

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ;) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input checked="" type="checkbox"/> 個人	
優先順位	1 位 (全 1 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	4 アミノピリジン (Dalfampridine/米国、Fampridine/独、仏、英、豪)
	販売名	AMPYA (米国)、 Fampyra 10mg prolonged-releasetablets (独、仏、英) FAMPYRA (豪)
	会社名	バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
	国内関連学会	日本神経免疫学会 (選定理由) 多発性硬化症の治療に関する専門医が多く所属していることから
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	多発性硬化症患者における歩行機能の症状改善
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、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 (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)
「医療上の必要性に係る基準」への	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) <input checked="" type="checkbox"/> 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 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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。</p> <p>最も有病率の高い MS の病型は再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) であり、欧米でも日本でも患者の約 70%~90%が RRMS を呈する。RRMS は、比較的安定した期間を経た後の突発的な神経学的増悪の発現を特徴とする。</p> <p>RRMS 患者のうち約 70%が最終的に、再発を伴う場合と伴わない場合がある持続的に神経障害が進行する病期 (二次進行型多発性硬化症 ; SPMS) に移行する。</p> <p>歩行障害は MS 患者の最大 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。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がある障害であると報告されている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等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えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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病勢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) を目的としてものであること</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<p><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 type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1843 1385 2027"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="405 1843 1385 1892"> <p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1892 507 1942"> <p>米国</p> </td> <td data-bbox="507 1892 1385 1942"> <p>販売名 (企業名) AMPYRA (Acorda Therapeutics 社)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1942 507 2027"> </td> <td data-bbox="507 1942 1385 2027"> <p>効能・効果 多発性硬化症患者における歩行機能の症状改善</p> </td> </tr> </table>		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p>		<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名) AMPYRA (Acorda Therapeutics 社)</p>		<p>効能・効果 多発性硬化症患者における歩行機能の症状改善</p>
<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p>								
<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名) AMPYRA (Acorda Therapeutics 社)</p>							
	<p>効能・効果 多発性硬化症患者における歩行機能の症状改善</p>							

	用法・用量	本剤 10 mg 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 10mg prolonged-releasetablets (Biogen Idec 社)
	効能・効果	歩行困難（EDSS4-7）を伴う成人多発性硬化症患者における歩行改善
	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	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。投与の間隔を約 12 時間空けること（朝、夕に 1 錠ずつの服用）。服用時には食事は避けることが望ましい。
独国	販売名（企業名）	Fampyra 10mg prolonged-releasetablets (Biogen Idec 社)
	効能・効果	歩行困難（EDSS4-7）を伴う成人多発性硬化症患者における歩行改善
	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	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。投与の間隔を約 12 時間空けること（朝、夕に 1 錠ずつの服用）。服用時には食事は避けることが望ましい。
仏国	販売名（企業名）	Fampyra 10mg prolonged-releasetablets (Biogen Idec 社)
	効能・効果	歩行困難（EDSS4-7）を伴う成人多発性硬化症患者における歩行改善
	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	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。投与の間隔を約 12 時間空けること（朝、夕に 1 錠ずつの服用）。服用時には食事は避けることが望ましい。
加国	販売名（企業名）	（承認されていない）
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名（企業名）	FAMPYRA（Biogen Idec 社）
	効能・効果	成人多発性硬化症患者における歩行機能の

			症状改善
		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。投与の間隔を約 12 時間空けること。
		備考	
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。)	<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	
		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、2011年9月29日実施
- 3) 検索結果：以下の文献13件

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. Emerging oral agents for multiple sclerosis.

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

3. 3,4-diaminopyridine safety in clinical practice: an observational, retrospective cohort study.

Flet L, Polard E, Guillard O, Leray E, Allain H, Javaudin L, Edan G. J Neurol. 2010 Jun;257(6):937-46. Epub 2010 Jan 8.

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

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

5. In Vitro electrophysiological activity of nerispiridine, a novel 4-aminopyridine derivative.

Smith C, Kongsamut S, Wang H, Ji J, Kang J, Rampe D. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2009 Nov;36(11):1104-9. Epub 2009 Apr 27.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

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

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

10. 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 13 報のうち、薬剤の有効性／安全性の Evidence 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 1, 6, 8, 10)

<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	二重盲検、 プラセボ対 照試験(1 日	T25FW*に基づくレスポンド率率は、本剤投与群が、プラセボ群に比較して、統計学的に有意	尿路感染 (17.5%)、 転倒 (16.8%)、不 眠症 (10.0%)

	の患者、 18~70歳	2回×9週 間) : 10 mg	に高い値であった (p<0.0001)	
--	----------------	---------------------	---------------------	--

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 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 (16%)、尿路 感染 (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、PostHoc で行った解析 の結果、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。	転倒 (19%)、無力症 (19%)、疲労 (15%)、 頭痛 (12%)、尿路感 染 (12%)、不眠症 (10%)

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)

<p>36 (17/19)</p>	<p>EDSS<6.5 Fatigue Severity Score >4.0 の MS 患者 (18-60 歳)</p>	<p>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</p>	<p>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)。</p>	<p>浮腫性めまい (36%)、 不眠症 (36%)、錯覚感 (32%) 無力症 (28%)、 悪心 (28%)、頭痛 (24%)、事故による外 傷 (16%)、振戦 (24%)</p>
-----------------------	---	--	--	---

*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, Vol, No.3

2) 本剤の個人輸入を行い、患者に投与しているケースもある。

(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 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。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がある障害であると報告されている。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。

既存の MS 治療薬による治療を受けていても歩行障害がある患者において、本剤は、歩行障害を改善することにより、MS 患者の QOL を向上することが期待できると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 国内オープン臨床試験

本邦 MS 患者における有効性と安全性の検証を行うために、本邦において臨床

試験を実施することが望ましい。

海外臨床試験のデザインを参考として、MS 患者において本剤投与により歩行改善が認められるかどうかを検証する。また、有害事象についてのデータも収集を行い、海外 MS 患者との相違が特にないかどうかを確認する。

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) **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.

6) **Sustained release oral fampridine in the treatment of multiple sclerosis.**
Kachuck NJ. Expert Opin Pharmacother. 2009 Aug;10(12):2025-35.

7) 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, Vol, No.3