

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-8
	成分名 (一般名)	4 アミノピリジン (Dalfampridine/ 米国、 Fampridine/独、仏、英、豪、加)
	販売名	AMPYRA (米国)、 Fampyra 10 mg prolonged-release tablets(独、仏、英) FAMPYRA (豪、加)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	歩行障害を伴う成人多発性硬化症患者における歩行の改善
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常、成人に対し、本剤 10mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回経口投与する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 〔 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 〕 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない 〔 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし 〕 (特記事項等) 日本人患者に本剤を提供するため、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言を通じて、本邦における最も適切な開発戦略に関する助言を得たいと考えております。	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)	

に係る基準」への該当性
(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

多発性硬化症 (MS) は、中枢神経系の髄鞘が破壊され、しばしば重度の神経障害を引き起こす炎症性疾患である。その原因はまだ明らかではないが、自己免疫疾患であると考えられている。

歩行障害は MS 患者の最大 85% に認められ、MS で最も一般的な症状の一つである [Scheinberg et al. 1980]。生活面での独立性、活動性が可動能力に依存していることから、歩行障害は MS 患者にとって最も問題になる障害であると報告されている [Heesen et al. 2008]。本剤は、神経線維の脱髄部において興奮伝導を改善する効果を示し、その興奮伝導の改善効果により脱髄と関連した機能障害を改善すると考えられる。その結果、MS で最も一般的な症状である歩行障害を改善する。また、本剤投与により、自覚症状 (歩行と関連する種々の障害) を改善することが認められている。更に本剤の歩行改善におけるベネフィットは MS の病型 (RRMS、PPMS、SPMS)、疾患重症度 (EDSS 1.5~7.0)、罹病期間 (0.1~45.6 年)、病態修飾療法併用の有無にかかわらず認められている [Brown et al. 2010]。

安全面に関しては、本剤の有効性及び安全性が確立するまで、慎重投与が必要とされるが、これまでに海外で実施された二重盲検比較試験において、400 例の MS 患者に本剤 10 mg が投与された結果、本剤の忍容性は良好であった [Panitch et al. 2011]。

したがって、本剤は、脱髄に伴う臨床症状 (歩行障害) の改善をもたらす新しいアプローチを提供する治療薬であり、用量漸増の必要がなく、10mg の 1 日 2 回の経口薬 (錠剤) として、長期間利用可能な薬剤である。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

本剤は、昨今 MS の治療薬として中心的に使用および開発されている再発予防及び進行抑制を目的とした病態修飾療法とは異なり、ダメージを受けた神経の活動電位を持続させることにより、MS 患者

	における神経症状、特に歩行障害の改善（QOLの向上）を目的としたものであること。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	米国	販売名（企業名）	AMPYRA（Acorda Therapeutics社）
		効能・効果	本剤はカリウムチャンネルブロッカーであり、多発性硬化症患者における歩行改善を示す。この効果は、歩行速度の向上により認められた。
		用法・用量	本剤10mg錠を1回1錠、1日2回を経口投与する。
		備考	
	英国	販売名（企業名）	Fampyra 10 mg prolonged-release tablets (Biogen Idec社)
		効能・効果	本剤は歩行障害（EDSS4～7）を伴う成人多発性硬化症患者における歩行改善を示す。
		用法・用量	成人に対し、本剤10mg錠を1回1錠、1日2回を経口投与する。
備考		<u>本剤投与の開始と評価</u> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の投与開始時の効果は一般的に2週間以内に確認すべきであるため、初回分の処方は2週間とすること。 ● 2週間後の評価には歩行時間テスト [例：Timed 25 Foot Walk (T25FW)] を用いることが推奨される。本剤の効果が得られない場合、本剤の投与を中止すること。 ● 患者報告による効果が得られない場合、本剤の投与を中止すること。 <u>本剤投与の再評価</u>	

			歩行能力の低下が認められる場合、本剤の効果を再評価するため、本剤の投与中止を考慮すること（「本剤投与の開始と評価」の項参照）。再評価には本剤の投与中止と歩行時間テストを含めること。歩行改善の見込みがない場合、本剤の投与を中止すること。
独国	販売名（企業名）	Fampyra 10 mg prolonged-release tablets (Biogen Idec 社)	
	効能・効果	本剤は歩行障害（EDSS4～7）を伴う成人多発性硬化症患者における歩行改善を示す。	
	用法・用量	成人に対し、本剤 10 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回を経口投与する	
	備考	<u>本剤投与の開始と評価</u> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の投与開始時の効果は一般的に 2 週間以内に確認すべきであるため、初回分の処方は 2 週間とすること。 ● 2 週間後の評価には歩行時間テスト [例：Timed 25 Foot Walk (T25FW)] を用いることが推奨される。本剤の効果が得られない場合、本剤の投与を中止すること。 ● 患者報告による効果が得られない場合、本剤の投与を中止すること。 <u>本剤投与の再評価</u> 歩行能力の低下が認められる場合、本剤の効果を再評価するため、本剤の投与中止を考慮すること（「本剤投与の開始と評価」の項参照）。再評価には本剤の投与中止と歩行時間テストを含めること。歩行改善の見込みがない場合、本剤の投与を中止すること。	
仏国	販売名（企業名）	Fampyra 10 mg prolonged-release tablets (Biogen Idec 社)	
	効能・効果	本剤は歩行障害（EDSS4～7）を伴う成人多発性硬化症患者における歩行改善を示す。	
	用法・用量	成人に対し、本剤 10 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回を経口投与する。	
	備考	<u>本剤投与の開始と評価</u> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の投与開始時の効果は一般的に 2 週間以内に確認すべきであるため、初回分の処方は 2 週間とすること。 	

			<ul style="list-style-type: none"> ● 2週間後の評価には歩行時間テスト [例：Timed 25 Foot Walk (T25FW)] を用いることが推奨される。本剤の効果が得られない場合、本剤の投与を中止すること。 ● 患者報告による効果が得られない場合、本剤の投与を中止すること。 <p><u>本剤投与の再評価</u> 歩行能力の低下が認められる場合、本剤の効果を再評価するため、本剤の投与中止を考慮すること（「本剤投与の開始と評価」の項参照）。再評価には本剤の投与中止と歩行時間テストを含めること。歩行改善の見込みがない場合、本剤の投与を中止すること。</p>
	加国	販売名（企業名）	FAMPYRA（Biogen Idec 社）
		効能・効果	本剤は歩行障害（EDSS3.5～7）を伴う成人多発性硬化症患者における歩行改善を示す。
		用法・用量	成人に対し、本剤 10 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回を経口投与する。
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	FAMPYRA（Biogen Idec 社）
		効能・効果	本剤は徐放性製剤であり、8 週間投与後に効果が得られる成人多発性硬化症患者における歩行機能の症状改善を示す。
		用法・用量	成人に対し、本剤 10 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回を経口投与する。
		備考	他の薬剤同様、患者に対するリスク・ベネフィットを評価し、患者に対する本剤治療の良好なリスク・ベネフィットが持続していることを確認しなければならない。 本剤の投与開始 8 週間後に効果を再評価しなければならない。歩行テストにより投与効果が認められない限り、投与の継続を考慮してはならない。
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライン名	

薬についての み、該当国に チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)			

		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由

の概略等 >

- 1) 検索式 : fampridine multiple sclerosis efficacy human、2005 年以降
- 2) 検索時期 : PubMed による検索、2012 年 2 月 27 日実施
- 3) 検索結果 : 以下の文献 9 件

1. Dalfampridine: a brief review of its mechanism of action and efficacy as a treatment to improve walking in patients with multiple sclerosis.

Dunn J, Blight A. Curr Med Res Opin. 2011 Jul;27(7):1415-23. Epub 2011 May 20. Review.

2. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis.

Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR; MSF204 Investigators. Ann Neurol. 2010 Oct;68(4):494-502.

3. Emerging oral agents for multiple sclerosis.

Fox EJ. Am J Manag Care. 2010 Sep;16(8 Suppl):S219-26. Review.

4. Sustained release oral fampridine in the treatment of multiple sclerosis.

Kachuck NJ. Expert Opin Pharmacother. 2009 Aug;10(12):2025-35. Review.

5. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial.

Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR; Fampridine MS-F203 Investigators. Lancet. 2009 Feb 28;373(9665):732-8.

6. Sustained-release fampridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis.

Korenke AR, Rivey MP, Allington DR. Ann Pharmacother. 2008 Oct;42(10):1458-65. Epub 2008 Sep 9. Review.

7. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis.

Goodman AD, Brown TR, Cohen JA, Krupp LB, Schapiro R, Schwid SR, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR; Fampridine MS-F202 Study Group. Neurology. 2008 Oct 7;71(15):1134-41. Epub 2008 Jul 30.

8. Fampridine-SR for multiple sclerosis and spinal cord injury.

Hayes KC. Expert Rev Neurother. 2007 May;7(5):453-61. Review.

9. Fampridine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study.

Goodman AD, Cohen JA, Cross A, Vollmer T, Rizzo M, Cohen R, Marinucci L, Blight AR. Mult Scler. 2007 Apr;13(3):357-68. Epub 2007 Jan 29.

4) 文献の選定理由：これら 9 報のうち、薬剤の有効性／安全性のエビデンスとしてふさわしいと思われる第Ⅲ相臨床試験、無作為化試験、比較試験に関する文献を選択した。(文献 2, 5, 7, 9)

<海外における臨床試験等>

1) A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. F204

人数 (男/女)	対象 (年齢)	デザイン： 投与量	有効性評価 (主要評価項目における統計的 評価)	安全性評価 (主な有害事象名)
239 (77/162)	T25FW* が 8 から 45 秒 である MS の患者、 18~70 歳	二重盲検、 プラセボ対 照試験(1 日 2 回×9 週 間)：10 mg	T25FW*に基づくレスポンド 率は、本剤投与群が、プラセボ 群に比較して、統計学的に有意 に高い値であった (p<0.0001)	尿路感染 (実薬 17.5% vs プラセボ 8.4%)、転倒 (実薬 11.7% vs プラセボ 16.8%)、不眠症 (実 薬 10.0% vs プラセ ボ 1.7%)

2) Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. F203

人数 (男/女)	対象 (年齢)	デザイン： 投与量	有効性評価 (主要評価項目における統計的 評価)	安全性評価 (主な有害事象 名)
300 (95/205)	T25FW* が 8 から 45 秒 である MS の患者、 18~70 歳	二重盲検、 プラセボ対 照試験 (1 日 2 回×14 週間)：10 mg	T25FW*に基づくレスポンド 率は、本剤投与群が、プラセボ 群に比較して、統計学的に有意 に高い値であった (p<0.001)	転倒 (実薬 16% vs プラセボ 15%)、 尿路感染 (実薬 14% vs プラセボ 14%)

3) Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple

sclerosis. F202

人数 (男/女)	対象 (年齢)	デザイン：投与量	有効性評価 (主要評価項目における統計的評価)	安全性評価 (主な有害事象名、因果関係を含まないものを含む)
206 (75/131)	T25FW* が 8 から 60 秒で ある MS の患者、 18~70 歳	二重盲検、プラセボ並行群間対照試験 (1 日 2 回× 15 週間、漸増週間を含む) : 10 mg、15 mg、20 mg	本剤の 3 つの投与群間に有効性 (歩行速度) に関する有意差は認められなかったが、Post Hoc で行った解析の結果、T25FW*に基づくレスポンス率は、本剤投与群が、プラセボ群に比較して、統計学的に有意に高い値であった。	転倒 (10 mg 19% vs プラセボ 11%)、無力症 (10 mg 19% vs プラセボ 2%)、疲労 (10 mg 15% vs プラセボ 11%)、頭痛 (10 mg 12% vs プラセボ 9%)、尿路感染 (10 mg 12% vs プラセボ 4%)、不眠症 (10 mg 10% vs プラセボ 9%)

4) Fampridine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. F201

人数 (男/女)	対象 (年齢)	デザイン：投与量	有効性評価 (主要評価項目における統計的評価)	安全性評価 (主な有害事象名)
36 (17/19)	EDSS<6.5 Fatigue Severity Score >4.0 の MS 患者 (18~60 歳)	二重盲検プラセボ対照用量設定試験 (1 日 2 回× 8 週間、漸増週間を含む) : 10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg	全治験期間中のベースラインからの T25FW*の変化 (秒) について、プラセボ群よりも Fampridine-PR 投与群の方が有意であることは示さなかった (p=0.28) もの、全治験期間中の歩行速度の変化 (Feet/秒) についてはプラセボ群よりも Fampridine-PR 投与群の方が有意に改善した (p=0.03)。	浮腫性めまい (実薬 36% vs プラセボ 18%)、不眠症 (実薬 36% vs プラセボ 9%)、錯覚感 (実薬 32% vs プラセボ 9%)、無力症 (実薬 28% vs プラセボ 9%)、悪心 (実薬 28% vs プラセボ 9%)、頭痛 (実薬 24% vs プラセボ 9%)、事故による外傷 (実薬 16% vs プラセボ 27%)、振戦 (実薬 24% vs プラセボ 0%)

*T25FW: Timed 25-Foot Walk、歩行速度

<日本における臨床試験等>

1) 該当資料なし

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Peer-reviewed journal の総説 :

Treatment of walking impairment in multiple sclerosis: an unmet need for a disease-specific disability.

Panitch H, Applebee A. Expert Opin Pharmacother. 2011 Jul;12(10):1511-21. Epub 2011 Jun 2. Review.

Sustained release oral fampridine in the treatment of multiple sclerosis.

Kachuck NJ. Expert Opin Pharmacother. 2009 Aug;10(12):2025-35.

2) fampridine に関するメタ・アナリシス : 該当なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) 該当なし

<日本における教科書等>

1) 該当なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 該当なし

<日本におけるガイドライン等>

1) 該当なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) 本剤の有効性成分である 4-aminopyridine を調製 (カプセル充填) 等して、使用しているという臨床使用実態がある。

参考文献 : 小川 et al, 院内製剤 4-aminopyridine カプセルの調製と臨床応用, 病院薬学. 2000;26(3):295-303.

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 海外臨床試験成績により、本剤の有効性と安全性は十分に検証されており、海外で既に承認されていることから、要望効能・効果は妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

1) 海外臨床試験成績により、本剤の用法・用量は既に確立されたものであり、海外でこの用法・用量で承認を取得していることから、要望用法・用量は妥当であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

1) 歩行障害は MS 患者の最大約 85%の患者に認められ、MS で最も一般的な症状の一つである[Scheinberg et al. 1980]。生活面での独立性、活動性が可動能力に依存していることから、歩行障害は MS 患者にとって最も問題になる障害であると報告されている[Heesen et al. 2008]。本剤は脱髄後の神経伝達の改善作用があり、脱髄した神経系の機構とそれに付随する可動能力・歩行能力を改善するという新しいアプローチを提供する治療薬である。

また、本剤投与により、自覚症状（歩行と関連する種々の障害）が改善することが認められている。さらに本剤の歩行改善におけるベネフィットは MS の病型（RRMS、PPMS、SPMS）、疾患重症度（EDSS1.5～7.0）、罹病期間（0.1～45.6年）、病態修飾療法併用の有無にかかわらず、認められている [Brown et al. 2010]。

現在、本邦においては、MS の病態修飾治療薬として、3 剤が使用可能である。しかしながら、そのいずれの治療薬にも MS 症状を改善するエビデンスはなく、その他の薬剤においても MS 患者で最も一般的な歩行障害を改善するエビデンスはない。

したがって、本剤は、脱髄に伴う臨床症状（特に歩行障害）の改善をもたらす新しいアプローチを提供する治療薬であり、用量漸増の必要がなく、10 mg の 1 日 2 回の経口薬（錠剤）として、長期間利用可能な薬剤である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本邦 MS 患者において、本剤の有効性及び安全性を評価する臨床試験を計画しており、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言を予定している。

本剤の安全性に関しては有害事象のデータを収集及び評価し、海外 MS 患者と比較して問題となる有害事象がないことを確認する。

具体的な試験デザイン（投与群、評価項目及び試験期間）に関しては、日本での症例数が少ない状況を鑑みて、オープン試験での実施も含め、今後検討していく。

5. 備考

<その他>

1) MS 国内推定患者数：12000~15000 人

参考資料：厚生労働省統計、Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. Lancet Neurol. 2003 Feb;2(2):117-27、特定疾患医療給付の認定書の発行数（難病情報センター）

6. 参考文献一覧

1) **A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis.**

Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR; MSF204 Investigators. Ann Neurol. 2010 Oct;68(4):494-502.

2) **Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial.**

Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR; Fampridine MS-F203 Investigators. Lancet. 2009 Feb 28;373(9665):732-8.

3) **Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis.**

Goodman AD, Brown TR, Cohen JA, Krupp LB, Schapiro R, Schwid SR, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR; Fampridine MS-F202 Study Group. Neurology. 2008 Oct 7;71(15):1134-41. Epub 2008 Jul 30.

4) **Fampridine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study.**

Goodman AD, Cohen JA, Cross A, Vollmer T, Rizzo M, Cohen R, Marinucci L, Blight AR. Mult Scler. 2007 Apr;13(3):357-68. Epub 2007 Jan 29.

5) **Multiple sclerosis; earning a living.**

Scheinberg L, Holland N, Larocca N, Laitin P, Bennett A, Hall H. N Y State J Med. 1980 Aug;80(9):1395-400.

6) **Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable.**

Heesen C, Bohm J, Reich C, et al. Mult Scler. 2008;14(7):988-91.

7) **Response to treatment with sustained release fampridine in patients**

with multiple sclerosis is independent of baseline patient characteristics and concomitant immunomodulator therapy.

Brown TR et al. Neurology. 2010 March 2;74(Suppl 2) A543.

8) Treatment of walking impairment in multiple sclerosis: an unmet need for a disease-specific disability.

Panitch H, Applebee A. Expert Opin Pharmacother. 2011 Jul;12(10):1511-21. Epub 2011 Jun 2. Review.

9) Sustained release oral fampridine in the treatment of multiple sclerosis.

Kachuck NJ. Expert Opin Pharmacother. 2009 Aug;10(12):2025-35.

10) 院内製剤 4-Aminopyridine カプセルの調製と臨床応用. 小川 et al. 病院薬学. 2000;26(3):295-303.