Neurological Disease	Healthy Subjects
ATU[a]	65	50	0	49	0
Rennes CHU	3	0	665	1	0
AGEPS	7	0	0	0	0
Total	75	50	665	50	0

CMS = congenital myasthenic syndrome; LEMS = Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome, MS = Multiple Sclerosis.
a：Subjects participating in Study ATU are reported in Study ATU and the periodic safety update reports provided in Section 5.3.5.4.
Source: Study ATU[19)] 、Study AGEPS[18)]、Study Rennes CHU[17)]

LEMS、CMS 及びその他の関連する神経学的疾患患者にアミファンプリジンを投与した公表された臨床試験又は症例報告（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで）での SAE の発現状況を検討した。SAE は、投与後に発現した AE のうち、以下に当てはまるものと定義した。

- 生命を脅かすもの
- 死に至るもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 子孫に先天異常を来すもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 永久的な障害/損傷を防ぐために介入が必要なもの
- その他の重大なもの（重要な医療事象）

本項では、アミファンプリジン遊離塩基が投与された試験も評価している。しかし、アミファンプリジンリン酸塩はアミファンプリジン遊離塩基と生物学的に同等であることが示された（DAPSEL 試験）ことから、これらの試験の安全性プロファイルは、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安全性に適用可能であると考える。

2.7.4.6.1　死亡

Tier 6 では、アミファンプリジン遊離塩基を投与された被験者で 14 件の死亡が認められた。それらの死因と出典文献情報を表 2.7.4.6-2 に示した。文献で報告された事象の叙述は ISS（5.3.5.3.02）Appendix C に記載した。

表 2.7.4.6-2　　Tier 6 における死亡の一覧

Study	Subject	Indication	Cause of Death
Lundh, 1993[20]	LUN-[redacted]	LEMS	Myocardial infarction
Lundh, 1993	LUN-[redacted]	LEMS	Neoplasm malignant
Lundh, 1993	LUN-[redacted]	LEMS	Neoplasm malignant
Lundh, 1993	LUN-[redacted]	LEMS	Neoplasm malignant
Lundh, 1993	LUN-[redacted]	LEMS	Respiratory failure
Bertorini, 2011[14]	BER-[redacted]	ALS	Myocardial infarction
Beeson, 2005[21]	BEE-[redacted]	CMS	Death
Beeson, 2005	BEE-[redacted]	CMS	Death
Palace, 1991[13]	PAL-[redacted]	CMS	Pneumonia
Laroche, 1989[22]	LAR-[redacted]	LEMS	Neoplasm malignant
Laroche, 1989	LAR-[redacted]	LEMS	Neoplasm malignant
Laroche, 1989	LAR-[redacted]	LEMS	Neoplasm malignant
Lundh, 1984[23]	LUD-[redacted]	LEMS	Bronchitis chronic
Lundh, 1984	LUD-[redacted]	LEMS	Pulmonary embolism
Clouston, 1992[24]	CLO-[redacted]	LEMS	Death
Merino-Ramirez, 2016[25]	MER-[redacted]	LEMS	Malignant neoplasm progression
Chan, 2016[26]	CHA-[redacted]	LEMS	Malignant neoplasm progression

ALS = amyotrophic lateral sclerosis; CMS = congenital myasthenic syndrome; LEMS = Lambert Eaton Myasthenic Syndrome.
Source: ISS（5.3.5.3.02）Appendix A, Table 5.5 より抜粋

LEMS 患者対象試験では、既存の悪性腫瘍が進行した傍腫瘍性 LEMS 患者において悪性新生物で 6 名、悪性新生物進行で 2 名が死亡した。他の患者は、死亡、呼吸不全、慢性気管支炎、肺塞栓症及び心筋梗塞により死亡した。これらの死亡に至った AE はいずれもアミファンプリジンとの関連性なしと判断された。

CMS 患者対象試験では、死亡が 2 名に発現し、肺炎で 1 名が死亡した。これらはいずれも小児で発現したが、公表文献には死亡が発現した 2 名がファーストチャネル変異 CMS 患者であったという情報以外は記載されていなかった[13]。

筋萎縮性側索硬化症患者対象試験では、心筋梗塞で 1 名が死亡した。当該被験者は、事象発現の 1 週間前にアミファンプリジンを中止し、経皮内視鏡的胃瘻造設を拒否した[14]。

CSR のみ入手できた過去の臨床試験において、6 名が死亡した（表 2.7.4.6-3）。ATU 試験で 4 名、AGEPS 試験で 2 名が死亡した。このうち 3 名は癌の進行による死亡であった。なお、アミファンプリジンと関連性がある死亡例は報告されなかった。

AGEPS 試験の被験者 AGEPS-[redacted] 及び ATU 試験の被験者 ATU-[redacted] では、死因は記載されていなかった。

なお、被験者 ATU-[redacted] に発現した死亡に至った AE は、CSR に記載されていないが、定期安全性情報報告での情報として表 2.7.4.6-3 に記載した。当該被験者のアミラーゼ及びリパーゼ値の上昇は SAE として記録された。

表 2.7.4.6-3　　症例報告書が存在しない過去の臨床試験における死亡の一覧

Study	Subject	Cause of Death	Narrative Source
AGEPS	AGEPS-[redacted]	Cancer progression	Study AGEPS
AGEPS	AGEPS-[redacted]	Unknown	Study AGEPS
ATU	ATU-[redacted]	Progression of small cell cancer	Study ATU, Firdapse PSUR, September 2010
ATU	ATU-[redacted]	Unknown	Firdapse PSUR, February, 2010
ATU	ATU-[redacted]	Septic shock	Study ATU
ATU	ATU-[redacted]	Progression of small cell lung cancer	Firdapse PSUR, September 2010

Source: Study ATU[19)] 、Study AGEPS[18)]

2.7.4.6.2　その他の重篤な有害事象

CSR のみ入手できた過去の臨床試験における SAE の発現状況を表 2.7.4.6-4 に示した。全体で 867 名中 19 名（2.2%）に SAE が発現した。

LEMS 患者対象試験では、複数の被験者（2 名）に発現した SAE は新生物進行のみであった。

CMS 患者対象試験では、2 名に SAE が 3 件（心電図 QT 延長、胃食道逆流性疾患及び動悸）発現した。これらの試験には、MS 患者及び健康被験者が含まれていた。

表 2.7.4.6-4　　過去の臨床試験における重篤な有害事象の発現状況

System Organ Class Preferred Term	Indication				
	LEMS (N=75)	CMS (N=50)	MS (N=665)	Other (N=50)	Healthy (N=27)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	2 (2.7%)	1 (2.0%)	1 (0.2%)	0	0
Chest pain（胸痛）	0	0	1 (0.2%)	0	0
Death（死亡）	2 (2.7%)	1 (2.0%)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) （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））	3 (4.0%)	0	0	1 (2.0%)	0
Neoplasm progression（新生物進行）	2 (2.7%)	0	0	0	0
Pancreatic carcinoma（膵癌）	1 (1.3%)	0	0	0	0
Small cell carcinoma（小細胞癌）	1 (1.3%)	0	0	0	0
Small cell lung cancer（小細胞肺癌）	0	0	0	1 (2.0%)	0
Investigations（臨床検査）	1 (1.3%)	1 (2.0%)	0	0	1 (3.7%)
Amylase increased（アミラーゼ増加）	1 (1.3%)	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged（心電図 QT 延長）	0	1 (2.0%)	0	0	0
Hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）	0	0	0	0	1 (3.7%)
Lipase increased（リパーゼ増加）	1 (1.3%)	0	0	0	0
Nervous system disorders（神経系障害）	0	0	3 (0.5%)	0	0
Epilepsy（てんかん）	0	0	1 (0.2%)	0	0
Paraesthesia（錯感覚）	0	0	1 (0.2%)	0	0
Seizure（発作）	0	0	1 (0.2%)	0	0
Cardiac disorders（心臓障害）	0	1 (2.0%)	1 (0.2%)	0	0
Palpitations（動悸）	0	1 (2.0%)	0	0	0
Ventricular extrasystoles（心室性期外収縮）	0	0	1 (0.2%)	0	0
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	1 (1.3%)	1 (2.0%)	0	0	0
Abdominal pain（腹痛）	1 (1.3%)	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	0	1 (2.0%)	0	0	0
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	0	0	1 (0.2%)	0	0
Hepatitis（肝炎）	0	0	1 (0.2%)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	1 (1.3%)	0	0	0	0
Femur fracture（大腿骨骨折）	1 (1.3%)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	1 (1.3%)	0	0	0	0
Pulmonary embolism（肺塞栓症）	1 (1.3%)	0	0	0	0

Source: Study ATU[19], Study AGEPS[18], Study Rennes CHU[17].

これらの試験でアミファンプリジン投与中止に至った AE が発現したことが記載されていた。

ATU 試験では、CMS 患者 2 名及び LEMS 患者 1 名の計 3 名に、アミファンプリジンリン酸塩の投与中止に至った TEAE が発現した。

- [redacted]（悪心、嘔吐）：関連性評価に関する記載なし。
- [redacted]（悪心、嘔吐、下痢、体重減少）：関連性評価に関する記載なし。
- [redacted]（下痢、腹痛、体重減少）：関連性評価に関する記載なし。

AGEPS 試験では、LEMS 患者に投与中止に至った AE は発現しなかった。

MS 患者を対象とした後ろ向き研究である Rennes CHU 試験では、106 名に 3,4-DAP の投与中止に至った有害反応が発現した。そのうち、入手可能な 7 名の情報を以下に示す。

- 症例 [redacted]（発作）：治験薬との関連性評価に関する記載なし。
- 症例 [redacted]（発作）：3,4-DAP との関連性の可能性なしと判断された。
- 症例 [redacted]（発作）：3,4-DAP との関連性の可能性なしと判断された。
- 症例 [redacted]（心室性期外収縮）：3,4-DAP との関連性の可能性なしと判断された。
- 症例 [redacted]（動悸）：3,4-DAP との関連性の可能性なしと判断された。
- 症例 [redacted]（動悸）：3,4-DAP と関連性あるかもしれないと判断された。
- 症例 [redacted]（胸痛）：3,4-DAP との関連性の可能性なしと判断された。

2.7.4.7　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。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。

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 1069 人で推定の平均 1 日投与量は 44.7 mg/日であった。この推定使用患者数には臨床試験での投与は含まれていない。

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、本報告期間中の重篤報告は 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、本報告期間中に発作関連事象［MedDRA 標準検索式（SMQ）：Convulsions］が 21 件新たに報告された。

2.7.4.8　安全性の結論

海外の LEMS 患者を対象とした臨床試験（LMS-002 試験及び LMS-003 試験）でアミファンプリジンリン酸塩を投与された被験者で最も多く発現した AE は、口の錯感覚及び錯感覚（それぞれ 34.9%及び 28.6%）並びに胃腸障害［上腹部痛（6.3%）、悪心（11.1%）及び下痢（14.3%）］であった。これらの事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、一過性で、減量又は投与中止に至ることはほとんどなかった。これは、LEMS 患者にアミファンプリジン遊離塩基を投与した公表文献での報告と大きな違いはなかった。臨床的に重要な AE 又は SAE はほとんど発現しなかった。LMS-002 試験で 1 名が死亡したが、これは小細胞肺癌によるもので、治験薬との因果関係は否定された。LEMS レジストリ及び拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）では、最大 8.7 年の投与期間中に 17 名が死亡し、そのうち 1 名のみが LEMS の治療のために服用していた薬剤との関連性ありと判断された。

臨床検査値、バイタルサイン及び身体所見において、安全性に関する所見は認められなかった。一過性に ALT 及び AST が上昇した被験者が認められたが、処置又はアミファンプリジンリン酸塩を減量することなく回復／消失した。

臨床試験では、動悸を含む心臓障害が認められたが、アミファンプリジンリン酸塩又はアミファンプリジン遊離塩基として 20 mg を単回投与した健康被験者（DAPSEL 試験）及びアミファンプリジンリン酸塩として 30～80 mg を単回投与した健康被験者（QTC-002 試験）を対象とした QTc 解析より、QTc 間隔に重要又は有意な変化は認められなかった。

LMS-002 試験及び LMS-003 試験では発作関連事象は発現しなかった。LEMS レジストリ及び拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）では、痙攣発作を含む発作関連事象が 4 件報告されている。アミファンプリジン遊離塩基を高用量（100 mg/日）投与時に痙攣発作の発現が文献報告されているが、EAP-001 試験及び医薬品安全性監視（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発作関連事象の発現は報告されていない。80 mg/日を超えて投与されていた 43 名のうち、AE は 24/43 名（55.8%）に発現した。死亡は 4/43 名（9.3%）、SAE は 11/43 名（25.6%）、中止に至った AE は 5/43 名（11.6%）に発現した。死亡した 4 名で発現した事象はいずれも Firdapse®との因果関係はなし又は詳細不明と判断されている。死亡及び中止に至った AE を発現したすべての患者、並びに SAE 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。

国内の患者対象臨床試験（LMS-005 試験）では、投与半年時点（中間集計時）で、AE 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。死亡に至った AE は発現せず、その他の SAE は 2 名に 2 件（意識変容状態、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。投与中止に至った AE は 1 名に 1 件（嚥下障害）発現した。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 AE はいずれも 1 名に発現した。投与 1 年時点（最終解析時）で、AE は 12/12 名（100.0%）に 69 件発現し、時期別では継続治療期で AE 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 AE 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 件新たに発現した。下痢は 2/12 名（16.7%）2 件に増加し、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。長期投与（Visit 13 まで）による AE の発現に特記すべき一定の傾向は認められなかった。投与 1 年時点（最終解析時）で投与半年時点（中間集計時）以降に新たに発現した死亡に至った AE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った AE はなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査の結果、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

なお、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 AE 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。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 AE 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。

国内で実施した臨床試験での AE 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で報告されている内容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。

2.7.4.9　付録

LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験のいずれかのパートで 2 名以上に発現した治験薬との関連性ありと判断された TEAE を PT 別に表 2.7.4.9-1 に示した。なお、パート 4 には LMS-002EXT 試験の結果も含めた。

表 2.7.4.9-1　　LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験で 2 名以上に発現した治験薬との関連性ありと判断された TEAE
（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term		Part 1	Part 2	Part 3	Part 4
		Overall N=53	Amifampridine N=16	Amifampridine N=16	Overall N＝40
Number of Subjects with Related TEAEs		33(62.3%)	0	0	11(27.5%)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	21(39.6%)	0	0	2(5.0%)
Paraesthesia	錯感覚	16(30.2%)	0	0	1(2.5%)
Nausea	悪心	5(9.4%)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	3(5.7%)	0	0	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	3(5.7%)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	3(5.7%)	0	0	2(5.0%)
Headache	頭痛	3(5.7%)	0	0	0
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	2(3.8%)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	2(3.8%)	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	2(3.8%)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	2(3.8%)	0	0	0
Asthenia	無力症	2(3.8%)	0	0	1(2.5%)
Fatigue	疲労	2(3.8%)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	2(3.8%)	0	0	1(2.5%)
Myalgia	筋肉痛	2(3.8%)	0	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	2(3.8%)	0	0	0
Tremor	振戦	2(3.8%)	0	0	0
Insomnia	不眠症	2(3.8%)	0	0	0
Peripheral coldness	末梢冷感	2(3.8%)	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.9%)	0	0	2(5.0%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	2(5.0%)

Source: LMS-002, LMS-002EXT（5.3.5.1.01）16-9-2 part 4 addendum Table 14.3.5, Table 14.3.9, Table 14.3.13, Table 14,3,17 より抜粋
Part 4：LMS-002EXT 試験の結果も含む

2.7.4.10 参考文献

1) 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;53(8):674-80.【5.4.44】
2) Boerma CE, Rommes JH, van Leeuwen RB, Bakker J. Cardiac arrest following an iatrogenic 3,4-diaminopyridine intoxication in a patient with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Toxicol Clin Toxicol. 1995;33(3):249-51.【5.4.36】
3) Engelsen BA, Grønning M. Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated? Seizure. 1997;6(5):377-82.【5.4.92】
4) Moreau T, Sochurkova D, Lemesle M, Madinier G, Billiar T, Giroud M, et al. Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations. Epilepsia 1998;39(8):893-6.【5.4.93】
5) Kinnunen E, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K. Multiple sclerosis in a nationwide series of twins. Neurology. 1987;37(10):1627-9.【5.4.94】
6) Bever CT Jr, Anderson PA, Leslie J, Panitch HS, Dhib-Jalbut S, Khan OA, et al. Treatment with oral 3,4 diaminopyridine improves leg strength in multiple sclerosis patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Neurology. 1996;47(6):1457-62.【5.4.23】
7) McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. N Engl J Med. 1989;321(23):1567-71.【5.4.32】
8) Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, Edwards LJ. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology. 2000;54(3):603-7.【5.4.33】
9) Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Semin Neurol. 2003;23(2):191-8.【5.4.27】
10) Jost WH, Mielke U, Forrett-Kaminsky MC, Schimrigk K. [Long-term treatment of Lambert-Eaton syndrome by 3, 4 diaminopyridine]. Rev Neurol (Paris). 1992;148(12):776-9.【5.4.28】
11) Argov Z, Shapira Y, Averbuch-Heller L, Wirguin I. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) in association with lymphoproliferative disorders. Muscle Nerve. 1995;18(7):715-9.【5.4.50】
12) Smith AG, Wald J. Acute ventilatory failure in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and its response to 3,4-diaminopyridine. Neurology. 1996;46(4):1143-5.【5.4.51】
13) Palace J, Wiles CM, Newsom-Davis J. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of congenital (hereditary) myasthenia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991;54(12):1069-72.【5.4.95】
14) Bertorini TE, Rashed H, Zeno M, Tolley EA, Igarashi M, Li YD. Effects of 3-4 diaminopyridine (DAP) in motor neuron diseases. J Clin Neuromuscul Dis. 2011;12(3):129-37.【5.4.96】
15) Sanders DB, Howard JF, Jr., Massey JM. 3,4-Diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic

syndrome and myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 1993;681:588-90.【5.4.34】

16) Harper CM, Andrew GE. Treatment of 31 Congenital Myasthenic Syndrome (CMS) Patients with 3,4-Diaminopyridine (DAP). Neurology. 2000.54(suppl 3):A395.【5.4.97】

17) Report on the safety of use of 3,4 diaminopyridine: acollaborative study at Rennes CHU.【5.4.98】

18) Retrrospective Follw-up study of Patints with Lambert-Eaton myasthenic syndrome and Treated with 3,4-diaminopyridine.【5.4.99】

19) Retrospective Collection of Safety Data from Patients Treated with 3,4-Diaminopyridine under French ATU Rogram.【5.4.100】

20) Lundh H, Nilsson O, Rosén I, Johansson S. Practical aspects of 3,4-diaminopyridine treatment of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Acta Neurol Scand 1993;88(2):136-40.【5.4.29】

21) Beeson D, Hantaï D, Lochmüller H, Engel AG. 126th International Workshop: congenital myasthenic syndromes, 24-26 September 2004, Naarden, the Netherlands. Neuromuscul Disord. 2005 Jul;15(7):498-512.【5.4.101】

22) Laroche CM, Mier AK, Spiro SG, Newsom-Davis J, Moxham J, Green M. Respiratory muscle weakness in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Thorax. 1989 Nov;44(11):913-8.【5.4.68】

23) Lundh H, Nilsson O, Rosen I. Treatment of Lambert-Eaton syndrome: 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine. Neurology. 1984;34(10):1324-30.【5.4.21】

24) Clouston PD, Saper CB, Arbizu T, Johnston I, Lang B, Newsom-Davis J, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. III. Cerebellar degeneration, cancer, and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology. 1992 Oct;42(10):1944-50.【5.4.102】

25) Merino-Ramírez MÁ, Bolton CF. Review of the Diagnostic Challenges of Lambert-Eaton Syndrome Revealed Through Three Case Reports. Can J Neurol Sci. 2016 Sep;43(5):635-47.【5.4.103】

26) Chan KY, Chang RS, Lau VW, Chan ML, Lai T. Palliative care for a patient with Lambert-Eaton myasthenic syndrome: role of 3,4-diaminopyridine. Ann Palliat Med. 2016 Oct;5(4):311-4.【5.4.104】

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
2.7　臨床概要
2.7.5　参考文献

ダイドーファーマ株式会社

参考文献

2.7　臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要：「参考文献」の項
2.7.2　臨床薬理の概要：「参考文献」の項
2.7.3　臨床的有効性の概要：「参考文献」の項
2.7.4　臨床的安全性の概要：「参考文献」の項

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

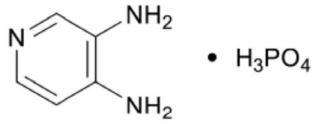
2.7.6 個々の試験のまとめ

ダイドーファーマ株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ
2.7.6.1 健康被験者を対象とした相対バイオアベイラビリティ試験（DAPSEL 試験） 14
2.7.6.2 健康被験者を対象とした食事の影響試験（LMS-001 試験） 19
2.7.6.3 健康被験者における第 1 相臨床薬理試験（FIR-001 試験） 28
2.7.6.4 腎機能障害被験者における第 1 相試験（REN-002 試験） 42
2.7.6.5 肝機能障害被験者における第 1 相試験（HEP-001 試験） 49
2.7.6.6 健康被験者を対象とした QT 評価試験（QTC-002 試験） 55
2.7.6.7 LEMS 患者を対象とした第 3 相試験及び長期投与試験（LMS-002 試験）、非盲検投与継続試験（LMS-002EXT 試験） 76
2.7.6.8 LEMS 患者を対象とした第 3 相二重盲検比較試験（LMS-003 試験） ..123
2.7.6.9 LEMS 患者を対象とした DYD-301 錠の長期投与試験（LMS-005 試験） 139

【本項における用語の説明】

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

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
3,4-DAP	3,4-Diaminopyridine	3,4-ジアミノピリジン
AE	Adverse event	有害事象
Ae	Amount of drug excreted in urine	尿中薬物排泄量
Ae_{last}	Cumulative amount excreted in urine from time 0 to the time of the last quantifiable sample	時間 0 から最終定量可能時点までの累積尿中排泄量
ALT	Alanine transaminase	アラニントランスアミナーゼ
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
API	Active pharmaceutical ingredient	有効成分
AST	Aspartate transaminase	アスパラギン酸トランスアミナーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-4}、AUC_{0-4h}、$AUC_{0-\tau}$	Area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval (0-4 hours)	投与間隔（0～4 時間）の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-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-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_{0-24h}	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_{res}	Extrapolated area to time infinity	無限大まで外挿した面積
BMI	Body mass index	体格指数
BSC	Best supportive care	最善の対症療法
CFB	Change from baseline	ベースラインからの変化量
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement	臨床全般印象度－改善度
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity	臨床全般印象度－重症度
CI	Confidence interval	信頼区間
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F、CL/f	Apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
CLr、CL_R	Renal clearance	腎クリアランス
CMAP	Compound muscle action potential	複合筋活動電位

略号	省略しない表現	日本語
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRU	Clinical research unit	治験実施医療機関
C_t	Last measurable concentration	測定可能な最終時点の濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
ECG	Electrocardiogram	心電図
EEG	Electroencephalogram	脳波図
FAS	Full analysis set	
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
Fe/f、fe	Fraction of drug excreted in urine	尿中薬物排泄率
FVC	Forced vital capacity	努力性肺活量
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
MMRM	Mixed-effects model repeated measures	反復測定混合効果モデル
MR	Metabolic ratio	代謝比
MR_{AUC}	Metabolic ratio based on the parameter AUC	AUC に基づいた代謝比
MR_{Cmax}	Metabolic ratio based on the parameter C_{max}	C_{max} に基づいた代謝比
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NAT	N-acetyl transferase	N-アセチル化転移酵素
NAT1	N-acetyl transferase gene 1	N-アセチル化転移酵素 1
NAT2	N-acetyl transferase gene 2	N-アセチル化転移酵素 2
$\%AUC_{extrap}$、%AUC、AUC_%Extrap	Percentage of AUC that is due to extrapolation from T_{last} to infinity	T_{last} から無限大まで外挿した AUC の割合
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PK-PD	Pharmacokinetics-pharmacodynamics	薬物動態－薬力学
PP	Per protocol	
PRA	Pharmaceutical Research Associates	
PT	Preferred term	MedDRA の基本語
QID	Four times per day	1 日 4 回
QMG	Quantitative myasthenia gravis	定量的重症筋無力症

略号	省略しない表現	日本語
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected using Bazett's formula	Bazett 法で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 法で補正した QT 間隔
RA	Rapid acetylator	
λz、k_{el}	Apparent terminal phase elimination rate constant	終末相の見かけの消失速度定数
SA	Slow acetylator	
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Standard deviation	標準偏差
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
T_{lag}	Lag time	ラグタイム
T_{last}	Time of the last measurable concentration	濃度が測定可能な最終時点
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
T25FW	Timed-25-foot walk	25 フィート歩行
TUG	Timed Up and Go	タイムドアップアンドゴー
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログスケール
Vss/F、Vdss/F	Apparent volume of distribution at steady state	定常状態における見かけの分布容積
Vz/F、Vz/f、Vdz/F	Apparent volume of distribution during the terminal phase	終末相の見かけの分布容積
WO	Washout	ウォッシュアウト

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

項番号 試験の種類 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
2.7.6.1 第 1 相、バイオアベイラビリティ DAPSEL 試験 （5.3.1.1.01）	臨床的忍容性のパイロット的評価 生物学的同等性の評価	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	パート 1： 1 日間 単回経口投与 10 mg パート 2： 1 日間/期 単回経口投与 20 mg（リン酸塩、遊離塩基）/期	パート 1：5 名 パート 2：27 名（解析 26 名）	完了 完全な報告書	参考
2.7.6.2 第 1 相、バイオアベイラビリティ LMS-001 試験 （5.3.1.1.02）	バイオアベイラビリティに対する食事の影響の評価	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	1 日間/期 単回経口投与（絶食下、高脂肪食摂取後） 20 mg/期	47 名	完了 完全な報告書	評価

項番号 試験の種類 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
2.7.6.3 第 1 相、臨床薬理 FIR-001 試験 （5.3.3.1.01）	安全性及び忍容性の評価 単回及び反復経口投与後の用量比例性及び蓄積性の評価	非盲検、用量漸増単回（パート 1）及び反復経口投与試験（パート 2）	健康成人男性及び女性	パート 1： 1 日間/用量 用量漸増経口投与 5、10、20 及び 30 mg/日 パート 2 グループ 1： 1 日間 20 mg を 4 時間間隔で 1 日 4 回経口投与 グループ 2： 4 日間 Day 1～Day 3：20 mg を 4 時間間隔で 1 日 4 回反復経口投与 Day 4：20 mg 単回経口投与	計 26 名 パート 1： 12 名 パート 2 グループ 1： 4 名 グループ 2： 10 名	完了 完全な報告書	評価

項番号 試験の種類 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
2.7.6.4 第 1 相、薬物動態 REN-002 試験 （5.3.3.3.01）	腎機能障害被験者における薬物動態 腎機能障害被験者における安全性及び忍容性	多施設、非盲検単回投与試験	グループ 1： 軽度腎機能障害 CLcr：50～80 mL/min グループ 2： 中等度腎機能障害 CLcr：30～<50 mL/min グループ 3： 重度腎機能障害 CLcr：<30 mL/min、透析不要 グループ 4： 腎機能正常 CLcr：>80 mL/min、体格指数及び年齢で腎機能障害被験者の全グループと一致させた被験者。 治験集団については N-アセチル化転移酵素 2 の代謝速度でバランスを取り、各腎機能群は rapid acetylator 及び slow acetylator 各 4 名で構成した。	1 日間 単回経口投与 10 mg	計 32 名（各グループ 8 名）	完了 完全な報告書	評価

項番号 試験の種類 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
2.7.6.5 第 1 相、薬物動態 HEP-001 試験 （5.3.3.3.02）	肝機能障害被験者における薬物動態 肝機能障害被験者における安全性及び忍容性	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	コホート 1： 肝機能正常被験者 コホート 2： 重度肝機能障害被験者（Child-Pugh クラス C） コホート 3： 中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh クラス B） コホート 4： 軽度肝機能障害被験者（Child-Pugh クラス A）	1 日間 単回経口投与 アミファンプリジンリン酸塩 10 mg	計 17 名 コホート 1：9 名 コホート 3：8 名 コホート 2 及びコホート 4：アダプティブデザインにより実施せず	完了 完全な報告書	評価

項番号 試験の種類 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
2.7.6.6 第 1 相、薬力学 QTC-002 試験 （5.3.4.1.01）	パート 1：Slow acetylator におけるアミファンプリジンの最大耐量（MTD）の検討 パート 2：臨床用量及び臨床用量を超える用量での ECG に対する影響の評価	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	遺伝子型により決定した slow acetylator の健康男性及び女性被験者	パート 1： 1 日間/用量 単回経口投与 プラセボ アミファンプリジンリン酸塩 30、60、80 及び 70 mg パート 2： 1 日間/群 単回経口投与 プラセボ モキシフロキサシン 400 mg アミファンプリジンリン酸塩 30 mg（臨床用量） アミファンプリジンリン酸塩 60 mg（臨床用量を超える用量）	計 59 名 パート 1：8 名 パート 2：51 名	完了 完全な報告書	評価

項番号 試験の種類 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
2.7.6.7 第 3 相、有効性及び安全性 LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験 （5.3.5.1.01）	ランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）患者における有効性及び安全性の評価 長期投与時の安全性の評価	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 グループ A：アミファンプリジン投与継続 グループ B：アミファンプリジン投与中止（0 mg プラセボまで漸減） 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	LEMS 患者	パート 1 7～91 日間 経口投与 15～80 mg/日、1 回最高 20 mg で 1 日 3～4 回投与 パート 2 7 日間 経口投与 グループ A：30～80 mg/日 グループ B：0 mg まで漸減 パート 3 7 日間 経口投与 パート 2（二重盲検投与中止期）と同じ用量	安全性解析：53 名 Full analysis set：38 名	完了 完全な報告書	評価

項番号 試験の種類 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
		パート 4 長期投与期 ：非盲検 LMS-002EXT 試験 ：非盲検		パート 4 及び LMS-002EXT 試験 最長 2 年間以上 経口投与 30～80 mg/日、1 回最高 20 mg で 1 日 3～4 回投与			
2.7.6.8 第 3 相、有効性及び安全性 LMS-003 試験 （5.3.5.1.02）	LEMS 患者における有効性、安全性及び忍容性の評価	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	4 日間 経口投与 30～80 mg/日、1 回最高 20 mg で 1 日 3～4 回投与	26 名	完了 完全な報告書	評価
2.7.6.9 第 3 相、有効性及び安全性 LMS-005 試験 （5.3.5.2.01/ 5.3.5.2.02）	LEMS 患者における有効性の評価 長期投与時の安全性及び有効性の評価	無対照、単盲検、多施設共同、長期投与試験	LEMS 患者	DYD-301 錠 用量調節期約 10 週間、治療期 7 日間、継続治療期 51 週間 経口投与 15～80 mg/日、1 日 3～4 回投与（最大 1 日 100 mg、1 日 5 回まで投与可） プラセボ 4 日間 経口投与 0.5 錠/回、1 日 3 回	安全性解析：12 名（新規患者 10 名、既治療患者 2 名） 有効性解析：10 名（新規患者 10 名、既治療患者 0 名）	完了 中間報告書／完全な報告書	評価

2.7.6.1　健康被験者を対象とした相対バイオアベイラビリティ試験（DAPSEL 試験）

参考資料：5.3.1.1.01

2.7.6.1.1　概要

<table>
<tr><td colspan="2">治験課題名：3,4-DAP リン酸塩又は遊離塩基を経口投与したときの相対バイオアベイラビリティの検討</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験調整医師：[redacted], [redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験実施医療機関：Clinical Investigation Center, St. Antoine University Hospital, Paris, France</td></tr>
<tr><td colspan="2">公表論文：該当なし</td></tr>
<tr><td>治験期間：
20[redacted] 年～20[redacted] 年</td><td>開発のフェーズ：第 1 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
<u>主要目的：</u>
本治験のパート 1 では健康被験者に 3,4-Diaminopyridine（3,4-DAP）リン酸塩 10 mg（遊離塩基相当）を単回経口投与したときの臨床的忍容性をパイロット的に評価する。
パート 2 では 3,4-DAP リン酸塩又は遊離塩基 20 mg を単回経口投与したときの生物学的同等性を評価する。

<u>副次目的：</u>
1) 生物学的同等性の評価には直接関係しない薬物動態（PK）パラメータ（消失半減期及び消失速度定数）を算出する。
2) 3,4-DAP リン酸塩及び遊離塩基 20 mg を単回経口投与したときの臨床的及び生物学的忍容性を比較する。
3) QTcF 間隔（Fridericia 法で補正した QT 間隔）を推定される C_{max} の時点で安静時心電図（ECG）を使用して測定する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">方法：
本治験のパート 1 は、健康被験者 5 名に 3,4-DAP リン酸塩 10 mg を単回経口投与したときの臨床的忍容性を評価する非盲検パイロット試験であった。パート 1 では、被験者に 8 時間絶食下で 3,4-DAP リン酸塩を経口投与し、必要な検査（尿サンプルの採取、臨床検査、ECG 検査、血圧検査）がすべて終了するまでの間、治験実施医療機関で 8 時間観察した。
パート 2 は 3,4-DAP リン酸塩又は遊離塩基 20 mg 単回経口投与による二重盲検クロスオーバー試験であった。第 1 期と第 2 期との間には 3～10 日間の休薬期間が設けられた。被験者は必要な検査（血液及び尿サンプルの採取、臨床検査、ECG 検査、血圧検査）がすべて終了するまでの間、少なくとも 12 時間治験実施医療機関に滞在した。パート 1（パイロット試験）に参加した被験者のパート 2（クロスオーバー試験）への参加は認められなかった。</td></tr>
<tr><td colspan="2">被験者数（計画及び解析）：
パート 1（パイロット試験）：男性被験者 5 名
パート 2（クロスオーバー試験）：男性被験者 27 名（解析対象：26 名）</td></tr>
<tr><td colspan="2">診断及び主な選択基準：
1) 年齢 18~45 歳の健康成人男性
2) 治験の参加に文書で同意した者
3) 体格指数（BMI）：19～28 kg/m^2
4) 正常な臨床所見</td></tr>
</table>

5) QTc < 430 ms（Bazett 法による補正）で正常な安静時 12 誘導 ECG
6) 基準値内の臨床検査値

被験薬、投与量及び投与方法、バッチ番号：
3,4-DAP リン酸塩（10 mg 遊離塩基相当、錠剤）、経口投与
バッチ番号：[redacted]（パート 1）、[redacted]（パート 2）

投与期間：
パート 1：単回経口投与（10 mg）
パート 2：単回経口投与（20 mg）、2 期クロスオーバー、休薬期間 3～10 日間

対照療法、投与量及び投与方法、バッチ番号
3,4-DAP 遊離塩基（10 mg カプセル）、経口投与、バッチ番号：[redacted]

評価基準：
安全性：
次の評価項目で安全性を検討した：有害事象の自発報告、身体所見、バイタルサイン、病歴、ECG 検査、臨床検査値、血清学的検査

有効性及び安全性評価：
薬物動態：
パート 2 では 3,4-DAP リン酸塩（被験薬）又は遊離塩基（対照薬）単回経口投与後 24 時間までの PK サンプルを採取し、以下のパラメータを算出した：

- C_{max}：最高血漿中濃度
- T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
- AUC_{0-t}：時間 0 から定量下限を上回る濃度が検出された最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- AUC_{0-inf}：AUC= $AUC_{0-t}+C_t/\lambda z$ で算出される無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- %AUC：$100\times(AUC_{res}/AUC)$で算出される総 AUC に対する無限大まで外挿した面積（AUC_{res}）の割合（百分率）
- λz：終末部分の血漿中濃度－時間プロファイルから対数線形回帰により求めた終末相の消失速度定数
- $t_{1/2}$：血漿中濃度－時間プロファイルの対数線形回帰により求めた終末相の傾きから $t_{1/2}=\ln 2/\lambda z$ により算出される消失半減期

補正した QT 間隔（QTc）の測定：
各被験者において各時点で記録される ECG の視覚的評価の後、QTc 測定のために 1 リードを選択した。RR 間隔は心拍数と関連していた（心拍数 beats/minute=60,000/RR ms）。

QT 間隔：QT 間隔の開始は QRS 群の最初の波として定義される。QT 間隔の終わりは t 波の下降部分（陽性 t 波）と等電位線（基線）との交点として定義した。U 波が存在する場合、U 波は増加したとみなし、t 波の振幅の 25%超であれば、QT 測定に含めた。

RR/QT 間隔：1 分間の測定における最初の 20 QRS 群で得られた平均間隔。これらの間隔は Cardionic™ ECG/BCG software（ECG recorder “CDRIdent” version 1.1.0.0 and ECG Viewer “Viewholt” version 1.3.00）を使って測定した。

QTc は Fridericia 法［$QTcF = QT/(RR)^{1/3}$］で記録した。

統計解析：
背景情報
収集したすべてのデータの記述統計量を算出した。記述統計量には中央値、算術平均値、標準偏差（SD）、平均値の標準誤差、変動係数（CV）、95%信頼区間（CI）、最大値及び最小値が含まれた。

血漿中薬物濃度解析
各被験者の PK パラメータは記述統計量（中央値、算術平均値、SD、平均値の標準誤差、CV、95% CI、最大値及び最小値）を含む表として要約した。
2 つの異なる投与製剤から得られた PK パラメータはモデルによらない方法により解析した。特に $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max} 及び T_{max} について 2 製剤間で比較した。2 製剤間の相対バイオアベイラビリティは対応する AUC 比から求めた。各パラメータの比（遊離塩基／リン酸塩）の幾何平均値を $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$及び C_{max}の点推定値として報告した。これらのパラメータを分散分析（ANOVA）の対象とし、2 製剤間で対比較を行い、製剤間の有意性を検討した。対照の平均との有意差（20%）を検出するために統計的検出力を type 1 error 0.05 により算出した。対照薬と被験薬間の生物学的同等性を検証するために ANOVA で通常用いられる 90% CI（最短区間）を求めて評価した。さらに 2 つの片側 t-検定を行った。最高濃度到達時間（T_{max}）の解析はノンパラメトリック法（Wilcoxon 検定）を用いて評価した。
未変換のパラメータについては一般的に認められている生物学的同等性の許容域を対照平均の±20%とした。パラメータを対数変換後、80～125%を AUC の同等性許容域として適用した。生物学的同等性は Schuirmann の 2 つの片側仮説に相当する AUC 比（遊離塩基／リン酸塩）の 90% CI（最短区間）が同等性の基準を満たすかどうか判定した。C_{max} については 3,4-DAP の変動が大きいことを考慮して 90% CI は広い許容域（0.75～1.33）を採用した。T_{max} の統計解析の結果は生物学的同等性の判断を行う際には考慮に入れなかったが、補助的データとして算出した。
生物学的同等性に関するすべての統計解析は投与 A（被験薬）と投与 B（対照薬）の比較で行った。

心電図評価
2 期クロスオーバーの ANOVA モデルを用いて各投与期のベースラインパラメータの安定性を確認した。
T_{max} で測定した QTcF を主な評価基準とした。薬剤投与後とベースラインの差（$\Delta QTcF = QTcF_{Tmax} - QTcF_{T0}$）の平均値を評価した。

安全性及び忍容性の評価
バイタルサイン：脈拍数、血圧及び体温の記述統計量を算出した。
臨床検査値：統計解析は実施せず、記述統計量を算出した。

要約
有効性の結果
生物学的同等性試験の開始時点では 3,4-DAP の PK について発表されたデータはほとんどなかった。この希少疾病用医薬品の主要 PK パラメータは十分評価されていなかったため適切な検出力が得られるような十分な必要被験者数を事前に算出することはできなかった。さらに AUC 及び C_{max} の CV が非常に大きいことは被験者数算出時点では不明であった。また、測定法の定量限界が本治験の被験者から得られた血漿中 3,4-DAP 濃度と比べて相対的に高かった。
これらの制限があったにも関わらず、リン酸塩と遊離塩基製剤間で吸収量（AUC）は明らかに生物学的に同等であることが示された。C_{max} 及び T_{max} の結果からリン酸塩製剤

では遊離塩基製剤よりも吸収がわずかに速やかであった。C_{max}比の 90% CI は 3,4-DAP のような変動が大きい薬剤で適用される許容域 75～133%に近似していた。 結論として、本治験の結果からリン酸塩製剤は、現在使用されている遊離塩基製剤と生物学的に同等と考えられる。3,4-DAP の医療現場での調製を避けること、製剤的に質の高い錠剤を提供することは症候性 LEMS の治療に対する安全性及び信頼性の改善につながるものと考えられる。
安全性の結果 本治験期間中、3,4-DAP 20 mg 単回経口投与後に重篤な有害事象（SAE）として単独で可逆的な肝酵素上昇が 1 件発現した。その他の有害事象はいずれも軽度又は中等度の事象であり、その多くは錯感覚で、当該事象は 3,4-DAP の副作用として認識されていた。いずれの事象も速やかに回復した。治験薬との関連性ありと判断された有害事象の種類及び頻度に両製剤（リン酸塩と遊離塩基）で差はなかった。 ECG 解析の結果、いずれの製剤においても心拍数がベースラインから平均で 6 bpm 減少したのみであった。本治験にはプラセボ対照が含まれていなかったため、薬剤と心拍数の減少との関係は結論付けられなかった。他に臨床的に意味のある変化（特に QTc 間隔）はみられなかった。
結論 本治験の結果は両製剤の生物学的同等性を支持するものであった。$AUC_{0\text{-}inf}$の対数変換データの 90% CI（最短区間）は同等性の許容域（80～125%）内であった。C_{max}については CI が大きいものの、変動が大きい薬剤で許容される 75～133%の範囲に近似していた。$AUC_{0\text{-}inf}$の CV 値、主に C_{max}の CV 値はほぼ 30%超であり、治験開始時には予想されていなかった。 両製剤間で安全性に関連する差はみられなかった。治験薬と関連性があるかもしれないと判定された有害事象の多くは錯感覚であり、いずれも一過性で軽度又は中等度の事象であった。ECG の解析結果では臨床的に意味のある QTc の変化は検出されなかった。 製剤的に質の高い 3,4-DAP リン酸塩を製剤化した 10 mg 錠は、重度の希少疾患（ランバート・イートン筋無力症候群）治療のための医療現場でのカプセル調製の代替として適切であることが示された。
治験の状況：完了
報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月

2.7.6.1.2　安全性の評価

治験薬との因果関係を問わないすべての有害事象及び関連性ありと判断された有害事象を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1　治験薬との因果関係を問わないすべての有害事象及び関連性ありと判断された有害事象－DAPSEL 試験

ADVERSE EVENTS		因果関係を問わない有害事象の発現件数	関連性ありと判断された有害事象の発現件数
TOTAL		40	32
Abdominal pain	腹痛	4	4
Buccal and peroral paresthesia	頬及び口腔周囲錯感覚	1	1
Cough	咳嗽	1	1
Feeling of discomfort	不快感	2	
Finger extremity paresthesia	指先錯感覚	1	1
Headache	頭痛	1	1
Paresthesia	錯感覚	1	1
Paresthesia finger extremities	指先錯感覚	3	3
Peroral paresthesia	口腔周囲錯感覚	16	16
Peroral paresthesia and finger extremities	口腔周囲及び指先錯感覚	1	1
Peroral paresthesia, hand and fingers	口腔周囲、手及び指錯感覚	1	1
Peroral paresthesia, upper lip	口腔周囲、上唇錯感覚	1	1
Plantar sole pain	足底痛	1	1
Simple flu	インフルエンザ	5	
Throat ache, fever	咽頭痛、発熱	1	

「possible」又は「not related」の有害事象が発現し、「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性ありと判断された事象とした。
Source: Module 5.3.1.1.01 Table 6 より改変

2.7.6.2　健康被験者を対象とした食事の影響試験（LMS-001 試験）

評価資料：5.3.1.1.02

2.7.6.2.1　概要

<table>
<tr><td colspan="2">治験課題名：健康被験者における amifampridine リン酸塩（3,4-diaminopyridine リン酸塩）の相対バイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価するための第 1 相、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験責任医師：[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験実施医療機関：[redacted], UK.</td></tr>
<tr><td colspan="2">公表論文：該当なし</td></tr>
<tr><td>治験期間：
初回登録：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最終投与：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日</td><td>開発のフェーズ：第 1 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
<u>主要目的：</u>
- 健康被験者に対して amifampridine リン酸塩錠 2 錠を絶食下及び食後単回経口投与したときの相対バイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する。
<u>副次目的：</u>
- 健康被験者に対して amifampridine リン酸塩錠 2 錠を絶食下及び食後単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">方法：
本治験は amifampridine リン酸塩を単回経口投与したときの安全性、忍容性及び相対バイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討するための無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験であった。各被験者に対し以下の条件で amifampridine リン酸塩を計 2 回単回経口投与した。
- 投与 A：amifampridine リン酸塩錠 2 錠［有効成分（API）20 mg］を絶食下で単回経口投与
- 投与 B：amifampridine リン酸塩錠 2 錠（API 20 mg）を食後単回経口投与

被験者は下記の投与群に 1：1 で無作為に割り付けられた。
- 投与群 1：投与 A－投与 B
- 投与群 2：投与 B－投与 A

候補被験者を対象に、初回投与の入院前 27 日以内にスクリーニング検査を実施した。第 1 期では、被験者は Day −1 の午後から Day 2 の午前（投与後約 24 時間）まで治験実施医療機関（CRU）に滞在し、Day 1 に治験薬を投与された。第 2 期では、被験者は Day 7 の午後から Day 9 の午前（投与後約 24 時間）まで CRU に滞在し、Day 8 に治験薬を投与された。各投与の間に休薬期間（Day 2～Day 7）を設けた。事後検査は最終投与後 5～7 日（Day 13～Day 15）に実施した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">被験者数（計画及び解析）：
登録
計画：44 名
実績：47 名</td></tr>
</table>

完了 計画：44 名 実績：44 名
診断及び主な選択基準： 年齢 18～65 歳、BMI 18.5～30 kg/m^2 の健康な男性被験者及び女性被験者
被験薬、投与量及び投与方法、バッチ番号： 各被験者に対し amifampridine リン酸塩を計 2 回単回経口投与した。Amifampridine リン酸塩は amifampridine 10 mg 相当を含む錠剤（バッチ番号 [redacted]）として BioMarin 社から提供された。投与 A では、被験者は少なくとも 10 時間の一晩絶食後 240 mL の水で 2 錠（20 mg）を投与された。投与 B では、被験者は少なくとも 10 時間の一晩絶食後に高脂肪朝食を摂り、食事開始後 30 分に治験薬を投与された。
投与期間： 第 1 期ではすべての被験者に対し Day 1 に amifampridine リン酸塩を単回経口投与した。各投与の間には休薬期間（Day 2～Day 7）を設けた。第 2 期ではすべての被験者に対し Day 8 に amifampridine リン酸塩を単回経口投与した。
対照療法、投与量及び投与方法、バッチ番号 該当なし
評価基準： 有効性： 本治験では有効性は評価しなかった。 安全性： 有害事象（AE）、身体所見、バイタルサイン、併用薬、臨床検査及び 12 誘導 ECG 薬物動態： 血漿中及び尿中の amifampridine 濃度及び 3-N-acetyl amifampridine（以下、3-N-アセチル体）濃度を測定した。下記の薬物動態（PK）パラメータをノンコンパートメント法により解析した。 - 補完せずにデータから直接得られる最高血漿中濃度（C_{max}）及び最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） - 終末相の血漿中濃度の対数線形回帰で求められた見かけの消失速度定数（λz） - 線形台形法で算出した時間 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-t}） - 0.693/λz で算出した終末相の見かけの消失半減期（$t_{1/2}$） - $AUC_{0-inf} = AUC_{0-t} + Ct/\lambda z$（Ct は測定可能な最終時点の濃度）で算出した時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}） - 血漿中濃度の定量可能な最終時点（T_{last}） - T_{last} から無限大まで外挿した AUC の割合（$\%AUC_{extrap}$） - 見かけの総血漿クリアランス（CL/F） - 終末相の見かけの分布容積（Vz/F） - 尿中薬物排泄量（Ae） - 尿中薬物排泄率（fe） - 腎クリアランス（CL_R）
統計解析：

有効性の解析は実施しなかった。

治験薬が少なくとも 1 回投与され、PK データが評価可能なすべての被験者を対象として PK データの要約統計量の算出及び統計解析を行った。連続データは算術平均、算術標準偏差、中央値、最小値、最大値及び被験者数を用いて要約し、対数正規データ（T_{max}、T_{last} 及び%AUC_{extrap} を除くすべての PK パラメータ）では幾何平均及び幾何変動係数（CV%）も算出した。カテゴリーデータについては頻度数及び割合（百分率）で提示した。要約統計量の算出及び統計解析には端数処理しないデータを使用した。

ベースライン値は第 1 期の治験薬投与前の最終実測値と定義した。$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} を食後／絶食下の統計解析の対象とした。これらの PK パラメータは解析前に対数変換（自然対数、底 e）し、混合モデルにより解析した。モデルには投与順序、時期及び投与を固定効果とし、被験者をランダム効果として含めた。これらのパラメータについては食後及び絶食下で最小二乗平均を算出し、食後と絶食下の差の平均値も求めた。混合効果モデルからの残差分散を食後と絶食下の差の 90%信頼区間（CI）を求めるために使用した。絶食下に対する食後の比の幾何最小二乗平均の点推定値及び 90% CI を逆変換して求めた。$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の幾何平均比（食後／絶食下）の 90% CI が同等性許容域 80～125%から外れた場合、バイオアベイラビリティに対して食事の影響があると判断された。

治験薬を少なくとも 1 回投与され、投与後の安全性評価が行われた全被験者を安全性解析対象集団とした。すべての AE は国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。治験薬投与下で認められた AE（TEAE）の発現頻度、バイタルサイン、臨床検査、併用薬及び ECG の結果を投与条件（食後及び絶食下）ごとに記述統計量で要約した。

要約

曝露量の程度：

44 名（男性 28 名及び女性 16 名）の被験者が、amifampridine リン酸塩を 2 回（各投与期でそれぞれ 1 回）単回経口投与され、被験者 1 名当たりの総投与量は amifampridine 40 mg であった。その他、2 名（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）が第 1 期に amifampridine 20 mg を食後単回経口投与された後に治験を中止し、1 名（被験者番号 [redacted]）が第 1 期に amifampridine 20 mg を絶食下で単回経口投与された後に治験を中止した。

薬物動態：

Amifampridine リン酸塩 20 mg 単回経口投与後 24 時間まで、amifampridine 及びその主要代謝物である 3-N-アセチル体の血漿中及び尿中濃度を測定した。本治験において C_{max} 及び AUC の CV 値はいずれも 60～70%程度であり、個々の被験者のパラメータの変動の範囲は 10 倍を超える値であった。

食後投与と絶食下投与後の主要 PK パラメータ（C_{max} 及び AUC）の統計学的比較の結果から、amifampridine リン酸塩の曝露に対する食事の影響は有意であり、これらの投与条件間で同程度のバイオアベイラビリティは確認されなかった。全体として食後投与では絶食下投与と比べ amifampridine の C_{max} は約 40%減少し、AUC は約 20%減少した。絶食下（0.637 時間）では食後（1.31 時間）と比べて平均 T_{max} は短く、食事により amifampridine の吸収が遅くなり減少することが示された。ヒト試験において amifampridine の主要代謝物である 3-N-アセチル体を初めて測定した本治験では、食後及び絶食下の両条件において 3-N-アセチル体の平均 C_{max} 及び平均 AUC は amifampridine のそれぞれ約 4.5 倍及び約 12 倍高い値であった。食後及び絶食下ともに血漿中 3-N-アセチル体の平均 $t_{1/2}$ は amifampridine よりも大きい値であった（食後でそれぞれ 4.03 時間及び 2.28 時間、絶食下でそれぞれ 4.10 時間及び 2.50 時間）。

尿中排泄を検討した結果、amifampridine リン酸塩投与後 0～24 時間の尿中に投与量の平均 19%が amifampridine（未変化体）として排泄された。また、amifampridine リン酸塩投与後 0～24 時間の尿中に投与量の 74.0～81.7%が 3-N-アセチル体として排泄された。こ

れらの結果から投与後 0～24 時間の尿中に未変化体及び代謝物合わせて投与量の 93.2～100%が排泄されることが示された。

安全性：

本治験において健康男性被験者 31 名及び女性被験者 16 名に対し amifampridine リン酸塩 20 mg を食後及び絶食下で単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好と判断された。発現した AE の大部分は軽度で処置なしで回復した。治験を中止した被験者において 1 件の重度の AE（胃腸炎）が発現したが、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。本治験において SAE は発現しなかった。

AE の発現割合（AE の発現被験者数）は食後と絶食下で同様であったが、発現件数は食後よりも絶食下の方が多かった（それぞれ 40 件及び 61 件）。最も多く発現した AE（101 件中 50 件、50%）は amifampridine 投与時の副作用として周知の錯感覚（錯感覚及び口の錯感覚）であった。

治験期間中、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導 ECG 及び身体所見において臨床的に意味のある所見は認められなかった。

結論

薬物動態：

- Amifampridine の曝露量に対して有意な食事の影響が認められた。食後投与と絶食下投与の幾何平均比の 90% CI は、C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} でそれぞれ 47.0～67.5%、73.1～87.6%及び 76.0～89.2%であり、いずれも標準的な同等性許容域 80～125%に含まれなかった。
- Amifampridine リン酸塩の食後投与では絶食下投与と比べ、C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 40%及び約 20%減少した。平均 T_{max} は食後投与で 2 倍近く延長した。
- Amifampridine の C_{max} 及び AUC の CV 値はいずれも約 60～70%であり、被験者間変動は大きく、これらのパラメータの範囲は被験者間で 10 倍を超える値であった。
- 曝露の期間及び程度は 3-N-アセチル体が amifampridine を上回った。食後及び絶食下の両条件で 3-N-アセチル体の C_{max} 及び AUC は amifampridine よりもそれぞれ約 4.5 倍及び約 12 倍高い値を示した。
- 投与量の平均 19%が未変化体として尿中に排泄された。
- 投与量の 74.0～81.7%が 3-N-アセチル体として尿中に排泄された。
- 投与量の 93.2～100%が amifampridine 及び 3-N-アセチル体として尿中に排泄された。経口投与された amifampridine は 24 時間以内に未変化体及び単一の代謝物として体外へ完全に排泄されるものと考えられる。

安全性：

- Amifampridine 20 mg を食後及び絶食下で単回経口投与したとき、SAE の発現又は amifampridine リン酸塩と関連した治験中止はなく、健康男性被験者及び女性被験者において安全性及び良好な忍容性が確認された。
- AE のほとんどは軽度であり、処置なしで回復した。
- 発現した AE 101 件中 50 件（50%）は錯感覚であり、amifampridine 投与時の周知の副作用であった。
- AE の発現件数は絶食下の方が食後よりも高かった（絶食下及び食後：それぞれ 61 件及び 40 件）が、AE の発現割合は絶食下及び食後で同程度（それぞれ 23 名及び 24 名）であった。
- 臨床検査、バイタルサイン、12 誘導 ECG 又は身体所見で臨床的に意味のある所見はなかった。

治験の状況：完了

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2.2　安全性の評価

治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE 及び関連性ありと判断された TEAE をそれぞれ表 2.7.6.2-1 及び表 2.7.6.2-2 に示す。

LMS-001 試験において死亡を含む SAE は発現しなかった。

表 2.7.6.2-1　治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE－安全性解析対象集団（LMS-001 試験）

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Fasted (N=45)		Fed (N=46)		Overall (N=47)	
OVERALL TOTAL		24 (53%)	[61]	23 (50%)	[40]	31 (66%)	[101]
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	21 (47%)	[43]	17 (37%)	[31]	27 (57%)	[74]
Paraesthesia oral	口の錯感覚	13 (29%)	[15]	13 (28%)	[15]	20 (43%)	[30]
Paraesthesia	錯感覚	10 (22%)	[12]	7 (15%)	[8]	12 (26%)	[20]
Dizziness	浮動性めまい	5 (11%)	[5]	2 (4%)	[2]	5 (11%)	[7]
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	3 (7%)	[3]	3 (7%)	[3]	5 (11%)	[6]
Headache	頭痛	4 (9%)	[4]	1 (2%)	[1]	5 (11%)	[5]
Dysgeusia	味覚異常	1 (2%)	[1]	2 (4%)	[2]	2 (4%)	[3]
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (4%)	[2]	−		2 (4%)	[2]
Hypoaesthesia facial	顔面感覚鈍麻	1 (2%)	[1]	−		1 (2%)	[1]
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	8 (18%)	[11]	2 (4%)	[2]	10 (21%)	[13]
Nausea	悪心	3 (7%)	[3]	1 (2%)	[1]	4 (9%)	[4]
Abdominal pain	腹痛	3 (7%)	[3]	−		3 (6%)	[3]
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (4%)	[2]	−		2 (4%)	[2]
Abdominal tenderness	腹部圧痛	1 (2%)	[1]	−		1 (2%)	[1]
Constipation	便秘	−		1 (2%)	[1]	1 (2%)	[1]
Diarrhoea	下痢	1 (2%)	[1]	−		1 (2%)	[1]
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (2%)	[1]	−		1 (2%)	[1]
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	全身障害および投与局所様態	3 (7%)	[3]	3 (7%)	[3]	6 (13%)	[6]
Fatigue	疲労	1 (2%)	[1]	3 (7%)	[3]	4 (9%)	[4]
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	1 (2%)	[1]	−		1 (2%)	[1]
Feeling hot	熱感	1 (2%)	[1]	−		1 (2%)	[1]

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Fasted (N=45)		Fed (N=46)		Overall (N=47)	
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	1 (2%)	[1]	1 (2%)	[1]	2 (4%)	[2]
Gastroenteritis	胃腸炎	−		1 (2%)	[1]	1 (2%)	[1]
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (2%)	[1]	−		1 (2%)	[1]
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	2 (4%)	[2]	−		2 (4%)	[2]
Acne	ざ瘡	1 (2%)	[1]	−		1 (2%)	[1]
Blister	水疱	1 (2%)	[1]	−		1 (2%)	[1]
VASCULAR DISORDERS	血管障害	−		2 (4%)	[2]	2 (4%)	[2]
Flushing	潮紅	−		1 (2%)	[1]	1 (2%)	[1]
Phlebitis	静脈炎	−		1 (2%)	[1]	1 (2%)	[1]
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	1 (2%)	[1]	−		1 (2%)	[1]
Presyncope	失神寸前の状態	1 (2%)	[1]	−		1 (2%)	[1]
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	−		1 (2%)	[1]	1 (2%)	[1]
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	−		1 (2%)	[1]	1 (2%)	[1]

Fasted: 20 mg amifampridine phosphate (fasted), Fed: 20 mg amifampridine phosphate (fed)
( ) = Percentage of subjects with adverse events, [ ] = Number of adverse events, N = Number of subjects studied
Adverse events were coded using MedDRA (Version 13.0)
Source: Module 5.3.1.1.02 Table 14.3.1-2

表 2.7.6.2-2　治験薬との関連性ありと判断された TEAE－安全性解析対象集団（LMS-001 試験）

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Fasted (N=45)		Fed (N=46)		Overall (N=47)	
OVERALL TOTAL		21 (47%)	[56]	21 (46%)	[37]	30 (64%)	[93]
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	21 (47%)	[43]	17 (37%)	[31]	27 (57%)	[74]
Paraesthesia oral	口の錯感覚	13 (29%)	[15]	13 (28%)	[15]	20 (43%)	[30]
Paraesthesia	錯感覚	10 (22%)	[12]	7 (15%)	[8]	12 (26%)	[20]
Dizziness	浮動性めまい	5 (11%)	[5]	2 (4%)	[2]	5 (11%)	[7]
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	3 (7%)	[3]	3 (7%)	[3]	5 (11%)	[6]
Headache	頭痛	4 (9%)	[4]	1 (2%)	[1]	5 (11%)	[5]
Dysgeusia	味覚障害	1 (2%)	[1]	2 (4%)	[2]	2 (4%)	[3]
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (4%)	[2]	−		2 (4%)	[2]
Hypoaesthesia facial	顔面感覚鈍麻	1 (2%)	[1]	−		1 (2%)	[1]
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	7 (16%)	[10]	2 (4%)	[2]	9 (19%)	[12]
Nausea	悪心	3 (7%)	[3]	1 (2%)	[1]	4 (9%)	[4]
Abdominal pain	腹痛	3 (7%)	[3]	−		3 (6%)	[3]
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (4%)	[2]	−		2 (4%)	[2]
Abdominal tenderness	腹部圧痛	1 (2%)	[1]	−		1 (2%)	[1]
Constipation	便秘	−		1 (2%)	[1]	1 (2%)	[1]
Diarrhoea	下痢	1 (2%)	[1]	−		1 (2%)	[1]
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	全身障害および投与局所様態	2 (4%)	[2]	3 (7%)	[3]	5 (11%)	[5]
Fatigue	疲労	1 (2%)	[1]	3 (7%)	[3]	4 (9%)	[4]
Feeling hot	熱感	1 (2%)	[1]	−		1 (2%)	[1]
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	1 (2%)	[1]	−		1 (2%)	[1]
Acne	ざ瘡	1 (2%)	[1]	−		1 (2%)	[1]

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Fasted (N=45)	Fed (N=46)		Overall (N=47)	
VASCULAR DISORDERS	血管障害	−	1 (2%)	[1]	1 (2%)	[1]
Flushing	潮紅	−	1 (2%)	[1]	1 (2%)	[1]

Possibly or probably related
Fasted: 20 mg amifampridine phosphate (fasted), Fed: 20 mg amifampridine phosphate (fed)
( ) = Percentage of subjects with adverse events, [ ] = Number of adverse events, N = Number of subjects studied
Adverse events were coded using MedDRA (Version 13.0)
Source: Module 5.3.1.1.02 Table 14.3.1-4

2.7.6.3　健康被験者における第 1 相臨床薬理試験（FIR-001 試験）

評価資料：5.3.3.1.01

2.7.6.3.1　概要

治験課題名：健康被験者における Firdapse®（3,4-Diaminopyridine リン酸塩）単回及び反復経口投与後の用量比例性及び蓄積性を評価することを目的とした第 1 相、2 パート、非盲検、薬物動態及び安全性試験	
治験責任医師：[redacted], [redacted]	
治験実施医療機関：[redacted] ([redacted]), [redacted], [redacted], The Netherlands	
公表論文：Haroldsen PE, Garovoy MR, Musson DG, Zhou H, Tsuruda L, Hanson B, et al. Genetic variation in aryl *N*-acetyltransferase results in significant differences in the pharmacokinetic and safety profiles of amifampridine (3,4-diaminopyridine) phosphate. Pharmacology Research & Perspectives 2015 Feb; 3(1) :e00099. doi: 10.1002/prp2.99. Epub 2014 Dec 9	
治験期間： 最初の被験者の投与日：2011 年 5 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終投与日：2011 年 6 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：第 1 相
目的： 主要目的： - Firdapse 単回及び反復経口投与後の安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： - パート 1：Firdapse 用量漸増単回経口投与後の amifampridine 及び代謝物の 3-N-acetyl amifampridine（以下、3-N-アセチル体）の用量と関連した薬物動態（PK）プロファイルを評価する。 - パート 2：Firdapse 反復経口投与時における血漿中 amifampridine 及び 3-N-アセチル体の定常状態の PK 及び PK の蓄積性を評価する。 探索的目的： - Amifampridine 及び主要代謝物 3-N-アセチル体の PK を評価することにより amifampridine の代謝・消失に対する N-アセチル化転移酵素（NAT）の全般的な活性を検討する。 i) NAT1 及び NAT2 の酵素活性を反映する表現型アセチル化活性 ii) NAT2 遺伝子多型の遺伝子検査	
方法： 治験デザイン： 本治験は健康男性被験者及び女性被験者において amifampridine リン酸塩を単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性、PK を評価するための非盲検試験であった。本治験は用量漸増単回経口投与パート（パート 1）及び反復経口投与パート（パート 2）の 2 つのパートの被験者を対象として実施された。被験者はいずれかの試験パートに組み入れられた。被験者は Day 1 の初回投与前 35 日以内に適格性の判断のためにスクリーニング検査を受けた。Day −7 に caffeine challenge test 及びカフェインのアセチル化代謝物の測定によりアセチル化速度表現型を評価するために適格性が確認された全被験者から尿サンプルを採取した。カフェイン代謝物比が 0.3 超の fast acetylator 及びカフェイン代謝物比	

が 0.2 未満の slow acetylator が治験に組み入れられた。カフェイン代謝物比が 0.2 以上 0.3 以下の被験者は、intermediate acetylator と判断され、治験に組み入れられなかった。適格性が確認された被験者は治験薬初回投与（Day 1）の前日（Day −1）に治験実施医療機関に入院した。Day −1 評価として NAT2 遺伝子検査のために血液サンプルが採取された。治験の各パートで被験者に対して安全性、忍容性及び PK を評価した。いずれの用量も食事又は軽食摂取後 30 分以内に投与した。追跡検査を治験薬最終投与後 2〜4 日に実施した。

パート 1

パート 1 では 12 名の健康被験者に対し amifampridine を 4 用量（5、10、20 及び 30 mg）で単回漸増経口投与した。すべての被験者に対し、amifampridine の最初の 3 用量（5〜20 mg）を連続する 3 日間（Day 1〜Day 3）で投与した。その後、fast acetylator 及び slow acetylator（アセチル化の表現型で決定）各 2 名に先行して 30 mg を投与することとし、Day 4 に fast acetylator 2 名に 30 mg を投与した。投与後 24 時間以内に痙攣発作は認められなかったため、Day 5 に slow acetylator 2 名に 30 mg を投与した。Day 6 に先行投与した 4 名の安全性及び忍容性データを Safety Review Meeting にて治験依頼者と PRA がレビューした。その結果、これら 4 名に 30 mg を投与したときの安全性及び忍容性は、治験依頼者及び PRA により許容できる（臨床的な痙攣発作は認められず）と判断されたため、Day 7 に残りの 8 名（fast acetylator 及び slow acetylator 各 4 名）に 30 mg を投与した。先行投与された 4 名は Day 5 及び Day 6 に退院し、Day 7 に投与された 8 名は Day 8 に退院した。

パート 2

パート 2 では 14 名の健康被験者を 2 つのグループに分けた（グループ 1：4 名、グループ 2：10 名）。パート 1 の全被験者への投与が終了し、最終投与後少なくとも 24 時間の追跡安全性評価が完了した後に、パート 2 の被験者に治験薬を投与した。なお、パート 2 ではカフェイン代謝物比が 0.06 未満のアセチル化速度が非常に遅い被験者（アセチル化の表現型で決定）を除外した。

パート 2 グループ 1

Fast acetylator 及び slow acetylator（アセチル化の表現型で決定）各 2 名の 4 名の被験者に対し、Day 1 に 20 mg を 4 時間間隔で 4 回経口投与した。Day 1 及び Day 2 に安全性及び忍容性データを収集し、被験者は Day 2 に退院した。Day 3 の Safety Review Meeting においてこれらの被験者から得られた Day 1 及び Day 2 の安全性及び忍容性データを治験依頼者及び PRA がレビューした。その結果、安全性及び忍容性は治験依頼者及び PRA により許容できる（臨床的痙攣発作は認められず）と判断されたため、パート 2 グループ 2 の投与を開始した。

パート 2 グループ 2

Fast acetylator 及び slow acetylator（アセチル化の表現型で決定）各 5 名の 10 名の被験者に対し Day 1、Day 2 及び Day 3 に 20 mg を 4 時間間隔で 4 回経口投与した。各被験者は Day 4 の朝に 20 mg の最終投与を受けた後、Day 5 に退院した。

安全性評価：

治験期間中、以下の安全性評価を実施した。

有害事象（AE）、バイタルサイン、12 誘導 ECG、脳波図（EEG）、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）及び身体所見

薬物動態評価：

治験期間中、血漿中 amifampridine 及び 3-N-アセチル体測定のために血液サンプルを採

取した。
被験者数： 健康な男性及び女性被験者合計 26 名 パート 1：12 名、パート 2 グループ 1：4 名、パート 2 グループ 2：10 名
診断及び主な選択基準： 年齢が 18～55 歳、BMI が 18～30 kg/m^2 の健康な男性及び女性被験者
被験薬、投与量及び投与方法、バッチ番号： 治験薬 Firdapse は amifampridine 10 mg（遊離塩基相当）を含有する分割錠として供給された。パート 1 では amifampridine 5 mg（1/2 錠）、10 mg（1 錠）、20 mg（2 錠）及び 30 mg（3 錠）を経口投与した。パート 2 では amifampridine 20 mg（2 錠）を経口投与した。 Firdapse は AGEPS（フランス）で製造され、バッチ番号は [redacted] であった。
投与期間： パート 1（スクリーニングから追跡検査）：41～46 日間 パート 2 グループ 1（スクリーニングから追跡検査）：38～40 日間 パート 2 グループ 2（スクリーニングから追跡検査）：41～43 日間
対照療法、投与量及び投与方法、バッチ番号 カフェイン 50 mg 錠 3 錠（150 mg）を投与した。カフェイン錠は Fagron で製造され、バッチ番号は [redacted] であった。
評価基準： 有効性評価項目： 本治験では有効性評価は実施しなかった。 安全性評価項目： AE、身体所見、バイタルサイン、ECG、EEG 及び臨床検査 薬物動態評価項目： 血漿中 amifampridine 濃度及び 3-N-アセチル体濃度 それぞれの PK パラメータ C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$AUC_{0-\tau}$、CL/F、Vdz/F 及び Vdss/F
統計解析： 安全性： 本治験のパート 1 又はパート 2 のいずれかで治験薬を少なくとも 1 回投与され、投与後の安全性データが得られたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。パート 1 及びパート 2 ごとに安全性を評価した。AE を一覧表にし、治験薬投与下で認められた AE（TEAE）の発現頻度表を作成した。AE 及び SAE の発現頻度を用量、器官別大分類、基本語、治験薬との因果関係、重症度、NAT 表現型及び NAT2 遺伝子型別に要約した。バイタルサイン、ECG 及び臨床検査の結果を記述統計量で要約した。身体所見及び EEG の結果については一覧表を作成した。 薬物動態： 本治験のパート 1 又はパート 2 で治験薬を少なくとも 1 回投与され、PK パラメータで信頼できる推定値を算出するために十分な生物学的分析結果が得られたすべての被験者を各パートの PK 解析対象集団とした。各被験者の濃度測定結果及び PK パラメータをす

べて一覧にし、記述統計量を示した。パート 1 では用量比例性を評価した。蓄積性、定常状態に達する時点、時間依存的な PK の変化についてはパート 2 で評価した。パート 1 及びパート 2 のいずれも 3-N-アセチル体／amifampridine の曝露量比、NAT 活性（カフェイン代謝物比）、NAT2 遺伝子型、性別、年齢及び人種についてサブグループ解析を行った。該当する場合には、fast acetylator と slow acetylator のそれぞれで PK を評価した。

要約

被験者集団：

健康男性被験者及び女性被験者計 26 名、パート 1 では 12 名（男性 7 名及び女性 5 名）、パート 2 グループ 1 では 4 名（男性 3 名及び女性 1 名）及びパート 2 グループ 2 では 10 名（男性 8 名及び女性 2 名）が本治験に組み入れられた。被験者の年齢は全体で 18～54 歳、BMI は 18.2～28.7 kg/m^2 であった。被験者 26 名中 23 名が白人で、パート 1 の男性 1 名がアメリカ先住民又はアラスカ先住民であり、パート 1 の女性 1 名は白人と黒人の混血、パート 2 グループ 2 の男性 1 名が白人とアジア人の混血であった。カフェイン代謝物比 0.3 超の fast acetylator 及びカフェイン代謝物比 0.2 未満の slow acetylator が本治験に組み入れられた。カフェイン代謝物比 0.2 以上 0.3 以下の intermediate acetylator は組み入れられなかった。パート 1 では、fast acetylator 及び slow acetylator 各 6 名が組み入れられた。パート 2 グループ 1 には fast acetylator 及び slow acetylator 各 2 名、パート 2 グループ 2 には fast acetylator 及び slow acetylator 各 5 名が組み入れられた。全体として組み入れられた slow acetylator のカフェイン代謝物比は 0.135～0.195、fast acetylator のカフェイン代謝物比は 0.378～0.515 であった。本治験では slow acetylator の 3 つの遺伝子型 mutant/wild-type、wild-type/mutant、及び heterozygote/heterozygote では、おおむね同程度のカフェイン代謝物比であった。また、fast acetylator の 2 つの遺伝子型 heterozygote/wild-type 及び wild-type/heterozygote についても同様であった。

曝露量の程度：

パート 1 の全被験者 12 名が総量で 65 mg の amifampridine を、パート 2 グループ 1 の全被験者 4 名は総量で 80 mg の amifampridine を投与され、パート 2 グループ 2 の全被験者 10 名は総量で 260 mg の amifampridine を投与された。

安全性：

治験期間中、死亡、SAE 及び治験中止に至った TEAE は発現しなかった。すべての TEAE は軽度で一過性のものであり、投与後の観察期において後遺症もなく回復した。9 件の AE が初回投与前に発現し、すべて軽度であった。パート 1 の 12 名中 9 名（75%）に 44 件の TEAE が発現し、パート 2 では 14 名中 10 名（71%）に 54 件の TEAE が発現した。大部分の TEAE［パート 1 で 44 件中 28 件：12 名中 6 名（50%）、パート 2 で 54 件中 51 件：14 名中 9 名（64%）］が治験責任医師により治験薬との関連性があるかもしれない又は多分関連性ありと判断された。最も多く認められた治験薬との関連性ありと判断された TEAE は錯感覚及び口の錯感覚であり、これらの TEAE は amifampridine 単回及び反復経口投与後のいずれでも発現したが、amifampridine の低用量 5 mg 及び 10 mg 単回投与後には発現しなかった。TEAE の発現件数及び発現被験者数は、両パートで fast acetylator より slow acetylator の方が多かった。パート 1 では fast acetylator 6 名中 3 名（50%）に 8 件の TEAE が発現し、slow acetylator では 6 名中 6 名（100%）に 36 件の TEAE が発現した。パート 2 では fast acetylator 7 名中 4 名（57%）に 8 件の TEAE が発現し、slow acetylator では 7 名中 6 名（86%）に 46 件の TEAE が発現した。

パート 1 では錯感覚及び口の錯感覚を含むすべての治験薬との関連性ありと判断された TEAE は slow acetylator で発現した。パート 2 では治験薬との関連性ありと判断された TEAE の 51 件中 45 件は slow acetylator 7 名中 6 名（86%）で発現し、これらの TEAE のほとんどは錯感覚及び口の錯感覚であった。治験薬との関連性ありと判断された TEAE の錯感覚、口の錯感覚及び悪心は、おおむね amifampridine 濃度が急激に上昇し最高値に達

した時点で発現し、最高値に達した後、amifampridine 濃度が急激に下降した時点で消失した。臨床検査、バイタルサイン、身体所見、ECG 及び EEG に関連した臨床的に意味のある所見は認められなかった。治験薬投与下で認められた QT 間隔の延長に関連する所見はみられなかった。

薬物動態：
パート 1：

Fast acetylator に amifampridine 5～30 mg を単回経口投与したときの血漿中 amifampridine 濃度は slow acetylator よりも一貫して低い値を示した。投与した用量範囲で fast acetylator では amifampridine 濃度は投与後 0.75～1.04 時間に平均 C_{max} 3.98～25.5 ng/mL に達し、slow acetylator では投与後 0.83～1.29 時間に平均 C_{max} 17.9～89.6 ng/mL に達した。$AUC_{0\text{-}inf}$ で評価した amifampridine の曝露量は fast acetylator では投与した用量範囲で平均 3.57～45.2 ng·h/mL、slow acetylator では平均 32.1～234 ng·h/mL であった。Amifampridine の終末相の平均 $t_{1/2}$ は fast acetylator では 0.603～1.65 時間、slow acetylator では 2.22～3.11 時間であった（Module 5.3.3.1.01 Table 11.1）。Amifampridine の PK パラメータの C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$、$t_{1/2}$ 及び CL/F に fast acetylator と slow acetylator の間で統計的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.3-1　Fast acetylator 及び slow acetylator に amifampridine 5、10、20 及び 30 mg（遊離塩基相当）を単回経口投与したときの amifampridine の PK パラメータに関する統計解析

Treatment	Parameter	Geometric LS Means Ratio Slow/Fast	90% CI	
			Lower	Upper
5 mg amifampridine	C_{max}	4.72	3.21	6.95
	$AUC_{0\text{-}inf}$	8.84	7.41	10.6
	$t_{1/2}$	3.85	2.81	5.29
	CL/F	0.113	0.0947	0.135
10 mg amifampridine	C_{max}	3.38	2.29	4.98
	$AUC_{0\text{-}inf}$	6.14	5.14	7.33
	$t_{1/2}$	2.13	1.55	2.93
	CL/F	0.163	0.136	0.195
20 mg amifampridine	C_{max}	3.45	2.35	5.09
	$AUC_{0\text{-}inf}$	5.49	4.62	6.53
	$t_{1/2}$	2.41	1.78	3.27
	CL/F	0.182	0.153	0.217
30 mg amifampridine	C_{max}	3.62	2.46	5.34
	$AUC_{0\text{-}inf}$	5.14	4.32	6.11
	$t_{1/2}$	1.96	1.44	2.66
	CL/F	0.195	0.164	0.231

Source: Module 5.3.3.1.01 Table 14.2-2 より抜粋

Fast acetylator と slow acetylator のいずれにおいても amifampridine の C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$、$t_{1/2}$ 及び CL/F に男性及び女性間で差は認められなかった。さらに、本治験のような限られた被験者数では amifampridine の PK パラメータと年齢、NAT カフェイン代謝物比と年齢の間で明らかな関連はみられなかった。

血漿中 amifampridine 濃度と同様に、血漿中 3-N-アセチル体濃度についても単回投与のすべての用量で fast acetylator と slow acetylator の間で明らかな差があり、fast acetylator では一貫して高値で推移した。Fast acetylator において血漿中 3-N-アセチル体濃度は、投与後 1.13～1.58 時間で平均 C_{max} 82.3～350 ng/mL に達した。一方、slow acetylator では血漿中 3-N-アセチル体濃度は投与後 1.21～1.75 時間に平均 C_{max} 43.2～189 ng/mL に達した。

$AUC_{0\text{-}inf}$で評価した 3-N-アセチル体の曝露量は fast acetylator において投与した用量範囲で平均 $AUC_{0\text{-}inf}$は 295～1706 ng·h/mL であり、slow acetylator では 212～1140 ng·h/mL であった。3-N-アセチル体の終末相の平均 $t_{1/2}$ は投与した用量範囲で fast acetylator では 3.06～3.78 時間、slow acetylator では 3.72～4.35 時間であった（5.3.3.1.01 Table 11.3）。すべての用量で fast acetylator と slow acetylator の間で代謝物の $AUC_{0\text{-}inf}$に統計的有意差が認められたのに対し、代謝物の C_{max}については高用量の 20 mg 及び 30 mg amifampridine のみに統計的有意差が認められた。

表 2.7.6.3-2　Fast acetylator 及び slow acetylator に amifampridine 5、10、20 及び 30 mg を単回経口投与したときの 3-N-アセチル体の PK パラメータに関する統計解析

Treatment	Parameter	Arithmetic Mean Ratio Slow/Fast	Students t-test p-value*
5 mg amifampridine	C_{max}	0.525	0.0159
	$AUC_{0\text{-}inf}$	0.720	0.00506
	$t_{1/2}$	1.22	0.161
10 mg amifampridine	C_{max}	0.497	0.0172
	$AUC_{0\text{-}inf}$	0.702	0.00794
	$t_{1/2}$	1.13	0.155
20 mg amifampridine	C_{max}	0.514	0.00172
	$AUC_{0\text{-}inf}$	0.674	0.00125
	$t_{1/2}$	1.19	0.124
30 mg amifampridine	C_{max}	0.540	0.00136
	$AUC_{0\text{-}inf}$	0.668	0.00324
	$t_{1/2}$	1.20	0.051

*: A p-value <0.01 indicates statistical significance
Source: Module 5.3.3.1.01 appendix 2B of Pharmacokinetic Report in Section 16.1.13

Fast acetylator 及び slow acetylator のいずれにおいても 3-N-アセチル体は amifampridine よりも高い濃度を示した。3-N-アセチル体/amifampridine の曝露量比は fast acetylator の方が slow acetylator よりも高く、各用量の平均 $AUC_{0\text{-}inf}$比はそれぞれ 38.2～85.9 及び 4.99～6.86 であった。

表 2.7.6.3-3　Fast acetylator 及び slow acetylator に amifampridine 5、10、20 及び 30 mg（遊離塩基相当）を単回経口投与したときの各用量の 3-N-アセチル体/amifampridine の $AUC_{0\text{-}inf}$比

Treatment	Acetylator Type	3-N-acetyl amifampridine/amifampridine $AUC_{0\text{-}inf}$ ratios
5 mg amifampridine	fast acetylators	85.9
	slow acetylators	6.86
10 mg amifampridine	fast acetylators	57.7
	slow acetylators	6.52
20 mg amifampridine	fast acetylators	46.5
	slow acetylators	5.83
30 mg amifampridine	fast acetylators	38.2
	slow acetylators	4.99

Source: Module 5.3.3.1.01 Table 14.2-1 より抜粋

治験薬 5～30 mg を投与したとき C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の分散分析（ANOVA）の結果、amifampridine 及び 3-N-アセチル体は、おおむね用量比例性から逸脱しないことが示された。Amifampridine 及び 3-N-アセチル体は、いずれも C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の結果から検討した用量範囲で線形な PK を示した。

パート 2：

反復経口投与試験［amifampridine 20 mg を 4 時間間隔で 1 日 4 回投与（QID）］では、血漿中 amifampridine 濃度は Day 1、Day 3 及び Day 4 の各投与間隔内で上昇及び下降し、amifampridine の速やかな吸収、分布及び血漿クリアランスが示された。パート 1 でみられたように fast acetylator では slow acetylator よりも一貫して血漿中 amifampridine 濃度は低かった。

Amifampridine について fast acetylator では Day 1、Day 3 及び Day 4 の投与日において平均 C_{max} は 13.3～24.4 ng/mL の範囲にあり、slow acetylator では平均 C_{max} は 67.1～97.1 ng/mL の範囲であった。AUC で評価した amifampridine の曝露量について各投与間隔の平均 $AUC_{0\text{-}4h}$ は、Day 1、Day 3 及び Day 4 の投与日において fast acetylator では 22.5～28.5 ng·h/mL、slow acetylator では 115～168 ng·h/mL であった。QID 投与した Day 1 及び Day 3 の平均 $AUC_{0\text{-}24h}$ で評価した 1 日当たりの amifampridine 曝露量は、fast acetylator ではそれぞれ 97.9 ng·h/mL 及び 111 ng·h/mL、slow acetylator ではそれぞれ 630 ng·h/mL 及び 701 ng·h/mL であり、アセチル化速度の表現型間で 6 倍の差があった。QID で 3 日間投与後の Day 4（朝単回投与）の amifampridine の平均 $t_{1/2}$ は fast acetylator で 1.95 時間、slow acetylator では 3.24 時間であり、amifampridine を 20 mg 単回投与されたパート 1 の被験者で得られた $t_{1/2}$（fast acetylator 及び slow acetylator でそれぞれ 1.23 時間及び 2.93 時間）よりもやや大きい値を示した。

Fast acetylator と slow acetylator で amifampridine の曝露量に関する PK パラメータである C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4h}$ に統計的に有意な差が認められた。Amifampridine の C_{max} 及び AUC は slow acetylator よりも fast acetylator の方が明らかに低い値を示した。

表 2.7.6.3-4　Day 1～Day 3 では amifampridine（20 mg 遊離塩基相当）を 4 時間間隔で QID 投与後、Day 4 の朝、最終単回投与したときの fast acetylator と slow acetylator 間の amifampridine の PK パラメータに関する統計解析

Treatment	Parameter	Geometric LS Means Ratio Slow/Fast	Lower	Upper	P-value*
20 mg amifampridine QID	C_{max}	3.45	2.03	5.87	0.0013
	$AUC_{0\text{-}4}$	5.16	3.77	7.06	<0.0001
	$t_{1/2}$	1.26	1.00	1.59	0.0977

*: A p-value <0.05 indicates statistical significance
Source: Module 5.3.3.1.01 Table 14.2-2 より抜粋

反復投与試験において fast acetylator と slow acetylator のいずれにおいても男性と女性の間で amifampridine の PK パラメータ C_{max}、$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0\text{-}4h}$ に差はなかった。さらに、本治験のような限られた被験者数では amifampridine の PK パラメータと年齢及び NAT カフェイン代謝物比と年齢との間で明らかな関連は認められなかった。3-N-アセチル体は速やかな生成と消失により amifampridine と同様の血漿中濃度の上昇及び下降を示した。評価したすべての投与日において、fast acetylator と slow acetylator で血漿中代謝物濃度の差は明らかであり、パート 1 と同様に fast acetylator の方が一貫して高い血漿中代謝物濃度を示した。AUC で評価した代謝物の曝露量は amifampridine の場合とは逆に fast acetylator の方が slow acetylator よりも約 2 倍高い値を示した。fast acetylator 及び slow acetylator のいずれにおいても 3-N-アセチル体はすべての PK サンプルの採取日において amifampridine

よりも高い血漿中濃度に達した。3-N-アセチル体/amifampridine の曝露量比は slow acetylator よりも fast acetylator で高く、fast acetylator における Day 1 の投与 3 回目の平均 AUC_{0-4h} の比は、パート 2 グループ 1 で 48.8、パート 2 グループ 2 で 54.5 であった。Slow acetylator における Day 4 の投与 1 回目の平均 AUC_{0-4h} の比はパート 2 グループ 1 で 6.19、パート 2 グループ 2 で 3.92 であった。Fast acetylator 及び slow acetylator のいずれにおいても AUC_{0-4h} 比に基づく amifampridine 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、fast acetylator 及び slow acetylator のいずれにおいても Day 1 と Day 4 の AUC_{0-4h} 又は AUC_{0-24h} に基づく amifampridine 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。

C_{max} に基づく amifampridine の日内の蓄積は、fast acetylator ではわずかであり、slow acetylator では 1.5 倍未満であった。Fast acetylator 及び slow acetylator 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、fast acetylator 及び slow acetylator のいずれにおいても Day 1 と Day 4 の C_{max} に基づく amifampridine 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。Fast acetylator 及び slow acetylator において amifampridine は反復投与 2～3 回目で定常状態に達し、3-N-アセチル体は反復投与 3～4 回目で定常状態に達することが認められ、血漿中濃度は amifampridine 20 mg QID 投与の各投与日内で定常状態に達することが示された。

全体的に AUC、C_{max} 及び $t_{1/2}$ に基づくと毎日複数回経口投与したときの amifampridine の PK に大きな変動を及ぼす十分な所見はなく、amifampridine のクリアランス及び曝露には時間的依存性はないことが示された。結論として単回及び反復経口投与したすべての用量で曝露及び消失に関連する PK パラメータの fast acetylator と slow acetylator 間の差は、amifampridine の PK パラメータが NAT 表現型により大きく影響され、N-アセチル化経路の多型による amifampridine の代謝クリアランスは Firdapse 錠として経口投与された amifampridine の血漿 PK プロファイルに大きな影響を与えることが示唆された。

結論

主要評価：

- 健康男性被験者及び女性被験者を対象にパート 1 において amifampridine 5、10、20 及び 30 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性、並びにパート 2 において amifampridine 20 mg を QID で 1 日間又は 3 日間経口投与した後、Day 4（朝）に最終投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。
- 本治験で認められた治験薬との関連性ありと判断された TEAE（錯感覚、口の錯感覚及び悪心）は、おおむね amifampridine 濃度が最高値に達するまで急激な上昇を示したときに発現し、最高値に達した後、amifampridine 濃度が急激に下降したとき消失した。
- 臨床検査、バイタルサイン、身体所見、ECG 及び EEG に関連する臨床的に意味のある所見は認められなかった。

副次評価：

- 検討した単回投与量 5～30 mg の範囲で amifampridine 及び 3-N-アセチル体の C_{max} 及び AUC_{0-inf} に用量比例性（線形性）が認められた。
- Amifampridine 20 mg を 4 時間間隔で QID 投与したとき血漿中濃度は、amifampridine は投与 2～3 回目に、3-N-アセチル体は投与 3～4 回目に定常状態に達した。
- 反復投与時の amifampridine 又は 3-N-アセチル体の曝露量（AUC 及び C_{max}）データから、いずれも大きな蓄積性はないことが明らかとなった。

探索的評価：

- Amifampridine の PK は総体的に NAT 酵素のアセチル化代謝能及び NAT2 遺伝子型により著しく影響された。slow acetylator では fast acetylator よりも amifampridine の曝露量は有意に高かった。3-N-アセチル体/amifampridine の曝露量比は fast

acetylator の方が slow acetylator よりもかなり高い値を示した。 - 治験薬との関連性ありと判断された TEAE の件数及びこれらの TEAE が発現した被験者数は両治験パートで slow acetylator の方が fast acetylator よりも多かった。
治験の状況：完了
報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.3.2　安全性の評価

治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE 及び関連性ありと判断された TEAE を表 2.7.6.3-5～表 2.7.6.3-8 に示す。

FIR-001 試験において死亡を含む SAE は発現しなかった。

表 2.7.6.3-5 治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE－FIR-001 試験、パート 1

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Day 1 5 mg (N=12)		Day 2 10 mg (N=12)		Day 3 20 mg (N=12)		Day 4-7* 30 mg (N=12)		Total (N=12)	
		E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
TOTAL		6	5 (42%)	3	2 (17%)	20	9 (75%)	15	7 (58%)	44	9 (75%)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害					1	1 (8%)			1	1 (8%)
Palpitations	動悸					1	1 (8%)			1	1 (8%)
EYE DISORDERS	眼障害					1	1 (8%)	1	1 (8%)	2	2 (17%)
Conjunctivitis	結膜炎							1	1 (8%)	1	1 (8%)
Vision blurred	霧視					1	1 (8%)			1	1 (8%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	4	3 (25%)	1	1 (8%)	1	1 (8%)	2	2 (17%)	8	4 (33%)
Abdominal distension	腹部膨満	2	2 (17%)			1	1 (8%)			3	2 (17%)
Abdominal pain	腹痛	1	1 (8%)					1	1 (8%)	2	1 (8%)
Diarrhoea	下痢			1	1 (8%)			1	1 (8%)	2	2 (17%)
Flatulence	鼓腸	1	1 (8%)							1	1 (8%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態					2	2 (17%)			2	2 (17%)
Catheter site related reaction	カテーテル留置部位関連反応					1	1 (8%)			1	1 (8%)
Fatigue	疲労					1	1 (8%)			1	1 (8%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症							1	1 (8%)	1	1 (8%)
Cystitis	膀胱炎							1	1 (8%)	1	1 (8%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害			1	1 (8%)					1	1 (8%)
Increased appetite	食欲亢進			1	1 (8%)					1	1 (8%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	1	1 (8%)	1	1 (8%)	14	7 (58%)	11	6 (50%)	27	8 (67%)
Dizziness	浮動性めまい			1	1 (8%)					1	1 (8%)

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Day 1 5 mg (N=12)		Day 2 10 mg (N=12)		Day 3 20 mg (N=12)		Day 4-7* 30 mg (N=12)		Total (N=12)	
		E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Dizziness postural	体位性めまい					1	1 (8%)	1	1 (8%)	2	1 (8%)
Headache	頭痛	1	1 (8%)			3	3 (25%)			4	3 (25%)
Paraesthesia	錯感覚					6	5 (42%)	5	4 (33%)	11	5 (42%)
Paraesthesia oral	口の錯感覚					4	4 (33%)	5	5 (42%)	9	6 (50%)
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害					1	1 (8%)			1	1 (8%)
Anxiety	不安					1	1 (8%)			1	1 (8%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 (8%)							1	1 (8%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1	1 (8%)							1	1 (8%)

N: number of subjects exposed; n: number of subjects that experienced the adverse events.
E: number of times the adverse event occurred.
The number of subjects given in brackets represents the number of subjects as a % of the total number of subjects per treatment.
*: Two fast acetylators were dosed on Day 4, 2 slow acetylators were dosed on Day 5, safety review held on Day 6 and the remaining 8 subjects were dosed on Day 7.
Adverse events are classified according to MedDRA Version 13.1.
Subjects are counted once, per preferred term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA term.
Source: Module 5.3.3.1.01 Table 14.3.1-1.

表 2.7.6.3-6 治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE－FIR-001 試験、パート 2

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Group 1 20 mg QID (N=4)		Group 2 20 mg QID (N=10)		Total (N=14)	
		E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
TOTAL		15	3 (75%)	39	7 (70%)	54	10 (71%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害			3	2 (20%)	3	2 (14%)
Abdominal discomfort	腹部不快感			1	1 (10%)	1	1 (7%)
Abdominal pain	腹痛			1	1 (10%)	1	1 (7%)
Nausea	悪心			1	1 (10%)	1	1 (7%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態			2	2 (20%)	2	2 (14%)
Catheter site related reaction	カテーテル留置部位関連反応			2	2 (20%)	2	2 (14%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	15	3 (75%)	34	5 (50%)	49	8 (57%)
Dizziness	浮動性めまい			1	1 (10%)	1	1 (7%)
Paraesthesia	錯感覚	7	3 (75%)	10	4 (40%)	17	7 (50%)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	8	3 (75%)	23	5 (50%)	31	8 (57%)

N: number of subjects exposed; n: number of subjects that experienced the adverse events.
E: number of times the adverse event occurred.
The number of subjects given in brackets represents the number of subjects as a % of the total number of subjects per treatment.
Group 1: 20 mg qid for one day, Group 2: 20 mg qid for 3 days with a final morning dose on Day 4.
Adverse events are classified according to MedDRA Version 13.1.
Subjects are counted once, per preferred term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA term.
Source: Module 5.3.3.1.01 Table 14.3.1-1

表 2.7.6.3-7 治験薬との関連性ありと判断された TEAE－FIR-001 試験、パート 1

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Day 1 5 mg (N=12)		Day 2 10 mg (N=12)		Day 3 20 mg (N=12)		Day 4-7* 30 mg (N=12)		Total (N=12)	
		E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
TOTAL		1	1 (8%)			14	5 (42%)	13	6 (50%)	28	6 (50%)
EYE DISORDERS	眼障害					1	1 (8%)	1	1 (8%)	2	2 (17%)
Conjunctivitis	結膜炎							1	1 (8%)	1	1 (8%)
Vision blurred	霧視					1	1 (8%)			1	1 (8%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害							1	1 (8%)	1	1 (8%)
Diarrhoea	下痢							1	1 (8%)	1	1 (8%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	1	1 (8%)			12	5 (42%)	11	6 (50%)	24	6 (50%)
Dizziness postural	体位性めまい					1	1 (8%)	1	1 (8%)	2	1 (8%)
Headache	頭痛	1	1 (8%)			1	1 (8%)			2	1 (8%)
Paraesthesia	錯感覚					6	5 (42%)	5	4 (33%)	11	5 (42%)
Paraesthesia oral	口の錯感覚					4	4 (33%)	5	5 (42%)	9	6 (50%)
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害					1	1 (8%)			1	1 (8%)
Anxiety	不安					1	1 (8%)			1	1 (8%)

N: number of subjects exposed; n: number of subjects that experienced the adverse events.
E: number of times the adverse event occurred.
The number of subjects given in brackets represents the number of subjects as a % of the total number of subjects per treatment.
*: Two fast acetylators were dosed on Day 4, 2 slow acetylators were dosed on Day 5, safety review held on Day 6 and the remaining 8 subjects were dosed on Day 7.
Adverse events are classified according to MedDRA Version 13.1.
A relationship to the study drug of 'possible or probable related' is considered to be related.
Subjects are counted once, per preferred term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA term.
Source: Module 5.3.3.1.01 Table 14.3.1-4

表 2.7.6.3-8 治験薬との関連性ありと判断された TEAE－FIR-001 試験、パート 2

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Group 1 20 mg QID (N=4)		Group 2 20 mg QID (N=10)		Total (N=14)	
		E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
TOTAL		15	3 (75%)	36	6 (60%)	51	9 (64%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害			2	2 (20%)	2	2 (14%)
Abdominal discomfort	腹部不快感			1	1 (10%)	1	1 (7%)
Nausea	悪心			1	1 (10%)	1	1 (7%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	15	3 (75%)	34	5 (50%)	49	8 (57%)
Dizziness	浮動性めまい			1	1 (10%)	1	1 (7%)
Paraesthesia	錯感覚	7	3 (75%)	10	4 (40%)	17	7 (50%)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	8	3 (75%)	23	5 (50%)	31	8 (57%)

N: number of subjects exposed; n: number of subjects that experienced the adverse events.
E: number of times the adverse event occurred.
The number of subjects given in brackets represents the number of subjects as a % of the total number of subjects per treatment.
Group 1: 20 mg qid for one day, Group 2: 20 mg qid for 3 days with a final morning dose on Day 4.
Adverse events are classified according to MedDRA Version 13.1.
A relationship to the study drug of 'possible or probable related' is considered to be related.
Subjects are counted once, per preferred term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA term.
Source: Module 5.3.3.1.01 Table 14.3.1-4

2.7.6.4　腎機能障害被験者における第 1 相試験（REN-002 試験）

評価資料：5.3.3.3.01

2.7.6.4.1　概要

治験課題名：腎機能障害被験者を対象に amifampridine リン酸塩を単回経口投与したときの薬物動態を腎機能正常被験者と比較し、腎機能障害の程度による影響を検討するための多施設、非盲検第 1 相試験	
治験責任医師：[redacted], [redacted]; [redacted], [redacted]; [redacted], [redacted]	
治験実施医療機関：[redacted], [redacted], Slovakia	
公表論文：該当なし	
治験期間：初回スクリーニングから最終観察まで 最初の被験者の同意日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最終観察日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：第 1 相
目的： <u>主要目的：</u> - 軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者に amifampridine リン酸塩（遊離塩基 10 mg 相当）を単回経口投与したときの amifampridine 及び代謝物の 3-N-acetyl amifampridine（以下、3-N-アセチル体）の薬物動態（PK）を腎機能正常被験者と比較し評価する。 <u>副次目的：</u> - 軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者に amifampridine リン酸塩を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を腎機能正常被験者と比較し評価する。	
方法： 本治験はスクリーニング検査で下記の Cockcroft-Gault 式に従った推定クレアチニンクリアランス（CLcr）値に基づいた腎機能障害男性被験者及び女性被験者に amifampridine を単回経口投与したときの第 1 相、多施設、非盲検、薬物動態及び安全性試験であった。 CLcr（mL/min）＝（140 − 年齢）× 体重（kg）÷ 72 × 血清クレアチニン（mg/dL）× 0.85（女性の場合） 下記の被験者を組み入れた： グループ 1：軽度慢性腎機能障害（CLcr：50～80 mL/min）被験者 グループ 2：中等度慢性腎機能障害（CLcr：30～50 mL/min 未満）被験者 グループ 3：重度慢性腎機能障害（CLcr：30 mL/min 未満）、透析不要の被験者 グループ 4：BMI 及び年齢をすべての腎機能障害者群と一致させた腎機能正常（CLcr：80 mL/min 超）被験者 さらに各腎機能群において rapid acetylator（RA）4 名及び slow acetylator（SA）4 名を登録し、N-アセチル化転移酵素 2（NAT2）の代謝速度で対象集団の均衡を取った。	
被験者数（計画及び解析）： 計 32 名の被験者が本治験に組み入れられた。	

診断及び主な選択基準：
年齢：18～70 歳
BMI：18.0～35.0 kg/m^2

対象被験者
腎機能障害被験者：
- スクリーニング前 30 日以内の疾患の状態に臨床的に意味のある変化がない安定した腎機能障害

腎機能正常被験者：
- スクリーニング時に臨床的に関連する異常がないことを医学的評価で確認された良好な健康状態
- すべての腎機能障害群と BMI 及び年齢で一致させた被験者

被験薬、投与量及び投与方法、バッチ番号：
Amifampridine（遊離塩基）10 mg 相当を含む amifampridine リン酸塩

投与期間：
スクリーニング期：Day −28～Day −1（入院）

観察期：Day 1 の治験薬投与を含む Day −1 から Day 3 までの入院（被験者は Day 5 及び Day 7 の午前中の 2 回治験実施医療機関に来院する必要があった）

Follow-up：follow-up visit は Day 21±2 に行われた。

対照療法、投与量及び投与方法、バッチ番号
該当なし

評価基準：
安全性
下記の安全性項目を評価した：
- 有害事象（AE）及び SAE
- バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）
- 12 誘導 ECG
- 身体所見（身長及び体重を含む）
- 臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）

PK パラメータ
血漿中及び尿中 amifampridine 及び 3-N-アセチル体について、以下の PK パラメータを算出した。
主要パラメータ：
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 見かけの経口クリアランス（CL/f）（未変化体のみ）
- 腎クリアランス（CLr）
- 終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）
- 時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）

副次パラメータ：
- 時間 0 から t 時間（定量下限を上回った最終時点）までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）
- ラグタイム（T_{lag}）
- 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）

- 経口投与後の終末相の見かけの分布容積（Vz/f）、未変化体のみ
- 終末相の見かけの消失速度定数（λz）
- 時間 0 から最終定量可能時点までの累積尿中排泄量（Ae_{last}）
- 経口投与した薬物（未変化体及び代謝物）の尿中排泄率（Fe/f）

統計解析：

PK パラメータ

PK パラメータはノンコンパ―メント法で算出した。PK パラメータは記述統計を使用して解析し、スクリーニング時の推定 CLcr によって決定した腎機能障害の程度別に示した。統計解析は SAS, version 9.1.3 の適切な方法を使用して実施した。潜在的な共変量を調査し、NAT2 acetylator 型（rapid/slow）も共変量に含めた。

コントロール群の健康被験者（腎機能正常被験者）と各腎機能障害群間で主要 PK パラメータを比較するために分散分析（ANOVA）を行った。C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$、$t_{1/2}$、CL/f 及び CLr については解析前に対数変換した。NAT2 acetylator 型は共変量として用いた。各腎機能障害群の主要 PK パラメータについてコントロール群との比を求めるために幾何最小二乗平均及びその 90%信頼区間（CI）を用いた。Wilcoxon の順位和検定を使って T_{max} のコントロール群と各腎機能障害群の比較を行い、群間の差の中央値（点推定値）及びその 90% CI を求めた。

対数変換した主要 PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max}、CL/f、CLr、$t_{1/2}$）と CLcr の推定値及び実測値の関係を線形回帰アプローチで探索的に検討した。副次 PK パラメータは記述統計により解析を行った。

安全性パラメータ

安全性データは記述統計により解析を行った。安全性解析対象集団を対象に要約及び一覧を作成し、NAT2 acetylator 型を含む腎機能群別に示した。

要約

被験者の内訳

本治験では、腎機能別の 4 群（正常、軽度、中等度及び重度）に各 8 名、計 32 名を組み入れた。各腎機能群では、NAT2 acetylator サブグループ（SA 及び RA）を各 4 名組み入れた。組み入れられた全被験者が治験実施計画書に従って治験を完了し、PK 及び安全性解析対象集団とした。

人口統計学

SA の被験者 16 名の年齢の範囲は 40～69 歳であった。4 つの腎機能群全体で男性及び女性被験者の総数を等しくし、SA の性別では総数で均衡を取った。すべての SA が白人で BMI の範囲は 21.6～34.6 kg/m^2 であった。

RA の被験者 16 名の年齢の範囲は 39～69 歳であった。すべての RA が白人で BMI の範囲は 21.5～34.9 kg/m^2 であった。

安全性

本治験では 32 名中 3 名（9.4%）の被験者において治験薬投与下で認められた AE（TEAE）が 3 件（軽度の頭痛、軽度の動悸及び中等度の耳痛各 1 件）発現した。これらの TEAE は治験責任医師により治験薬との関連なしと判定され、いずれも治験期間中に回復した。SAE は発現しなかった。臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）の基準値からの偶発的な逸脱は、臨床的に意味のない、又は臨床的に意味があるが、基礎疾患によるものであった。臨床検査値に対する治験薬の影響を示唆する傾向はなかった。バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）の基準値からの逸脱は偶

発的に発現したものであり、臨床的な意味はなく、治験薬による影響はなかった。数名の被験者で認められた 12 誘導 ECG の偶発的な異常にも臨床的に意味のあるものはなかった。12 誘導 ECG パラメータに対する治験薬の影響を支持するものはなかった。治験期間中、身体所見に関する新たな所見はなかった。身体測定の結果は本治験の要求事項を満たした。

薬物動態

Amifampridine は経口投与後速やかに吸収され、acetylator 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。Amifampridine の $AUC_{0\text{-}inf}$ は、RA サブグループと同様、SA 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。Amifampridine の C_{max} は SA サブグループの腎機能正常被験者と比較して中等度及び重度腎機能障害被験者において最大 1.4 倍高い値を示したが、軽度腎機能障害被験者との比較では C_{max} の増加はみられなかった。

経口投与された amifampridine 10 mg の CL/f は、acetylator サブグループのいずれにおいて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。未変化体である amifampridine の CLr は、SA 及び RA のサブグループにおいて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 amifampridine の CL/f に関与しており、腎クリアランスの寄与よりも大きかった。

総体的に NAT2 代謝表現型の方が腎機能よりも amifampridine のクリアランスに大きく影響した。

Acetylator のサブグループではいずれも腎機能正常被験者に比べ腎機能障害の程度が高い被験者では amifampridine の $t_{1/2}$ は延長する傾向がみられた。$t_{1/2}$ に対する腎機能障害の総体的な影響は RA では無視できるほどであり、SA では 1.5 倍未満の延長であった。

Vz/f は acetylator サブグループの双方で腎機能障害の程度に依存して低い値を示した。重度腎機能障害被験者における Vz/f は腎機能正常被験者よりも約 2～3 倍低かった。Amifampridine の Ae_{last} 及び対応する Fe/f は、いずれの acetylator サブグループにおいても腎機能正常被験者よりも腎機能障害被験者で最大 3 倍低かった。

T_{max} 及び T_{lag} には各腎機能群及び acetylator サブグループ間で顕著な差はなかった。

NAT2 アセチル化代謝能の比較から amifampridine の曝露量はいずれの腎機能群においても RA よりも SA の方が高いことが示された。$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は SA の方が RA よりも約 5 倍高かった。Amifampridine を経口投与したときの平均 Fe/f は、SA 及び RA でそれぞれ投与量の約 6～17%（重度腎機能障害被験者～腎機能正常被験者）及び約 1.0～2.7%（中等度、重度、軽度腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者）であり、amifampridine の排泄に対する腎機能障害の影響は NAT2 代謝表現型による影響よりも小さかった。

Amifampridine の不活性代謝物である 3-N-アセチル体の PK に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 における曝露量は RA 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。これらの結果から代謝物の曝露量の差は、NAT2 代謝表現型よりも腎機能の寄与の方が大きいことにより生じたものと考えられた。

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において延長し、重度腎機能障害被験者における $t_{1/2}$ 及び 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、アセチル化代謝能による差はみられなかった。

T_{max}、T_{lag} 及び Ae_{last} に腎機能及び acetylator サブグループに関連した差は認められなか

った。
　未変化体 amifampridine と比較して 3-N-アセチル体の PK は、NAT2 アセチル化代謝能による影響を受けにくいものと考えられた。

結論

<u>安全性</u>

- 腎機能正常被験者、軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者において、また NAT2 アセチル化代謝能に従ったサブグループ（SA 及び RA）においても amifampridine 10 mg 単回経口投与の安全性及び良好な忍容性が確認された。
- 32 名中 3 名の被験者に 3 件の軽度及び中等度の TEAE が発現した。いずれも治験責任医師により amifampridine との関連なしと判定された。すべての TEAE が SA で発現し、後遺症もなく回復した。SAE は発現しなかった。
- 評価した臨床検査値の基準値からの逸脱は偶発的であり、amifampridine 投与による影響とは考えられなかった。臨床的に関連する逸脱、安全性の懸念が生じる逸脱、又は AE に関連する逸脱はなかった。
- バイタルサインに対する amifampridine の影響はなく、数名の被験者における偶発的な逸脱に臨床的に関連するものはなかった。
- ECG 評価における偶発的な異常に臨床的に意味があるものはなく、治験薬による影響はみられなかった。
- 身体所見及び身体検査の結果に注意すべきものはなかった。

<u>薬物動態</u>

- Amifampridine の曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$）は、RA サブグループと同様、SA サブグループにおいて腎機能正常被験者よりも腎機能障害被験者の方が最大約 3 倍高く、3-N-アセチル体については最大 7 倍高かった。
- Amifampridine 及び 3-N-アセチル体の C_{max} は、いずれの acetylator サブグループにおいても腎機能正常被験者よりも腎機能障害被験者において 1.5 倍未満高い値を示した。総体的に C_{max} に対する腎機能の影響は $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する影響よりも小さかった。
- Amifampridine 及び 3-N-アセチル体の CLr は、いずれの acetylator サブグループにおいても腎機能正常被験者よりも腎機能障害被験者の方が最大で約 6 倍低かった。ただし、N-アセチル化による代謝が大きく関与する amifampridine の CL/f は、CLr よりもかなり大きい値であった。
- Amifampridine 及び 3-N-アセチル体の $t_{1/2}$ については、腎機能正常被験者よりも腎機能障害被験者の方が最大でそれぞれ約 2 倍及び約 4 倍大きい値であった。腎機能障害は、未変化体よりも代謝物の消失に対して大きく影響した。
- 各腎機能群で amifampridine の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は、RA よりも SA の方が最大で 5 倍高く、CL/f 及び Vz/f はそれぞれ最大で 7 倍及び 3.5 倍低く、Ae_{last} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ最大で 6 倍及び 1.9 倍高かった。一方、3-N-アセチル体の PK は、NAT2 アセチル化代謝能には依存せず、腎機能に依存した。
- 本治験の結果から、腎機能を考慮して amifampridine の投与量を変更する必要はなく、過量投与又は過少量投与を避けるために投与回数及び投与量を調整し、効果が得られるように amifampridine の投与を継続した方が良いと考えられる。本治験の結果から amifampridine の PK に対して NAT2 アセチル化代謝能の方が腎機能よりも関連することが示された。反復投与を開始する際に個々の NAT2 アセチル化代謝能及び腎機能が不明の場合、十分な注意が必要である。

治験の状況：完了

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.4.2　安全性の評価

治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE を表 2.7.6.4-1 に示す。

REN-002 試験において治験薬との関連性ありと判断された TEAE、死亡を含む SAE は発現しなかった。

表 2.7.6.4-1　治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE－REN-002 試験

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Number of subjects with adverse events			
		Renal Function Group			
		Mild (N=8)	Moderate (N=8)	Severe (N=8)	Normal (N=8)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	1 [1]	0	0	0
Palpitations	動悸	1 [1]	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害	0	0	0	1 [1]
Ear pain	耳痛	0	0	0	1 [1]
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	0	1 [1]	0	0
Headache	頭痛	0	1 [1]	0	0

N = Number of subjects studied, [ ] = Number of adverse events
Adverse Events were coded using MedDRA (Version 17.1)
Source: Module 5.3.3.3.01 Listing 16.2.6.1

2.7.6.5　肝機能障害被験者における第 1 相試験（HEP-001 試験）

評価資料：5.3.3.3.02

2.7.6.5.1　概要

治験課題名：肝機能障害被験者を対象に amifampridine リン酸塩を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を肝機能正常被験者と比較し、肝機能障害の程度による影響を検討するための非盲検第 1 相試験	
治験責任医師：[redacted], MD	
治験実施医療機関：米国 1 施設	
公表論文：該当なし	
治験期間： 最初の被験者の同意日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最終観察日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：第 1 相

目的：

- 中等度肝機能障害被験者に amifampridine リン酸塩（遊離塩基 10 mg 相当）を単回経口投与したときの amifampridine 及び主要代謝物の薬物動態（PK）を肝機能正常被験者（人口統計学的特性を一致させた健康被験者）と比較する。
- 重度又は軽度肝機能障害被験者に amifampridine リン酸塩（遊離塩基 10 mg 相当）を単回経口投与したときの amifampridine 及び主要代謝物の PK を肝機能正常被験者（人口統計学的特性を一致させた健康被験者）と比較する。
- 肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者における amifampridine リン酸塩投与時の安全性及び忍容性を評価する。

方法：

本治験は軽度、中等度又は重度の肝機能障害男性及び女性被験者において絶食下で amifampridine リン酸塩（遊離塩基 10 mg 相当）を単回経口投与したときの PK、安全性及び忍容性を肝機能正常被験者と比較するための非無作為化、非盲検試験であった。アダプティブデザイン縮小試験で実施され、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予定であった。全体で約 40 名の被験者が下記の肝機能別のコホートに組み入れられる予定であった。いずれのコホートも slow acetylator と rapid acetylator のバランスを取ることとした。

- コホート 1：肝機能正常被験者（健康被験者）最大 16 名
- コホート 2（必要に応じて実施）：重度肝機能障害被験者（Child-Pugh クラス C、スコア：10～15）、6 名以上の完了例を得るために最大 8 名
- コホート 3：中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh クラス B、スコア：7～9）、6 名以上の完了例を得るために最大 8 名
- コホート 4（必要に応じて実施）：軽度肝機能障害被験者（Child-Pugh クラス A、スコア 5～6）、6 名以上の完了例を得るために最大 8 名

コホート 3 及び対照の肝機能正常被験者（コホート 1）の評価が完了した後、必要に応じて重度又は軽度肝機能障害被験者を最大 16 名（各コホート 8 名）及び肝機能正常被験

者（コホート 1）を更に最大 8 名組み入れる予定であった。肝機能正常被験者は肝機能障害被験者と実施上可能な限り、年齢（±10 歳）、BMI（±20%）、acetylator 型、及び性別で一致させた。

肝機能正常被験者は肝機能障害被験者と 1：1 で組み入れた。

候補被験者は Day −1 の入院前 28 日以内（Day −28～Day −2）に治験参加の適格性の評価のためにスクリーニング検査を受けた。スクリーニング時には acetylator 型を確認するために N-アセチル化転移酵素遺伝子 2（NAT2）の遺伝子検査用の血液サンプルを採取した。

NAT2 遺伝子検査は slow acetylator（poor metabolizer）及び rapid acetylator（normal metabolizer）を特定するために実施し、slow acetylator と rapid acetylator のバランス（1：1）を取った。

Slow acetylator の表現型は、一塩基置換のいずれかの変異を双方の対立遺伝子に保有する個体で認められたため、intermediate acetylator は rapid acetylator に分類した。

治験依頼者が必要と判断した場合のみ、代替被験者を組み入れることとした。

適格な被験者が Day −1 の入院時から Day 3 の退院時まで治験実施医療機関に滞在した。被験者は Day 5、Day 7 及び Day 21±2 日（追跡調査／治験終了）に外来で来院した。

Day 1 の朝、前日の夜から 8 時間以上絶食後に約 240 mL の水で amifampridine リン酸塩（amifampridine 10 mg 相当）を単回経口投与した。被験者の安全性は治験期間中の所定の時間に評価した。Amifampridine 及び主要代謝物の濃度を測定するために投与前から投与後 144 時間まで血液サンプルを採取した。

身体所見、12 誘導 ECG の測定、バイタルサインの測定及び臨床検査をスクリーニング時及び治験期間中の所定の時間に実施した。同意取得から治験薬投与までの間、治験実施計画書で要求される治療介入により発現した SAE のみを収集した。Day 1 の投与開始から治験終了までの間、自発的な事象、誘発された事象、身体所見で認められた事象に関わらず、すべての有害事象（AE）を記録した。

被験者数（計画及び解析）：

約 40 名の被験者が本治験に組み入れられる予定であった。

- コホート 1：肝機能正常被験者（健康被験者）8 名以上（最大 16 名）
- コホート 2（必要に応じて）：重度肝機能障害被験者 6 名以上の完了例を得るために最大 8 名
- コホート 3：中等度肝機能障害被験者 6 名以上の完了例を得るために最大 8 名
- コホート 4（必要に応じて）：軽度肝機能障害被験者 6 名以上の完了例を得るために最大 8 名

治験とは関係ない理由で治験を中止した被験者については、治験担当医師と治験依頼者の協議により必要に応じて代替可能とした。

本治験では、肝機能正常被験者（コホート 1）9 名及び中等度肝機能障害被験者（コホート 3）8 名を組み入れた。

中等度肝機能障害被験者（及び対照となる肝機能正常被験者）における PK 及び安全性を評価した結果、米国食品医薬品局（FDA）により治験の縮小が承認され、重度（コホート 2）及び軽度（コホート 4）肝機能障害被験者は組み入れられなかった。

診断及び主な選択基準：

対象は、年齢：18～70 歳、BMI：18.0～40.0 kg/m^2 の男性又は女性被験者で正常な肝機能又は安定した中等度の肝機能障害被験者であった。

必要に応じて、重度又は軽度の肝機能障害被験者を組み入れる予定であった。

被験薬、投与量及び投与方法、バッチ番号：

Amifampridine リン酸塩 10 mg 錠［amifampridine として 10 mg（amifampridine リン酸塩

として 18.98 mg）を含む］が治験依頼者から提供された。治験薬は、治験実施医療機関の治験協力者によりバルク容器から各被験者の投与容器に移された。

すべての被験者が amifampridine リン酸塩を Day 1 に単回経口投与された。被験者は一晩（8 時間以上）絶食した後、各治験薬を約 240 mL の常温の水で投与された。被験者が投与された治験薬を飲み込んだことを保証するために手及び口腔内チェックを実施した。

バッチ番号：[redacted]

投与期間：

計画されたスクリーニング期間：約 4 週間

計画された治験期間（スクリーニングから追跡調査）：約 7 週間

対照療法、投与量及び投与方法、バッチ番号

該当なし

評価基準：

PK パラメータ

Amifampridine 及びその主要代謝物の血漿中濃度を測定するために血液サンプルを採取した。標準的なノンコンパートメント法により下記の PK パラメータを算出した。

- C_{max}：最高血漿中濃度
- $AUC_{0\text{-}t}$：線形台形法により算出した時間 0 から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $AUC_{0\text{-}inf}$：時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
- λz：見かけの消失速度定数
- $t_{1/2}$：終末相の見かけの消失半減期
- CL/F：見かけの全身クリアランス（amifampridine のみ）
- Vz/F：終末相の見かけの分布容積（amifampridine のみ）
- AUC_%Extrap：血漿中濃度が測定可能であった最終時点から無限大まで外挿した AUC の割合：$100 \times (AUC_{0\text{-}inf} - AUC_{0\text{-}t}) / AUC_{0\text{-}inf}$
- MR_{AUC}：AUC に基づいた未変化体に対する代謝物の代謝比

安全性

AE、臨床検査、12 誘導 ECG、バイタルサイン、身体所見

統計解析：

<u>PK</u>

PK パラメータは Phoenix WinNonlin Version 8.2 を使用してノンコンパ―メント法により算出した。PK に関するすべての統計解析は SAS, version 9.1.3 を使用した。

各コホートにおける各 PK パラメータ及び薬物濃度について記述統計量［平均値、中央値、最小値、最大値、標準偏差（SD）、幾何平均値及び幾何変動係数］を要約した。

本治験の主要解析は、中等度肝機能障害被験者［コホート 3（Test）］における amifampridine リン酸塩単回投与後の amifampridine の PK を肝機能正常被験者［コホート 1（Reference）］と比較し、評価することであった。

自然対数変換した C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$、並びに未変換の λz、T_{max} 及び $t_{1/2}$ を各採血時点での濃度と同様、SAS の PROC GLM を使った分散分析（ANOVA）により解析した。

統計解析のモデルには固定効果として肝機能コホート及び NAT2 acetylator 型を含めた。SAS の ESTIMATE ステートメントを使用して自然対数変換した PK パラメータの Test と Reference コホート間の差の最小二乗平均及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。Reference に対する Test の幾何最小二乗平均比及びその 90% CI は、それぞれ差及びその

90% CI を逆変換することによって算出した。
薬物濃度のデータに関する ANOVA の結果から最小二乗平均値（薬物濃度）の時間的推移（線形又は片対数プロット）を作成した。

安全性
安全性データのすべての統計解析に SAS, version 9.4 を使用した。すべての AE の一覧を作成し、治験薬投与下で認められた AE（TEAE）を記述統計により要約した。各 AE を国際医薬用語集（MedDRA）version 23.1 を用いてコード化した。臨床検査、12 誘導 ECG、バイタルサイン及び身体所見の結果及びベースラインからの変化を要約し、一覧を作成した。安全性データの正式な統計解析は計画されなかった。

要約
被験者の内訳及び人口統計学
スクリーニング検査を受けた 25 名の被験者のうち、17 名［肝機能正常被験者 9 名（コホート 1）、中等度肝機能障害被験者 8 名（コホート 3）］が治験に組み入れられた。組み入れられたすべての被験者が治験を完了した。被験者の平均（SD）年齢は 59.6（6.32）歳、平均 BMI（SD）は 29.49（3.466）kg/m^2 であった。コホート 3 のすべての被験者が中等度肝機能障害被験者であり、Child-Pugh スコアは 1 名（スコア 9）を除き 7 であった。NAT2 遺伝子型については全体で 9 名が slow acetylator（poor metabolizer）、8 名が intermediate acetylator（normal metabolizer）であった。Slow acetylator の表現型は、一塩基置換のいずれかの変異を双方の対立遺伝子に保有する個体で認められたため、intermediate acetylator は rapid acetylator に分類した。

薬物動態
コホート 3 の被験者 1 名（被験者 [redacted]）を除き、中等度肝機能障害被験者（コホート 3）8 名及び肝機能正常被験者（コホート 1）9 名から得られたすべてのデータを PK 解析に含めた。
被験者 [redacted] については血漿中 amifampridine 濃度の投与前値が C_{max} の 5%よりも高かったため、amifampridine の統計解析から除外した。ただし、代謝物の統計解析には含めた。被験者 [redacted] では血漿中 amifampridine 濃度の投与後 144 時間における急激な上昇により AUC_{0-t} が非常に高い値を示した。AUC_{0-t} の二次解析は被験者 [redacted] を除外して実施した。
PK の変数は治験薬投与後の血漿中 amifampridine 及び 3-N-アセチル体濃度から算出した。コホート 3 とコホート 1 で PK パラメータを比較するため、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、C_{max}、λz、T_{max} 及び $t_{1/2}$ を統計的に解析した。
コホート 3 における amifampridine の吸収量（AUC_{0-inf}）及び C_{max} は、コホート 1 よりもそれぞれ 33%及び 22%高かった。ただし、これらの比較は統計的に有意ではなかった。Amifampridine の AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} のコホート 1 に対するコホート 3 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。被験者 [redacted] を除外した場合の AUC_{0-t} の最小二乗幾何平均比（90% CI）は 1.339（0.803, 2.235）であった。
Amifampridine の 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（Module 5.3.3.3.02 Section 16.1.13 Table 1）。

表 2.7.6.5-1　Amifampridine の PK パラメータの統計的比較（PK 解析対象集団）

	Least-Squares Means[a]				90% CI[d]	
PK parameter	Cohort 3	Cohort 1	Ratio[b]	CV%[c]	Lower	Upper
T_{max} (h)	0.679	0.611	1.110	-	-	-
λz (1/h)	0.3595	0.3301	1.089	-	-	-
$t_{1/2}$ (h)	2.41	2.37	1.020	-	-	-
Ln-transformed:						
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	67.1	38.1	1.760	81.2	0.932	3.322
AUC_{0-t}** (ng·h/mL)	51.7	38.6	1.339	58.7	0.803	2.235
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	54.1	40.7	1.330	56.2	0.813	2.177
C_{max} (ng/mL)	29.7	24.2	1.226	49.7	0.806	1.863

a: Least-squares geometric means for ln-transformed data.
b: Ratio calculated as Test (Cohort 3) least-squares mean divided by the Reference (Cohort 1) least-squares mean. None of the comparisons were detected as statistically significant by ANOVA (α=0.05).
c: Estimated inter-subject coefficient of variation, CV%=100×SQRT(e^{MSE}−1), where MSE is the mean square error term from the ANOVA.
d: CI on the ratio.
** Excluding value for Subject [redacted].
Source: Module 5.3.3.3.02 Table 14.2.1.5.1 及び Section 16.1.13

3-N-アセチル体の AUC はコホート 1 よりもコホート 3 の方が統計的に有意（64～87%）に高かった。一方、3-N-アセチル体の C_{max} はコホート間で同程度であった（最小二乗幾何平均比：1.011）。3-N-アセチル体の AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} のコホート 1 に対するコホート 3 の最小二乗幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 1.873（1.227, 2.860）、1.640（1.142, 2.355）及び 1.011（0.698, 1.464）であった。代謝物の T_{max} の中央値はいずれのコホートにおいても 1.00 時間であった（Module 5.3.3.3.02 Section 16.1.13 Table 2）。

表 2.7.6.5-2　3-N-アセチル体の PK パラメータの統計的比較（PK 解析対象集団）

	Least-Squares Means[a]				90% CI[d]	
PK parameter	Cohort 3	Cohort 1	Ratio[b]	CV%[c]	Lower	Upper
T_{max} (h)	1.66	1.12	1.474	-	-	-
λz (1/h)	0.1178	0.1608	0.733*	-	-	-
$t_{1/2}$ (h)	5.98	4.38	1.366*	-	-	-
Ln-transformed:						
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	1213	648	1.873*	52.5	1.227	2.860
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	1013	618	1.640*	38.3	1.142	2.355
C_{max} (ng/mL)	120	119	1.011	45.3	0.698	1.464

a: Least-squares geometric means for ln-transformed data.
b: Ratio calculated as Test (Cohort 3) least-squares mean divided by the Reference (Cohort 1) least-squares mean. None of the comparisons were detected as statistically significant by ANOVA (α=0.05).
c: Estimated inter-subject coefficient of variation, CV%=100×SQRT(e^{MSE}−1), where MSE is the mean square error term from the ANOVA.
d: CI on the ratio.
* Comparison was detected as statistically sigfinicant by ANOVA (α=0.05).
Source: Module 5.3.3.3.02 Table 14.2.1.6.1 及び Section 16.1.13

<u>安全性</u> 肝機能正常被験者（コホート 1）及び中等度肝機能障害被験者（コホート 3）に amifampridine リン酸塩 10 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。治験期間中、AE、TEAE、SAE、死亡又は治験中止に至った TEAE は発現しなかった。 コホート 2 に組み入れられた被験者 [redacted] において治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された低ナトリウム血症（SAE）が発現した。ただし、中等度肝機能障害被験者（及び対照となる肝機能正常被験者）における PK 及び安全性を評価した結果、FDA により治験の縮小が承認され、コホート 2 は組み入れられなかったため、当該 SAE については本治験の解析に含まれなかった。 臨床検査値（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン又は ECG パラメータについて臨床的に意味のある異常は認められなかった。全体として安全性の新たな知見は認められなかった。
結論 - 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 amifampridine の曝露量がやや上昇した。この臨床的な意味は明らかではない。 - 全体として amifampridine リン酸塩を中等度肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者に投与したときの安全性に新たな知見は認められず、忍容性も良好であった。
治験の状況：完了
報告書の日付：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.5.2 安全性の評価

HEP-001 試験において AE、TEAE 及び死亡を含む SAE は発現しなかった。

2.7.6.6　健康被験者を対象としたQT評価試験（QTC-002試験）

評価資料：5.3.4.1.01

2.7.6.6.1　概要

治験課題名：Slow acetylator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amifampridineリン酸塩のECGに対する影響をプラセボ及びモキシフロキサシン（陽性対照）と比較するための第 1 相、二重盲検、無作為化、クロスオーバー試験：QT評価試験	
治験責任医師：[redacted], [redacted]	
治験実施医療機関：[redacted] ([redacted]) [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] UK.	
公表論文：該当なし	
治験期間： 152日間、報告期間：32週間 初回登録：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最終投与：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ：第1相

目的：

主要目的：

本治験の主要目的はslow acetylator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amifampridine（リン酸塩として投与）がECGパラメータに与える作用を評価し、プラセボと比較することであった。

副次目的：

本治験の副次目的を下記に示した。

- N-アセチル化転移酵素（NAT）の遺伝子型に基づいてslow acetylatorと定義された健康被験者における amifampridine（リン酸塩として投与）の最大耐量（MTD）を確立する。
- Slow acetylatorにおける臨床用量及び臨床用量を超える用量のamifampridineの薬物動態（PK）の特徴を明らかにし、比較する。
- Slow acetylator における amifampridine（リン酸塩として投与）の安全性を評価する。

方法：

本治験は治験デザイン及び目的が異なる 2 パートで構成される単施設第 1 相試験であった。本治験ではいずれのパートもNAT遺伝子型に基づいて決定されたslow acetylatorを対象とした。パート1はパート2で臨床用量を超える用量として使用するMTDを決定するための二重盲検、無作為化、被験者内用量漸増単回投与試験であった。有害事象（AE）、バイタルサイン及び ECG 所見に基づいて MTD を決定した。治験期間中、被験者の安全性及び MTD について評価した。MTD が特定されたとき、その用量をパート 2 で投与される最高用量として選択した。被験者は amifampridine 及びプラセボにそれぞれ3：1の割合で無作為に割り付けられた。すべての被験者がスクリーニング検査を Week 1 の投与前 21 日以内に完了し、アセチル化代謝能についてはスクリーニング検査前 14 日以内に確認した。各Weekの投与日の朝、被験者が朝食（標準的な高脂肪食）を開始した後 50 分以内に amifampridine 又はプラセボを投与した。MTD を決定するための週 1 回の用量漸増前に治験依頼者と治験責任医師が各用量における安全性及びPKデータをレビューした。各用量の投与が問題なく完了した場合、次の用量を投与レジメンに従って投与

した。用量漸減基準に該当した場合、次の用量として計画されていた amifampridine リン酸塩又はプラセボの用量を漸減した。被験者は Day −1 に治験実施医療機関（CRU）に入院し、治験薬投与まで一晩滞在した。投与後約 24 時間で被験者は CRU を退院し、次の投与まで待機した。パート 2 は slow acetylator に対して臨床用量及び臨床用量を超える用量の amifampridine を投与したときの ECG に対する作用を評価するための二重盲検（モキシフロキサシンを除く）、無作為化、単施設、4 群クロスオーバー試験であった。被験者は 4 投与レジメンすべてを含むいずれかの投与群に無作為に割り付けられ、各投与日の朝食（標準的な高脂肪食）開始後 50 分以内にいずれかの治験薬を 1 回投与された。投与レジメンは以下のとおりであった： - プラセボ - モキシフロキサシン（陽性対照） - Amifampridine 30 mg（リン酸塩として投与、臨床用量） - Amifampridine 60 mg（リン酸塩として投与、臨床用量を超える用量） 最初の治験薬を Day 1 に投与した。各投与期は 4 日間で実施され、1 日目は治験薬を投与し、残りの 3 日間は休薬期間であった。Day 1、Day 5、Day 9 及び Day 13 に治験薬を投与した。
被験者数（計画及び解析）： 登録 計画：60 名、8 名（パート 1）、52 名（パート 2） 実績：60 名、8 名（パート 1）、52 名（パート 2） 完了 計画：60 名、8 名（パート 1）、52 名（パート 2） 実績：59 名、8 名（パート 1）、51 名（パート 2）
診断及び主な選択基準： 年齢 18～55 歳、BMI 18～30 kg/m^2 で適格な NAT 遺伝子型（slow acetylator）の健康男性被験者及び女性被験者
被験薬、投与量及び投与方法、バッチ番号： パート 1 では被験者に対し amifampridine リン酸塩を以下の投与レジメンで 4 回単回経口投与した： - Week 1（Day 1）：30 mg amifampridine（リン酸塩として投与） - Week 2（Day 8）：60 mg amifampridine - Week 3（Day 15）：80 mg amifampridine - Week 4（Day 22）：70 mg amifampridine 治験実施計画書で規定した安全性評価基準を満たすために実際の投与レジメンは計画された投与レジメンから逸脱した。治験依頼者のメディカルモニターと治験責任医師が用量漸増前に PK 及び安全性データを評価した。用量漸増は安全性及び薬物濃度の評価に基づいて決定した。パート 2 では、各被験者に対し 4 群クロスオーバー法で臨床用量（30 mg）及び臨床用量を超える用量（60 mg：パート 1 での MTD）の amifampridine を単回経口投与した。パート 1 及びパート 2 では 1 錠当たり amifampridine 遊離塩基 10 mg 相当が含まれる 250 mg 錠として amifampridine が BioMarin 社から供給された（バッチ番号：[redacted]、使用期限：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。錠剤は朝食（標準的な高脂肪食）開始後 50 分以内に 240 mL の水で経口投与した。
投与期間： パート 1 では、4 週間の投与期間で 1 週間に 1 回治験薬を投与した。

パート 2 では、4 群クロスオーバー法で 13 日間の投与期間で 4 日ごとに治験薬を投与した。

対照療法、投与量及び投与方法、バッチ番号

パート 1

プラセボ：BioMarin 社から amifampridine リン酸塩錠と識別不能の錠剤として供給された（バッチ番号：[redacted]、使用期限：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

パート 2

プラセボ：BioMarin 社から amifampridine リン酸塩錠と識別不能の錠剤として供給された（バッチ番号：[redacted]、使用期限：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

モキシフロキサシン 400 mg：製造者（[redacted]社）から入手し、非盲検の状態で投与した（バッチ番号：[redacted]、使用期限：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

評価基準：

有効性：

本治験では有効性は評価しなかった。

心電図：

パート 2 では [redacted]（[redacted], [redacted], USA）H12+ 12 誘導 ECG 連続デジタルレコーダを使用してクロスオーバー試験の各投与期の治験薬投与日に ECG を測定し、その測定値をデジタルデータで入手した。

治験実施計画書の作成時点では、amifampridine が臨床用量を超える用量で心拍数に対して有意な変化を与えるかどうか明らかではなかった。そのため、パート 1 において心拍数に対する大きな作用が示された場合、パート 2 では QT の個別の補正法が使用できるように各投与期では ECG の投与前日の終日データを各被験者から収集することを事前に規定した。ただし、パート 1 では臨床用量を超える用量で心拍数の大きな変化は認められなかったことから、ECG の投与前の終日データは収集しなかった。ベースラインとして投与前の ECG データを使った今回のクロスオーバー試験ではベースライン ECG 値を得るために H12+による記録を投与約 1 時間前から開始した。投与日の ECG については各時点で 12 誘導 ECG を triplicate で測定した。4 群それぞれの治験薬投与日においてベースラインの 3 時点で ECG を triplicate（計 9 つの ECG）で解析し、被験者 1 名当たり計 36 時点のベースライン ECG が得られた。Triplicate の ECG を各投与期の治験薬投与日の投与後 12 時点で解析し、被験者 1 名当たり計 144 時点の投与後 ECG を解析した。

安全性：

安全性の評価には有害事象（AE）、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、ECG 及び身体所見が含まれた。さらに投与後 6 時間（±10 分）以内に発現した最も程度の重い錯感覚の痛みを評価するためにパート 1 の全被験者に視覚的アナログスケール（VAS）を適用した。

薬物動態：

パート 1 及びパート 2 において可能であれば amifampridine 及び主要代謝物である 3-N-acetyl amifampridine（以下、3-N-アセチル体）の血漿中濃度からノンコンパートメント法を用いて下記の PK パラメータを算出した。

- 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（$AUC_{0\text{-}t}$）
- 時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）
- T_{last} から無限大時間まで外挿した AUC の割合（$\%AUC_{extrap}$）

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- C_{max} 到達時間（T_{max}）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- 終末相の見かけの消失速度定数（k_{el}）
- 濃度が測定可能な最終時点（T_{last}）
- Amifampridine の見かけの経口クリアランス（CL/F）
- Amifampridine の終末相の見かけの分布容積（Vz/F）
- Amifampridine の定常状態における見かけの分布容積（Vss/F）
- AUC に基づく代謝比（MR_{AUC}）
- C_{max} に基づく代謝比（MR_{Cmax}）

統計解析：

ECG パラメータを統計解析の対象とし、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の影響を解析した。QT 間隔に対する心拍数の影響を軽減させるためには Fridericia 法により補正した QT 間隔（QTcF）がより適切であり、QTcF を主要評価項目とした。Bazett 法による QTc の補正（QTcB）は、これまで使われてきた意義を考慮して使用した。すべての ECG パラメータの絶対値及びベースラインからの変化量の記述統計量を示した。ECG パラメータについて下記の解析を実施した：

- QTcF（主要評価項目）の時間を一致させた解析及びすべてのベースライン平均値からの変化量を中心傾向解析として規定した。
- パート 2 における QT/QTc データの主要解析は各投与における時間を一致させた解析とした。この時間を一致させた解析の評価項目は、プラセボで調整した QTc 間隔のベースラインからの変化量（delta-delta アプローチ）であった。
- 分析感度：分析感度を確立するためにモキシフロキサシンとプラセボの差の平均値の信頼区間の下限が 5 ミリ秒（ms）を少なくとも 1 時点で超えることが求められた。
- ECG パラメータの時間平均解析はこれまで使われてきた背景を考慮して提示した。
- 性別の効果は性別の主効果及び投与と性別の交互作用の統計的対比を検討することにより正式に評価された。
- 心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcF 及び QTcB を外れ値解析の対象とした。本治験では稀な個々の反応を同定するだけの検出力がなかったことから、薬剤の潜在的作用に関するカテゴリー解析又は外れ値解析は探索的評価とした。
- 形態学的解析は、ECG の中央測定施設の循環器専門医により判読された ECG 波形の解釈に関連して行われた。

QTc 間隔（QTcF 及び QTcB）のプラセボで調整したベースラインからの変化量と血漿中 amifampridine 濃度との関連を薬物動態－薬力学（PK-PD）解析により探索的に検討した。PK データの記述統計については治験薬を少なくとも 1 回投与され、評価可能な PK データが得られたすべての被験者に対して行った。治験薬を少なくとも 1 回投与され、投与後の安全性評価が行われた全被験者が安全性解析対象集団に含まれた。すべての AE は国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。

治験薬投与下で認められた有害事象（TEAE）の発現頻度、バイタルサイン、臨床検査、併用薬及び ECG データについては記述統計により要約した。

要約

曝露量の程度：

パート 1 では計 6 名の被験者（女性 4 名及び男性 2 名）に対し amifampridine（リン酸塩として投与）30、60、70 及び 80 mg を単回経口投与した。被験者 1 名当たりの amifampridine の総投与量は 240 mg であった。

パート 2 では計 51 名の被験者（男性 37 名及び女性 14 名）に対し amifampridine（リン酸塩として投与）30 mg 及び 60 mg を単回経口投与した。被験者 1 名当たりの amifampridine の総投与量は 90 mg であった。1 名の被験者（被験者 234）が amifampridine（リン酸塩として）30 mg を単回経口投与後の Day 4 に被験者の意思により治験参加を取りやめた。

心電図：

ECG の中央測定施設（ERT、eResearch Technology, Inc., Philadelphia, PA, USA）において判読者間のバラツキを最小限にするために注釈付き高解像度マニュアルオンスクリーンキャリパー法による解釈付きで ECG を判読した。ECG の中央測定施設は被験者及び被験者への投与に対して盲検化された。本治験の妥当性は以下のように立証された：

- モキシフロキサシン陽性対照群において予想された QTc 間隔の小さな変化が示された。
- プラセボ群における QTcF のベースラインからの変化量は−2.1 ms であり、QTc の変動を引き起こす潜在的要因が十分制御されていることが示された。

本治験において心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔の測定結果から心拍数、AV 伝導又は心臓脱分極に対する amifampridine の影響を示す兆候はなかった。新たに臨床的に関連する ECG の形態学的変化が発症した被験者は認められなかった。本治験のデータにおいて QTcF 間隔及び PK-PD 関係を用いた評価から心臓再分極に対して amifampridine の重要な影響を示す兆候はみられなかった。

結論として、適切に実施され、妥当性（分析感度の確立及び QTc のバックグランドの変動制御を示したプラセボ群）が示された本 ECG 試験の結果からリン酸塩として投与された amifampridine は心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔又は心臓形態に対して影響を与えないことが示された。中心傾向の解析、外れ値の解析及び綿密な PK-PD 解析の結果から amifampridine は心臓再分極に対しても影響しないことが示された。

薬物動態－薬力学関係：

PK-PD モデルの結果では amifampridine の増量に伴う QTcF 間隔の延長はほとんど認められず、臨床用量を超える用量の amifampridine 投与群の C_{max} に対するプラセボで補正したベースラインからの推定変化量は 4.91 ms であった。これらのデータは心臓再分極に対する amifampridine の重要な作用を裏付けるものではなかった。

安全性：

健康男性被験者及び女性被験者において amifampridine を単回経口投与したとき、パート 1 では 70 mg まで、パート 2 では 60 mg まで安全性及び良好な忍容性が確認された。パート 1 の 80 mg では、2 名以上の被験者において投与後 5 時間以内に嘔吐及び重大な悪心が発現し、用量漸減基準に抵触した。SAE 及び治験中止に至った AE は発現しなかった。1 名（被験者 234）が被験者の意思によりパート 2 において治験参加を中止した。発現した AE のほとんどは軽度であり、併用薬は使われることなく回復した。重度の AE は発現しなかった。最も多く認められた AE は錯感覚であり、amifampridine の副作用として周知の事象であった。パート 1 及びパート 2 全体で発現した 621 件の AE のうち 309 件（49.8%）が錯感覚（錯感覚、感覚鈍麻、口の錯感覚及び口の感覚鈍麻）であり、これらすべてが治験薬との関連ありと判定された。パート 1 では amifampridine（リン酸塩として投与）の MTD は 70 mg（用量漸減基準に抵触しなかった用量）と判断された。ただ

し、当該用量では1名（被験者 [redacted]）で苦痛を伴う腹痛及び嘔吐が発現し、忍容性不良とされたことから、70 mgはパート2での臨床用量を超える用量として適切ではないと判断された。70 mg の用量で腹痛（上腹部痛を含む）が 3 名（50.0%）に発現した。嘔吐による薬物吸収の減少及び腹痛及び嘔吐に伴う心拍数への影響を避けるためにパート 2 の臨床用量を超える用量は 60 mg で合意された。パート 2 では男性及び女性被験者ともに amifampridine の単回経口投与は 60 mg まで忍容性は良好であった。臨床検査、バイタルサイン、12 誘導 ECG 又は身体所見において臨床的に意味のある所見はなかった。錯感覚は治験中に発現したが、パート 1 の amifampridine 投与後の VAS の評価では痛みを伴う錯感覚が発現した被験者は認められなかった。

薬物動態：

Amifampridine（リン酸塩として）投与後、パート 1 及びパート 2 の全用量における血漿中 amifampridine 濃度の T_{max}（中央値）は 30～80 mg の用量で 0.875～1.50 時間であり、速やかな吸収相に特徴がみられた。見かけの平均 $t_{1/2}$ は投与された用量範囲で同程度であり、2.43～3.39 時間であった。amifampridine の全身曝露量には 30～80 mg の用量範囲で用量比例性をわずかに上回る増加がみられた。用量を 2.5 倍超に増量させた場合、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は約 3 倍に増加した。これらのパラメータは低度から中程度の被験者間変動を示した。パート1及びパート2において複数の被験者において嘔吐及び悪心が発現した。

主要代謝物である 3-N-アセチル体は 30～80 mg の用量で速やかに生成し（T_{max} の中央値：1.50～2.00 時間）、その血漿中濃度は amifampridine の血漿中濃度推移と類似していた。見かけの $t_{1/2}$ の平均値の範囲は 3.98～4.31 時間であった。3-N-アセチル体の全身曝露は amifampridine よりも高く、代謝比（MR）は $AUC_{0\text{-}inf}$ で 2.99～10.8、C_{max} では 1.01～7.09 であった。治験期間中、被験者 [redacted] において 41 件の AE が発現し、他の被験者と比べて忍容性が低かった。この被験者は、他の被験者と比べてすべての用量で 3-N-アセチル体に対する全身曝露（$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max}）が高いことが注目された。被験者 [redacted] の $AUC_{0\text{-}inf}$ はすべての用量で 1750～4960 ng·h/mL の範囲内にあり、他の被験者では 1022～4447 ng·h/mL の範囲内であった。また被験者 [redacted] では C_{max} はすべての用量で 296～727 ng/mL の範囲内にあり、他の被験者では 188～544 ng/mL の範囲内であった。

結論

- 心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔で測定した心拍数、AV 伝導又は心臓脱分極に対する amifampridine（リン酸塩として投与）の影響はなかった。Amifampridine 投与後に新たに臨床的に関連のある ECG 形態学的変化を示した被験者は認められなかった。
- QTcF 間隔及び PK-PD 関係を用いた評価では心臓再分極に対する amifampridine の重要な作用は認められなかった。
- PK-PD モデルから amifampridine に対する QTcF の傾きは平坦から微増であり、amifampridine の臨床用量を超える用量の C_{max} に対するプラセボで補正したベースラインからの推定変化量は 4.91 ms であることが示された。これらのデータは心臓再分極に対する amifampridine の重要な作用を裏付けるものではなかった。
- 適切に実施され、妥当性（分析感度の確立及びプラセボ群における QTcF のバックグランドの変動制御）が示された本 ECG 試験の結果からリン酸塩として投与された amifampridine は心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔又は心臓形態に対して影響を与えないことが示された。中心傾向の解析、外れ値の解析及び綿密な PK-PD 解析の結果から amifampridine は心臓再分極に対しても影響しないことが示された。
- Amifampridine（リン酸塩として）投与後、パート 1 及びパート 2 の全用量における血漿中 amifampridine 濃度の T_{max}（中央値）は 30～80 mg の用量で 0.875～1.50 時間であり、速やかな吸収相に特徴がみられた。見かけの平均 $t_{1/2}$ は 2.43～3.39 時間であった。

- Amifampridine の全身曝露量には 30～80 mg の用量範囲で用量比例性をわずかに上回る増加がみられた。データはおおむね低度から中程度の被験者間変動を示した。 - 主要代謝物である 3-N-アセチル体は 30～80 mg の用量で速やかに生成され（T_{max} の中央値：1.50～2.00 時間）、その血漿中濃度は amifampridine の血漿中濃度推移と類似していた。見かけの平均 $t_{1/2}$ は 3.98～4.31 時間であった。 - 3-N-アセチル体の全身曝露量は、amifampridine よりも高く、パート 1 における $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の MR はそれぞれ 3.93～10.1 及び 1.69～6.64、パート 2 ではそれぞれ 2.99～10.8 及び 1.01～7.09 であった。 - パート 1 における amifampridine（リン酸塩として投与）の MTD は 70 mg と判断された。ただし、1 名の被験者に発現した苦痛を伴う腹痛及び嘔吐によりこの用量では臨床的忍容性は確認されなかった。70 mg の用量では腹痛（上腹部痛を含む）が 3 名（50.0%）に発現した。嘔吐による薬物吸収の減少及び嘔吐に伴う心拍数への影響を考慮すると、パート 2 における嘔吐の発現は望ましいものではなかった。 - Amifampridine 60 mg（リン酸塩として投与）がパート 2 の臨床用量を超える用量として適切であると判断された。 - 発現した AE の大部分は軽度であり、併用薬を使用することなく回復した。重度の AE は発現しなかった。パート 1 及びパート 2 のいずれにおいても最も多く認められた AE は錯感覚であり、すべて治験薬との関連ありと判断された。これらは amifampridine の副作用として周知の事象であった。 - SAE 及び治験中止に至った AE は発現しなかった。 - 臨床検査、バイタルサイン、12 誘導 ECG 又は身体所見のいずれにおいても臨床的に意味のある所見は認められなかった。また、パート 1 の amifampridine 投与後において錯感覚の VAS スコアに著しい変化は認められなかった。
治験の状況：完了
報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.6.2　安全性の評価

治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE 及び関連性ありと判断された TEAE をそれぞれ表 2.7.6.6-1～表 2.7.6.6-4 に示す。

QTC-002 試験において死亡を含む SAE は発現しなかった。

表 2.7.6.6-1 治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE－QTC-002 試験、パート 1

（安全性解析対象集団）

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Placebo (N=2)	30 mg amifampridine (N=6)	60 mg amifampridine (N=6)	80 mg amifampridine (N=6)	70 mg amifampridine (N=6)	Overall (N=8)
OVERALL TOTAL		1 (50.0%) [18]	6 (100%) [22]	6 (100%) [44]	6 (100%) [45]	6 (100%) [49]	7 (87.5%) [178]
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	1 (50.0%) [6]	5 (83.3%) [9]	6 (100%) [25]	6 (100%) [23]	6 (100%) [23]	7 (87.5%) [86]
Paraesthesia	錯感覚	1 (50.0%) [1]	4 (66.7%) [8]	6 (100%) [17]	6 (100%) [11]	5 (83.3%) [18]	7 (87.5%) [55]
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	−	−	4 (66.7%) [4]	4 (66.7%) [6]	1 (16.7%) [1]	5 (62.5%) [11]
Dizziness	浮動性めまい	1 (50.0%) [1]	−	2 (33.3%) [2]	4 (66.7%) [5]	1 (16.7%) [1]	5 (62.5%) [9]
Headache	頭痛	1 (50.0%) [3]	−	1 (16.7%) [1]	−	2 (33.3%) [2]	4 (50.0%) [6]
Dysgeusia	味覚異常	−	1 (16.7%) [1]	−	−	1 (16.7%) [1]	2 (25.0%) [2]
Migraine	片頭痛	−	−	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [1]	−	1 (12.5%) [2]
Parosmia	嗅覚錯誤	1 (50.0%) [1]	−	−	−	−	1 (12.5%) [1]
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	1 (50.0%) [5]	5 (83.3%) [11]	5 (83.3%) [11]	6 (100%) [13]	5 (83.3%) [15]	7 (87.5%) [55]
Paraesthesia oral	口の錯感覚	1 (50.0%) [1]	4 (66.7%) [6]	2 (33.3%) [2]	1 (16.7%) [1]	5 (83.3%) [7]	7 (87.5%) [17]
Diarrhoea	下痢	1 (50.0%) [1]	1 (16.7%) [1]	4 (66.7%) [4]	2 (33.3%) [2]	2 (33.3%) [2]	6 (75.0%) [10]
Vomiting	嘔吐	1 (50.0%) [1]	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [1]	3 (50.0%) [3]	1 (16.7%) [2]	4 (50.0%) [8]
Nausea	悪心	1 (50.0%) [1]	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [1]	2 (33.3%) [2]	1 (16.7%) [1]	5 (62.5%) [6]
Abdominal pain	腹痛	1 (50.0%) [1]	−	1 (16.7%) [1]	3 (50.0%) [3]	1 (16.7%) [1]	4 (50.0%) [6]
Abdominal pain upper	上腹部痛	−	−	−	1 (16.7%) [1]	2 (33.3%) [2]	3 (37.5%) [3]
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	−	1 (16.7%) [1]	2 (33.3%) [2]	−	−	2 (25.0%) [3]
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	−	1 (16.7%) [1]	−	−	−	1 (12.5%) [1]
Retching	レッチング	−	−	−	1 (16.7%) [1]	−	1 (12.5%) [1]

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Placebo (N=2)	30 mg amifampridine (N=6)	60 mg amifampridine (N=6)	80 mg amifampridine (N=6)	70 mg amifampridine (N=6)	Overall (N=8)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (50.0%) [4]	−	2 (33.3%) [2]	3 (50.0%) [4]	2 (33.3%) [3]	5 (62.5%) [13]
Chills	悪寒	−	−	1 (16.7%) [1]	2 (33.3%) [2]	2 (33.3%) [2]	3 (37.5%) [5]
Feeling hot	熱感	1 (50.0%) [2]	−	1 (16.7%) [1]	−	1 (16.7%) [1]	3 (37.5%) [4]
Pain	疼痛	1 (50.0%) [2]	−	−	−	−	1 (12.5%) [2]
Fatigue	疲労	−	−	−	1 (16.7%) [1]	−	1 (12.5%) [1]
Feeling cold	冷感	−	−	−	1 (16.7%) [1]	−	1 (12.5%) [1]
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	1 (50.0%) [2]	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [2]	1 (16.7%) [2]	4 (50.0%) [8]
Hyperhidrosis	多汗症	−	−	−	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [2]	1 (12.5%) [3]
Cold sweat	冷汗	−	−	−	1 (16.7%) [1]	−	1 (12.5%) [1]
Heat rash	紅色汗疹	−	1 (16.7%) [1]	−	−	−	1 (12.5%) [1]
Pruritus	そう痒症	1 (50.0%) [1]	−	−	−	−	1 (12.5%) [1]
Rash	発疹	−	−	1 (16.7%) [1]	−	−	1 (12.5%) [1]
Skin warm	皮膚熱感	1 (50.0%) [1]	−	−	−	−	1 (12.5%) [1]
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	−	−	2 (33.3%) [2]	−	2 (33.3%) [3]	3 (37.5%) [5]
Muscle twitching	筋攣縮	−	−	−	−	2 (33.3%) [3]	2 (25.0%) [3]
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	−	−	1 (16.7%) [1]	−	−	1 (12.5%) [1]
Pain in extremity	四肢痛	−	−	1 (16.7%) [1]	−	−	1 (12.5%) [1]
VASCULAR DISORDERS	血管障害	−	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [1]	−	1 (16.7%) [2]	3 (37.5%) [4]
Peripheral coldness	末梢冷感	−	−	−	−	1 (16.7%) [2]	1 (12.5%) [2]
Hot flush	ほてり	−	1 (16.7%) [1]	−	−	−	1 (12.5%) [1]
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	−	−	1 (16.7%) [1]	−	−	1 (12.5%) [1]

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Placebo (N=2)	30 mg amifampridine (N=6)	60 mg amifampridine (N=6)	80 mg amifampridine (N=6)	70 mg amifampridine (N=6)	Overall (N=8)
EYE DISORDERS	眼障害	1 (50.0%) [1]	−	−	1 (16.7%) [1]	−	2 (25.0%) [2]
Photophobia	羞明	1 (50.0%) [1]	−	−	−	−	1 (12.5%) [1]
Vision blurred	霧視	−	−	−	1 (16.7%) [1]	−	1 (12.5%) [1]
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	−	−	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [1]	−	1 (12.5%) [2]
Dysphonia	発声障害	−	−	−	1 (16.7%) [1]	−	1 (12.5%) [1]
Epistaxis	鼻出血	−	−	1 (16.7%) [1]	−	−	1 (12.5%) [1]
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	−	−	−	−	1 (16.7%) [1]	1 (12.5%) [1]
Candidiasis	カンジダ症	−	−	−	−	1 (16.7%) [1]	1 (12.5%) [1]
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害	−	−	−	1 (16.7%) [1]	−	1 (12.5%) [1]
Dysuria	排尿困難	−	−	−	1 (16.7%) [1]	−	1 (12.5%) [1]
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害	−	−	1 (16.7%) [1]	−	−	1 (12.5%) [1]
Dysmenorrhoea	月経困難症	−	−	1 (16.7%) [1]	−	−	1 (12.5%) [1]

A subject having experienced more than one adverse event is counted only once in the number of subjects per preferred term and severity
N = number of subjects studied, ( ) = percentage of subjects with adverse events, [ ] = number of adverse events
Adverse Events were coded using MedDRA (Version 15.1)
Source: Module 5.3.4.1.01 Table 14.3.1-2.1

表 2.7.6.6-2 治験薬との関連性ありと判断された TEAE－QTC-002 試験、パート 1

（安全性解析対象集団）

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Placebo (N=2)	30 mg amifampridine (N=6)	60 mg amifampridine (N=6)	80 mg amifampridine (N=6)	70 mg amifampridine (N=6)	Overall (N=8)
OVERALL TOTAL		1 (50.0%) [18]	6 (100%) [21]	6 (100%) [41]	6 (100%) [43]	6 (100%) [48]	7 (87.5%) [171]
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	1 (50.0%) [6]	5 (83.3%) [9]	6 (100%) [24]	6 (100%) [22]	6 (100%) [23]	7 (87.5%) [84]
Paraesthesia	錯感覚	1 (50.0%) [1]	4 (66.7%) [8]	6 (100%) [17]	6 (100%) [11]	5 (83.3%) [18]	7 (87.5%) [55]
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	−	−	4 (66.7%) [4]	4 (66.7%) [6]	1 (16.7%) [1]	5 (62.5%) [11]
Dizziness	浮動性めまい	1 (50.0%) [1]	−	2 (33.3%) [2]	4 (66.7%) [5]	1 (16.7%) [1]	5 (62.5%) [9]
Headache	頭痛	1 (50.0%) [3]	−	−	−	2 (33.3%) [2]	3 (37.5%) [5]
Dysgeusia	味覚異常	−	1 (16.7%) [1]	−	−	1 (16.7%) [1]	2 (25.0%) [2]
Migraine	片頭痛	−	−	1 (16.7%) [1]	−	−	1 (12.5%) [1]
Parosmia	嗅覚錯誤	1 (50.0%) [1]	−	−	−	−	1 (12.5%) [1]
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	1 (50.0%) [5]	5 (83.3%) [11]	5 (83.3%) [11]	6 (100%) [13]	5 (83.3%) [15]	7 (87.5%) [55]
Paraesthesia oral	口の錯感覚	1 (50.0%) [1]	4 (66.7%) [6]	2 (33.3%) [2]	1 (16.7%) [1]	5 (83.3%) [7]	7 (87.5%) [17]
Diarrhoea	下痢	1 (50.0%) [1]	1 (16.7%) [1]	4 (66.7%) [4]	2 (33.3%) [2]	2 (33.3%) [2]	6 (75.0%) [10]
Vomiting	嘔吐	1 (50.0%) [1]	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [1]	3 (50.0%) [3]	1 (16.7%) [2]	4 (50.0%) [8]
Nausea	悪心	1 (50.0%) [1]	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [1]	2 (33.3%) [2]	1 (16.7%) [1]	5 (62.5%) [6]
Abdominal pain	腹痛	1 (50.0%) [1]	−	1 (16.7%) [1]	3 (50.0%) [3]	1 (16.7%) [1]	4 (50.0%) [6]
Abdominal pain upper	上腹部痛	−	−	−	1 (16.7%) [1]	2 (33.3%) [2]	3 (37.5%) [3]
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	−	1 (16.7%) [1]	2 (33.3%) [2]	−	−	2 (25.0%) [3]
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	−	1 (16.7%) [1]	−	−	−	1 (12.5%) [1]
Retching	レッチング	−	−	−	1 (16.7%) [1]	−	1 (12.5%) [1]

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Placebo (N=2)	30 mg amifampridine (N=6)	60 mg amifampridine (N=6)	80 mg amifampridine (N=6)	70 mg amifampridine (N=6)	Overall (N=8)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (50.0%) [4]	−	2 (33.3%) [2]	3 (50.0%) [4]	2 (33.3%) [3]	5 (62.5%) [13]
Chills	悪寒	−	−	1 (16.7%) [1]	2 (33.3%) [2]	2 (33.3%) [2]	3 (37.5%) [5]
Feeling hot	熱感	1 (50.0%) [2]	−	1 (16.7%) [1]	−	1 (16.7%) [1]	3 (37.5%) [4]
Pain	疼痛	1 (50.0%) [2]	−	−	−	−	1 (12.5%) [2]
Fatigue	疲労	−	−	−	1 (16.7%) [1]	−	1 (12.5%) [1]
Feeling cold	冷感	−	−	−	1 (16.7%) [1]	−	1 (12.5%) [1]
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	1 (50.0%) [2]	−	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [2]	1 (16.7%) [2]	3 (37.5%) [7]
Hyperhidrosis	多汗症	−	−	−	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [2]	1 (12.5%) [3]
Cold sweat	冷汗	−	−	−	1 (16.7%) [1]	−	1 (12.5%) [1]
Pruritus	そう痒症	1 (50.0%) [1]	−	−	−	−	1 (12.5%) [1]
Rash	発疹	−	−	1 (16.7%) [1]	−	−	1 (12.5%) [1]
Skin warm	皮膚熱感	1 (50.0%) [1]	−	−	−	−	1 (12.5%) [1]
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	−	−	2 (33.3%) [2]	−	2 (33.3%) [3]	3 (37.5%) [5]
Muscle twitching	筋攣縮	−	−	−	−	2 (33.3%) [3]	2 (25.0%) [3]
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	−	−	1 (16.7%) [1]	−	−	1 (12.5%) [1]
Pain in extremity	四肢痛	−	−	1 (16.7%) [1]	−	−	1 (12.5%) [1]
VASCULAR DISORDERS	血管障害	−	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [1]	−	1 (16.7%) [2]	3 (37.5%) [4]
Peripheral coldness	末梢冷感	−	−	−	−	1 (16.7%) [2]	1 (12.5%) [2]
Hot flush	ほてり	−	1 (16.7%) [1]	−	−	−	1 (12.5%) [1]
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	−	−	1 (16.7%) [1]	−	−	1 (12.5%) [1]

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Placebo (N=2)	30 mg amifampridine (N=6)	60 mg amifampridine (N=6)	80 mg amifampridine (N=6)	70 mg amifampridine (N=6)	Overall (N=8)
EYE DISORDERS	眼障害	1 (50.0%) [1]	−	−	1 (16.7%) [1]	−	2 (25.0%) [2]
Photophobia	羞明	1 (50.0%) [1]	−	−	−	−	1 (12.5%) [1]
Vision blurred	霧視	−	−	−	1 (16.7%) [1]	−	1 (12.5%) [1]
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	−	−	−	1 (16.7%) [1]	−	1 (12.5%) [1]
Dysphonia	発声障害	−	−	−	1 (16.7%) [1]	−	1 (12.5%) [1]

A subject having experienced more than one adverse event is counted only once in the number of subjects per preferred term and severity
N = number of subjects studied, ( ) = percentage of subjects with adverse events, [ ] = number of adverse events
Related to study drug is defined as relationship of 'Possibly Related' or 'Probably Related'
Adverse Events were coded using MedDRA (Version 15.1)
Source: Module 5.3.4.1.01 Table 14.3.1-4.1

表 2.7.6.6-3 治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE－QTC-002 試験、パート 2

（安全性解析対象集団）

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Placebo (N=51)	400 mg Moxifloxacin (N=51)	30 mg Amifampridine (N=52)	60 mg Amifampridine (N=51)	Overall (N=52)
OVERALL TOTAL		10 (19.6%) [19]	11 (21.6%) [18]	44 (84.6%) [148]	50 (98.0%) [258]	51 (98.1%) [443]
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経障害	6 (11.8%) [11]	3 (5.9%) [4]	32 (61.5%) [68]	49 (96.1%) [127]	49 (94.2%) [210]
Paraesthesia	錯感覚	4 (7.8%) [7]	1 (2.0%) [1]	30 (57.7%) [47]	43 (84.3%) [75]	47 (90.4%) [130]
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.0%) [1]	−	8 (15.4%) [9]	22 (43.1%) [24]	26 (50.0%) [34]
Headache	頭痛	2 (3.9%) [2]	2 (3.9%) [2]	4 (7.7%) [4]	8 (15.7%) [8]	14 (26.9%) [16]
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	−	−	4 (7.7%) [5]	10 (19.6%) [12]	13 (25.0%) [17]
Somnolence	傾眠	1 (2.0%) [1]	−	3 (5.8%) [3]	2 (3.9%) [2]	6 (11.5%) [6]
Dizziness postural	体位性めまい	−	−	−	4 (7.8%) [4]	4 (7.7%) [4]
Dysgeusia	味覚異常	−	−	−	2 (3.9%) [2]	2 (3.8%) [2]
Syncope	失神	−	1 (2.0%) [1]	−	−	1 (1.9%) [1]
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	1 (2.0%) [1]	2 (3.9%) [2]	31 (59.6%) [46]	39 (76.5%) [70]	45 (86.5%) [119]
Paraesthesia oral	口の錯感覚	−	−	25 (48.1%) [29]	30 (58.8%) [36]	38 (73.1%) [65]
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	−	−	9 (17.3%) [10]	8 (15.7%) [11]	16 (30.8%) [21]
Nausea	悪心	1 (2.0%) [1]	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]	8 (15.7%) [8]	9 (17.3%) [11]
Abdominal pain upper	上腹部痛	−	−	1 (1.9%) [1]	5 (9.8%) [5]	6 (11.5%) [6]
Vomiting	嘔吐	−	−	−	3 (5.9%) [3]	3 (5.8%) [3]
Diarrhoea	下痢	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]	−	2 (3.8%) [2]
Abdominal pain	腹痛	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Constipation	便秘	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
Dry mouth	口内乾燥	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
Gingival pain	歯肉痛	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Glossodynia	舌痛	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Placebo (N=51)	400 mg Moxifloxacin (N=51)	30 mg Amifampridine (N=52)	60 mg Amifampridine (N=51)	Overall (N=52)
Lip swelling	口唇腫脹	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Oral discomfort	口腔内不快感	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
Retching	レッチング	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Salivary hypersecretion	流涎過多	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Toothache	歯痛	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	−	3 (5.9%) [4]	9 (17.3%) [12]	19 (37.3%) [20]	25 (48.1%) [36]
Hyperhidrosis	多汗症	−	1 (2.0%) [1]	7 (13.5%) [10]	11 (21.6%) [11]	19 (36.5%) [22]
Cold sweat	冷汗	−	1 (2.0%) [1]	2 (3.8%) [2]	7 (13.7%) [7]	7 (13.5%) [10]
Pruritus	そう痒症	−	1 (2.0%) [1]	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [2]
Papule	丘疹	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Skin irritation	皮膚刺激	−	1 (2.0%) [1]	−	−	1 (1.9%) [1]
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.9%) [3]	5 (9.8%) [5]	8 (15.4%) [10]	14 (27.5%) [19]	18 (34.6%) [37]
Feeling hot	熱感	−	1 (2.0%) [1]	−	5 (9.8%) [6]	6 (11.5%) [7]
Application site reaction	適用部位反応	2 (3.9%) [2]	−	1 (1.9%) [1]	−	3 (5.8%) [3]
Chills	悪寒	−	−	1 (1.9%) [1]	2 (3.9%) [2]	3 (5.8%) [3]
Feeling of body temperature change	体温変動感	−	−	−	3 (5.9%) [3]	3 (5.8%) [3]
Application site pruritus	適用部位そう痒感	1 (2.0%) [1]	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]	−	2 (3.8%) [3]
Catheter site related reaction	カテーテル留置部位関連反応	−	1 (2.0%) [1]	2 (3.8%) [2]	−	2 (3.8%) [3]
Mass	腫瘤	−	−	1 (1.9%) [1]	1 (2.0%) [2]	2 (3.8%) [3]
Feeling cold	冷感	−	−	1 (1.9%) [1]	1 (2.0%) [1]	2 (3.8%) [2]
Fatigue	疲労	−	−	1 (1.9%) [1]	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [2]
Application site erythema	適用部位紅斑	−	1 (2.0%) [1]	−	−	1 (1.9%) [1]

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Placebo (N=51)	400 mg Moxifloxacin (N=51)	30 mg Amifampridine (N=52)	60 mg Amifampridine (N=51)	Overall (N=52)
Catheter site erythema	カテーテル留置部位紅斑	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
Catheter site swelling	カテーテル留置部位腫脹	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Chest discomfort	胸部不快感	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
Feeling abnormal	異常感	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Oedema peripheral	末梢性浮腫	−	1 (2.0%) [1]	−	−	1 (1.9%) [1]
Pain	疼痛	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Sluggishness	不活発	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	−	2 (3.9%) [2]	3 (5.8%) [4]	7 (13.7%) [8]	9 (17.3%) [14]
Muscle spasms	筋痙縮	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]	2 (3.9%) [2]	3 (5.8%) [4]
Neck pain	頚部痛	−	−	1 (1.9%) [1]	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [2]
Arthralgia	関節痛	−	1 (2.0%) [1]	−	−	1 (1.9%) [1]
Back pain	背部痛	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Joint lock	関節ロック	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Muscle tightness	筋緊張	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Muscular weakness	筋力低下	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Myalgia	筋肉痛	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
Pain in extremity	四肢痛	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Pain in jaw	顎痛	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.0%) [1]	−	1 (1.9%) [2]	6 (11.8%) [6]	8 (15.4%) [9]
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (2.0%) [1]	−	1 (1.9%) [1]	1 (2.0%) [1]	3 (5.8%) [3]
Dyspnoea	呼吸困難	−	−	−	2 (3.9%) [2]	2 (3.8%) [2]
Throat tightness	咽喉絞扼感	−	−	−	2 (3.9%) [2]	2 (3.8%) [2]
Rhinorrhoea	鼻漏	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Placebo (N=51)	400 mg Moxifloxacin (N=51)	30 mg Amifampridine (N=52)	60 mg Amifampridine (N=51)	Overall (N=52)
Throat irritation	咽喉刺激感	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
VASCULAR DISORDERS	血管障害	−	1 (2.0%) [1]	2 (3.8%) [2]	5 (9.8%) [5]	6 (11.5%) [8]
Peripheral coldness	末梢冷感	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]	3 (5.9%) [3]	4 (7.7%) [5]
Hot flush	ほてり	−	−	1 (1.9%) [1]	2 (3.9%) [2]	2 (3.8%) [3]
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	2 (3.9%) [2]	−	−	1 (2.0%) [1]	3 (5.8%) [3]
Contusion	挫傷	1 (2.0%) [1]	−	−	1 (2.0%) [1]	2 (3.8%) [2]
Procedural site reaction	処置後局所反応	1 (2.0%) [1]	−	−	−	1 (1.9%) [1]
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	−	−	1 (1.9%) [1]	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [2]
Anxiety	不安	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Depersonalisation	離人症	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Palpitations	動悸	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
EYE DISORDERS	眼障害	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
Eye pain	眼痛	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
Oral herpes	口腔ヘルペス	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
INVESTIGATIONS	臨床検査	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
Menstruation normal	月経正常	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
REPRODUCTIVE SYSYTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害	1 (2.0%) [1]	−	−	−	1 (1.9%) [1]
Menstruation irregular	不規則月経	1 (2.0%) [1]	−	−	−	1 (1.9%) [1]

A subject having experienced more than one adverse event is counted only once in the number of subjects per preferred term and severity
N = number of subjects studied, ( ) = percentage of subjects with adverse events, [ ] = number of adverse events
Adverse Events were coded using MedDRA (Version 15.1)
Source: Module 5.3.4.1.01 Table 14.3.1-2.2

表 2.7.6.6-4　治験薬との関連性ありと判断された TEAE－QTC-002 試験、パート 2

（安全性解析対象集団）

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Placebo (N=51)	400 mg Moxifloxacin (N=51)	30 mg Amifampridine (N=52)	60 mg Amifampridine (N=51)	Overall (N=52)
OVERALL TOTAL		6 (11.8%) [11]	7 (13.7%) [9]	44 (84.6%) [137]	50 (98.0%) [247]	51 (98.1%) [404]
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	6 (11.8%) [11]	2 (3.9%) [2]	32 (61.5%) [68]	49 (96.1%) [124]	49 (94.2%) [205]
Paraesthesia	錯感覚	4 (7.8%) [7]	1 (2.0%) [1]	30 (57.7%) [47]	43 (84.3%) [75]	47 (90.4%) [130]
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.0%) [1]	−	8 (15.4%) [9]	22 (43.1%) [24]	26 (50.0%) [34]
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	−	−	4 (7.7%) [5]	10 (19.6%) [12]	13 (25.0%) [17]
Headache	頭痛	2 (3.9%) [2]	1 (2.0%) [1]	4 (7.7%) [4]	5 (9.8%) [5]	10 (19.2%) [12]
Somnolence	傾眠	1 (2.0%) [1]	−	3 (5.8%) [3]	2 (3.9%) [2]	6 (11.5%) [6]
Dizziness postural	体位性めまい	−	−	−	4 (7.8%) [4]	4 (7.7%) [4]
Dysgeusia	味覚異常	−	−	−	2 (3.9%) [2]	2 (3.8%) [2]
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	−	2 (3.9%) [2]	30 (57.7%) [44]	39 (76.5%) [68]	45 (86.5%) [114]
Paraesthesia oral	口の錯感覚	−	−	25 (48.1%) [29]	30 (58.8%) [36]	38 (73.1%) [65]
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	−	−	9 (17.3%) [10]	8 (15.7%) [11]	16 (30.8%) [21]
Nausea	悪心	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]	8 (15.7%) [8]	9 (17.3%) [10]
Abdominal pain upper	上腹部痛	−	−	1 (1.9%) [1]	3 (5.9%) [3]	4 (7.7%) [4]
Vomiting	嘔吐	−	−	−	3 (5.9%) [3]	3 (5.8%) [3]
Abdominal pain	腹痛	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Diarrhoea	下痢	−	1 (2.0%) [1]	−	−	1 (1.9%) [1]
Dry mouth	口内乾燥	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
Gingival pain	歯肉痛	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Glossodynia	舌痛	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Placebo (N=51)	400 mg Moxifloxacin (N=51)	30 mg Amifampridine (N=52)	60 mg Amifampridine (N=51)	Overall (N=52)
Lip swelling	口唇腫脹	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Oral discomfort	口腔内不快感	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
Retching	レッチング	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Salivary hypersecretion	流涎過多	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Toothache	歯痛	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	−	2 (3.9%) [2]	9 (17.3%) [12]	18 (35.3%) [19]	25 (48.1%) [33]
Hyperhidrosis	多汗症	−	1 (2.0%) [1]	7 (13.5%) [10]	11 (21.6%) [11]	19 (36.5%) [22]
Cold sweat	冷汗	−	1 (2.0%) [1]	2 (3.8%) [2]	7 (13.7%) [7]	7 (13.5%) [10]
Papule	丘疹	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	−	1 (2.0%) [1]	5 (9.6%) [5]	12 (23.5%) [16]	14 (26.9%) [22]
Feeling hot	熱感	−	1 (2.0%) [1]	−	5 (9.8%) [6]	6 (11.5%) [7]
Chills	悪寒	−	−	1 (1.9%) [1]	2 (3.9%) [2]	3 (5.8%) [3]
Feeling of body temperature change	体温変動感	−	−	−	3 (5.9%) [3]	3 (5.8%) [3]
Feeling cold	冷感	−	−	1 (1.9%) [1]	1 (2.0%) [1]	2 (3.8%) [2]
Fatigue	疲労	−	−	1 (1.9%) [1]	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [2]
Chest discomfort	胸部不快感	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
Feeling abnormal	異常感	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Mass	腫瘤	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
Pain	疼痛	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Sluggishness	不活発	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Placebo (N=51)	400 mg Moxifloxacin (N=51)	30 mg Amifampridine (N=52)	60 mg Amifampridine (N=51)	Overall (N=52)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	−	1 (2.0%) [1]	3 (5.8%) [4]	7 (13.7%) [8]	9 (17.3%) [13]
Muscle spasms	筋痙攣	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]	2 (3.9%) [2]	3 (5.8%) [4]
Neck pain	頚部痛	−	−	1 (1.9%) [1]	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [2]
Back pain	背部痛	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Joint lock	関節ロック	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Muscle tightness	筋緊張	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Muscular weakness	筋力低下	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Myalgia	筋肉痛	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
Pain in extremity	四肢痛	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Pain in jaw	顎痛	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
VASCULAR DISORDERS	血管障害	−	1 (2.0%) [1]	2 (3.8%) [2]	5 (9.8%) [5]	6 (11.5%) [8]
Peripheral coldness	末梢冷感	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]	3 (5.9%) [3]	4 (7.7%) [5]
Hot flush	ほてり	−	−	1 (1.9%) [1]	2 (3.9%) [2]	2 (3.8%) [3]
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	−	−	−	5 (9.8%) [5]	5 (9.6%) [5]
Dyspnoea	呼吸困難	−	−	−	2 (3.9%) [2]	2 (3.8%) [2]
Throat tightness	咽喉絞扼感	−	−	−	2 (3.9%) [2]	2 (3.8%) [2]
Throat irritation	咽喉刺激感	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	−	−	1 (1.9%) [1]	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [2]
Anxiety	不安	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Depersonalisation	離人症	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]
Palpitations	動悸	−	−	−	1 (2.0%) [1]	1 (1.9%) [1]

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Placebo (N=51)	400 mg Moxifloxacin (N=51)	30 mg Amifampridine (N=52)	60 mg Amifampridine (N=51)	Overall (N=52)
EYE DISORDERS	眼障害	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]
Eye pain	眼痛	−	−	1 (1.9%) [1]	−	1 (1.9%) [1]

A subject having experienced more than one adverse event is counted only once in the number of subjects per preferred term and severity
N = number of subjects studied, ( ) = percentage of subjects with adverse events, [ ] = number of adverse events
Related to study drug is defined as relationship of 'Possibly Related' or 'Probably Related'
Adverse Events were coded using MedDRA (Version 15.1)
Source: Module 5.3.4.1.01 Table 14.3.1-4.2

2.7.6.7 LEMS 患者を対象とした第 3 相試験及び長期投与試験（LMS-002 試験）、非盲検投与継続試験（LMS-002EXT 試験）

評価資料：5.3.5.1.01

2.7.6.7.1 概要

治験課題名：ランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）患者における amifampridine リン酸塩（3,4-diaminopyridine リン酸塩）の有効性及び安全性を評価するための第 3 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、投与中止試験及び非盲検長期投与試験（LMS-002 試験）、LMS-002 試験において 2 年間のフォローアップが完了した LEMS 患者における amifampridine リン酸塩の非盲検投与継続試験
治験責任医師：[redacted]
治験実施医療機関：フランス、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、ロシア、セルビア、スペイン及び米国 14 施設
公表論文：該当なし
解析期間： 2011 年 [redacted] 月 [redacted] 日～2016 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終解析） 治験期間： LMS-002 試験：2011 年 6 月 [redacted] 日（最初の被験者 [redacted]-[redacted] のスクリーニング検査日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者 [redacted]-[redacted] の第 3 相試験終了日） LMS-002EXT 試験：2011 年 [redacted] 月 [redacted] 日（LMS-002EXT に参加した最初の被験者 [redacted]-[redacted]）～2016 年 7 月 [redacted] 日（最後の被験者 [redacted]-[redacted] のパート 4 終了日）
開発のフェーズ：第 3 相
評価項目： 有効性： 1) 主要評価項目：二重盲検ベースライン（パート 2 の Day 1）から Day 14（パート 3 の最終日）までの定量的重症筋無力症（QMG）スコアの変化量及び主観的全般印象度（SGI）スコアの変化量 2) 副次評価項目：Day 14（パート 3 の最終日）の臨床全般印象度－改善度（CGI-I）スケールの測定値及び二重盲検ベースライン（パート 2 の Day 1）から Day 14（パート 3 の最終日）までの 25 フィート歩行検査（T25FW）における歩行スピードの変化量 3) その他の評価項目 - 二重盲検ベースラインから Day 8 までの QMG スコアの最小二乗平均の変化量 - 各投与群において Day 8 及び Day 14 の QMG スコアに臨床的に意味のある疾患の進行（二重盲検ベースラインと比べて 3 ポイント以上の増加）がみられた被験者の割合 - 選択した QMG サブドメインの二重盲検ベースラインから Day 8 及び Day 14 までの変化量 - T25FW 歩行スピードの二重盲検ベースラインから Day 8 までの変化量 - 複合筋活動電位（CMAP）振幅の二重盲検ベースラインから Day 8 及び Day 14 までの変化量 - Day 8 の CGI-I スケール測定結果 - 各投与群の Day 8 及び Day 14 において CGI-I スケール評定が 1、2、3 又は 4 の被験者の割合

- Day 8 の SGI スケール測定結果
- CMAP 振幅のベースラインから Day 14 への変化量
- 各投与群の Day 8 及び Day 14 において SGI スケール評定が 4、5、6 又は 7 の被験者の割合
- 臨床全般印象度-重症度（CGI-S）スケール測定結果の二重盲検ベースラインから Day 8 及び Day 14 の変化量

探索的評価項目：

- LEMS 患者集団における血漿中濃度に基づく amifampridine 及び主要代謝物 3-N-acetyl amifampridine（以下、3-N-アセチル体）の曝露量の検討
- LEMS 患者における N-アセチル化転移酵素（NAT）遺伝子多型と血漿中 amifampridine 及び 3-N-アセチル体濃度との関係の評価

安全性：

- LEMS 患者における amifampridine リン酸塩の長期安全性（2 年間）を含む安全性の評価

方法：

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 amifampridine リン酸塩を反復投与したときの有効性及び安全性（長期安全性を含む）を評価するためにデザインされた 4 パートで構成される試験であった。Amifampridine リン酸塩の長期臨床的有効性は 91 日間以上 amifampridine を既に投与された被験者においてパート 2（二重盲検投与中止期）及びパート 3（二重盲検投与期）の 14 日間の有効性評価の終了までに実薬投与を中断した被験者と実薬投与を継続した被験者で生じた変化量（QMG スコアで評価）を比較することにより評価した。パート 4 非盲検長期投与期では、LEMS 患者において最長 2 年間の長期安全性データを収集した。パート 4 で 2 年間参加した被験者は amifampridine の投与を継続して受けられるように非盲検投与継続試験（LMS-002EXT 試験）に移行する機会が与えられた。

<u>スクリーニング及び登録</u>

治験の説明を受け、治験参加に同意した患者を対象に治験参加の適格性の判断のためにスクリーニング検査を実施した。有効性評価はスクリーニング期の全患者で実施した。登録前に amifampridine を投与していた患者では、初回投与日に対応する標準化された時点で有効性評価を行った。スクリーニングの時点で amifampridine を投与していなかった患者では、予定される初回投与日と一致する時間で開始する標準化されたスケジュールで有効性評価を完了した。安全性評価はスクリーニング期に実施した。

<u>パート 1：非盲検導入期</u>

Amifampridine に加え、治験実施計画書に記載され、許容される併用薬の使用により治験担当医師が判断した最善の対症療法（BSC）を継続した。BSC の変更はスクリーニング、パート 1（非盲検導入期）、パート 2（二重盲検投与中止期）、及びパート 3（二重盲検投与期）の期間中は行われなかった。しかしながら、パート 4（非盲検長期投与期）では BSC の変更は許容された。スクリーニング又はパート 1 において BSC の変更が行われた場合は、新しい療法が安定化するまでパート 2 への移行を遅らせることとした。

非盲検導入期の目的は、(1) 治験担当医師が各被験者にとって最適の用法・用量まで amifampridine リン酸塩の増量を許容すること（QMG スコアの実証された改善などの客観的な基準によって裏付けられる）、(2) 無作為割付けされた被験者が投与中止前までに必

要な amifampridine 曝露を持続できるようにすることであった。全被験者に対し QMG スコア評価を行い、非盲検導入期の Day 1 に amifampridine リン酸塩の投与を開始した。パート 1 では、最適の用法・用量は導入期への登録時点で amifampridine を投与していなかった被験者において QMG スコアがスクリーニング時点よりも 3 ポイント以上改善した用法・用量として決定した。導入期への登録時点で既に amifampridine を投与していた被験者では QMG スコアの改善は必要とされなかった。

被験者はパート 2 二重盲検投与中止期の割付け前に少なくとも 91 日間（連続 13 週間）amifampridine 遊離塩基又はリン酸塩投与を受ける必要があった。導入期の間、30 日ごと及び割付け予定 7 日前の最終来院日に QMG スコアを評価した。

非盲検導入期で求められる事項は、(1) 神経筋障害に対する最適のベネフィット（導入期の登録時点で amifampridine 投与を受けていない被験者において 3 ポイント以上の QMG スコアの改善がみられること)、(2) 少なくとも連続 91 日間の amifampridine（リン酸塩又は遊離塩基）投与、(3) パート 2 登録直前で少なくとも連続 7 日間の安定した amifampridine リン酸塩の非盲検投与（1 日当たり同じ総投与量及び同じ用法・用量)、(4) 安定した BSC 療法の期間であった。

非盲検導入期で求められるすべての事項を満たした場合、被験者はパート 2 二重盲検投与中止期に登録可能であった。安全性評価は計画されたスケジュールに従って 2 週間ごと及び必要に応じて実施された。

<u>パート 2：二重盲検投与中止期</u>

パート 2 の Day 1 において被験者を中央無作為化システム（自動音声応答装置）を用いて以下のいずれかの投与群に 1：1 で無作為に割り付けた。

- グループ A：7 日間 amifampridine リン酸塩（非盲検導入期に確立した用量で）による投与継続
- グループ B：amifampridine を 0 mg まで漸減して投与中止し、プラセボに切り替え

パート 2 の Day 2 に投与前、投与後 1 時間及び 2 時間（±15 分）に ECG を triplicate で測定した。有効性評価のベースラインである Day 1 において計画されたスケジュールで有効性を評価した。

<u>パート 3：二重盲検投与期</u>

パート 2 で amifampridine リン酸塩に無作為割付けされた被験者に対し同じ用法・用量で更に 7 日間投与した。パート 2 でプラセボに切り替えた被験者にはプラセボを 7 日間投与した。有効性及び安全性の評価は、標準化したスケジュールに従って Day 8 及び Day 14 に実施した。Day 8 及び Day 14 に採取した尿サンプルについて二重盲検投与期において治験薬以外の amifampridine の使用禁止に対する順守を検証するために主要代謝物である 3-N-アセチル体を測定した。

レスキュー治療

治療上の利益をとらえるために、被験者には治験中の盲検治療（パート 2 及びパート 3）の重要性について説明した。しかしながら、amifampridine リン酸塩用量の漸減及び投与中止により疾患（LEMS）の重度の兆候及び症状が生じる可能性が予想された。そのため、病状が悪化した被験者にはレスキュー治療が実施された。他の処置が必要になるほど深刻な症状でない限り、レスキュー治療基準に該当した被験者はパート 2 又はパート 3 から投与中止となり、rescue visit 1 に進んだ。被験者は rescue visit 1 後の 8～24 時間後に検証のための rescue visit 2 に進み、治験実施計画書に記載されているように実施可能

な場合、安全性及び有効性の評価を行った後、治験担当医師の判断によりレスキュー治療（例えば、amifampridine リン酸塩）を実施した。本治験のパート 3 で rescue visit が必要とされた場合は直接 rescue visit 2 に進んだ。治験担当医師により amifampridine リン酸塩投与が適格とみなされた被験者は非盲検の amifampridine リン酸塩の投与を受ける選択肢が与えられ、非盲検の長期安全性を検討するパート 4 に進んだ。適格と判断されなかった被験者は早期中止のための visit に進んだ。 パート 4：非盲検長期投与期 このパートは amifampridine リン酸塩を最長 2 年間投与したときの長期安全性を評価するために設定された。次の被験者に対しパート 4（非盲検長期投与期）への参加の選択肢を提示した：(1) パート 1、パート 2 及びパート 3 を完了した被験者、(2) パート 2 又はパート 3 で治験実施計画書に従って amifampridine リン酸塩のレスキュー治療を受けた被験者、(3) パート 1 に参加したが、パート 2 の 36 番目の被験者が割り付けられたとき、7 日間の安定した amifampridine リン酸塩投与が確立されていなかった被験者。Amifampridine リン酸塩の投与は Day 15（パート 2、Day 1 からのカウント）から開始した。被験者は Day 19（± 2 日）に診察を受けた後、月に 1 回の診察を 2 回、その後 3 ヵ月ごとに診察を受けた。安全性の評価は各 visit で行われた。BSC の変更は、禁止されている併用薬が使われない限り、治験担当医師の判断で行うことができた。2 年間の投与が終了した被験者は、LMS-002EXT 投与継続試験に登録することができた。
被験者数（予定及び解析対象）： 予定：パート 3 完了例として約 36 名 実績：77 名の被験者がスクリーニング検査を受け、54 名がパート 1 に組み入れられた。38 名がパート 2 で無作為に割り付けられ、36 名がパート 3 を完了した。パート 4（非盲検長期投与期）では 40 名が組み入れられ、そのうちの 38 名はパート 2 及びパート 3 に参加し、2 名はパート 1 から直接組み入れられた。パート 4 の最終解析の時点で 40 名中 35 名が投与を受けていた。投与継続試験（LMS-002EXT 試験）にはパート 4 を完了した 12 名の被験者が参加に同意した。投与継続試験では被験者を登録しない医療機関において 3 名の被験者が 2 年を超える期間参加した。 解析対象：LMS-002 試験及び LMS-002EXT 試験では 53 名が安全性解析集団（被験者番号：[redacted]は登録されたがスクリーニング後のデータなし）に含まれ、38 名の被験者が full analysis set に含まれた。
診断及び主な選択基準： 次の選択基準が含まれるが、これらに限定されない：(1) 年齢 18 歳以上、(2) 診断基準に従って LEMS と診断され、記録されている、(3) LEMS の対症療法の前治療なしで QMG スコアが 5 以上、(4) 現在 LEMS の治療を受けている被験者で LEMS に合致するいくつかの兆候及び症状がみられる、(5) 現在 LEMS の amifampridine による治療を受けている被験者で、予測の 80%以上の努力性肺活量（FVC）で規定される正常な肺機能を有する、(6) 現在 LEMS の amifampridine による治療を受けていない被験者で他の呼吸器疾患の病歴がなく FVC が予測の 60%以上、(7) 咳又は咳払いすることなく 4 オンスの水を飲むことができることで定義される正常な嚥下機能（QMG の dimension でスコア 0）、(8) スクリーニング時点で妊娠可能な女性は治験中の妊娠検査で陰性でなければならない、(9) 全被験者に対する特別な併用療法の制限。 次の除外基準が含まれるが、これらに限定されない：(1) てんかん又は発作の既往、(2) 既知の活動性脳転移、(3) スクリーニング前 90 日以内の免疫グロブリン G の静脈内投与、血漿交換、又は免疫吸着の使用、(4) 特定の基準に従った異常な ECG 所見、

（5）スクリーニング時のFVC 1500 mL未満、（6）重度腎機能障害の既往又はスクリーニング時の臨床検査における重度腎機能障害の所見、管理されていない喘息の既往、（7）特定の禁止された併用療法の使用。
被験薬、投与量及び投与方法、バッチ番号： 1錠当たりamifampridine遊離塩基基10 mg相当を含むamifampridineリン酸塩を白色及び円形の分割錠として提供された。 パート1（非盲検導入期）では、amifampridineの用量は治験担当医師の判断で各被験者に対し決められ、1日当たりの総投与量として15～80 mgの範囲内で1回最高20 mgを3～4回に分けて投与した。治療歴のない被験者は1日当たり低い用量15 mg（5 mgを3回投与）から漸増することとした。本治験のパート2への登録前にすべての被験者において1回最高20 mgで1日の総投与量30～80 mgまで増量した。 パート2（二重盲検投与中止期）では、治療グループAに無作為割付けされた被験者は、パート1（非盲検導入期）の最後の7日間のamifampridineリン酸塩の投与量で7日間継続投与した。治療グループBに割り付けられた被験者では、Day 2からamifampridineリン酸塩錠の代わりに識別不能のプラセボ錠の割合を漸増し、Day 7にすべての錠剤をプラセボ錠に置き換え、0 mgまで漸減した。 パート3（二重盲検投与期）では、パート2（グループA）においてamifampridineリン酸塩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。パート2（グループB）でプラセボに切り替えた被験者にはプラセボを7日間継続投与した。 パート4（非盲検長期投与期）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1日の総投与量amifampridine 30～80 mgを3～4回（1回最高20 mg）に分けて非盲検で投与した。
投与期間： パート1（非盲検導入期）：7～91日間 パート2（二重盲検投与中止期）：7日間 パート3（二重盲検投与期）：7日間 パート4（非盲検長期投与期）：2年間 データの完全性及び整合性を維持するためにパート2及びパート3の早期に投与を中止した被験者は、治験担当医師により治験参加の継続が被験者の健康、安全性又は福祉に悪影響を与えないと判断される限り、二重盲検投与の完了まで治験評価を継続することとした。
対照療法、投与量及び投与方法、バッチ番号： パート2（二重盲検投与中止期）及びパート3（二重盲検投与期）ではプラセボを対照薬とし、amifampridineリン酸塩錠と識別不能の錠剤として提供された。プラセボは被験薬（amifampridineリン酸塩）の用法・用量と一致させて投与した。パート1（非盲検導入期）、パート4（非盲検長期投与期）又は非盲検投与継続試験では対照薬は投与されなかった。
評価基準： 説明を受け治験参加に同意した後、被験者は治験参加の適格性の確認のためにスクリーニング検査を受けた。スクリーニング期間中、全被験者に対して有効性の評価（下記参照）を行った。登録前にamifampridine投与を受けた被験者において各投与日の初回投

与の時間に対して標準化した時点で有効性評価を実施した。すべての有効性評価は本治験の二重盲検期（Day 14）に実施した。

有効性：
有効性の目的（前述）のために次の評価を実施した：
QMG
CMAP 振幅
T25FW 検査
CGI-S
CGI-I
SGI

薬物動態：
パート 2 の Day 1 の投与前、投与後 2 時間及び 4 時間（いずれも±15 分）に薬物動態（PK）解析のために血液サンプルを採取した。Day 1 に採取した尿サンプルを使って 3-N-アセチル体を測定した。パート 2 の Day 2 では PK 用の血液サンプルを投与前、投与後 15、30 及び 90 分（いずれも±5 分）、2 時間及び 4 時間（いずれも±15 分）に採取した。LEMS 患者を対象に血漿中 amifampridine 及び 3-N-アセチル体の探索的な PK の評価を行った。NAT 遺伝子型と amifampridine 及び 3-N-アセチル体の曝露との関係を評価し、記載した。

安全性：
安全性は SAE を含む有害事象（AE）の発現頻度で評価した。以下の安全性の評価項目についてはベースラインからの変化量も評価した：

臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）
バイタルサイン
身体所見
併用療法
ECG

Catalyst Pharmaceuticals Inc.（Catalyst）に加え、データモニタリング委員会が本治験における被験者の安全性を監視した。

統計解析：
2 つの正式な解析を実施するために事前に規定した。有効性及び安全性の解析は全被験者がパート 3（二重盲検投与期）を完了した後に実施され、その結果をこの報告書に記載した。治験の最後のパート 4（非盲検長期投与期）完了時に最終的な安全性解析を実施することとした。
必要に応じて追加の安全性解析が行われる予定である。

有効性：
すべての有効性評価項目を本治験のパート 1 を含む各測定時点で記述統計を用いて要約した。投与間の差はすべての評価項目について有意水準 0.05 で評価した。主要有効性評価項目は二重盲検ベースライン（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二重盲検ベースライン（パート 2 の Day 1）から Day 14（パート 3 の最終日）までの SGI スコアの変化量である。反復測定混合効果モデル（MMRM）により主要評価項目の各コンポーネントを解析した。主要評価項目の各コン

ポーネントに関してモデルには投与、時間（Day 8、Day 14）、投与ー時間交互作用及び二重盲検ベースラインスコア（QMG 評価項目に対してはベースライン QMG 及び SGI 評価項目に対してはベースライン SGI）を固定効果として、被験者を変量効果として解析した。時間効果を仮定するモデルは被験者間で無作為とした。投与間の比較に対応する p 値は permutation test を用いて求めた。

有効性の副次評価項目である Day 14（パート 3 の最終日）の CGI-I スケール測定値は主要評価項目に対して使用した混合効果モデルとほぼ同一のモデルを使って解析した。ただし、モデルにはベースライン値に対する共変量は含まれなかった。二重盲検ベースライン（パート 2 の Day 1）から Day 14（パート 3 の最終日）までの T25FW 歩行スピード（feet/minute）の変化量は、主要評価項目で使用した混合効果モデルを使って、ただし、共変量として二重盲検ベースラインの T25FW 歩行スピードを使って解析した。

安全性：

安全性解析は記述統計により治験の各パートで行った。国際医薬用語集（MedDRA）を使ってすべての AE をコード化した。治験薬投与下で認められた AE（TEAE）のみを安全性解析対象とした。前治療なし、又は前治療に比べ悪化した治験薬投与下で認められた AE を TEAE と定義した。TEAE の発現頻度を各投与群で器官別大分類、基本語、因果関係、重症度別に要約した。投与中止に至った TEAE 及び SAE を含めすべての TEAE を一覧にした。臨床検査、バイタルサイン、ECG 及び併用療法のデータを含む他のすべての安全性項目を記述的に要約した。

要約：

被験者背景、人口統計学及びベースラインの特徴：

二重盲検期に組み入れられた 38 名の被験者の年齢は 21～88 歳、平均年齢は 51.5 歳であった。23 名（60.5%）の被験者が女性であり、被験者の大部分［34 名（89.5%）］が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。34 名（89.5%）の被験者が白人であり、10 名（26.3%）がパート 1 の登録直前まで amifampridine（遊離塩基又はリン酸塩）を投与されていた（パート 2 及びパート 3 でプラセボが投与された被験者の 31.8%、amifampridine が投与された被験者の 18.8%）。パート 1 の登録直前まで amifampridine を投与していた被験者 10 名（26.3%）の登録直前までの amifampridine 曝露の継続日数の中央値は 516 日間（範囲：166～5700 日間）であった。

無作為化の方法は amifampridine 未治療の被験者と既に治療を受けている被験者の群を等しくするために階層化した。しかし、この階層化は最初の 9 名の被験者が既に無作為化されてから行われた。これにより全体として各群に割り付けられる被験者数の不均衡が生じた（すなわち、22 名の被験者がプラセボ群に割り付けられ、16 名の被験者が amifampridine 群に割り付けられた）。

有効性：

主要評価項目：

14 日間の投与中止後の QMG スコア：Day 14 における QMG スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、amifampridine リン酸塩で 0.4 及びプラセボで 2.2 であった。平均差は−1.7（95%信頼区間［CI］：−3.4, −0.0）であり、amifampridine リン酸塩の方が統計的に有意に低く（p=0.0452）、良好な結果であった。

14 日間の投与中止後の SGI スコア：Day 14 における SGI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は amifampridine リン酸塩で−0.8 及びプラセボで−2.6 であった。平均差は 1.8（95% CI: 0.7, 3.0）であり、amifampridine リン酸塩の方が統計的に有意に高く（p=0.0028）、良好な結果であった。

Permutation test：permutation testによるp値はQMG及びSGIでそれぞれ0.046及び0.003であり、主要評価項目について統計的に有意であった。
副次評価項目：
14日間の投与中止後のCGI-Iスコア：Day 14におけるCGI-Iスコアの最小二乗平均はamifampridineリン酸塩で3.6及びプラセボで4.7であった。平均差は−1.1（95% CI: −2.1, −0.1）であり、amifampridineリン酸塩の方が統計的に有意に低く（p=0.0267）、良好な結果であった。

14日間の投与中止後のT25FW：Day 14におけるT25FW歩行スピードのベースラインからの変化量に統計的有意差は認められなかった（プラセボ：−9.67、amifampridine：−1.16、p=0.6274）。

その他の評価項目：
QMGスコアのDay 8におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、amifampridineリン酸塩で0.2及びプラセボで3.6であった。平均差は−3.4（95% CI：−4.9, −1.9）であり、amifampridineリン酸塩の方が統計的に有意に低く（p<0.0001）、良好な結果であった。

Day 8において臨床的に有意な疾患の進行（QMGスコアで二重盲検ベースラインと比較して3ポイント以上の増加）が認められた被験者の割合に統計的有意差（p=0.0055）が認められた。臨床的に有意な疾患の進行を伴う被験者数は、プラセボで22名中13名（59.1%）、amifampridineリン酸塩で16名中1名（6.3%）であった。これらの差はDay 14では統計的に有意ではなく（p=0.1629）、おそらく短期間の投与効果に起因する可能性が高いプラセボのベースラインに対する治療効果の安定化によるものと考えられる。臨床的に有意な疾患の進行を伴う被験者数は、amifampridineリン酸塩の16名中2名（12.5%）と比較してプラセボでは21名中8名（38.1%）であった。

QMGスコアArms SubdomainのDay 8及びDay 14におけるベースラインからの変化量に投与群間で統計的に有意な差が認められた（それぞれp<0.0001及びp=0.0486）。

QMGスコアLegs SubdomainのDay 8又はDay 14におけるベースラインからの変化量に投与群間で統計的に有意な差は認められなかった（それぞれp=0.1508及びp=0.0554）。

Day 8におけるT25FW歩行スピードのベースラインからの増加の最小二乗平均値は、8.25 ft/min（amifampridineリン酸塩）及び−39.10 ft/min（プラセボ）であった。平均差は47.36 ft/min（95% CI: 4.80, 89.92）であり、amifampridineリン酸塩の方が統計的に有意に増加し（p=0.0302）、良好な結果であった。

Day 8におけるCMAP振幅のベースラインからの変化量（初回 - 安静時の反復刺激：3 Hz刺激）に投与群間で統計的有意差が認められた（p=0.0065）。

Day 8及びDay 14における最初の一連の3 Hz刺激による初回と5回目のCMAP間の振幅の変化率はいずれの時点においても統計的有意差は認められなかった。

Day 8及びDay 14での最大随意収縮後の最初の一連の3 Hz刺激による初回のCMAPと単一のCMAP間の振幅の変化率はいずれの時点においても統計的有意差は認められなかった。

CGI-I スコアの Day 8 における最小二乗平均値は 3.5（amifampridine リン酸塩）及び 4.6（プラセボ）であった。平均差は−1.1（95% CI：−2.0, −0.2）であり、amifampridine リン酸塩の方が統計的に有意に低く（p=0.0170）、良好な結果であった。

Day 8 及び Day 14 において CGI-I スコアが 1、2、3 及び 4 であった被験者の割合に統計的有意差が認められた（それぞれ p=0.0143 及び p=0.0241）。Day 8 において該当する被験者数はプラセボ 22 名中 10 名（45.5%）及び amifampridine リン酸塩 16 名中 14 名（87.5%）であった。Day 14 において該当する被験者数はプラセボ 21 名中 9 名（42.9%）及び amifampridine リン酸塩 16 名中 13 名（81.3%）であった。

Day 8 における SGI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、amifampridine リン酸塩で−0.4 及びプラセボで−2.3 であった。平均差は 2.0（95% CI：0.9, 3.1）であり、amifampridine リン酸塩の方が統計的に有意に高く（p=0.0010）、良好な結果であった。

Day 8 において SGI スコアが 4、5、6 及び 7 であった被験者の割合に統計的に有意な差が認められた（p=0.0097）。Day 8 において該当する被験者数はプラセボ 22 名中 10 名（45.5%）に対し amifampridine リン酸塩 16 名中 15 名（93.8%）であった。Day 14 における該当する被験者数はプラセボでは 21 名中 9 名（42.9%）、amifampridine リン酸塩では 16 名中 12 名（75.0%）であり、amifampridine リン酸塩で高かったが、投与群間に有意な差は認められなかった。

Day 8 及び Day 14 における CGI-S スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値はいずれの時点も投与群間で統計的に有意な差は認められなかった。

探索的解析：

Amifampridine リン酸塩の予想される曝露量の確認

NAT1 及び NAT2 の遺伝子多型

事後解析：

Day 14（パート 3 の最終日）の CGI-I スコアのベースライン（パート 2 の Day 1）からの変化量に関する permutation test の結果は統計的に有意（p=0.0200）であり、amifampridine リン酸塩の方が良好な結果であった。

Day 14 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量に関する permutation test では投与群間で統計的有意差は認められなかった（p=0.0663）。

全データを含む full analysis set で解析したとき QMG スコアと SGI スコアのそれぞれのベースラインからの変化量に強い相関が認められた（R2 statistic =0.56）。

全データを含む full analysis set で解析したとき QMG スコアと CGI-I スコアのそれぞれのベースラインからの変化量に強い相関が認められた（R2 statistic =0.54）。

全データを含む full analysis set で解析したとき QMG スコアと CGI-S スコアのそれぞれのベースラインからの変化量に強い相関が認められた（R2 statistic =0.53）。

Site [redacted] を除外した事後解析：

Day 14 の有効性評価に影響を与えるロシアの施設（number [redacted]）における重要なプロトコル違反によりこの施設を除外して事後解析を行った。

Day 14（パート 3 の終了日）の QMG スコアのベースライン（パート 2 の Day 1）からの変化量についてロシアの施設（number [redacted]）のデータを除外した permutation test の結果は、統計的に有意（p=0.0060）であり、amifampridine リン酸塩の方が良好な結果であった。

Day 14 の SGI スコアのベースラインからの変化量についてロシアの施設（number [redacted]）のデータを除外した permutation test の結果は、統計的に有意（p=0.0010）であり、amifampridine リン酸塩の方が良好な結果であった。

有効性の副次評価項目の再解析：

Day 14（パート 3 の最終日）の CGI-I スコアのベースライン（パート 2 の Day 1）からの変化量に関してロシアの施設（number [redacted]）のデータを除外した MMRM 解析の結果は、統計的に有意（p=0.0010）であり、amifampridine リン酸塩の方が良好な結果であった。

Day 14 の T25FW 歩行スピードのベースラインからの変化量に関してロシアの施設（number [redacted]）のデータを除外した permutation test では統計的有意差は認められなかった（p=0.3411）。

ロシアの施設（site [redacted]）を除外した他の事後解析：

Day 14（パート 3 の最終日）の CGI-S スコアのベースライン（パート 2 の Day 1）からの変化量に関してロシアの施設（number [redacted]）のデータを除外した permutation test では統計的有意差は認められなかった（p=0.1516）。

地域（ロシア、ロシア外）、治療－地域交互作用、治療、時間及び地域の 3 方向交互作用項が追加された QMG スコアのベースラインからの変化量に対する MMRM モデルでは、Day 8 及び Day 14 において地域間で統計的に非常に有意な投与群間差（p=0.0042）が認められた。

ロシア外の施設では Day 14 において amifampridine リン酸塩の方がプラセボよりも良好な成績であった。

地域（ロシア、ロシア外）、治療－地域交互作用、治療、時間及び地域の 3 方向交互作用項が追加された SGI スコアのベースラインからの変化量に対する MMRM モデルでは、Day 8 及び Day 14 において地域間で統計的に有意な投与群間差は示されなかった（p=0.0582）。

ロシア外の施設では Day 14 において amifampridine リン酸塩の方がプラセボよりも良好な成績であった。

地域（米国、米国外）、治療－地域交互作用、治療、時間及び地域の 3 方向交互作用項が追加された QMG スコアのベースラインからの変化量に対する MMRM モデル解析では、Day 14 において地域間又は時点間で統計的に有意な投与群間差は示されなかった。ロシアの 1 施設（number [redacted]）はこの解析には含まれなかった。QMG スコアは米国内と米国外の施設でかなり一致していた。

地域（米国、米国外）、治療－地域交互作用、治療、時間及び地域の 3 方向交互作用項が追加された SGI スコアのベースラインからの変化量に対する MMRM モデル解析では、Day 14 において地域間又は時点間で統計的に有意な投与群間差（p=0.0127）が認められ、投与群間差は米国の施設の方が大きいことが示唆された。ロシアの 1 施設（number [redacted]）はこの解析には含めなかった。

安全性の結果：

パート 1（非盲検導入期）では 53 名中 38 名（71.7%）の被験者に 230 件の TEAE が発現した。Amifampridine 未治療の被験者 42 名中 35 名（83.3%）では 221 件発現したのに対し、amifampridine リン酸塩を投与したことがある被験者では 11 名中 3 名（27.3%）に 9 件の TEAE が発現した。パート 1 では、3 名（5.7%）の被験者で SAE として呼吸不全、肺

塞栓症、尿路結石（腎仙痛）の悪化が発現し、4 名（7.5%）の被験者で治験薬の投与中断又は治験中止に至った TEAE が認められた。

パート 2（二重盲検投与中止期）では amifampridine リン酸塩に割り付けられた 16 名中 6 名（37.5%）に 11 件の TEAE が発現し、プラセボに割り付けられた 22 名中 3 名（13.6%）に 3 件の TEAE が発現した。パート 3（二重盲検投与期）では amifampridine リン酸塩に割り付けられた 16 名中 3 名（18.8%）に 3 件の TEAE が発現し、プラセボに割り付けられた 22 名中 6 名（27.3%）に 11 件の TEAE が発現した。

パート 2 及びパート 3 では SAE 及び治験薬の投与中断又は治験中止に至った TEAE は発現しなかった。パート 3 の完了前に症状悪化のため 2 名の被験者がレスキュー治療を受けた。

パート 2 及びパート 3 ではプラセボを投与された 2 名の被験者で 5 件の治験薬との関連性ありと判断された TEAE が発現した。パート 2 及びパート 3 で amifampridine リン酸塩を投与された被験者では治験薬との関連性ありと判断された TEAE は認められなかった。

パート 4（非盲検長期投与期）及び投与継続試験では、40 名中 35 名（87.5%）に 239 件の TEAE が発現し、そのうち 11 名（27.5%）に発現した 25 件の TEAE については治験薬との関連性ありと判断された。最も多く認められた TEAE は器官別大分類で感染症および寄生虫症（21 名、52.5%）、筋骨格系および結合組織障害（17 名、42.5%）、及び胃腸障害（11 名、27.5%）であった。ほとんどの TEAE は治験担当医師により軽度から中等度と判定され、被験者の大部分（24 名、60.0%）で発現した TEAE については治験薬との因果関係は否定された。最も多く認められた治験薬との関連性ありと判断された TEAE は、口の錯感覚、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、浮動性めまい及び呼吸困難（各 2 名）であった。

パート 4 及び投与継続試験では 40 名中 10 名（25.0%）に 23 件の SAE が発現し、10 名中 2 名に発現した SAE：肝酵素上昇及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加［基準値上限（ULN）の 3 倍超］は治験薬との関連性ありと判断された事象と判断された。他の 1 名が SAE［アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（治験薬との因果関係なし)］により治験薬の投与を中止した。投与継続試験において 1 名の被験者が、LEMS の合併症であった小細胞肺癌により死亡した。

パート 1 からパート 3 では血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン又は ECG の平均値に治験薬と関連のある明らかな傾向はみられなかった。パート 4 及び投与継続試験では、ECG、バイタルサイン又は身体所見において臨床的に意味のある変化はほとんどみられなかった。1 名の被験者で臨床的に意味のある ECG の異常が認められた。8 名の被験者で発現した 18 件の臨床検査値異常が TEAE として報告され、そのうち 12 件については治験薬との因果関係は否定できないと判断された。これらの TEAE の重症度は軽度から中等度で、おおむね amifampridine の用量を変更することなく回復した（治験薬投与中止 1 名及び投与量の変更 2 名）。

結論：

本治験の結果から主要評価項目（14 日間二重盲検投与中止による QMG 及び SGI スコアの変化量）の評価により LEMS 患者における筋力及び全般的な健康状態の改善についてプラセボと比較して amifampridine リン酸塩の有効性が示された。

Day 14 における QMG スコアの Day 1 からの変化量の平均差は−1.7（95% CI：−3.4, 0.0）であり、amifampridine リン酸塩の方がプラセボよりも統計的に有意（p=0.0452）に低く、良好な結果であった。

Day 14 における SGI スコアの Day 1 からの変化量の平均差は 1.8（95%CI：0.7, 3.0）であり、amifampridine リン酸塩の方がプラセボよりも統計的に有意（p=0.0028）に高く、良好な結果であった。

Day 14 の有効性評価では 1 施設（number [redacted]）の治験薬投与ミスにより、いくつかの有効性評価項目を事後に再解析した。その結果、平均差（amifampridine リン酸塩−プラセボ）の程度が大きくなった。 有効性の副次評価項目は CGI-I スコア及び T25FW 歩行スピードスコアの変化量であった。Day 14 の CGI-I スコアの amifampridine リン酸塩とプラセボの平均差は、−1.1（95% CI：−2.1, −0.1）であり、amifampridine リン酸塩の方がプラセボよりも統計的に有意（p=0.0267）に低く、良好な結果であった。Day 14 の T25FW 歩行スピードスコアの Day 1 からの変化量は amifampridine リン酸塩の方が低く、良好な結果であったが、大きな変動及びそれに伴う検出力不足により統計的有意差は認められなかった。 ロシアの施設（number [redacted]）を除外するためにいくつかの有効性の副次評価項目を事後に再解析した結果、amifampridine リン酸塩とプラセボとの差は、amifampridine リン酸塩を支持する方により大きくなった。 いくつかの他の有効性評価項目に関して amifampridine リン酸塩はプラセボと比較して有効であることが示された。Day 8 における QMG スコア、QMG スコアの Arms subdomain、臨床的に有意な疾患の進行を経験した被験者の割合、T25FW スコア、CMAP 振幅、CGI-I スコア及び SGI スコアの Day 1 からの変化量に統計的に有意な差が認められ、amifampridine リン酸塩の方がプラセボよりも良好な結果であった。Day 14 における QMG スコアの Arms subdomain の Day 1 からの変化量についても統計的に有意な差が認められ、amifampridine リン酸塩の方がプラセボよりも良好な結果であった。 二重盲検期（パート 2 及びパート 3）において治験薬との関連性ありと判断された 5 件の TEAE が、プラセボを投与された 2 名の被験者で発現した。パート 2 及びパート 3 で amifampridine リン酸塩を投与された被験者において治験薬との関連性ありと判断された TEAE は発現しなかった。二重盲検期では血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン又は ECG の結果において治験薬との関連性ありと判断された明らかな傾向はみられなかった。 非盲検長期投与期（パート 4）及び投与継続試験では 40 名中 11 名（27.5%）の被験者に治験薬との関連性ありと判断された TEAE が 25 件発現した。死亡が 1 名認められ、10 名の被験者に 23 件の SAE が発現した。治験薬との関連性ありと判断された SAE は、肝酵素上昇及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（3ULN 超）であり、それぞれ被験者 1 名に発現した。他の 1 名が SAE［アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（治験薬との因果関係なし）］により治験薬の投与を中止した。 結論として amifampridine リン酸塩は LEMS 患者において有効であり、安全性及び忍容性にも問題はないことが示された。
治験の状況：完了
報告書の日付：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.7.2　安全性の評価

2.7.6.7.2.1　有害事象

治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE 及び関連性ありと判断された TEAE を表 2.7.6.7-1～表 2.7.6.7-8 に示す。

また、LMS-002 試験及び非盲検投与継続試験で発現した死亡及び SAE の個別症例の詳細を 2.7.6.7.2.2 に示す。

表 2.7.6.7-1 治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE－LMS-002 試験、非盲検導入期（パート 1）
（安全性解析対象集団）

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Treatment-naive (N=42)			Prior treatment with Amifampridine (N=11)			Overall (N=53)		
		n	(%)	nAE	n	(%)	nAE	n	(%)	nAE
Number of Subjects with TEAEs		35	(83.3%)	221	3	(27.3%)	9	38	(71.7%)	230
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	28	(66.7%)	59	2	(18.2%)	2	30	(56.6%)	61
Paraesthesia oral	口の錯感覚	20	(47.6%)	22	1	(9.1%)	1	21	(39.6%)	23
Diarrhoea	下痢	4	(9.5%)	5	1	(9.1%)	1	5	(9.4%)	6
Nausea	悪心	5	(11.9%)	5	0			5	(9.4%)	5
Constipation	便秘	3	(7.1%)	3	0			3	(5.7%)	3
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	3	(7.1%)	3	0			3	(5.7%)	3
Abdominal pain	腹痛	2	(4.8%)	3	0			2	(3.8%)	3
Abdominal pain upper	上腹部痛	2	(4.8%)	2	0			2	(3.8%)	2
Vomiting	嘔吐	2	(4.8%)	4	0			2	(3.8%)	4
Abdominal discomfort	腹部不快感	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Abdominal distension	腹部膨満	1	(2.4%)	3	0			1	(1.9%)	3
Anal fissure	裂肛	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Dry mouth	口内乾燥	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Gastritis	胃炎	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Haematochezia	血便排泄	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Haemorrhoids	痔核	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Rectal haemorrhage	直腸出血	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Treatment-naive (N=42)			Prior treatment with Amifampridine (N=11)			Overall (N=53)		
		n	(%)	nAE	n	(%)	nAE	n	(%)	nAE
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	22	(52.4%)	56	1	(9.1%)	2	23	(43.4%)	58
Paraesthesia	錯感覚	18	(42.9%)	36	0			18	(34.0%)	36
Headache	頭痛	5	(11.9%)	5	0			5	(9.4%)	5
Dizziness	浮動性めまい	3	(7.1%)	3	0			3	(5.7%)	3
Disturbance in attention	注意力障害	2	(4.8%)	2	0			2	(3.8%)	2
Tremor	振戦	1	(2.4%)	1	1	(9.1%)	1	2	(3.8%)	2
Akathisia	アカシジア	0			1	(9.1%)	1	1	(1.9%)	1
Amnesia	健忘	1	(2.4%)	2	0			1	(1.9%)	2
Burning sensation	灼熱感	1	(2.4%)	2	0			1	(1.9%)	2
Cholinergic syndrome	コリン作動性症候群	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Dysgeusia	味覚異常	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Muscle contractions involuntary	不随意性筋収縮	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Muscular weakness	筋力低下	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Sciatica	坐骨神経痛	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	10	(23.8%)	13	1	(9.1%)	1	11	(20.8%)	14
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3	(7.1%)	3	0			3	(5.7%)	3
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3	(7.1%)	3	0			3	(5.7%)	3
Bronchitis	気管支炎	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Conjunctivitis	結膜炎	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Influenza	インフルエンザ	0			1	(9.1%)	1	1	(1.9%)	1
Nail infection	爪感染	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Pyoderma	膿皮症	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Treatment-naive (N=42)			Prior treatment with Amifampridine (N=11)			Overall (N=53)		
		n	(%)	nAE	n	(%)	nAE	n	(%)	nAE
Sinusitis	副鼻腔炎	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Viral infection	ウイルス感染	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
EYE DISORDERS	眼障害	9	(21.4%)	13	1	(9.1%)	1	10	(18.9%)	14
Cataract	白内障	2	(4.8%)	3	0			2	(3.8%)	3
Conjunctivitis	結膜炎	2	(4.8%)	2	0			2	(3.8%)	2
Eye pain	眼痛	2	(4.8%)	2	0			2	(3.8%)	2
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	2	(4.8%)	2	0			2	(3.8%)	2
Blepharospasm	眼瞼痙攣	0			1	(9.1%)	1	1	(1.9%)	1
Diplopia	複視	1	(2.4%)	2	0			1	(1.9%)	2
Lacrimation increased	流涙増加	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Vision blurred	霧視	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	9	(21.4%)	13	1	(9.1%)	1	10	(18.9%)	14
Asthenia	無力症	1	(2.4%)	1	1	(9.1%)	1	2	(3.8%)	2
Fatigue	疲労	2	(4.8%)	2	0			2	(3.8%)	2
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	2	(4.8%)	4	0			2	(3.8%)	4
Pyrexia	発熱	2	(4.8%)	2	0			2	(3.8%)	2
Chills	悪寒	1	(2.4%)	2	0			1	(1.9%)	2
Feeling cold	冷感	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	9	(21.4%)	15	0			9	(17.0%)	15
Muscle spasms	筋痙縮	3	(7.1%)	4	0			3	(5.7%)	4
Pain in extremity	四肢痛	3	(7.1%)	5	0			3	(5.7%)	5

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Treatment-naive (N=42)			Prior treatment with Amifampridine (N=11)			Overall (N=53)		
		n	(%)	nAE	n	(%)	nAE	n	(%)	nAE
Back pain	背部痛	2	(4.8%)	2	0			2	(3.8%)	2
Muscular weakness	筋力低下	2	(4.8%)	2	0			2	(3.8%)	2
Myalgia	筋肉痛	2	(4.8%)	2	0			2	(3.8%)	2
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	8	(19.0%)	10	0			8	(15.1%)	10
Insomnia	不眠症	3	(7.1%)	3	0			3	(5.7%)	3
Anxiety	不安	1	(2.4%)	2	0			1	(1.9%)	2
Delirium	譫妄	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Depression	うつ病	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Laziness	怠惰	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Mood altered	気分変化	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Panic attack	パニック発作	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(14.3%)	7	1	(9.1%)	1	7	(13.2%)	8
Rhinorrhoea	鼻漏	1	(2.4%)	1	1	(9.1%)	1	2	(3.8%)	2
Cough	咳嗽	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Dyspnoea	呼吸困難	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Nasal congestion	鼻閉	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Respiratory failure	呼吸不全	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	6	(14.3%)	9	0			6	(11.3%)	9
Hyperhidrosis	多汗症	2	(4.8%)	3	0			2	(3.8%)	3
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Treatment-naive (N=42)			Prior treatment with Amifampridine (N=11)			Overall (N=53)		
		n	(%)	nAE	n	(%)	nAE	n	(%)	nAE
Ingrowing nail	嵌入爪	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Pruritus	そう痒症	1	(2.4%)	2	0			1	(1.9%)	2
Skin warm	皮膚熱感	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Urticaria	蕁麻疹	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	5	(11.9%)	6	0			5	(9.4%)	6
Fall	転倒	3	(7.1%)	3	0			3	(5.7%)	3
Contusion	挫傷	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Excoriation	擦過傷	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Radiation fibrosis	放射線線維症	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
VASCULAR DISORDERS	血管障害	4	(9.5%)	7	0			4	(7.5%)	7
Hypertension	高血圧	2	(4.8%)	2	0			2	(3.8%)	2
Peripheral coldness	末梢冷感	2	(4.8%)	3	0			2	(3.8%)	3
Hot flush	ほてり	1	(2.4%)	2	0			1	(1.9%)	2
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害	1	(2.4%)	1	1	(9.1%)	1	2	(3.8%)	2
Anaemia	貧血	0			1	(9.1%)	1	1	(1.9%)	1
Lymphadenopathy	リンパ節症	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	2	(4.8%)	2	0			2	(3.8%)	2
Palpitations	動悸	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Tachycardia	頻脈	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
INVESTIGATIONS	臨床検査	2	(4.8%)	4	0			2	(3.8%)	4
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Treatment-naive (N=42)			Prior treatment with Amifampridine (N=11)			Overall (N=53)		
		n	(%)	nAE	n	(%)	nAE	n	(%)	nAE
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Weight decreased	体重減少	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害	2	(4.8%)	3	0			2	(3.8%)	3
Calculus urinary	尿路結石	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Hydronephrosis	水腎症	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Pollakiuria	頻尿	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Tinnitus	耳鳴	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1
Breast pain	乳房痛	1	(2.4%)	1	0			1	(1.9%)	1

Adverse events are classified according to MedDRA Version 13.1.
Source: Module 5.3.5.1.01 Table 14.3.3, part 4 addendum Table 14.3.3

表 2.7.6.7-2 治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE－LMS-002 試験、二重盲検投与中止期（パート 2）
（安全性解析対象集団）

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Placebo (N=22)			Amifampridine phosphate (N=16)			Overall (N=38)		
		n	(%)	nAE	n	(%)	nAE	n	(%)	nAE
Number of subjects with TEAEs		3	(13.6%)	3	6	(37.5%)	11	9	(23.7%)	14
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	1	(4.5%)	1	2	(12.5%)	2	3	(7.9%)	3
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	1	(4.5%)	1	0			1	(2.6%)	1
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0			1	(6.3%)	1	1	(2.6%)	1
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0			1	(6.3%)	1	1	(2.6%)	1
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	2	(9.1%)	2	0			2	(5.3%)	2
Muscular weakness	筋力低下	1	(4.5%)	1	0			1	(2.6%)	1
Myalgia	筋肉痛	1	(4.5%)	1	0			1	(2.6%)	1
NERVOUS SYSTEM DISODERS	神経系障害	0			2	(12.5%)	3	2	(5.3%)	3
Headache	頭痛	0			2	(12.5%)	2	2	(5.3%)	2
Dizziness	浮動性めまい	0			1	(6.3%)	1	1	(2.6%)	1
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	0			1	(6.3%)	1	1	(2.6%)	1
Diarrhoea	下痢	0			1	(6.3%)	1	1	(2.6%)	1
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	0			1	(6.3%)	1	1	(2.6%)	1
Chest pain	胸痛	0			1	(6.3%)	1	1	(2.6%)	1
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	免疫系障害	0			1	(6.3%)	1	1	(2.6%)	1
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0			1	(6.3%)	1	1	(2.6%)	1
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			1	(6.3%)	1	1	(2.6%)	1
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0			1	(6.3%)	1	1	(2.6%)	1

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Placebo (N=22)			Amifampridine phosphate (N=16)			Overall (N=38)		
		n	(%)	nAE	n	(%)	nAE	n	(%)	nAE
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	0			1	(6.3%)	2	1	(2.6%)	2
Erythema	紅斑	0			1	(6.3%)	2	1	(2.6%)	2

Adverse events are classified according to MedDRA Version 13.1.
Source: Module 5.3.5.1.01 Table 14.3.7

表 2.7.6.7-3 治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE－LMS-002 試験、二重盲検投与期（パート 3）
（安全性解析対象集団）

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Placebo (N=22)			Amifampridine phosphate (N=16)			Overall (N=38)		
		n	(%)	nAE	n	(%)	nAE	n	(%)	nAE
Number of subjects with TEAEs		6	(27.3%)	11	3	(18.8%)	3	9	(23.7%)	14
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	1	(4.5%)	2	3	(18.8%)	3	4	(10.5%)	5
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0			1	(6.3%)	1	1	(2.6%)	1
Otitis externa	外耳炎	0			1	(6.3%)	1	1	(2.6%)	1
Periodontitis	歯周炎	1	(4.5%)	1	0			1	(2.6%)	1
Pulpitis dental	歯髄炎	1	(4.5%)	1	0			1	(2.6%)	1
Urinary tract infection	尿路感染	0			1	(6.3%)	1	1	(2.6%)	1
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	2	(9.1%)	3	0			2	(5.3%)	3
Asthenia	無力症	2	(9.1%)	2	0			2	(5.3%)	2
Fatigue	疲労	1	(4.5%)	1	0			1	(2.6%)	1
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	2	(9.1%)	3	0			2	(5.3%)	3
Muscular weakness	筋力低下	1	(4.5%)	1	0			1	(2.6%)	1
Sensation of heaviness	重感	1	(4.5%)	2	0			1	(2.6%)	2
INVESTIGATIONS	臨床検査	1	(4.5%)	1	0			1	(2.6%)	1
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(4.5%)	1	0			1	(2.6%)	1
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	1	(4.5%)	1	0			1	(2.6%)	1
Depression	うつ病	1	(4.5%)	1	0			1	(2.6%)	1

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Placebo (N=22)			Amifampridine phosphate (N=16)			Overall (N=38)		
		n	(%)	nAE	n	(%)	nAE	n	(%)	nAE
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(4.5%)	1	0			1	(2.6%)	1
Dyspnoea	呼吸困難	1	(4.5%)	1	0			1	(2.6%)	1

Adverse events are classified according to MedDRA Version 13.1.
Source: Module 5.3.5.1.01 Table 14.3.11

表 2.7.6.7-4　治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE－LMS-002 試験、非盲検長期投与（パート 4）及び LMS-002EXT 試験
（安全性解析対象集団）

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Overall (N=40)		
		n	(%)	nAE
Number of subjects with TEAEs		35	(87.5%)	239
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	21	(52.5%)	53
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5	(12.5%)	6
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4	(10.0%)	5
Urinary tract infection	尿路感染	4	(10.0%)	6
Bronchitis	気管支炎	3	(7.5%)	4
Sinusitis	副鼻腔炎	3	(7.5%)	4
Viral infection	ウイルス感染	3	(7.5%)	3
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	2	(5.0%)	6
Influenza	インフルエンザ	2	(5.0%)	2
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	1	(2.5%)	1
Diverticulitis	憩室炎	1	(2.5%)	1
Ear infection	耳感染	1	(2.5%)	1
Gastroenteritis	胃腸炎	1	(2.5%)	1
Helicobacter gastritis	ヘリコバクター性胃炎	1	(2.5%)	1
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	1	(2.5%)	1
Herpes zoster	帯状疱疹	1	(2.5%)	1
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1	(2.5%)	1
Otitis media	中耳炎	1	(2.5%)	2
Pharyngitis	咽頭炎	1	(2.5%)	1
Post procedural infection	処置後感染	1	(2.5%)	1
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1	(2.5%)	1

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Overall (N=40)		
		n	(%)	nAE
Rhinitis	鼻炎	1	(2.5%)	1
Skin infection	皮膚感染	1	(2.5%)	1
Tooth abscess	歯膿瘍	1	(2.5%)	1
Tooth infection	歯感染	1	(2.5%)	1
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	17	(42.5%)	28
Back pain	背部痛	8	(20.0%)	8
Muscle spasms	筋痙縮	4	(10.0%)	6
Osteopenia	骨減少症	2	(5.0%)	2
Osteoporosis	骨粗鬆症	2	(5.0%)	3
Pain in extremity	四肢痛	2	(5.0%)	2
Bone disorder	骨障害	1	(2.5%)	1
Intervertebral disc degeneration	椎間板変性症	1	(2.5%)	1
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1	(2.5%)	1
Mobility decreased	運動性低下	1	(2.5%)	1
Muscular weakness	筋力低下	1	(2.5%)	1
Osteochondrosis	骨端症	1	(2.5%)	1
Trigger finger	弾発指	1	(2.5%)	1
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	11	(27.5%)	30
Diarrhoea	下痢	4	(10.0%)	5
Constipation	便秘	3	(7.5%)	3
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	3	(7.5%)	3
Abdominal pain upper	上腹部痛	2	(5.0%)	2
Nausea	悪心	2	(5.0%)	3
Paraesthesia oral	口の錯感覚	2	(5.0%)	2

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Overall (N=40)		
		n	(%)	nAE
Colitis ulcerative	潰瘍性大腸炎	1	(2.5%)	1
Diverticulitis	憩室炎	1	(2.5%)	1
Dry mouth	口内乾燥	1	(2.5%)	1
Dyspepsia	消化不良	1	(2.5%)	1
Gastritis	胃炎	1	(2.5%)	1
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1	(2.5%)	1
Gastrointestinal pain	消化器痛	1	(2.5%)	1
Gastrointestinal viral infection	ウイルス性消化管感染	1	(2.5%)	1
Gingival pain	歯肉痛	1	(2.5%)	1
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	1	(2.5%)	1
Oesophageal stenosis	食道狭窄	1	(2.5%)	1
Pancreatitis	膵炎	1	(2.5%)	1
EYE DISORDERS	眼障害	9	(22.5%)	15
Cataract	白内障	4	(10.0%)	7
Glaucoma	緑内障	2	(5.0%)	2
Ocular hyperaemia	眼充血	2	(5.0%)	2
Diplopia	複視	1	(2.5%)	1
Dry eye	眼乾燥	1	(2.5%)	1
Macular degeneration	黄斑変性	1	(2.5%)	1
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	1	(2.5%)	1
INVESTIGATIONS	臨床検査	8	(20.0%)	18
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	4	(10.0%)	5
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	(7.5%)	3
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(5.0%)	3

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Overall (N=40)		
		n	(%)	nAE
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.5%)	1
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1	(2.5%)	1
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	1	(2.5%)	1
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1	(2.5%)	1
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	1	(2.5%)	1
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(2.5%)	1
Neutrophil count increased	好中球数増加	1	(2.5%)	1
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	8	(20.0%)	10
Dizziness	浮動性めまい	2	(5.0%)	2
Dementia	認知症	1	(2.5%)	1
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	1	(2.5%)	1
Headache	頭痛	1	(2.5%)	1
Morton's neuralgia	モートン神経痛	1	(2.5%)	1
Myasthenic syndrome	筋無力症候群	1	(2.5%)	1
Paraesthesia	錯感覚	1	(2.5%)	2
Somnolence	傾眠	1	(2.5%)	1
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	6	(15.0%)	14
Asthenia	無力症	3	(7.5%)	3
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3	(7.5%)	3
Pain	疼痛	2	(5.0%)	2
Pyrexia	発熱	2	(5.0%)	2
Adverse drug reaction	医薬品副作用	1	(2.5%)	1
Fatigue	疲労	1	(2.5%)	1
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1	(2.5%)	1

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Overall (N=40)		
		n	(%)	nAE
Oral pain	口腔内痛	1	(2.5%)	1
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	6	(15.0%)	9
Rash	発疹	2	(5.0%)	2
Dermatitis	皮膚炎	1	(2.5%)	1
Eczema	湿疹	1	(2.5%)	1
Erythema	紅斑	1	(2.5%)	2
Hyperkeratosis	過角化	1	(2.5%)	1
Petechiae	点状出血	1	(2.5%)	1
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1	(2.5%)	1
VASCULAR DISORDERS	血管障害	6	(15.0%)	6
Hypertension	高血圧	3	(7.5%)	3
Hot flush	ほてり	1	(2.5%)	1
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1	(2.5%)	1
Raynaud’s phenomenon	レイノー現象	1	(2.5%)	1
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害	5	(12.5%)	9
Lymphadenopathy	リンパ節症	2	(5.0%)	2
Anaemia	貧血	1	(2.5%)	1
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	1	(2.5%)	1
Leukocytosis	白血球増加症	1	(2.5%)	1
Leukopenia	白血球減少症	1	(2.5%)	1
Neutrophilia	好中球増加症	1	(2.5%)	1
Thrombocytopenia	血小板減少症	1	(2.5%)	1
Thrombocytosis	血小板増加症	1	(2.5%)	1

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Overall (N=40)		
		n	(%)	nAE
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	5	(12.5%)	5
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	2	(5.0%)	2
Dehydration	脱水	1	(2.5%)	1
Diabetes mellitus	糖尿病	1	(2.5%)	1
Hyperglycaemia	高血糖	1	(2.5%)	1
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(12.5%)	5
Dyspnoea	呼吸困難	3	(7.5%)	3
Cough	咳嗽	1	(2.5%)	1
Throat irritation	咽喉刺激感	1	(2.5%)	1
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	4	(10.0%)	7
Atrial fibrillation	心房細動	1	(2.5%)	2
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1	(2.5%)	1
Palpitations	動悸	1	(2.5%)	2
Sick sinus syndrome	洞不全症候群	1	(2.5%)	1
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1	(2.5%)	1
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害	4	(10.0%)	4
Micturition urgency	尿意切迫	1	(2.5%)	1
Pollakiuria	頻尿	1	(2.5%)	1
Renal colic	腎仙痛	1	(2.5%)	1
Renal cyst	腎嚢胞	1	(2.5%)	1
ENDOCRINE DISORDERS	内分泌障害	3	(7.5%)	4
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	2	(5.0%)	2
Goitre	甲状腺腫	1	(2.5%)	1
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1	(2.5%)	1

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Overall (N=40)		
		n	(%)	nAE
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	3	(7.5%)	5
Fall	転倒	3	(7.5%)	3
Limb injury	四肢損傷	1	(2.5%)	1
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1	(2.5%)	1
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	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）	3	(7.5%)	5
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	1	(2.5%)	3
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	1	(2.5%)	1
Small cell lung cancer	小細胞肺癌	1	(2.5%)	1
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	3	(7.5%)	5
Anxiety	不安	1	(2.5%)	1
Depression	うつ病	1	(2.5%)	1
Insomnia	不眠症	1	(2.5%)	1
Mental status changes	精神状態変化	1	(2.5%)	2
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害	2	(5.0%)	2
Breast pain	乳房痛	1	(2.5%)	1
Vaginal haemorrhage	腟出血	1	(2.5%)	1
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害	1	(2.5%)	3
Vertigo	回転性めまい	1	(2.5%)	3
HEPATOBILIARY DISORDERS	肝胆道系障害	1	(2.5%)	1
Cholecystitis	胆嚢炎	1	(2.5%)	1
SOCIAL CIRCUMSTANCES	社会環境	1	(2.5%)	1
Menopause	閉経	1	(2.5%)	1

Adverse events are classified according to MedDRA Version 13.1.
Source: Module 5.3.5.1.01 part 4 addendum Table 14.3.15

表 2.7.6.7-5 治験薬との関連性ありと判断された TEAE－LMS-002 試験、非盲検導入期（パート 1）
（安全性解析対象集団）

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Treatment-naïve (N=42)				Prior treatment with amifampridine (N=11)				Overall (N=53)			
		Possible		Probable		Possible		Probable		Possible		Probable	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of subjects with TEAEs		4	(9.5%)	26	(61.9%)	2	(18.2%)	1	(9.1%)	6	(11.3%)	27	(50.9%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害	0		0		1	(9.1%)	0		1	(1.9%)	0	
Anaemia	貧血	0		0		1	(9.1%)	0		1	(1.9%)	0	
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	2	(4.8%)	0		0		0		2	(3.8%)	0	
Palpitations	動悸	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
Tachycardia	頻脈	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
Tinnitus	耳鳴	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
EYE DISORDERS	眼障害	2	(4.8%)	2	(4.8%)	1	(9.1%)	0		3	(5.7%)	2	(3.8%)
Blepharospasm	眼瞼痙攣	0		0		1	(9.1%)	0		1	(1.9%)	0	
Diplopia	複視	0		1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)
Eye pain	眼痛	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	2	(4.8%)	0		0		0		2	(3.8%)	0	
Vision blurred	霧視	0		1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	1	(2.4%)	25	(59.5%)	0		1	(9.1%)	1	(1.9%)	26	(49.1%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0		1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)
Abdominal distension	腹部膨満	0		1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)
Abdominal pain	腹痛	1	(2.4%)	1	(2.4%)	0		0		1	(1.9%)	1	(1.9%)

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Treatment-naïve (N=42)				Prior treatment with amifampridine (N=11)				Overall (N=53)			
		Possible		Probable		Possible		Probable		Possible		Probable	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0		2	(4.8%)	0		0		0		2	(3.8%)
Constipation	便秘	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
Diarrhoea	下痢	1	(2.4%)	2	(4.8%)	0		0		1	(1.9%)	2	(3.8%)
Gastritis	胃炎	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1	(2.4%)	2	(4.8%)	0		0		1	(1.9%)	2	(3.8%)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
Nausea	悪心	2	(4.8%)	3	(7.1%)	0		0		2	(3.8%)	3	(5.7%)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	1	(2.4%)	19	(45.2%)	0		1	(9.1%)	1	(1.9%)	20	(37.7%)
Vomiting	嘔吐	1	(2.4%)	1	(2.4%)	0		0		1	(1.9%)	1	(1.9%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	2	(4.8%)	2	(4.8%)	1	(9.1%)	0		3	(5.7%)	2	(3.8%)
Asthenia	無力症	1	(2.4%)	0		1	(9.1%)	0		2	(3.8%)	0	
Fatigue	疲労	1	(2.4%)	1	(2.4%)	0		0		1	(1.9%)	1	(1.9%)
Feeling cold	冷感	0		1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
Fall	転倒	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
INVESTIGATIONS	臨床検査	2	(4.8%)	0		0		0		2	(3.8%)	0	
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
Weight decreased	体重減少	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Treatment-naïve (N=42)				Prior treatment with amifampridine (N=11)				Overall (N=53)			
		Possible		Probable		Possible		Probable		Possible		Probable	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	3	(7.1%)	1	(2.4%)	0		0		3	(5.7%)	1	(1.9%)
Muscle spasm	筋痙縮	2	(4.8%)	0		0		0		2	(3.8%)	0	
Myalgia	筋肉痛	2	(4.8%)	0		0		0		2	(3.8%)	0	
Pain in extremity	四肢痛	0		1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	3	(7.1%)	17	(40.5%)	1	(9.1%)	0		4	(7.5%)	17	(32.1%)
Akathisia	アカシジア	0		0		1	(9.1%)	0		1	(1.9%)	0	
Amnesia	健忘	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
Cholinergic syndrome	コリン作動性症候群	0		1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)
Disturbance in attention	注意力障害	1	(2.4%)	1	(2.4%)	0		0		1	(1.9%)	1	(1.9%)
Dizziness	浮動性めまい	1	(2.4%)	2	(4.8%)	0		0		1	(1.9%)	2	(3.8%)
Dysgeusia	味覚異常	0		1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)
Headache	頭痛	2	(4.8%)	1	(2.4%)	0		0		2	(3.8%)	1	(1.9%)
Muscle contractions involuntary	不随意性筋収縮	0		1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)
Muscular weakness	筋力低下	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
Paraesthesia	錯感覚	0		16	(38.1%)	0		0		0		16	(30.2%)
Tremor	振戦	1	(2.4%)	0		1	(9.1%)	0		2	(3.8%)	0	
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	3	(7.1%)	3	(7.1%)	0		0		3	(5.7%)	3	(5.7%)
Anxiety	不安	0		1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)
Delirium	譫妄	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
Depression	うつ病	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
Insomnia	不眠症	1	(2.4%)	1	(2.4%)	0		0		1	(1.9%)	1	(1.9%)

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Treatment-naïve (N=42)				Prior treatment with amifampridine (N=11)				Overall (N=53)			
		Possible		Probable		Possible		Probable		Possible		Probable	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Laziness	怠惰	0		1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)
Mood altered	気分変化	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
Pollakiuria	頻尿	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		0		0		1	(9.1%)	0		1	(1.9%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0		0		0		1	(9.1%)	0		1	(1.9%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	4	(9.5%)	0		0		0		4	(7.5%)	0	
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
Hyperhidrosis	多汗症	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
Pruritus	そう痒症	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
Urticaria	蕁麻疹	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
VASCULAR DISORDERS	血管障害	1	(2.4%)	2	(4.8%)	0		0		1	(1.9%)	2	(3.8%)
Hot flush	ほてり	1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)	0	
Hypertension	高血圧	0		1	(2.4%)	0		0		0		1	(1.9%)
Peripheral coldness	末梢冷感	1	(2.4%)	1	(2.4%)	0		0		1	(1.9%)	1	(1.9%)

Adverse events are classified according to MedDRA Version 13.1.
Source: Module 5.3.5.1.01 Table 14.3.5, part 4 addendum Table 14.3.5 より抜粋

表 2.7.6.7-6　治験薬との関連性ありと判断された TEAE－LMS-002 試験、二重盲検投与中止期（パート 2）
（安全性解析対象集団）

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Placebo (N=22)				Amifampridine phosphate (N=16)				Overall (N=38)			
		Possible		Probable		Possible		Probable		Possible		Probable	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of subjects with TEAEs		1	(4.5%)	0		0		0		1	(2.6%)	0	
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	1	(4.5%)	0		0		0		1	(2.6%)	0	
Myalgia	筋肉痛	1	(4.5%)	0		0		0		1	(2.6%)	0	

Adverse events are classified according to MedDRA Version 13.1.
Source: Module 5.3.5.1.01 Table 14.3.9 より抜粋

表 2.7.6.7-7 治験薬との関連性ありと判断された TEAE－LMS-002 試験、二重盲検投与期（パート 3）（安全性解析対象集団）

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Placebo (N=22)				Amifampridine phosphate (N=16)				Overall (N=38)			
		Possible		Probable		Possible		Probable		Possible		Probable	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of subjects with TEAEs		1	(4.5%)	1	(4.5%)	0		0		1	(2.6%)	1	(2.6%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	0		1	(4.5%)	0		0		0		1	(2.6%)
Asthenia	無力症	0		1	(4.5%)	0		0		0		1	(2.6%)
INVESTIGATIONS	臨床検査	1	(4.5%)	0		0		0		1	(2.6%)	0	
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(4.5%)	0		0		0		1	(2.6%)	0	
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	0		1	(4.5%)	0		0		0		1	(2.6%)
Sensation of heaviness	重感	0		1	(4.5%)	0		0		0		1	(2.6%)

Adverse events are classified according to MedDRA Version 13.1.
Source: Module 5.3.5.1.01 Table 14.3.13 より抜粋

表 2.7.6.7-8 治験薬との関連性ありと判断された TEAE－LMS-002 試験（非盲検長期投与、パート 4）及び LMS-002EXT 試験（安全性解析対象集団）

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Overall (N=40)			
		Possible		Probable	
		n	(%)	n	(%)
Number of subjects with TEAEs		6	(15.0%)	5	(12.5%)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	0		1	(2.5%)
Atrial fibrillation	心房細動	0		1	(2.5%)
Palpitations	動悸	0		1	(2.5%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	3	(7.5%)	1	(2.5%)
Constipation	便秘	1	(2.5%)	0	
Dry mouth	口内乾燥	1	(2.5%)	0	
Paraesthesia oral	口の錯感覚	1	(2.5%)	1	(2.5%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	2	(5.0%)	0	
Asthenia	無力症	1	(2.5%)	0	
Oral pain	口腔内痛	1	(2.5%)	0	
INVESTIGATIONS	臨床検査	2	(5.0%)	2	(5.0%)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.5%)	1	(2.5%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.5%)	0	
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(2.5%)	0	
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1	(2.5%)	1	(2.5%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(2.5%)	0	
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	1	(2.5%)	0	
Muscle spasms	筋痙縮	1	(2.5%)	0	

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Overall (N=40)			
		Possible		Probable	
		n	(%)	n	(%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	2	(5.0%)	1	(2.5%)
Dizziness	浮動性めまい	2	(5.0%)	0	
Paraesthesia	錯感覚	0		1	(2.5%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(5.0%)	0	
Dyspnoea	呼吸困難	2	(5.0%)	0	
VASCULAR DISORDERS	血管障害	0		1	(2.5%)
Raynaud’s phenomenon	レイノー現象	0		1	(2.5%)

Adverse events are classified according to MedDRA Version 13.1.
Source: Module 5.3.5.1.01 part 4 addendum Table 14.3.17 より抜粋

2.7.6.7.2.2　重篤な有害事象の詳細［LMS-002 試験及び非盲検投与継続試験（LMS-002EXT 試験）］

1) 被験者番号 [redacted]

4[redacted] 歳の白人男性被験者（非ヒスパニック系又は非ラテン系）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に登録のためにスクリーニング検査を受けた。被験者の現病歴は椎間板変性症及び胸腺摘除（19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）であった。ランバート・イートン筋無力症候群（LEMS、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）診断の病因は自己免疫であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（非盲検導入期の最初の visit）から治験薬（amifampridine 10 mg）1 錠が 1 日 4 回経口投与された。非盲検導入期ではこの用量を 1 日当たり 8 錠の 4 回分割投与まで漸増した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から開始）。治験期間中、併用療法は実施されなかった。　*DAY 113　に呼吸不全（SAE）が発現し、被験者は入院した。当該事象は治験担当医師により生命を脅かすもの又は日常生活に支障を来すものと判断された。治験薬との因果関係は否定された。当該被験者の治験は中止され、当該事象は　*DAY 115　に回復／消失と判断された。治験期間中、当該被験者に他の有害事象は発現しなかった。

2) 被験者番号 [redacted]

7[redacted] 歳の黒人又はアフリカ系アメリカ人女性（非ヒスパニック系又は非ラテン系）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に登録のためにスクリーニング検査を受けた。被験者の既往歴は高コレステロール血症（20[redacted] 年から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで）、膝関節形成（20[redacted] 年）、気管支炎（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで）、筋力低下（筋力低下による転倒、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、肩痛（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であり、現病歴は胆石症（20[redacted] 年以降）、2 型糖尿病（20[redacted] 年以降）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年以降）、耳鳴（20[redacted] 年以降）、視力障害（20[redacted] 年以降）、高血圧（20[redacted] 年以降）、心雑音（20[redacted] 年以降）、下痢（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、筋痙縮（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、貧血（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）及びランバート・イートン筋無力症候群（LEMS、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）であった。LEMS 診断の病因は自己免疫であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（非盲検導入期での最初の visit）より 1 日当たり治験薬 3 錠（1 錠当たり amifampridine 10 mg）を 3 回に分けて投与した。非盲検導入期では 1 日当たり治験薬 6 錠を 3 回に分けて投与する用量まで漸増された（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日開始）。治験期間中、被験者は併用薬としてアムロジピン 10 mg 1 日 1 回（高血圧の場合）、炭酸カルシウム 1250 mg 1 日 2 回（胃食道逆流性疾患の場合）、エストラジオール 1 mg 1 日 1 回（閉経の場合）、ファモチジン 20 mg 1 日 2 回（胃食道逆流性疾患の場合）、鉄 325 mg 1 日 1 回（サプリメント）、リシノプリル 20 mg 1 日 2 回（高血圧の場合）、ポリエチレングリコール 3350 屯用（便秘）、ビタミン D2 50,000 IU（サプリメント）、グリピジド 10 mg 1 日 2 回（糖尿病）、メトホルミン 1000 mg 1 日 2 回

*新薬承認情報提供時に置き換え
（Part 1投与開始時からの相対日で置き換え）

（糖尿病）、及びアセトアミノフェン 650 mg 屯用（全身性の痛みの場合）を投与された。

*DAY 2　に非重篤の有害事象（頻脈）が発現した。当該事象は、治験担当医師により軽度で治験薬と関連性があるかもしれないと判断された。何らかの処置が取られることはなく、当該有害事象は治験中止時に継続中と考えられた。

*DAY 6　に肺塞栓症（SAE）が発現し、被験者は入院した。当該事象は、治験担当医師により中等度で治験薬との因果関係はないと判断された。治験薬は *DAY 8　から中断され、当該有害事象は *DAY 9　に回復／消失と判断された。その後、被験者は投与が中止される前に *DAY 71　から *DAY 75　まで 1 日当たり治験薬 4 錠を 3 回に分けて投与された。*DAY 106　、治験担当医師の判断により当該被験者の治験を中止した。治験担当医師は、合併症（特に糖尿病）による症例の複雑さ、服薬順守の欠如、及び脚の顕著な衰弱により当該被験者の治験中止を決定した。

3) 被験者番号 [redacted]

2[redacted] 歳の白人女性被験者（非ヒスパニック系又は非ラテン系）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に登録のためにスクリーニング検査を受けた。

現病歴は尿路結石（20[redacted] 年以降）及びランバート・イートン筋無力症候群（LEMS、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）であった。被験者の LEMS 診断の病因は自己免疫であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（非盲検導入期の最初の visit）より、被験者は治験薬 1.5 錠（1 錠当たり amifampridine 10 mg）を 1 日 3 回に分けて投与された。非盲検導入期では、治験薬 8 錠を 1 日 4 回分割投与（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より）まで漸増し、被験者は二重盲検投与期（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にこの用量を投与された。

*DAY 78　に尿路結石（腎仙痛）の悪化（SAE）が発現し、被験者は入院した。当該事象は治験担当医師により中等度と判定され、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の用量に変更はなかった。併用薬（Cystone®錠 1 日 3 回）が投与され、当該有害事象は *DAY 93　に回復／消失と判断された。被験者には、急性腎盂腎炎（中等度、治験薬との因果関係なし、併用薬による治療、期間： *DAY 78　から *DAY 83　）及び水腎症（軽度、治験薬との因果関係なし、*DAY 78 から継続中）を含む非重篤の有害事象が同時に認められた。

4) 被験者番号 [redacted]

8[redacted] 歳の白人女性被験者（非ヒスパニック又は非ラテン系）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に登録のためにスクリーニング検査を受けた。現病歴は嚥下障害（発症日不明）、甲状腺機能低下症（発症日不明）、聴力低下（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、黄斑変性（20[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え
（Part 1投与開始時からの相対日で置き換え）

年■月■日以降)、及びうつ病（20■年■月■日以降）であった。当該被験者のLEMS診断の病因は自己免疫であった。

二重盲検投与中止期の Day 1 に被験者はプラセボに割り付けられ、服薬中のamifampridineの用量は60 mg/日（20■年■月■日）から0 mg/日（20■年■月■日）に漸減した。二重盲検投与期では20■年■月■日から20■年■月■日までプラセボを投与された。引き続き被験者は、非盲検長期投与期に参加し、20■年■月■日から20■年■月■日まで amifampridine 60 mg/日で投与され、20■年■月■日に80 mg/日（効果不十分による用量調節)、20■年■月■日から20■年■月■日まで70 mg/日（有害事象による用量調節)、20■年■月■日から20■年■月■日まで0 mg/日（有害事象による用量調節)、20■年■月■日から20■年■月■日まで70 mg/日（効果不十分による用量調節)、20■年■月■日から20■年■月■日［当該被験者は非盲検拡大アクセスプログラム（EAP-001 試験）に継続して参加］まで80 mg/日で投与された。

DAY 43 にSAEとして黄斑変性（右眼黄斑変性の悪化）が発現した。当該有害事象は重度で望ましくない事象と判断されたが、治験薬との因果関係は否定された。有害事象の発現期間中、治験薬の用量は80 mg/日から70 mg/日（DAY 47 から **DAY 176 まで）に減らされた。併用療法は報告されなかった。当該有害事象は未回復と判断された。

**DAY 177 にSAEとして洞不全症候群が発現し、被験者は入院した。当該事象は治験担当医師により中等度と判定され、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与（70 mg/日）を **DAY 177 から **DAY 179 まで中断した。併用療法は報告されず、当該有害事象は **DAY 179 に回復／消失したと判断された。治験薬の投与（amifampridine 70 mg/日）は **DAY 180 に再開された。

**DAY 730 にSAEとして尿路感染が発現し、被験者は入院した。当該事象は治験担当医師により中等度と判定され、治験薬との因果関係は否定された。有害事象の発現期間中、併用療法は使用されず、治験薬の用量も変更されなかった。当該事象は **DAY 766 に回復／消失したと判断された。

**DAY 966 にSAEとして2回目の尿路感染が発現し、被験者は入院した。当該事象は治験担当医師により中等度と判定され、治験薬との因果関係は否定された。当該被験者は **DAY 969 から **DAY 973 までアモキシシリン及びクラブラン酸カリウム 875 mg 1日2回投与による治療を受けた。治験薬の用量変更は行われず、当該有害事象は **DAY 969 に回復／消失したと判断された。

**DAY 977 に精神状態変化（SAE）が発現し、被験者は入院した。当該事象は治験担当医師により中等度と判定され、治験薬との因果関係は否定された。当該有害事象の発現期間中、 **DAY 773 から **DAY 1004 まで被験者は不眠症のためにトラゾドン50 mg 1日1回投与による治療を受けた。治験薬の用量に変更はなく、当該有害事象は **DAY 981 に回復／消失したと判断された。当該被

**新薬承認情報提供時に置き換え
（二重盲検投与中止期（Part 2）からの相対日への置き換え）

験者では非重篤な有害事象として認知症（軽度、治験薬との因果関係なし）に対する治療（　**DAY 760　にイクセロンパッチ 9.5 mg 1 日 1 回投与）を受け、継続中と報告された。

パート 4 の addendum のデータカットオフ時点で当該被験者の非盲検長期投与期への参加は完了していた。

5) 被験者番号 [redacted]

6[redacted] 歳の白人女性被験者（非ヒスパニック系又は非ラテン系）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に登録のためにスクリーニング検査を受けた。被験者には良性新生物の既往歴（19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで）及び現病歴として季節性アレルギー（19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、血圧低下（19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、薬物過敏症（19[redacted] 年 1 月 [redacted] 日以降）、変形性関節症（19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、咳嗽（19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、心障害（19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、心筋症（19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、不整脈（19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、慢性気管支炎（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、肺気腫（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、閉経後（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、頸動脈雑音（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、口内乾燥（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、末梢血管障害（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、ステント装着（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、挫傷（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、高血圧（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、片頭痛（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、慢性膵炎（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、認知症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）及び感覚鈍麻（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）が確認された。被験者の LEMS 診断の病因は腫瘍随伴症であった。

二重盲検投与中止期の Day 1 に被験者はプラセボに割り付けられ、服薬中の amifampridine の用量は 30 mg/日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から 0 mg/日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に漸減した。二重盲検投与期では被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までプラセボを投与された。被験者は非盲検長期投与期に参加し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から amifampridine を 30 mg/日で、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで 40 mg/日で投与された。

**DAY 875　にうっ血性心不全（SAE）が発現し、被験者は入院した。当該有害事象は、治験担当医師により生命を脅かすもの又は日常生活に支障を来すものと判断されたが、治験薬との因果関係は否定された。被験者は、　**DAY 875　からスピロノラクトン 12.5 mg を 1 日 2 回経口投与された。治験薬に変更はなく、当該有害事象は　**DAY 878　に回復／消失したと判断された。

**DAY 931　に股関節部骨折（転倒による骨折、SAE）が発現し、被験者は入院した。当該有害事象は治験担当医師により重度で望ましくない事象と判断された。治験薬との因果関係は否定された。当該被験者には　**DAY 934　から **DAY 1007 までアセトアミノフェン 650 mg が 4 時間間隔で経口投与された。治験薬の用量に変更はなく、当該有害事象は　**DAY 948　に回復／消失したと判断された。

**新薬承認情報提供時に置き換え
（二重盲検投与中止期（Part 2）からの相対日への置き換え）

**DAY 1212 に SAE として無力症が発現した。当該事象は治験担当医師により重度で望ましくない事象と判定された。治験薬との因果関係は否定された。治験薬の用量の変更はなく、当該事象は **DAY 1216 に回復／消失したと判断された。

**DAY 1212 に下痢が SAE として発現した。当該事象は治験担当医師により重度で望ましくない事象と判定された。治験薬との因果関係は否定された。治験薬の用量の変更はなく、当該事象は **DAY 1216 に回復／消失したと判断された。

パート 4 の addendum のデータカットオフ時点で当該被験者の非盲検長期投与期への参加は完了していた。

6) 被験者番号 [redacted]

5[redacted] 歳の白人男性被験者（非ヒスパニック系又は非ラテン系）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に登録のためにスクリーニング検査を受けた。当該被験者には現病歴として糖尿病（発症日不明）及び脂肪肝（発症日不明）があった。被験者の LEMS 診断の病因は自己免疫であった。

二重盲検投与中止期の Day 1 に被験者はプラセボに割り付けられ、服薬中の amifampridine の用量は、80 mg/日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から 0 mg/日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に漸減された。二重盲検投与期では被験者には 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで 0 mg/日で投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に被験者に対して 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで 30 mg/日でレスキュー治療が行われた。当該被験者は非盲検長期投与期に参加し、amifampridine の用量は 40 mg/日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）から 80 mg/日［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで（被験者へのレスキュー治療）］に漸増した。

**DAY 1430 に SAE としてアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が発現した。当該事象は治験担当医師により軽度と判定され、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与は中止され、当該有害事象は **DAY 1445 に回復／消失したと判断された。

パート 4 の addendum のデータカットオフ時点において当該被験者の非盲検長期投与期への治験参加は完了していた。

7) 被験者番号 [redacted]

6[redacted] 歳の白人女性被験者（非ヒスパニック又は非ラテン系）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に登録のためにスクリーニング検査を受けた。被験者には現病歴として肝臓血管腫（発症日不明）、高血圧（発症日不明）及び高脂血症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）があった。被験者の LEMS 診断の病因は自己免疫であった。

二重盲検投与中止期の Day 1 に当該被験者は amifampridine に割り付けられ、amifampridine 50 mg/日が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで投与された。二重盲検投与期では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで amifampridine 50 mg/日が投与された。被験者は非盲検長期投与期に参加し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted]

**新薬承認情報提供時に置き換え
（二重盲検投与中止期（Part 2）からの相対日への置き換え）

年[redacted]月[redacted]日まで amifampridine 50 mg/日が投与され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで amifampridine 40 mg/日（有害事象による減量）及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで amifampridine 30 mg/日（有害事象による減量）が投与された。

**DAY 587 に胃腸炎（SAE）が発現し、被験者は入院した。当該事象は治験担当医師により中等度と判定され、治験薬との因果関係は否定された。有害事象の発現期間中、被験者は **DAY 587 から高血圧の治療としてアムロジピン 10 mg を 1 日 1 回経口投与し、 **DAY 587 から **DAY 599 までビソプロロール 1 錠を 1 日 1 回経口投与した。治験薬の用量に変更はなく、当該有害事象は **DAY 590に回復／消失したと判断された。

DAY 599 に洞性徐脈（SAE）が発現し、被験者は入院した。当該事象は治験担当医師により中等度と判定され、治験薬との因果関係は否定された。DAY -118（スクリーニング検査)、 **DAY -97 、 **DAY -69 、**DAY -41 、 **DAY -20 、 **DAY 2 、 **DAY 9 、及び **DAY -14 に実施された心電図の結果に異常がみられたが、臨床的に意味のあるものではなかった。 **DAY 709 （治験期間中に報告された最後の心電図の日付）の結果には臨床的に意味のある異常が認められた（心拍数：56 bpm、PR：186 ms、RR：909 ms、QRS：110 ms、QT：420 ms、QTcF：434 ms、QTcB：440 ms)。有害事象が発現した時点で被験者はアムロジピン 10 mg を **DAY 587 から 1 日 1 回、ビソプロロール 1 錠を **DAY 587 から **DAY 599 まで 1 日 1 回経口投与することにより高血圧の治療を受けていた。 **DAY 599 から被験者は高血圧のためにペリンドプリル 5 mg 1 日 1 回経口投与された。治験薬の用量に変更なく、当該有害事象は **DAY 604 に回復／消失したと判断された。

**DAY 834 に SAE として緑内障（左眼）が発現した。当該事象は治験担当医師により軽度と判定され、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の用量に変更はなく、当該有害事象は **DAY 1252 に回復／消失したと判断された。

**DAY 1171 に SAE として肝酵素上昇が発現した。当該事象は治験担当医師により軽度で治験薬と多分関連性ありと判断された。治験薬は減量され、当該有害事象は **DAY 1210 に回復／消失したと判断された。

**DAY 1262 に SAE として肝酵素上昇が発現した。当該事象は治験担当医師により軽度で治験薬と関連性があるかもしれないと判断された。治験薬は減量され、当該有害事象は **DAY 1310 に回復／消失したと判断された。

パート 4 の addendum のデータカットオフ時点で当該被験者の非盲検長期投与期への参加は完了していた。

8) 被験者番号 [redacted]-[redacted]

2[redacted]歳の白人女性被験者（非ヒスパニック系又は非ラテン系）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に登録のためにスクリーニング検査を受けた。被験者の現病歴は慢性副鼻腔炎

（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降)、高プロラクチン血症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降）及び口腔カンジダ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降）であった。被験者の LEMS 診断の病因は自己免疫であった。

二重盲検投与中止期の Day 1 に被験者はプラセボに割り付けられ、服薬中の amifampridine の用量は 80 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から 0 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）まで漸減された。二重盲検投与期では被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までプラセボを投与された。被験者は非盲検長期投与期に参加し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで amifampridine 80 mg/日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで 70 mg/日（有害事象による用量調節)、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで 60 mg /日（有害事象による用量調節）で投与された。

**DAY 617 にSAEとしてアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（3ULN 超）が発現した。当該有害事象は、治験担当医師により軽度で治験薬と多分関連性ありと判断された。治験薬は減量され、当該有害事象は。 **DAY 676 に回復／消失したと判断された。

パート 4 の addendum のデータカットオフ時点で当該被験者の非盲検長期投与期への治験参加は完了していた。

9) 被験者番号 [redacted]-[redacted]

6[redacted]歳の白人女性被験者（非ヒスパニック又は非ラテン系）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に登録のためにスクリーニング検査を受けた。被験者の現病歴は自己免疫性甲状腺炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降)、糖尿病（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降）及び骨粗鬆症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降）であった。被験者の LEMS 診断の病因は自己免疫であった。

二重盲検投与中止期の Day 1 に被験者はプラセボに割り付けられ、服薬中の amifampridine の用量は 80 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から 0 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に漸減した。二重盲検投与期では被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にプラセボを投与された。当該被験者は非盲検長期投与期に参加し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に amifampridine 80 mg/日が投与された。

**DAY 521 にSAEとして薬剤誘発性白内障（右眼白内障手術）が発現した。当該事象は治験担当医師により軽度と判定され、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の用量は変更されず、当該有害事象は **DAY 522 に回復／消失したと判断された。

パート 4 の addendum のデータカットオフ時点で当該被験者の非盲検長期投与期への参加は完了していた。

10) 被験者番号 [redacted]-[redacted]

6[redacted]歳の白人男性被験者（ヒスパニック系又はラテン系）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に登録のためにスクリーニング検査を受けた。被験者の現病歴は高血圧（20[redacted]年[redacted]月[redacted]

**新薬承認情報提供時に置き換え
（二重盲検投与中止期（Part 2）からの相対日への置き換え）

日以降)、鎖骨下動脈閉塞（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降)、2 型糖尿病（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降)、副腎腺腫（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降)、アテローム性動脈硬化症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降)、慢性閉塞性肺疾患（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降）であり、被験者の LEMS 診断の病因は腫瘍随伴症であった。

二重盲検投与中止期の Day 1 に被験者は amifampridine に割り付けられ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで amifampridine 40 mg/日が投与された。

二重盲検投与期では被験者は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで amifampridine 40 mg/日を投与された。被験者は非盲検長期投与期に参加し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から Amifampridine 40 mg/日を投与された。

DAY 177　、被験者は白内障（右眼白内障手術、SAE）により入院した。当該事象は治験担当医師により中等度と判定され、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の用量に変更はなく、被験者はデキサメタゾン及びトブレックス（DAY 178　から　**DAY 192　まで 1 回 2 滴 1 日 3 回点眼)、インドメタシン（　**DAY 193　から　**DAY 205　まで 1 回 2 滴 1 日 3 回点眼）による治療を受けた。当該有害事象は　**DAY 180　に回復／消失したと判断された。

DAY 261　、被験者は白内障（左眼白内障手術、SAE）により入院した。当該事象は治験担当医師により中等度と判定され、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の用量に変更はなく、被験者はデキサメタゾン及びトブレックス（DAY 262　から　**DAY 276　まで 1 回 2 滴 1 日 3 回点眼)、インドメタシン（**DAY 277から　**DAY 291　まで 1 回 2 滴 1 日 3 回点眼）による治療を受けた。当該有害事象は　**DAY 264　に回復／消失したと判断された。

パート 4 の addendum のデータカットオフ時点で当該被験者の非盲検長期投与期への参加は完了していた。

11) 被験者番号 [redacted]-[redacted]

2[redacted]歳の白人女性被験者（非ヒスパニック系又は非ラテン系）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に登録のためにスクリーニング検査を受けた。被験者には現病歴として C 型肝炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降）及び慢性扁桃炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降）があった。被験者の LEMS 診断の病因は自己免疫であった。

二重盲検投与中止期の Day 1 に被験者はプラセボに割り付けられ、服薬中の amifampridine の用量は 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から 0 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に漸減された。二重盲検投与期では被験者に対し 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までプラセボが投与された。被験者は非盲検長期投与期に参加し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から amifampridine 40 mg /日が投与された。

**DAY 253　にウイルス感染（SAE）が発現し、被験者は入院した。当該有害事象は治験担当医師により中等度と判定され、治験薬との因果関係は否定された。被験者には処置として　**DAY 253　にアナルジン 50%（2.0 mL を 1 日 1 回筋肉

**新薬承認情報提供時に置き換え
（二重盲検投与中止期（Part 2）からの相対日への置き換え）

内投与）及びアスコルビン酸 5%（5.0 mL を 1 日 1 回静脈内注入）が投与され、**DAY 253 から **DAY 259 までセファゾリン 500 mg（1 日 2 回筋肉内投与）、**DAY 253 から **DAY 255 までセファゾリン（400 mL を 1 日 1 回静脈内注入）、**DAY 253 にデキストラン（400 mL を 1 日 1 回筋肉内投与）、**DAY 253から **DAY 254 までジメドロール 1%注射用溶液（1.0 mL を 1 日 1 回筋肉内投与）、**DAY 253 から **DAY 255 までイノシン（10 mL を 1 日 1 回静脈内注入）が投与された。治験薬の用量に変更はなく、当該有害事象は**DAY 264には回復／消失したと判断された。当該有害事象の発現期間中に非重篤の有害事象として背部痛（治験担当医師により中等度と判断され、治験薬との因果関係は否定された。 **DAY 253 に発現し、処置のために **DAY 268 から **DAY 272 までジクロフェナク 3.0 mL 及びトルペリゾン 1.0 mL が 1 日 1 回筋肉内投与された。有害事象は継続中と判断された）及び貧血（中等度、治験薬との因果関係は否定された。 **DAY 254 に発現し、 **DAY 268 から硫酸鉄 320 mg 及びアスコルビン酸 1 錠が 1 日 1 回経口投与された。有害事象は継続中と判断された）。

パート 4 の addendum のデータカットオフ時点で当該被験者の非盲検長期投与期への参加は完了していた。

12) 被験者番号 [redacted]

5[redacted] 歳の白人女性被験者（非ヒスパニック又は非ラテン系）が、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に登録のためにスクリーニング検査を受けた。被験者には現病歴として顔面神経障害（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、喉頭炎（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、縦隔リンパ節腫脹（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）、及び卵巣嚢胞（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）があった。被験者の LEMS 診断の病因は自己免疫であった。

二重盲検投与中止期の Day 1 に被験者はプラセボに割り付けられ、服薬中の amifampridine の用量は 60 mg/日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から 0 mg/日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に漸減された。二重盲検投与期では被験者に 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までプラセボが投与された。被験者は非盲検長期投与期に参加し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から amifampridine 60 mg/日が投与され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 70 mg/日（治験責任医師の判断）で、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 80 mg/日（治験責任医師の判断）で投与された。

**DAY 89 に筋無力症候群（LEMS の悪化、SAE）が発現し、被験者は入院した。当該事象は、治験担当医師により軽度と判定され、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の用量に変更はなく、併用薬やレスキュー治療は報告されなかった。 **DAY 99 に当該有害事象は回復／消失したと判断された。

**DAY 539 に SAE として肺の悪性新生物が発現した。当該有害事象は治験担当医師により重度で望ましくない事象と判断された。治験薬との因果関係は否定さ

**新薬承認情報提供時に置き換え
（二重盲検投与中止期（Part 2）からの相対日への置き換え）

れた。治験薬の用量は変更されなかった。当該有害事象は未回復と判断された。

パート 4 の addendum のデータカットオフ時点で当該被験者の非盲検長期投与期への参加は完了していた。

13) 被験者番号 [redacted]-[redacted]

6[redacted]歳の白人女性被験者（非ヒスパニック系又は非ラテン系）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に登録のためにスクリーニング検査を受けた。被験者の現病歴は報告されなかった。被験者の LEMS 診断の病因は自己免疫であった。

当該被験者は治療に割り付けられなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にレスキュー治療として amifampridine 80 mg/日が投与された。

被験者は　***DAY 324　に小細胞肺癌（SAE）と診断された。当該有害事象は治験担当医師により重度で望ましくない（致命的）事象と判断された。治験薬との因果関係は否定された。治験薬はこの時点で投与される予定であったため、用量は変更されなかった。

　　***DAY 390　、当該被験者は小細胞肺癌（SAE）のために死亡し、当該有害事象は回復／消失したとみなされた。同日、当該被験者の治験は中止となった。当該被験者への最終投与日は　　***DAY 1　　であった。

***新薬承認情報提供時に置き換え
（レスキュー投与が開始された日付からの相対日への置き換え）

2.7.6.8　LEMS 患者を対象とした第 3 相二重盲検比較試験（LMS-003 試験）

評価資料：5.3.5.1.02

2.7.6.8.1　概要

治験課題名：ランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）患者における amifampridine リン酸塩（3,4-Diaminopyridine リン酸塩）の有効性及び安全性を評価するための第 3 相、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群間試験
治験責任医師：[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]
治験実施医療機関：米国 3 施設
公表論文：該当なし
治験期間： 初回登録日：2017 年 1 月 [redacted] 日 最終被験者の完了日：2017 年 10 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 3 相
目的： 主要目的： - 主観的全般印象度（SGI）及び定量的重症筋無力症（QMG）スコアに基づいて LEMS 患者における amifampridine リン酸塩の臨床的有効性をプラセボと比較して評価する。 - 発現した有害事象（AE）により amifampridine リン酸塩の安全性及び忍容性を検討する。 有効性の副次目的： - 臨床全般印象度－改善度（CGI-I）スコアに基づいて amifampridine リン酸塩の臨床的有効性を評価する。 有効性の探索的目的： - 3 回のタイムドアップアンドゴー（3TUG）に基づいて amifampridine リン酸塩の臨床的有効性を探索する。 - 患者の最も不快と感じる症状の質問に基づいて amifampridine リン酸塩の臨床的有効性を探索する。 - QMG 四肢ドメインに基づいて amifampridine リン酸塩の臨床的有効性を探索する。
方法： 本治験は LEMS と診断された患者を対象とした amifampridine リン酸塩の有効性及び安全性を評価するための無作為化（1：1）、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。本治験では約 28 名の男性及び女性被験者を組み入れる計画であった。 本治験は投与中止デザインであったことから、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）で非盲検投与を受けていた。被験者は、本治験における無作為割付け前に amifampridine リン酸塩を少なくとも 1 週間、安定した用量及び回数で投与される必要があった。スクリーニング及び無作為割付け（Day 0）は 1 回の来院で実施することも可能であった。 適格性の基準を満たした被験者を Day 0 に amifampridine 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。

被験者が非盲検で amifampridine リン酸塩を投与され、通常の投与計画と関係する場合でも、ベースライン評価を Day 0 に実施した。治験薬は、Day 0 及び Day 4 では治験実施医療機関で治験責任医師及び担当者の監視下で、Day 1～Day 3 では院外で、いずれも盲検下で同じ用法用量により経口投与された。Day 4 の評価は、2 回目、3 回目又は 4 回目投与後のいずれかで、Day 0 の評価と同じタイミングで実施した。例えば、Day 0 で 2 回目の治験薬投与後 40 分から評価を開始した場合、Day 4 でも 2 回目の治験薬投与後 40 分から評価を開始した。 Day 0 のベースライン評価がすべて終了した後、次回投与から最終評価日（Day 4）の来院までの治験薬を受領した。 各被験者の予定された治験期間はスクリーニング（最長 7 日間）、Day 0 の評価及び無作為化、並びに治験薬投与（Day 1～Day 4）を含む最長 12 日間であった。
被験者数（予定及び解析対象）： 予定：28 名 実績：26 名
診断及び主な選択基準： 登録前に少なくとも 7 日間安定した用量の amifampridine リン酸塩を投与され、抗体検査又は筋電図検査で LEMS と診断され、スクリーニングの少なくとも 3 ヵ月（90 日間）前までに抗癌治療を完了した年齢 18 歳以上の男性及び女性の LEMS 患者を対象とした。妊娠及び授乳中ではない妊娠可能な女性患者では、治験期間中、有効で信頼性のある避妊法を実践する意志がある者を対象とした。スクリーニング前 12 ヵ月以内に ECG 検査で臨床的に意味のある QTc 間隔の延長がみられた患者、発作性疾患、活動性脳転移、又は歩くことができない患者を不適格とした。
被験薬、投与量及び投与方法、バッチ番号： Amifampridine リン酸塩は 1 錠当たり amifampridine（遊離塩基）10 mg 相当を含む円形の白色分割錠として供給された。錠剤は経口投与された。 バッチ番号：[redacted]、[redacted]
投与期間： 4 日間
対照療法、投与量及び投与方法、バッチ番号： プラセボは amifampridine リン酸塩錠と識別不能の錠剤として供給された。錠剤は経口投与された。 バッチ番号：[redacted]、[redacted]
評価基準： 有効性： 有効性は SGI、QMG スコア、CGI-I スコア、3TUG、QMG における患者の最も不快に感じる症状の質問項目及び QMG 四肢ドメインのスコアにより評価した。 安全性： 安全性は、AE の評価、臨床検査、バイタルサイン、身体所見及び ECG の結果により評価した。妊娠可能な女性では妊娠検査も実施した。
統計解析： 解析では、有効性及び安全性データの要約統計量を求めた。 解析された対象集団は以下のとおりであった： - 安全性解析対象集団：無作為割付けされ、治験薬（amifampridine 又はプラセボ）

を少なくとも 1 回投与された全被験者
- Full Analysis Set（FAS）、Intent to Treat 解析対象集団：無作為割付けされ、治験薬（amifampridine 又はプラセボ）を少なくとも 1 回投与され、有効性について投与後に少なくとも 1 回評価された全被験者
- Per Protocol（PP）：FAS から主要なプロトコル逸脱があった被験者を除外した集団。PP 解析対象集団には主要なプロトコル逸脱又は有効性に影響を与えるような選択／除外基準の逸脱がなく、必要な治験薬投与量の 80%以上が投与され、4 日間以上登録された全被験者が含まれた。

主な比較の対象は、筋力の主要評価項目である SGI 及び QMG で検討した有効性であった。これらの主要評価項目についてベースラインからの変化量（CFB）を投与後の測定値（Day 4）とベースライン測定値（Day 0）の差として算出した。被験者が早期に投与を中止し、投与後の測定値が早期の時点で得られる場合を除いて、投与後の測定値は Day 4 に得られる結果とした。FAS 及び PP を対象に主要有効性解析を実施し、そのうち FAS を主要な解析セットとした。

安全性については、プラセボを投与された被験者と Amifampridine リン酸塩を投与された被験者において AE、バイタルサイン及び併用薬を比較することにより評価した。

結果：

有効性：

本治験（二重盲検、プラセボ対照、並行群間、無作為化投与中止試験）では、amifampridine リン酸塩を LEMS 患者に投与したときの筋力に対する有効性をプラセボと比較した。プラセボ群では、4 日間の投与期間中、amifampridine リン酸塩の投与を中止したことにより筋力低下が生じた。

主要有効性評価項目である SGI 及び QMG スコアの CFB の最小二乗平均値の差は、統計的に有意であり、amifampridine リン酸塩の方が良好な結果であった。
- SGI の CFB の最小二乗平均値の群間差は 2.95（95% CI：1.53, 4.38）であり、amifampridine リン酸塩の方が統計的に有意（p=0.0003）に高く、良好な結果であった。
- QMG 総スコアの CFB の最小二乗平均値の群間差は−6.54（95% CI：−9.78, −3.29）であり、amifampridine リン酸塩の方が統計的に有意（p=0.0004）に低く、良好な結果であった。

副次有効性評価項目である Day 4 の CGI-I スコアの最小二乗平均値は、amifampridine リン酸塩でプラセボより有意（p=0.0020）に低く、より良好な結果であった。

探索的有効性評価項目の評価では amifampridine リン酸塩投与による 3TUG の平均時間が 20%以上増加した被験者の割合は、プラセボ群と比較して有意（p=0.0112）に低かった。

被験者が最も不快に感じる症状のスコアには投与群間で有意な差はなかった。

QMG 四肢ドメインスコア及び総 region スコアはいずれも投与群間で統計的に有意な差（p<0.05）があり、amifampridine リン酸塩の方が良好な結果であった。QMG の残りの 9 項目のうちの 7 項目については投与群間で統計的有意差はなかった。Head lifted（45%、仰臥位）の投与群間の差の平均値［−0.92（95% CI：−1.47, −0.37）］は、統計的に有意（p=0.0022）であり、amifampridine リン酸塩の方が良好な結果であった。努力性肺活量（FVC）の投与群間の差の平均値［−0.85（95% CI：−1.42, −0.28）］は、統計的に有意（p=0.0050）であり、amifampridine リン酸塩の方が良好な結果であった。

安全性：

本治験（二重盲検、プラセボ対照、並行群間、投与中止試験）において amifampridine リン酸塩を LEMS 患者に投与したとき、良好な忍容性が確認された。

プラセボ群の 13 名中 10 名（76.92%）及び amifampridine リン酸塩群の 13 名中 3 名（23.08%）に治験薬投与下で認められた有害事象（TEAE）が発現した。SAE、死亡、生命を脅かす TEAE 及び治験中止に至った TEAE は発現しなかった。重度の TEAE がプラセボ群の 3 名（23%）で発現したが、amifampridine リン酸塩群では発現しなかった。Amifampridine リン酸塩群では治験薬との関連性ありと判断された TEAE は発現しなかった。 プラセボ群における投与中止により LEMS に関連する症状が再発した： - プラセボ群で最も多く認められた TEAE は筋力低下であり、次いで疲労、口内乾燥、無力症、熱感、四肢不快感、筋痙縮及び平衡障害であった。 - プラセボ群では、治験薬との関連があるかもしれないと判定された AE が 3 名（23%）、多分関連ありと判定された AE が 6 名（46%）に発現した。プラセボ群で最も多く認められた治験薬との関連性ありと判断された TEAE は疲労及び筋力低下で、次いで口内乾燥、無力症、熱感、四肢不快感、筋痙縮及び平衡障害であった。 バイタルサインに対する臨床的に意味のある作用は認められなかった。
結論： 総体的に LEMS 患者への amifampridine リン酸塩投与は、有効であり、新たな安全性シグナルはみられず、良好な忍容性が確認された。投与期の 4 日間にプラセボを投与された被験者では amifampridine リン酸塩を投与された被験者と比較して統計的に有意に筋力が低下した。
治験の状況：完了
報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.8.2　安全性の評価

治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE 及び関連性ありと判断された TEAE を表 2.7.6.8-1～表 2.7.6.8-4 に示す。

LMS-003 試験において死亡を含む SAE は発現しなかった。

表 2.7.6.8-1　治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE（Day 1 以降）：安全性解析対象集団（N=26）－LMS-003 試験

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Number (%) of subjects with adverse events		
		Amifampridine (N=13)	Placebo (N=13)	Overall (N=26)
Total Number of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs)		3	50	53
Subjects with at least 1 TEAE		3 (23.08%)	10 (76.92%)	13 (50.00%)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	0	2 (15.38%)	2 (7.69%)
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Motion sickness	乗物酔い	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
EYE DISORDERS	眼障害	0	2 (15.38%)	2 (7.69%)
Diplopia	複視	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	0	5 (38.46%)	5 (19.23%)
Dry mouth	口内乾燥	0	2 (15.38%)	2 (7.69%)
Diarrhoea	下痢	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Dysphagia	嚥下障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Impaired gastric emptying	胃排出不全	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Nausea	悪心	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Oral disorder	口腔障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Vomiting	嘔吐	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	0	8 (61.54%)	8 (30.77%)
Fatigue	疲労	0	4 (30.77%)	4 (15.38%)
Asthenia	無力症	0	2 (15.38%)	2 (7.69%)

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Number (%) of subjects with adverse events		
		Amifampridine (N=13)	Placebo (N=13)	Overall (N=26)
Feeling hot	熱感	0	2 (15.38%)	2 (7.69%)
Gait disturbance	歩行障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Pain	疼痛	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Bronchitis	気管支炎	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	2 (15.38%)	7 (53.85%)	9 (34.62%)
Muscular weakness	筋力低下	0	5 (38.46%)	5 (19.23%)
Limb discomfort	四肢不快感	0	2 (15.38%)	2 (7.69%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	2 (15.38%)	2 (7.69%)
Arthralgia	関節痛	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Back pain	背部痛	1 (7.69%)	0	1 (3.85%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (7.69%)	0	1 (3.85%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	1 (7.69%)	3 (23.08%)	4 (15.38%)
Balance disorder	平衡障害	0	2 (15.38%)	2 (7.69%)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Facial nerve disorder	顔面神経障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Headache	頭痛	1 (7.69%)	0	1 (3.85%)
Movement disorder	運動障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Somnolence	傾眠	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Speech disorder	会話障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Number (%) of subjects with adverse events		
		Amifampridine (N=13)	Placebo (N=13)	Overall (N=26)
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Insomnia	不眠症	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (15.38%)	2 (7.69%)
Dysphonia	発声障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)

N = number of subjects studied
The number of subjects given in brackets represents the number of subjects as a % of the total number of subjects per treatment.
Adverse events are classified according to MedDRA Version 13.1.
Source: Module 5.3.5.1.02 Table 41b

表 2.7.6.8-2 治験薬との因果関係を問わないすべての AE［Prior AE（非盲検試験 EAP-001 から継続中）＋TEAE（Day 1 以降）］：
安全性解析対象集団（N=26）－LMS-003 試験

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Number (%) of subjects with adverse events		
		Amifampridine (N=13)	Placebo (N=13)	Overall (N=26)
Total Number of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs)		15	52	67
Subjects with at least 1 TEAE		6 (46.15%)	10 (76.92%)	16 (61.54%)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	0	2 (15.38%)	2 (7.69%)
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Motion sickness	乗物酔い	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
EYE DISORDERS	眼障害	0	2 (15.38%)	2 (7.69%)
Diplopia	複視	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	5 (38.46%)	5 (38.46%)	10 (38.46%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (7.69%)	2 (15.38%)	3 (11.54%)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	3 (23.08%)	0	3 (11.54%)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (7.69%)	1 (7.69%)	2 (7.69%)
Diarrhoea	下痢	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Dyspepsia	消化不良	1 (7.69%)	0	1 (3.85%)
Dysphagia	嚥下障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Impaired gastric emptying	胃排出不全	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Nausea	悪心	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Oral disorder	口腔障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Vomiting	嘔吐	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Number (%) of subjects with adverse events		
		Amifampridine (N=13)	Placebo (N=13)	Overall (N=26)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	0	8 (61.54%)	8 (30.77%)
Fatigue	疲労	0	4 (30.77%)	4 (15.38%)
Asthenia	無力症	0	2 (15.38%)	2 (7.69%)
Feeling hot	熱感	0	2 (15.38%)	2 (7.69%)
Gait disturbance	歩行障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Pain	疼痛	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Bronchitis	気管支炎	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	2 (15.38%)	7 (53.85%)	9 (34.62%)
Muscular weakness	筋力低下	0	5 (38.46%)	5 (19.23%)
Limb discomfort	四肢不快感	0	2 (15.38%)	2 (7.69%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	2 (15.38%)	2 (7.69%)
Arthralgia	関節痛	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Back pain	背部痛	1 (7.69%)	0	1 (3.85%)
Muscle twitching	筋攣縮	1 (7.69%)	0	1 (3.85%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (7.69%)	0	1 (3.85%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	3 (23.08%)	4 (30.77%)	7 (26.92%)
Paraesthesia	錯感覚	2 (15.38%)	1 (7.69%)	3 (11.54%)
Balance disorder	平衡障害	0	2 (15.38%)	2 (7.69%)

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Number (%) of subjects with adverse events		
		Amifampridine (N=13)	Placebo (N=13)	Overall (N=26)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Facial nerve disorder	顔面神経障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Headache	頭痛	1 (7.69%)	0	1 (3.85%)
Movement disorder	運動障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Somnolence	傾眠	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Speech disorder	会話障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	1 (7.69%)	1 (7.69%)	2 (7.69%)
Insomnia	不眠症	1 (7.69%)	1 (7.69%)	2 (7.69%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.69%)	3 (23.08%)	4 (15.38%)
Cough	咳嗽	1 (7.69%)	1 (7.69%)	2 (7.69%)
Dysphonia	発声障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	1 (7.69%)	1 (3.85%)

N = number of subjects studied
The number of subjects given in brackets represents the number of subjects as a % of the total number of subjects per treatment.
Adverse events are classified according to MedDRA Version 13.1.
Source: Module 5.3.5.1.02 Table 41a

表 2.7.6.8-3 治験薬との関連性ありと判断された TEAE（Day 1 以降）：安全性解析対象集団（N=26）－LMS-003 試験

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Number (%) of subjects			
		Amifampridine (N=13)		Placebo (N=13)	
		possibly	probably	possibly	probably
Total Number of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs)		0	0	9	33
Subjects with at least 1 TEAE		0	0	3 (23.08%)	6 (46.15%)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	0	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害	0	0	0	1 (7.69%)
Motion sickness	乗物酔い	0	0	0	1 (7.69%)
EYE DISORDERS	眼障害	0	0	0	2 (15.38%)
Diplopia	複視	0	0	0	1 (7.69%)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0	0	0	1 (7.69%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	0	0	1 (7.69%)	4 (30.77%)
Diarrhoea	下痢	0	0	1 (7.69%)	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	2 (15.38%)
Dysphagia	嚥下障害	0	0	0	1 (7.69%)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	0	0	0	1 (7.69%)
Impaired gastric emptying	胃排出不全	0	0	0	1 (7.69%)
Nausea	悪心	0	0	0	1 (7.69%)
Oral disorder	口腔障害	0	0	1 (7.69%)	0
Vomiting	嘔吐	0	0	0	1 (7.69%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	3 (23.08%)	4 (30.77%)
Asthenia	無力症	0	0	0	2 (15.38%)

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Number (%) of subjects			
		Amifampridine (N=13)		Placebo (N=13)	
		possibly	probably	possibly	probably
Fatigue	疲労	0	0	1 (7.69%)	3 (23.08%)
Feeling hot	熱感	0	0	2 (15.38%)	0
Gait disturbance	歩行障害	0	0	0	1 (7.69%)
Pain	疼痛	0	0	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	0	0	1 (7.69%)	0
Decreased appetite	食欲減退	0	0	1 (7.69%)	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (15.38%)	5 (38.46%)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0
Limb discomfort	四肢不快感	0	0	0	2 (15.38%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	1 (7.69%)	1 (7.69%)
Muscular weakness	筋力低下	0	0	1 (7.69%)	3 (23.08%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	0	1 (7.69%)
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	0	0	0	3 (23.08%)
Balance disorder	平衡障害	0	0	0	2 (15.38%)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0	0	0	1 (7.69%)
Facial nerve disorder	顔面神経障害	0	0	0	1 (7.69%)
Headache	頭痛	0	0	0	0
Movement disorder	運動障害	0	0	0	1 (7.69%)
Somnolence	傾眠	0	0	0	1 (7.69%)

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Number (%) of subjects			
		Amifampridine (N=13)		Placebo (N=13)	
		possibly	probably	possibly	probably
Speech disorder	会話障害	0	0	0	1 (7.69%)
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	0	0	1 (7.69%)	0
Insomnia	不眠症	0	0	1 (7.69%)	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	2 (15.38%)
Dysphonia	発声障害	0	0	0	1 (7.69%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	1 (7.69%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	0	0	0

N = number of subjects studied
The number of subjects given in brackets represents the number of subjects as a % of the total number of subjects per treatment.
Adverse events are classified according to MedDRA Version 13.1.
Source: Module 5.3.5.1.02 Table 45b より抜粋

表 2.7.6.8-4 治験薬との関連性ありと判断された AE［Prior AE（非盲検試験 EAP-001 から継続中）＋TEAE（Day 1 以降）］：
安全性解析対象集団（N=26）－LMS-003 試験

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Number (%) of subjects with adverse events			
		Amifampridine (N=13)		Placebo (N=13)	
		possibly	probably	possibly	probably
Total Number of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs)		10	0	10	33
Subjects with at least 1 TEAE		5 (38.46%)	0	3 (23.08%)	6 (46.15%)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	0	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害	0	0	0	1 (7.69%)
Motion sickness	乗物酔い	0	0	0	1 (7.69%)
EYE DISORDERS	眼障害	0	0	0	2 (15.38%)
Diplopia	複視	0	0	0	1 (7.69%)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0	0	0	1 (7.69%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	5 (38.46%)	0	1 (7.69%)	4 (30.77%)
Diarrhoea	下痢	0	0	1 (7.69%)	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (7.69%)	0	0	2 (15.38%)
Dyspepsia	消化不良	1 (7.69%)	0	0	0
Dysphagia	嚥下障害	0	0	0	1 (7.69%)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (7.69%)	0	0	1 (7.69%)
Impaired gastric emptying	胃排出不全	0	0	0	1 (7.69%)
Nausea	悪心	0	0	0	1 (7.69%)
Oral disorder	口腔障害	0	0	1 (7.69%)	0
Paraesthesia oral	口の錯感覚	3 (23.08%)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	0	0	0	1 (7.69%)

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Number (%) of subjects with adverse events			
		Amifampridine (N=13)		Placebo (N=13)	
		possibly	probably	possibly	probably
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	3 (23.08%)	4 (30.77%)
Asthenia	無力症	0	0	0	2 (15.38%)
Fatigue	疲労	0	0	1 (7.69%)	3 (23.08%)
Feeling hot	熱感	0	0	2 (15.38%)	0
Gait disturbance	歩行障害	0	0	0	1 (7.69%)
Pain	疼痛	0	0	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	0	0	1 (7.69%)	0
Decreased appetite	食欲減退	0	0	1 (7.69%)	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (15.38%)	5 (38.46%)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0
Limb discomfort	四肢不快感	0	0	0	2 (15.38%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	1 (7.69%)	1 (7.69%)
Muscle twitching	筋攣縮	0	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	0	0	1 (7.69%)	3 (23.08%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	0	1 (7.69%)
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	2 (15.38%)	0	1 (7.69%)	3 (23.08%)
Balance disorder	平衡障害	0	0	0	2 (15.38%)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0	0	0	1 (7.69%)

System organ class（器官別大分類）/ Preferred term（基本語）		Number (%) of subjects with adverse events			
		Amifampridine (N=13)		Placebo (N=13)	
		possibly	probably	possibly	probably
Facial nerve disorder	顔面神経障害	0	0	0	1 (7.69%)
Headache	頭痛	0	0	0	0
Movement disorder	運動障害	0	0	0	1 (7.69%)
Paraesthesia	錯感覚	2 (15.38%)	0	1 (7.69%)	0
Somnolence	傾眠	0	0	0	1 (7.69%)
Speech disorder	会話障害	0	0	0	1 (7.69%)
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	0	0	1 (7.69%)	0
Insomnia	不眠症	0	0	1 (7.69%)	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.69%)	0	0	2 (15.38%)
Cough	咳嗽	1 (7.69%)	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	1 (7.69%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	1 (7.69%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	0	0	0

N = number of subjects studied
The number of subjects given in brackets represents the number of subjects as a % of the total number of subjects per treatment.
Adverse events are classified according to MedDRA Version 13.1.
Source: Module 5.3.5.1.02 Table 45a より抜粋

2.7.6.9　LEMS 患者を対象とした DYD-301 錠の長期投与試験（LMS-005 試験）

評価資料：5.3.5.2.01/5.3.5.2.02

2.7.6.9.1　概要

治験課題名：LEMS 患者を対象とした DYD-301 錠の長期投与試験
治験責任医師：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
治験実施医療機関：日本 6 施設
公表論文：該当なし
治験期間（年数）：1 年 8 ヵ月 最初の被験者の同意取得日：2022 年 3 月 2 日 中間集計のデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 中間集計のデータ固定日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終観察日：2023 年 11 月 [redacted] 日 最終解析のデータ固定日：2023 年 11 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 3 相
目的： <u>主要目的：</u> 成人ランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）患者に対する DYD-301 錠の有効性を評価する。 <u>副次的目的：</u> 成人 LEMS 患者に対する DYD-301 錠の長期投与時の安全性及び有効性を評価する。
方法： 本治験は成人 LEMS 患者に対する DYD-301 錠の有効性と長期投与時の安全性及び有効性を評価する無対照、単盲検（被験者盲検）、多施設共同、長期投与試験であった。 本治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 期からなり、スクリーニング期で、治験参加の適格性を確認した。用量調節期開始日から、単盲検下（被験者盲検）で DYD-301 プラセボ錠を 4 日間投与した。DYD-301 プラセボ錠投与終了後、DYD-301 錠を 15 mg/日から投与開始し、原則 3～4 日ごとに増量し被験者ごとの至適投与量を決めた。至適投与量に到達したと判断された場合は、治療期に移行し、用量調節期で設定した至適投与量の DYD-301 錠を 7 日間投与した。継続治療期では、治療期から引き続き、至適投与量の DYD-301 錠を 51 週間投与した。 被験者の適格性確認及び有効性の評価のため、定量的重症筋無力症（QMG）スコア、主観的全般印象度（SGI）スコア及び臨床全般印象度－改善度（CGI-I）スコアの評価を Visit 1（QMG スコアのみ）、Visit 3、Visit 5、Visit 6 及び継続治療期のすべての Visit に実施した。安全性評価のための観察・検査［臨床検査、診察、バイタルサイン測定、酸素飽和度測定、心電図（ECG）検査］及び有害事象の評価はすべての Visit で実施した。但し、臨床検査は Visit 1、Visit 3、Visit 5、Visit 7～Visit 13 に、12 誘導 ECG は、Visit 1、Visit 3、Visit 4-X（X：用量調節期の来院回数ごとに 1 から附番、Visit 3 から 1 回/月を目処）、Visit 7～Visit 13 に実施した。 LEMS は超希少疾患であり、国内の患者数は 200 人に満たないと推定される。そのため、統計学的な検討は行わず、実施可能性を考慮し、かつ可能な限り日本人患者での評価例数を増やすため目標被験者数は新規患者及び既治療患者合わせて 5～10 例と設定した。 本治験は、すべての被験者（Visit 10 より前に中止した被験者を除く）について Visit 10 の治験実施計画書で規定された評価を実施した最も遅い日をデータカットオフ日（20[redacted]

年[redacted]月[redacted]日）としたデータを用いた解析結果（中間集計）に基づき治験総括報告書第[redacted]版を作成した（データ固定日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。中間集計のための解析は、原則各被験者の Visit 10 までのデータを対象としたが、併用薬、併用療法、有害事象、治験の中止又は終了、死亡状況についてはデータカットオフ日までのすべてのデータを対象とした。さらに、すべての被験者の Visit 13（又は中止時）までのデータを用いた最終解析の結果に基づいて治験総括報告書第[redacted]版に改訂した。
被験者数（計画及び解析）： 計画時：（新規患者、既治療患者合わせて）5～10 例 解析時： <u>中間集計時</u> 安全性解析対象集団：12 例（新規患者 10 例、既治療患者 2 例） 有効性解析対象集団：10 例（新規患者 10 例、既治療患者 0 例） <u>最終解析時</u> 安全性解析対象集団：12 例（新規患者 10 例、既治療患者 2 例） 有効性解析対象集団：10 例（新規患者 10 例、既治療患者 0 例）
診断及び主な選択基準： <u>選択基準</u> 下記のすべての基準を満たす患者を選択した。 1) 17 歳以上の男性又は女性の LEMS 患者 2) P/Q 型膜電位依存性カルシウムチャネル抗体検査又は筋電図検査により LEMS と診断された患者 3) 本人又は女性パートナーが妊娠可能な場合、本人又は女性パートナーが妊娠しないよう適切に避妊することに同意した患者 4) 治験の目的・内容、予測される薬効・薬理作用及び危険性などについて十分説明を受け、理解が得られた者で本人（未成年の場合は本人及び被験者の保護責任者）からの自由意思による同意を文書で得られた患者 5) スクリーニング時の QMG スコアが 8 以上で、少なくとも介助や補助具を使用して歩行可能な患者（但し、新規患者のみ） 6) 末梢性コリンエステラーゼ阻害薬（例：ピリドスチグミン）の投与を受けている場合は、用量調節期開始日の前 7 日以上及び治療期終了までコリンエステラーゼ阻害薬の投与量を一定に保つことができる患者 7) 許容される免疫抑制作用を持つ経口ステロイド剤（プレドニゾロン又はその他のコルチコステロイド）の投与を受けている場合、用量調節期開始日の前 30 日以上及び治療期終了まで投与量を一定に保つことができる患者 <u>除外基準</u> 下記のいずれかに該当する場合、本治験から除外した。 1) てんかん又は発作の既往がある患者（但し、熱性けいれん発作は除外する）又は現在、抗けいれん薬を服用中である患者 2) 活動性の脳転移を有する患者 3) 脳腫瘍、子宮がん、神経鞘腫又は子宮内膜腫瘍の既往がある患者 4) スクリーニング期開始日の 3 ヵ月前までに抗がん治療を完了していない患者 5) 妊娠中又は授乳中の女性 6) スクリーニング期開始日の前 4 週間以内に免疫抑制剤及び免疫調整療法（例：ミコフェノール酸、アザチオプリン、シクロスポリン、免疫グロブリン静注）を使用、又は血漿分離交換法を実施した患者 7) リツキシマブをスクリーニング期開始日の前 12 ヵ月以内に使用した患者 8) 重度の腎機能障害の既往がある患者、又はスクリーニング時の検査結果（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）等で重度の腎機能障害が疑われる患者

9) 重度の肝機能障害の既往がある患者、又はスクリーニング時の検査結果［アラニントランスアミナーゼ（ALT）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）又は総ビリルビンが施設基準値上限の 3 倍を超えている］等で重度の肝機能障害が疑われる患者 10) 同意取得日の前 1 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けていた患者、同意取得前までに他の治験が終了していない患者 11) 治験薬［治験薬以外の 3,4-ジアミノピリジン（3,4-DAP）も含む］に対する過敏症がある患者又は過敏症が疑われる患者 12) スクリーニング期開始日の前 7 日以内にてんかん／発作の閾値を下げることが知られている薬剤（例：三環系の抗うつ薬やブプロピオン、フェノチアジン系及びブチロフェノン系の抗精神病薬、並びにクロザピン、オランザピン、クエチアピンなどの抗精神病薬、ドネペジル、リバスティグミン、ガランタミンなどの中枢活性性コリンエステラーゼ阻害薬、メフロキン）を使用した患者 13) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬クラスの抗うつ薬（エスシタロプラム、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミン）及びトラマドールを使用している患者で、スクリーニング期開始日の前 90 日以内に投与量を変更した患者 14) その他治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者
治験薬、用量及び投与方法、ロット番号： 被験薬 治験薬名：DYD-301 錠 治験成分記号：DYD-301 剤形及び含量：製剤 1 錠中にアミファンプリジン遊離塩基換算で 10 mg 含有するアミファンプリジンリン酸塩の錠剤 用量及び投与方法 DYD-301 錠を 1 日 15～80 mg の範囲で 3～4 回に分割経口投与した。但し、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 回まで分割経口投与可とした。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。 ロット番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted] プラセボ 治験薬名：DYD-301 プラセボ錠 剤形及び含量：色、形、サイズで DYD-301 錠と識別できない、製剤 1 錠中にアミファンプリジンを含有しない錠剤 用量及び投与方法 DYD-301 プラセボ錠 0.5 錠を 1 日 3 回、用量調節期開始日から単盲検下（被験者盲検）で 4 日間投与した。 ロット番号 [redacted]
投与期間： 用量調節期：約 10 週間 治療期：7 日間 継続治療期：51 週間
対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：該当なし

評価基準：

有効性評価項目：

主要評価項目：Visit 6 でのベースライン（Visit 3）からの QMG スコア変化量

副次的評価項目：Visit 6 でのベースライン（Visit 3）からの QMG サブスコアごとの変化量、Visit 6 でのベースライン（Visit 3）からの SGI スコア変化量、Visit 6 の CGI-I スコア

安全性評価項目：

治験薬投与下で認められた有害事象（TEAE）及び治験薬との関連性ありと判断された TEAE、ECG パラメータ、臨床検査値並びにバイタルサイン

統計解析：

解析対象集団

1) 有効性解析対象集団

治験に組み入れられた被験者のうち、DYD-301 錠を 1 回以上投与された新規患者及び 3,4-DAP での治療を中止した［4 日間のウォッシュアウト（WO）を完了した］既治療患者で、以下の項目を満たす被験者から構成した。

- 有効性評価項目のベースライン及び治療期治験薬投与終了後（Visit 6）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) 安全性解析対象集団

治験に組み入れられた被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与された被験者から構成した。

解析方法

有効性は有効性解析対象集団、安全性は安全性解析対象集団に対し、各評価項目のデータの要約及び一覧表を作成した。

連続データは、要約統計量［例数、平均、標準偏差（SD）、最小値、中央値、最大値］、カテゴリカルデータは、頻度集計（例数と割合）によって要約した。

結果：

有効性の結果：

有効性解析対象集団における QMG スコアの平均値（SD）は、ベースラインが 13.2（3.1）、治療期終了時点（Visit 6）が 8.0（2.7）で、主要評価項目である治療期終了時点（Visit 6）でのベースライン（Visit 3）からの QMG スコア変化量の平均値（SD）は、−5.2（2.8）であった。すべ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より低下し、LEMS の症状の改善が認められた。

副次的評価項目である治療期終了時点（Visit 6）でのベースライン（Visit 3）からの QMG サブスコアごとの変化量の平均値（SD）は、「QMG サブスコア（上肢）」が−1.4（1.4）及び「QMG サブスコア（下肢）」が−0.9（0.7）であり、すべての被験者がベースラインのスコア 0（正常）であった「%FVC（努力肺活量/予測肺活量×100）」を除き、各項目のベースラインからの変化量の平均値は−0.2～−0.7 であり、LEMS の症状の改善が認められた。

また、SGI スコアの平均値（SD）は、ベースラインが 2.8（1.4）、Visit 6 が 4.5（1.0）で、副次的評価項目である治療期終了時点（Visit 6）でのベースライン（Visit 3）からの SGI スコア変化量の平均値は 1.7（範囲：0～3）と治療効果に対する被験者本人の印象は改善した。

さらに、治療期終了時点（Visit 6）の CGI-I スコアの平均値（SD）は、2.5（0.7）であった。治療期終了時点（Visit 6）の CGI-I スコアは 1（著明改善）、2（中等度改善）、3（軽度改善）のいずれかであり、治験責任医師又は治験分担医師はベースラインと比較して改善したと評価した。

治験終了時点（Visit 13）までの QMG スコアの平均値（SD）は、ベースラインが 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）、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。

各有効性評価項目について、QMG スコアの平均値は Visit 7 及び Visit 8 で上昇がみられたが、Visit 10 では Visit 6 と同程度に回復（改善）し、以降 Visit 13 まで改善が持続した。各 QMG サブスコアの平均値においても、各 Visit 間で多少のばらつきがあるものの、おおむね Visit 6 以降 Visit 13 まで改善が持続した。SGI スコアの平均値は、Visit 13 まで Visit 6 と同程度を維持した。CGI-I スコアは Visit 13 で 2（中等度改善）、3（軽度改善）のいずれかであり、持続的な改善が認められた。

以上より、成人 LEMS 患者に対する DYD-301 錠は、QMG スコアを含むすべての有効性評価項目において症状の改善を示し、長期投与（Visit 13 まで）した場合に症状の改善傾向が認められた。

安全性の結果：

中間集計時の安全性解析対象集団において、TEAE は 12/12 例（100.0%）に 61 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 TEAE は 5/12 例（41.7%）に 10 件認められた。

TEAE は、せつ、不眠症、異常感覚、白内障及び発熱がそれぞれ 2/12 例（16.7%）に 2 件認められ、その他の事象はいずれも 1/12 例（8.3%）に認められたのみであった。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 例（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 例（8.3%）に認められたのみであった。

死亡に至った TEAE は認められなかった。

重篤な有害事象（SAE）は 2/12 例（16.7%）に 2 件認められ、ＣＯＶＩＤ－１９及び意識変容状態がそれぞれ 1/12 例（8.3%）に 1 件であった。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は 1/12 例（8.3%）に 1 件嚥下障害が認められ、治験薬との因果関係は「関連なし」であった。本事象は、SAE（意識変容状態）を発現した被験者と同じ被験者で報告され、治験薬の服用が困難になったため投与中止となった。

最終解析時の安全性解析対象集団において、TEAE は 12/12 例（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 TEAE は 5/12 例（41.7%）に 10 件認められた。

中間集計時と比較して、最終解析時では全体として発現件数が 61 件から 69 件に増加し、時期別では継続治療期で TEAE を発現した症例数が 1 例増加した。最終解析時で中間集計時以降に新たに発現した TEAE 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 例（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 例（8.3%）に 1 件新たに発現した。下痢は 2/12 例（16.7%）2 件に増加し、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。長期投与（Visit 13 まで）による TEAE の発現に特記すべき一定の傾向は認められなかった。新たに発現した治験薬との関連性ありと判断された TEAE、死亡に至った TEAE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった。

臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、バイタルサイン、身体的所見及び 12 誘導 ECG において、中間集計時、最終解析時共に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より、成人 LEMS 患者に対する DYD-301 錠投与の良好な忍容性が示された。

結論：

成人 LEMS 患者に対する DYD-301 錠の有効性と長期投与時の安全性及び有効性を評価する無対照、単盲検（被験者盲検）、多施設共同、長期投与試験を実施した。

有効性の主要評価項目である、治療期終了時点（Visit 6）でのベースライン（Visit 3）からの QMG スコア変化量の平均値（SD）は、−5.2（2.8）であり、すべ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より低下し、LEMS の症状の改善が認められた。さらに DYD-301 錠を長期投与（Visit 13 まで）した場合も引き続き QMG スコアはベースラインより低下した状態で推移した。

死亡に至った TEAE は認められなかった。SAE は 2/12 例（16.7%）に 2 件認められた

が、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」であった。有害事象の発現状況及び、その他安全性の評価で臨床的に問題となる変動は認められず、良好な忍容性を示した。
治験の状況：完了
報告書の日付： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　（第[redacted]版） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　（第[redacted]版） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　（第[redacted]版）

2.7.6.9.2　安全性の評価

2.7.6.9.2.1　有害事象

治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE 及び関連性ありと判断された TEAE について、中間集計時の結果を表 2.7.6.9-1 及び表 2.7.6.9-2 に、最終解析時の結果を表 2.7.6.9-3 及び表 2.7.6.9-4 に示す。

また、LMS-005 試験で死亡に至った TEAE は認められなかった。LMS-005 試験で発現した SAE の個別症例の詳細を 2.7.6.9.2.2 に示す。

表 2.7.6.9-1　治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE－LMS-005 試験（安全性解析対象集団）（中間集計時）

SOC PT	N=12 n(%)	 件数
全体	12(100.0)	61
感染症および寄生虫症	4(33.3)	4
せつ	2(16.7)	2
上咽頭炎	1(8.3)	1
ＣＯＶＩＤ－１９	1(8.3)	1
免疫系障害	1(8.3)	1
季節性アレルギー	1(8.3)	1
内分泌障害	1(8.3)	1
自己免疫性甲状腺炎	1(8.3)	1
精神障害	3(25.0)	4
不眠症	2(16.7)	2
落ち着きのなさ	1(8.3)	1
睡眠障害	1(8.3)	1
神経系障害	5(41.7)	5
意識変容状態	1(8.3)	1
異常感覚	2(16.7)	2
錯感覚	1(8.3)	1
感覚障害	1(8.3)	1
眼障害	2(16.7)	4
眼の異常感	1(8.3)	1
白内障	2(16.7)	2
ドライアイ	1(8.3)	1
耳および迷路障害	1(8.3)	1
頭位性回転性めまい	1(8.3)	1

SOC	N=12	
PT	n(%)	件数
血管障害	2(16.7)	2
大動脈瘤	1(8.3)	1
低血圧	1(8.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(33.3)	7
咳嗽	1(8.3)	4
喀血	1(8.3)	1
誤嚥性肺炎	1(8.3)	1
口腔咽頭痛	1(8.3)	1
胃腸障害	5(41.7)	9
腹痛	1(8.3)	1
上腹部痛	1(8.3)	1
裂肛	1(8.3)	1
便秘	1(8.3)	1
下痢	1(8.3)	1
嚥下障害	1(8.3)	1
排便回数増加	1(8.3)	1
痔核	1(8.3)	1
歯痛	1(8.3)	1
肝胆道系障害	1(8.3)	1
肝機能異常	1(8.3)	1
皮膚および皮下組織障害	3(25.0)	3
薬疹	1(8.3)	1
多汗症	1(8.3)	1
脂漏性皮膚炎	1(8.3)	1
筋骨格系および結合組織障害	4(33.3)	5
関節痛	1(8.3)	1
筋力低下	1(8.3)	1
筋肉痛	1(8.3)	1
四肢痛	1(8.3)	1
変形性脊椎症	1(8.3)	1
腎および尿路障害	1(8.3)	1
頻尿	1(8.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3(25.0)	4
末梢性浮腫	1(8.3)	1
疼痛	1(8.3)	1
発熱	2(16.7)	2
臨床検査	3(25.0)	4
抗菌薬感受性試験耐性	1(8.3)	1
血中クレアチニン増加	1(8.3)	1
呼吸数増加	1(8.3)	1
体重増加	1(8.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	2(16.7)	4
転倒	1(8.3)	3
ワクチン接種合併症	1(8.3)	1

SOC PT	N=12 n(%)	 件数
社会環境	1(8.3)	1
日常活動における個人の自立の喪失	1(8.3)	1

MedDRA/J Ver. 24.0
Source: Module 5.3.5.2.01 表 12-3

表 2.7.6.9-2 治験薬との関連性ありと判断されたすべての TEAE－LMS-005 試験（安全性解析対象集団）（中間集計時）

SOC PT	N=12 n(%)	 件数
全体	5(41.7)	10
神経系障害	4(33.3)	4
異常感覚	2(16.7)	2
錯感覚	1(8.3)	1
感覚障害	1(8.3)	1
胃腸障害	3(25.0)	4
腹痛	1(8.3)	1
上腹部痛	1(8.3)	1
便秘	1(8.3)	1
排便回数増加	1(8.3)	1
皮膚および皮下組織障害	1(8.3)	1
多汗症	1(8.3)	1
腎および尿路障害	1(8.3)	1
頻尿	1(8.3)	1

MedDRA/J Ver. 24.0
Source: Module 5.3.5.2.01 表 12-4

表 2.7.6.9-3 治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE－LMS-005 試験（安全性解析対象集団）（最終解析時）

SOC PT	N=12 n(%)	 件数
全体	12(100.0)	69
感染症および寄生虫症	4(33.3)	6
蜂巣炎	1(8.3)	2
せつ	2(16.7)	2
上咽頭炎	1(8.3)	1
ＣＯＶＩＤ－１９	1(8.3)	1
免疫系障害	1(8.3)	1
季節性アレルギー	1(8.3)	1
内分泌障害	1(8.3)	2
甲状腺腫	1(8.3)	1
自己免疫性甲状腺炎	1(8.3)	1
精神障害	3(25.0)	4
不眠症	2(16.7)	2
落ち着きのなさ	1(8.3)	1
睡眠障害	1(8.3)	1

SOC	N=12	
PT	n(%)	件数
神経系障害	5(41.7)	5
意識変容状態	1(8.3)	1
異常感覚	2(16.7)	2
錯感覚	1(8.3)	1
感覚障害	1(8.3)	1
眼障害	2(16.7)	4
眼の異常感	1(8.3)	1
白内障	2(16.7)	2
ドライアイ	1(8.3)	1
耳および迷路障害	1(8.3)	1
頭位性回転性めまい	1(8.3)	1
血管障害	2(16.7)	2
大動脈瘤	1(8.3)	1
低血圧	1(8.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(33.3)	8
咳嗽	1(8.3)	5
喀血	1(8.3)	1
誤嚥性肺炎	1(8.3)	1
口腔咽頭痛	1(8.3)	1
胃腸障害	5(41.7)	11
腹痛	1(8.3)	1
上腹部痛	1(8.3)	1
裂肛	1(8.3)	1
便秘	1(8.3)	1
下痢	2(16.7)	2
嚥下障害	1(8.3)	1
排便回数増加	1(8.3)	1
痔核	1(8.3)	1
歯痛	1(8.3)	2
肝胆道系障害	2(16.7)	2
肝機能異常	1(8.3)	1
脂肪肝	1(8.3)	1
皮膚および皮下組織障害	3(25.0)	3
薬疹	1(8.3)	1
多汗症	1(8.3)	1
脂漏性皮膚炎	1(8.3)	1
筋骨格系および結合組織障害	4(33.3)	5
関節痛	1(8.3)	1
筋力低下	1(8.3)	1
筋肉痛	1(8.3)	1
四肢痛	1(8.3)	1
変形性脊椎症	1(8.3)	1
腎および尿路障害	1(8.3)	1
頻尿	1(8.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3(25.0)	4
末梢性浮腫	1(8.3)	1
疼痛	1(8.3)	1

SOC PT	N=12 n(%)	件数
発熱	2(16.7)	2
臨床検査	4(33.3)	5
抗菌薬感受性試験耐性	1(8.3)	1
血中クレアチニン増加	1(8.3)	1
血圧上昇	1(8.3)	1
呼吸数増加	1(8.3)	1
体重増加	1(8.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	2(16.7)	4
転倒	1(8.3)	3
ワクチン接種合併症	1(8.3)	1
社会環境	1(8.3)	1
日常活動における個人の自立の喪失	1(8.3)	1

MedDRA/J Ver. 24.0
Source: Module 5.3.5.2.02 表 12-7

表 2.7.6.9-4　治験薬との関連性ありと判断されたすべての TEAE－LMS-005 試験（安全性解析対象集団）（最終解析時）

SOC PT	N=12 n(%)	件数
全体	5(41.7)	10
神経系障害	4(33.3)	4
異常感覚	2(16.7)	2
錯感覚	1(8.3)	1
感覚障害	1(8.3)	1
胃腸障害	3(25.0)	4
腹痛	1(8.3)	1
上腹部痛	1(8.3)	1
便秘	1(8.3)	1
排便回数増加	1(8.3)	1
皮膚および皮下組織障害	1(8.3)	1
多汗症	1(8.3)	1
腎および尿路障害	1(8.3)	1
頻尿	1(8.3)	1

MedDRA/J Ver. 24.0
Source: Module 5.3.5.2.02 表 12-8

2.7.6.9.2.2　重篤な有害事象の詳細（LMS-005 試験）

1) 被験者識別コード DYD301-[redacted]-[redacted]：ＣＯＶＩＤ－１９

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。本治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、濃厚接触者として新型コロナウイルスポリメラーゼ連鎖反応（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 日目に新型コロナ

ウイルス 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) 被験者識別コード DYD301-[redacted]-[redacted]：意識変容状態

意識変容状態は、治験参加の約 9 ヵ月前に LEMS と診断された、肺小細胞癌を有する 5[redacted] 歳男性で認められた。前治療として治験開始前の約 1 ヵ月前より 3,4-DAP を使用していた。本治験参加にあたり、用量調節期で前治療薬（3,4-DAP）を WO することに被験者より同意を得たため、スクリーニング検査終了後より単盲検下にて治験薬（プラセボ錠）を 1 日 3 回で投与開始した。プラセボ錠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）15 mg/日にて投与を開始し、DYD-301 錠の投与 3 日後に 20 mg/日に漸増した。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、治験実施計画書を逸脱し 7 日間で 70 mg/日まで漸増した。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。本事象は治験中止後ステロイドパルス療法、免疫グロブリン療法、血漿交換など実施したが、治験中止から 3 ヵ月の時点で未回復である。なお、治験責任医師より「本事象は 3,4-DAP 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。