

審査報告書

平成 26 年 7 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ラミクタール錠 25 mg、同錠 100 mg
[一 般 名]	ラモトリギン
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 9 月 12 日
[剤形・含量]	1 錠中にラモトリギン 25 又は 100 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 26 年 7 月 14 日

[販 売 名] ラミクタール錠 25 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] ラモトリギン
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 9 月 12 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する単剤療法に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] てんかん患者の下記発作に対する単剤療法
部分発作（二次性全般化発作を含む）
強直間代発作
他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法
部分発作（二次性全般化発作を含む）
強直間代発作
Lennox-Gastaut 症候群における全般発作
双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制
(下線部今回追加)

[用法・用量] てんかん患者に用いる場合:
成人:
・単剤療法の場合:
通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 25 mg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 50 mg を 1 日 1 回経口投与し、5 週目は 1 日 100 mg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 100 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100～200 mg とし、1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として最大 100 mg ずつ、1 日用量は最大 400 mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。
・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回25 mgを隔日に経口投与し、次の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として25～50 mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200 mgとし、1日2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50 mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日100 mgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100 mgずつ漸増する。維持用量は1日200～400 mgとし、1日2回に分割して経口投与する。

(2) (1) 以外の抗てんかん薬を併用する場合:

単剤療法の場合に従う。

小児:

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15 mg/kgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日0.3 mg/kgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.3 mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合は1日1～5 mg/kgとし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用していない場合は1日1～3 mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200 mgまでとする。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6 mg/kgを1日2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2 mg/kgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大1.2 mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日5～15 mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400 mgまでとする。

(2) (1) 以外の抗てんかん薬を併用する場合:

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合:

・単剤療法の場合:

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日50 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、5週目は1日100 mgを1日1回又は2回に分割

して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日200mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合:

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与、次の2週間は1日25mgを1日1回経口投与し、5週目は1日50mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大50mgずつ、1日用量は最大200mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合:

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日100mgを1日2回に分割して経口投与し、5週目は1日200mgを1日2回に分割して経口投与する。6週目は1日300mgを1日2回に分割して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300~400mgを1日2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。

(2) (1) 以外の薬剤を併用する場合:

単剤療法の場合に従う。

(下線部今回追加、二重下線部今回変更)

審査報告 (1)

平成 26 年 5 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ラミクタール錠 25 mg、同錠 100 mg
[一 般 名]	ラモトリギン
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 9 月 12 日
[剤形・含量]	1 錠中にラモトリギン 25 又は 100 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	<u>てんかん患者の下記発作に対する単剤療法</u> <u>部分発作（二次性全般化発作を含む）</u> <u>強直間代発作</u> 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制 (下線部今回追加)

[申請時用法・用量]	<u>てんかん患者における単剤療法に用いる場合:</u> <u>成人（ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）:</u> <u>通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 25 mg を 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 50 mg を 1 回経口投与する。その後は、1～2 週間毎に最大 100 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100～200 mg とし、1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて最大 100 mg ずつ、1 日用量は最大 400 mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。</u>
------------	---

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合:

成人（ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）:

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 回 25 mg を隔日に経口投与し、次の 2 週間は 1 日 25 mg を 1 回経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 25～50 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100～200 mg とし、2 回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}:

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}を併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 50 mg を 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 100 mg を 2 回に分割して経口投与する。そ

の後は、1～2週間毎に最大 100 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 200～400 mg とし、2 回に分割して経口投与する。

(2) (1) 以外の抗てんかん薬^{注3)}を併用する場合：
単剤療法の場合に従う。

小児（ラミクタール錠小児用 2 mg、ラミクタール錠小児用 5 mg、ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）：

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.15 mg/kg を 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.3 mg/kg を 1 回経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大 0.3 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}を併用する場合は 1 日 1～5 mg/kg とし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}を併用していない場合は 1 日 1～3 mg/kg とし、2 回に分割して経口投与する。なお、1 日用量は最大 200 mg までとする。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}を併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.6 mg/kg を 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 1.2 mg/kg を 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大 1.2 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 5～15 mg/kg とし、2 回に分割して経口投与する。なお、1 日用量は最大 400 mg までとする。

(2) (1) 以外の抗てんかん薬^{注3)}を併用する場合：

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）：

・単剤療法の場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 25 mg を 1 回経口投与、次の 2 週間は 1 日 50 mg を 1 回又は 2 回に分割して経口投与し、5 週目は 1 日 100 mg を 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。6 週目以降は維持用量として 1 日 200 mg を 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて最大 100 mg ずつ、1 日用量は最大 400 mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 回 25 mg を隔日に経口投与、次の 2 週間は 1 日 25 mg を 1 回経口投与し、5 週目は 1 日 50 mg を 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。6 週目以降

は維持用量として 1 日 100 mg を 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて最大 50 mg ずつ、1 日用量は最大 200 mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}：

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}を併用する場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 50 mg を 1 回経口投与、次の 2 週間は 1 日 100 mg を 2 回に分割して経口投与し、5 週目は 1 日 200 mg を 2 回に分割して経口投与する。6 週目は 1 日 300 mg を 2 回に分割して経口投与し、7 週目以降は維持用量として 1 日 300~400 mg を 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて最大 100 mg ずつ、1 日用量は最大 400 mg までとし、いずれも 1 日 2 回に分割して経口投与する。

(2) (1) 以外の薬剤^{注4)}を併用する場合：

単剤療法の場合に従う。

注 1) 本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者は、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注 2) フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤

注 3) ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタム、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤

注 4) リチウム、オランザピン、アリピプラゾール、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤

(下線部今回追加、二重下線部今回変更)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能の追加に係るものであるが、既承認のてんかん部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する併用療法と同様の薬理機序による治療効果が単剤療法においても示されると考えられることから、「非臨床に関する資料」は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ラミクタール錠 25 mg、同錠 100 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるラモトリギン（以下、「本薬」）は、英国 Wellcome Foundation 社（現 GlaxoSmithKline 社）において抗てんかん薬として開発されたトリアジン骨格を有する化合物であり、本邦においては 2008 年 10 月に、他の抗て

んかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群における全般発作に対する抗てんかん薬との併用療法の効能・効果で承認され、その後、双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能・効果で 2011 年 7 月に承認されている。

海外では、2013 年 8 月現在、米国、欧州等 100 ヶ国以上の国又は地域で承認されており、そのうち今回の申請効能・効果であるてんかんに対する単剤療法に係る効能・効果については、米国、欧州主要国（英国、独国、仏国等）をはじめ多くの国又は地域で承認されている。

本邦では、■■■■年■月から部分発作（二次性全般化発作を含む）又は強直間代発作を有するてんかん患者を対象に本剤の単剤療法の臨床試験が開始され、今般申請者はてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する単剤療法における有効性及び安全性が確認されたとして製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本剤のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する単剤療法に対する適応については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと評価され、2010 年 12 月 13 日付で申請者に対し開発要請が行われている（医政研発 1213 第 1 号、薬食審査発 1213 第 1 号）。

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）又は強直間代発作に対する単剤療法の効能・効果に対する薬剤として、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、ゾニサミド等が本邦で既に承認されている。

2. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、本剤の単剤療法が行われた、日本人及び韓国人てんかん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）及び外国人てんかん患者を対象とした海外第Ⅲ相試験の成績（5.3.5.1: UK49/89、5.3.5.1: UK74、5.3.5.1: UK106、5.3.5.1: UK124）が提出された。また、参考資料として、外国人てんかん患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1: US30/31）の成績が提出された。血漿中未変化体濃度は、高速液体クロマトグラフィー法（定量下限: 0.05~0.1 µg/mL）、ラジオイムノアッセイ法（定量下限: 30 ng/mL）又は時間分解蛍光イムノアッセイ法（定量下限: 120 ng/mL）により測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは、平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 患者における検討

日本人及び韓国人てんかん患者（薬物動態評価例数 65 例）を対象に、本剤 100~400 mg/日を漸増法にて 1 日 1 回又は 2 回 30 週間反復経口投与したとき、漸増期終了 1 週後以降の投与 24 時間以内に測定された血漿中未変化体濃度は 4.95 ± 2.43 µg/mL であった（5.3.5.2: LAM115376）。

外国人てんかん患者（薬物動態評価例数 121 例）を対象に、本剤 50~400 mg/日を漸増法にて 1 日 1~3 回 48 週間反復経口投与したとき、投与 8~48 週後の血漿中未変化体濃度は 2.957~3.296 µg/mL であった（5.3.5.1: UK49/89）。

外国人てんかん患者（薬物動態評価例数 54 例）を対象に、本剤 100～400 mg/日を漸増法にて 1 日 1 回 48 週間反復経口投与したとき、投与 8～48 週後の血漿中未変化体濃度は 3.027～3.413 µg/mL であった（5.3.5.1: UK74）。

外国人てんかん患者（薬物動態評価例数 173 例）を対象に、本剤 100 又は 200 mg/日を漸増法にて 1 日 1 回 30 週間反復経口投与したとき、投与 6～30 週後の血漿中未変化体濃度は本剤 100 mg/日群で 2.00～2.06 µg/mL、本剤 200 mg/日群で 3.77～3.90 µg/mL であった（5.3.5.1: UK106）。

外国人てんかん患者（薬物動態評価例数 62 例）を対象に、本剤 300～500 mg/日を漸増法にて 1 日 2 回 20 週間反復経口投与したとき、投与 12～20 週後の血漿中未変化体濃度は 7.9～10.1 µg/mL であった（参考 5.3.5.1: US30/31）。

< 審査の概略 >

機構は、提示された臨床試験成績から、本剤単剤投与時の薬物動態に大きな問題はないと考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

有効性及び安全性に関する評価資料として、てんかん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2.: LAM115376）及び海外臨床試験（5.3.5.1: UK49/89、5.3.5.1: UK74、5.3.5.1: UK106、5.3.5.1: UK124、5.3.5.2: UK111、5.3.5.2: UK115）の成績が提出された。また、有効性及び安全性に関する参考資料として、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1: US30/31）の成績が提出された。なお、以下においては、主な試験成績として、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1: UK106）の成績の概略を記載する。

(1) 第Ⅲ相試験

1) 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376<2011 年 9 月～継続中（ 年 月データカットオフ）>）

部分発作（二次性全般化発作を含む）又は全般性強直間代発作のいずれかを有する未治療¹⁾の新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者²⁾を対象に、本剤の単剤療法の有効性及び安全性を検討するために非盲検非対照試験が日本及び韓国の 2 ヶ国で実施された。

用法・用量は、本剤 25 mg/日から開始し、2 週間ごとに 50 mg/日、100 mg/日及び 200 mg/日に増量することとし、漸増期は 6 週間と設定された。維持療法期は 24 週間とされ、200 mg/日で発作が消失しない場合には 1 週間以上あけて 50～100 mg/日ずつ 400 mg/日まで増量が可能とされ、安全性に問題があった場合には 100 mg/日まで減量が可能と設定された。維持療法期を終了した日本人被験者は継続投与期への移行が可能と設定され、被験者の発作状況及び安全性を考慮し本剤 100

¹⁾ 治験薬投与開始前 6 ヶ月間における発作に対する急性治療薬（発作を即時に抑制させるために使用されるフェニトイン等の注射、合計 2 週間未満で使用された抗てんかん薬）の服用日数が合計 2 週間以内の患者は組入れ可能とされた。ただし、治験開始直前に抗てんかん薬を服用していた場合は組入れを認めないこととされた。

²⁾ 部分発作（二次性全般化発作を含む）又は全般性強直間代発作のいずれかを過去に有していたが治療により寛解し、薬剤の投与を少なくとも 6 ヶ月間中止し、抗てんかん薬の治療を受けていなかった患者。

～400 mg/日を投与することと設定された。いずれも1日1回夕方³⁾に投与することとされたが、200 mg/日を超える用量の場合は1日2回投与も可能と設定された。また、投与終了（中止）する際は、漸減期（約半量ずつ漸減し、2週間以上かけて投与終了）⁴⁾を経て投与終了することと設定された。

総投与症例65例（日本39例、韓国26例）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の Full Analysis Set（以下、「FAS」）であった。維持療法期終了時までには治験を中止した被験者は23例で、主な中止理由は有害事象16例、効果不十分5例等であった。継続投与期では、総投与症例22例全例が継続投与期における安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS（以下、「Ext-FAS」）であった。継続投与期における中止例は3例であり、中止理由は有害事象、効果不十分、中止基準に該当各1例であった。

維持療法期終了時まで及び継続投与期における最頻投与量の平均値は、それぞれ 178.8 ± 96.04 mg/日及び 215.9 ± 54.31 mg/日であった。

主要評価項目であるすべての発作型及び発作型別の維持療法期における発作消失維持率（維持療法期に発作消失が維持された症例数/治験薬投与症例数）は表1のとおりであり、点推定値（すべての発作型：43.1%、部分発作：40.0%、強直間代発作：80.0%）は事前に設定した閾値（40.0%）以上であったが、すべての発作型及び部分発作では95%信頼区間の下限值（30.85及び27.02%）は閾値を下回った。

表1 維持療法期における発作消失維持率（FAS）

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率 (%) [95%信頼区間] ^{a)}
すべての発作型	65	28	43.1 [30.85, 55.96]
部分発作	55	22	40.0 [27.02, 54.09]
強直間代発作	10	8	80.0 [44.39, 97.48]

a) 二項分布に基づく正確な信頼区間

継続投与期移行時から24週時までにおける発作消失維持率（継続投与期移行時から24週時まで発作消失が維持された症例数/24週時における試験継続症例数）は表2のとおりであった。

表2 継続投与期における発作消失維持率（Ext-FAS）

発作型	継続例数 ^{a)}	発作消失維持例	発作消失維持率 (%) [95%信頼区間] ^{b)}
すべての発作型	19	16	84.2 [60.42, 96.62]
部分発作	13	12	92.3 [63.97, 99.81]
強直間代発作	6	5	83.3 [35.88, 99.58]

a) 24週時における試験継続症例数

b) 二項分布に基づく正確な信頼区間

有害事象（臨床検査値異常を含む）は維持療法期終了時までで81.5%（53/65例）及び継続投与期で45.5%（10/22例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、維持療法期で7例（スティーブンス・ジョンソン症候群（以下、「SJS」）、腸閉塞、胃食道逆流性疾患、痔核、処置後出血、てんかん及び洞不全症候群・心電図QT延長・食欲減退各1例）、継続投与期で1例（肺挫傷・てんかん）に認められ、維持療法期終了時までには認められたSJS及び腸閉塞については、本剤との因果関係が否定されていない。

³⁾ 夕方の服用により忍容性に問題がある場合には朝に服用することができることと設定された。

⁴⁾ 市販されている本剤を用いての治療に切り替える場合は漸減不要とされた。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は維持療法期終了時までで30.8%（20/65例）、継続投与期で4.5%（1/22例）に認められ、主な事象は維持療法期終了時までで発疹6例、薬疹3例、頭痛、浮動性めまい、悪心各2例等であり、継続投与期で下痢及び薬疹各1例であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）並びに体重について、維持療法期終了時までには収縮期血圧上昇（20例）、拡張期血圧上昇（11例）、脈拍数増加（12例）、脈拍数減少（2例）、体重増加（4例）及び体重減少（6例）が認められ、継続投与期には収縮期血圧上昇、拡張期血圧上昇及び脈拍数増加（各1例）、体重増加（3例）並びに体重減少（2例）が認められた。心電図については、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2) 海外カルバマゼピン対照固定用量比較試験（5.3.5.1: UK106<1990年3月～1993年10月>）

部分発作又は全般性強直間代発作を有する新たに診断されたてんかん患者及び未治療の再発したてんかん患者⁵⁾を対象に本剤の単剤療法の有効性及び安全性を検討するため、カルバマゼピン（以下、「CBZ」）を対照薬とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤100mg/日群では25mg/日から開始し、2週間ごとに50mg/日及び100mg/日に増量し、5週目から100mg/日を維持投与すると設定され、本剤200mg/日群では25mg/日から開始し、2週間ごとに50mg/日及び200mg/日に増量し、5週目から200mg/日を維持投与すると設定された⁶⁾。CBZ群では200mg/日から開始し、2週間ごとに400mg/日及び600mg/日に増量し、5週目から600mg/日を維持投与すると設定された。本剤100及び200mg/日群は1日1回夜投与し、CBZ群は1日2回に分けて投与すると設定された。投与期間は、用量漸増期6週間、維持投与期24週間と設定され、維持投与期において臨床的に重要な有害事象を発現した場合、維持投与量の50%まで減量可能と設定された。本試験完了（中止）例は、長期継続投与試験（5.3.5.2: UK111）へ移行するか、漸減期を経て投与終了すると設定された。

無作為化症例352例のうち、初版の治験実施計画書における組入れにより投与レジメンと来院回数が改訂後の治験実施計画書と異なる3例及び治験薬を服用したか否かが不明であった6例を除く343例（本剤100mg/日群115例、本剤200mg/日群111例、CBZ群117例）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団であった。中止例は62例（本剤100mg/日群23例、本剤200mg/日群10例、CBZ群29例）であり、主な中止理由は治験実施計画書からの逸脱25例（本剤100mg/日群11例、本剤200mg/日群4例、CBZ群10例）、有害事象22例（本剤100mg/日群5例、本剤200mg/日群5例、CBZ群12例）等であった。

有効性評価項目である維持投与期の発作消失維持率（維持投与期に発作を発現しなかった治験完了症例数/治験薬投与症例数）は表3のとおりであった。

⁵⁾ 試験開始当初は、新たに診断されたてんかん患者のみを対象としていたが、1991年8月に治験実施計画書が改訂され、再発したてんかん患者のうち登録前6ヶ月間に抗てんかん薬による長期治療（投与回数3回以上）を受けていない患者も含めることとされた。

⁶⁾ 試験開始当初は、本剤群は1用量のみで、200mg/日から投与開始し、最大半量まで減量可能と設定されていたが、1990年7月に治験実施計画書が改訂され、本剤100mg/日群及び200mg/日群並びに漸増期が設定された。

表3 維持投与期の発作消失維持率

発作型	本剤 100 mg/日群			本剤 200 mg/日群			CBZ 群		
	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率 ^{a)}	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率 ^{a)}	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率 ^{a)}
すべての発作型	115	59	51.3 [41.81, 60.73]	111	67	60.4 [50.63, 69.52]	117	64	54.7 [45.23, 63.92]
部分発作	76	41	53.9 [42.13, 65.45]	72	43	59.7 [47.50, 71.12]	85	46	54.1 [42.96, 64.98]
強直間代発作	47	26	55.3 [40.12, 69.83]	44	31	70.5 [54.80, 83.24]	36	25	69.4 [51.89, 83.65]

a) [] は二項分布に基づく正確な 95%信頼区間 (%)

有害事象は、本剤 100 mg/日群 53.0% (61/115 例)、本剤 200 mg/日群 57.7% (64/111 例) 及び CBZ 群 65.8% (77/117 例) に認められた。死亡は本剤 100 mg/日群 1 例 (吐血・脳梗塞・心筋梗塞)、本剤 200 mg/日群 1 例 (評価不能の事象⁷⁾) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、本剤 100 mg/日群 1 例 (大脳動脈塞栓症・片麻痺・網膜動脈閉塞)、本剤 200 mg/日群 3 例 (脳血管発作、子宮出血・評価不能の事象⁸⁾) 及び感染・中枢神経系新生物・疼痛各 1 例)、CBZ 群 2 例 (肺水腫及び評価不能の事象⁹⁾ 各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は本剤 100 mg/日群 36.5% (42/115 例)、本剤 200 mg/日群 41.4% (46/111 例)、CBZ 群 57.3% (67/117 例) に認められ、主な事象は無力症 (本剤 100 mg/日群 14 例、本剤 200 mg/日群 12 例、CBZ 群 23 例)、頭痛 (本剤 100 mg/日群 9 例、本剤 200 mg/日群 8 例、CBZ 群 9 例)、傾眠 (本剤 100 mg/日群 7 例、本剤 200 mg/日群 7 例、CBZ 群 20 例)、浮動性めまい (本剤 100 mg/日群 5 例、本剤 200 mg/日群 5 例、CBZ 群 11 例)、悪心 (本剤 100 mg/日群 5 例、本剤 200 mg/日群 5 例、CBZ 群 9 例)、発疹 (本剤 100 mg/日群 4 例、本剤 200 mg/日群 8 例、CBZ 群 9 例)、不眠症 (本剤 100 mg/日群 3 例、本剤 200 mg/日群 8 例、CBZ 群 1 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、収縮期血圧上昇 (本剤 100 mg/日群 7 例、本剤 200 mg/日群 7 例、CBZ 群 5 例)、拡張期血圧上昇 (本剤 100 mg/日群 3 例、本剤 200 mg/日群 4 例、CBZ 群 4 例)、脈拍数増加 (本剤 100 mg/日群 1 例) 及び脈拍数減少 (本剤 100 mg/日群及び CBZ 群各 1 例) が認められた。

以上より申請者は、部分発作又は全般性強直間代発作を有する外国人てんかん患者において本剤 100 mg/日及び 200 mg/日の単剤療法は CBZ 600 mg/日単剤療法と同程度の有効性を示すことが示唆され、本剤の安全性プロファイルに大きな影響を与える新たな有害事象の発現は認められていないと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、てんかん治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、てんかん治療ガイドライン 2010 (「てんかん治療ガイドライン」作成委員会, 医学書

⁷⁾ 症例報告書記載語は「Carbon Monoxide Intoxication」であり、一酸化炭素中毒による自殺と考えられている。

⁸⁾ 症例報告書記載語は「Hysterectomy」。

⁹⁾ 症例報告書記載語は「Angioma Surgery」。

院, 2010) では、本剤は新規発症の部分てんかん及び全般てんかんの薬物療法としてグレード B¹⁰⁾ として推奨され、新規抗てんかん薬を用いた薬物療法ガイドライン (藤原建樹, てんかん研究, 28: 48-65, 2010) では、本剤の単剤療法は部分てんかんに対して推奨度 B¹¹⁾ として推奨されていることを説明した。また申請者は、米国におけるてんかん専門医を対象とした調査 (Karczeski S et al, *Epilepsy Behav*, 7: S1-S64, 2005) では、本剤は部分発作及び強直間代発作の単剤療法に対して第一選択薬の 1 つとされていること、英国のガイドライン (National Institute for Clinical Excellence, *The Epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*, Clinical Guideline 137, 2012) では、本剤は新たに診断された部分発作に対して第一選択薬として推奨され、新たに診断された強直間代発作に対してはバルプロ酸ナトリウム (以下、「VPA」) が適切ではない患者に対して推奨されていることを説明した。その上で申請者は、部分発作及び強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115376) において本剤単剤療法による発作抑制効果が認められ、長期投与により発作コントロールが維持されていることが確認されたことから本剤の単剤療法は本邦のてんかん患者に対して、新たな治療の選択肢を提供するものと考えられることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の単剤療法は本邦におけるてんかん治療に新たな選択肢を提供するものと考えられる。

(2) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115376) による評価について

1) 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、日本及び韓国で実施された国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115376) について、本試験を実施するにあたり、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、内因性の民族的要因について、試験計画立案当時は両者の薬物動態を直接検討したデータはなかったものの、日本人と欧米人で本剤の薬物動態は大きく異ならなかったこと (初回承認申請時資料 参考 5.3.1.2.2、5.3.1.2.3、5.3.3.1.1、参考 5.3.3.1.2、参考 5.3.3.2.2、5.3.5.1.1、5.3.5.1.4、5.3.5.2.2、5.3.5.2.10)、外国人てんかん患者に本薬徐放錠 (本邦未承認) を経口投与した臨床試験において、韓国人を含む非米国人と米国人で血清中未変化体濃度に大きな差異は認められなかったことから、日本人及び韓国人においても本剤の薬物動態は大きく異ならないと考えたことを説明した。その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115376) の維持療法期における本剤の投与後 24 時間までの血漿中未変化体濃度は日本人 (26 例) $5.00 \pm 2.61 \mu\text{g/mL}$ 、韓国人 (21 例) $4.89 \pm 2.25 \mu\text{g/mL}$ であり、日本人及び韓国人で類似していたことを説明した。

次に申請者は、外因性の民族的要因について、本邦では、部分発作及び全般発作に対する単剤療法の第一選択薬として、それぞれ CBZ 及び VPA が推奨されていること (「てんかん治療ガイ

¹⁰⁾ 推奨グレードの定義は以下のとおり。

A: 行うよう強く勧められる、B: 行うよう勧められる、C: 行うことを考慮してもよいが十分な科学的根拠がない、D: 行わないよう勧められる

¹¹⁾ 勧告 (推奨度) の強さの分類は以下のとおり。

A: 行うよう強く勧められる、B: 行うよう勧められる、C: 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない、D: 行わないよう勧められる

ドライン」作成委員会編、てんかん治療ガイドライン2010, 医学書院, 2010) を説明した上で、試験計画立案に際して韓国におけるてんかん治療について調査したところ、日本と同様に薬物治療が基本であり、部分発作に対する単剤療法ではCBZ、Oxcarbazepine、トピラマート等が、強直間代発作に対する単剤療法ではVPA、本薬等が多く使用されていると考えられたことから、日本と韓国の間でてんかんの治療環境は大きく異ならないと考えられることを説明した。

2) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115376) における有効性及び安全性の地域間の異同について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115376) における日本人集団と韓国人集団での有効性及び安全性の異同について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、有効性について、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115376) の維持療法期における発作消失維持率について、国別の部分集団解析結果は表 4 のとおりであり、韓国人集団と比較して日本人集団で発作消失維持率が低かったこと、また、その他の有効性評価項目 (治験中止までの期間、最初の発作までの期間) においても同様の傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、両集団における患者背景について、全体的に大きな差異はなかったが、治験開始前 6 ヶ月間の部分発作の発作回数は日本人で 63.5 ± 127.64 回、韓国人で 23.5 ± 42.46 回であったこと、治験開始前 6 ヶ月間の発作回数が 180 回以上であった 6 例のうち、日本人は 5 例、韓国人は 1 例であったことから、これらの患者背景の違いが本剤の有効性に異なる傾向が認められた要因の 1 つと考えられることを説明した (これらの症例の影響については、「(3) 本剤の有効性について」の項参照)。さらに申請者は、有害事象による中止は日本人で 32.5% (13/40 例) 及び韓国人で 11.1% (3/27 例) であり、韓国人集団と比較して日本人集団で有害事象による中止例が多かったことが本剤の有効性に異なる傾向が認められた要因の 1 つと考えられることを説明した。なお申請者は、日本人集団で中止例が多かった理由については、日韓における高齢者の症例数及び治験中止の割合 (日本人高齢者 5/9 例、韓国人高齢者 0/2 例) が異なっていたことが要因の一つと考えられることを説明した。また申請者は、中止に至った有害事象のうち 10 例が発疹に関連する事象 (発疹、薬疹及び SJS) であり、日本人で 17.5% (7/40 例)、韓国人で 11.1% (3/27 例) と日本人でやや多かったが、評価例数が少ないこと、皮膚障害に関連しない有害事象については、いずれも 1 例ずつの発現のみであることを踏まえると、安全性プロファイルの差異を示唆するものではないと考えることを説明した。

表 4 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115376) の維持療法期における国別の発作消失維持率 (FAS)

		評価 例数	発作消失 維持例	発作消失維持率 (%) [95 %信頼区間] ^{a)}
すべての 発作型	全体集団	65	28	43.1 [30.85, 55.96]
	日本人	39	16	41.0 [25.57, 57.90]
	韓国人	26	12	46.2 [26.59, 66.63]
部分発作	全体集団	55	22	40.0 [27.02, 54.09]
	日本人	30	11	36.7 [19.93, 56.14]
	韓国人	25	11	44.0 [24.40, 65.07]
強直間代発作	全体集団	10	8	80.0 [44.39, 97.48]
	日本人	9	7	77.8 [39.99, 97.19]
	韓国人	1	1	100.0 [2.50, 100.00]

a) 二項分布に基づく正確な信頼区間

次に申請者は、安全性について、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）における国別の有害事象の発現状況は表 5 のとおりであり、日本及び韓国での発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 5 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）の維持療法期における国別の主な有害事象

	全体	日本	韓国
評価例数	65	39	26
有害事象全体	81.5 (53)	87.2 (34)	73.1 (19)
頭痛	21.5 (14)	23.1 (9)	19.2 (5)
鼻咽頭炎	18.5 (12)	23.1 (9)	11.5 (3)
発疹	10.8 (7)	10.3 (4)	11.5 (3)
悪心	9.2 (6)	7.7 (3)	11.5 (3)
浮動性めまい	6.2 (4)	0	15.4 (4)
消化不良	4.6 (3)	0	11.5 (3)
アレルギー性鼻炎	4.6 (3)	0	11.5 (3)

発現割合 (%) (発現例数)

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性について、日本人と韓国人で大きな差異はないと考えられ、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）に基づき日本人における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明について了承し、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）成績に基づき、本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

(3) 本剤の有効性について

1) 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）の試験デザインについて

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）を非盲検非対照試験として実施した理由及び試験デザインの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）の試験計画立案に際し、実施可能性を検討したところ、本剤単剤療法の有効性及び安全性を検討する試験デザインとしては、新たに診断されたてんかん患者を対象とする試験と既存の治療薬から本剤に切り替える試験が考えられるが、海外で実施された切り替え試験（5.3.5.1: US30/31）¹²⁾の選択基準に合致するような患者はすでに併用療法が開始されている場合が多く、てんかん専門医の勤務する施設にはほとんどいないと考えられたこと、既存の治療薬で効果が認められている患者では本剤への切り替えにより再発の危険性があると考えられたことから、新たに診断された患者を対象とする試験デザインを選択したことを説明した。さらに申請者は、てんかん様発作が初めて発現した場合は近隣の病院で処置及び治療が開始されることが多いため、てんかん専門医が勤務する施設では難治性の患者が多く、新たに診断されたてんかん患者及び未治療の再発したてんかん患者を対象とした場合にも大規模な検証的試験の実施は困難と考えられたことから、日本人てんかん患者における本剤単剤療法の有効性及び安全性を検討する臨床試験として、同様の患者を対象として海外で実施された CBZ 対照固定用量試験（5.3.5.1: UK106）の試験デザインを参考とした小規模の非盲検非対照試験として

¹²⁾ 抗てんかん薬（フェニトイン又は CBZ）1 剤を服用しているにもかかわらず、スクリーニング前 12 週間に、4 週間あたり 4 回以上の発作（単純部分発作、複雑部分発作及び/又は二次性全般性強直間代発作）を発症したてんかん患者を対象に、8 週間かけて服用中の抗てんかん薬を本剤に切り替え、本剤 300～500 mg/日の有効性及び安全性が検討された。

国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）を立案したことを説明した。その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）の目標症例数について、UK106 試験（5.3.5.1: UK106）と同程度の有効性を確認することが適切と考えたことから、当該試験における本剤 200 mg/日群の発作消失維持率（60.4%）に基づき、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）における発作消失維持率の期待値を 60%、UK49/89 試験（5.3.5.1: UK49/89）及び UK74 試験（5.3.5.1: UK74）の試験成績（それぞれ発作消失維持率 39.1 及び 42.5%）の再現も重要と考え閾値を 40%と設定し、発作消失維持率の 95%信頼区間の下限が閾値を上回る確率が 80%超となるように部分発作を有する患者の目標症例数を 55 例と設定したことを説明した。そして申請者は、発作型別の組入れ可能症例数についても検討したが、強直間代発作の組入れ可能症例数は日本人で 5 例程度と考えられ、強直間代発作のみを対象とした臨床試験の実施は困難と考えられたことを説明した上で、本剤はてんかんの併用療法では部分発作及び強直間代発作のいずれの適応も取得していること、公表文献を調査したところ本剤を含む抗てんかん薬の単剤療法についての海外臨床試験では部分発作及び強直間代発作の両発作型を含めた試験デザインにより有効性が検討されているものが多いことから、部分発作（二次性全般化発作を含む）と強直間代発作を一つの試験で評価することとし、強直間代発作を有する日本人患者の目標症例数を 5 例と設定したことを説明した。

機構は、てんかん単剤療法における本剤の有効性及び安全性を検討する試験として、新たに診断されたてんかん患者及び未治療の再発したてんかん患者を対象とした試験デザインを選択したことに特段の問題はなく、海外においては本剤単剤療法の有効性は検証され臨床的位置付けが確立していること、組入れ可能な症例数が限られていることを考慮すれば、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）を非盲検非対照試験として実施したことは理解できるものとする。また機構は、本来であれば、発作型別に試験を実施することが望ましいと考えるが、発作型別に目標症例数が設定されており、部分発作の目標症例数については閾値に基づいた設定がなされていること、強直間代発作を有する患者の組入れは極めて困難と考えられることを踏まえると、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）を基に 2 つの発作型に対する本剤の有効性を評価することは可能と考える。

2) 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）における有効性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）において主要評価項目であるすべての発作型及び発作型別の維持療法期における発作消失維持率の点推定値（すべての発作型: 43.1%、部分発作: 40.0%、強直間代発作: 80.0%）は事前に設定された閾値（40%）以上であったものの、すべての発作型及び部分発作について、海外 CBZ 対照固定用量試験（5.3.5.1: UK106）における本剤 200 mg/日群の発作消失維持率の点推定値（すべての発作型: 60.4%、部分発作: 59.7%）と比較して低いこと、さらに国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）における発作消失維持率の 95%信頼区間の下限値（すべての発作型: 30.85%、部分発作: 27.02%）が、事前に設定した閾値を下回ったことを踏まえて、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）成績から、本剤単剤療法の有効性が示されたと言えるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）における発作消失維持率の 95%信頼区間の下限は閾値を下回り、点推定値についても海外 CBZ 対照固定用量試験（5.3.5.1: UK106）と比較して低値であったものの、本剤の他の海外臨床試験（5.3.5.1: UK49/89、5.3.5.1: UK74）や他の抗てん

んかん薬（フェノバルビタール、フェニトイン、CBZ、VPA、トピラマート、レベチラセタム及びプレガバリン）の臨床試験¹³⁾における発作消失維持率は、すべての発作型で36～68%、部分発作で35～73%、強直間代発作で34～77%であり、本試験で認められた発作消失維持率に臨床的意義はあると考えることを説明した。また申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）と海外CBZ対照固定用量試験（5.3.5.1: UK106）の試験成績に差異が認められた要因として、①除外基準の差異、②中止基準の差異が考えられ、それぞれについて、以下のとおり説明した。

① 除外基準の差異について

海外CBZ対照固定用量試験（5.3.5.1: UK106）では、対照薬であるCBZの用量を600 mg/日と設定したが、試験計画当時CBZ 600 mg/日を超える用量も広く使用されていたことから、より高用量への増量を必要とする重症例を除外することが適切と考え、治験薬投与開始前6ヶ月間のうちいずれかの期間に月当たり30回以上の発作を発現した患者を除外した。一方で、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）では、効果不十分な場合には400 mg/日までの増量を許容しているため重症例にも対応可能と判断し、同様の除外基準は設定しておらず、当該基準に合致する患者が6例組入れられていた。当該6例のうち4例は有害事象により中止し、2例は試験を完了したものの維持療法期に発作が認められた。したがって、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）では治験薬投与開始前の発作回数に上限を設定していなかったことが、両試験の発作消失維持率に差異が認められた要因の1つと考えられる。

② 中止基準の差異について

国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）では、被験者の安全性に配慮し、中止基準として治験薬との因果関係がない場合を除き発疹が発現した場合には治験を中止することが規定されており、実際に10例が当該規定により治験を中止した。しかしながら、海外CBZ対照固定用量試験（5.3.5.1: UK106）では同様の基準は設定されておらず、当該試験の本剤200 mg/日群において、発疹が9例に認められ、そのうち6例については発疹の発現後も治験を継続していた。したがって、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）において治験薬との因果関係が否定できない発疹を発現した場合に治験を中止すると規定していたことが、両試験の発作消失維持率に差異が認められた要因の1つと考えられる。

その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）のFASのうち、試験開始前6ヶ月間の発作回数が180回以上の被験者を解析対象から除外し、かつ、海外CBZ対照固定用量試験（5.3.5.1: UK106）の有効性解析対象症例のうち本剤との因果関係が否定できない発疹を発現した被験者を投与中止例として取り扱った場合の国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）及び海外CBZ対照固定用量試験（5.3.5.1: UK106）の本剤200 mg/日群の維持療法期における発作消失維持率は、表6のとおりであり、両試験における発作消失維持率の差は小さくなったことを説明した。

¹³⁾ Heller AJ et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58: 44-50, 1995、da Silva M et al, *Lancet*, 347: 709-713, 1996、Privitera MD et al, *Acta Neurol Scand*, 107: 165-175, 2003、Brodie MJ et al, *Neurology*, 68: 402-408, 2007、Glauser T et al, *Epilepsia*, 54: 551-563, 2013、Kwan P et al, *Lancet Neurol*, 58: 881-890, 2011、Rosenow F et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83: 1093-1098, 2012

表 6 除外基準及び中止基準を揃えた場合の国際共同第Ⅲ相試験及び海外 CBZ 対照固定用量試験の維持療法期における発作消失維持率

	発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率 (%) [95%信頼区間] a)
国際共同第Ⅲ相試験 ^{b)} (5.3.5.2: LAM115376)	すべての発作型	59	28	47.5 [34.30, 60.88]
	部分発作	49	22	44.9 [30.67, 59.77]
	強直間代発作	10	8	80.0 [44.39, 97.48]
海外 CBZ 対照固定用量試験 の本剤 200 mg/日群 ^{c)} (5.3.5.1: UK106)	すべての発作型	111	63	56.8 [47.02, 66.13]
	部分発作	73	38	52.1 [40.04, 63.90]
	強直間代発作	47	28	59.6 [44.27, 73.63]

a) 二項分布に基づく正確な信頼区間

b) 試験開始前 6 ヶ月間の発作回数が 180 回以上の被験者を除外した。

c) 治験薬との因果関係が否定できない発疹が発現した被験者を投与中止例として取り扱った。

以上より申請者は、他の抗てんかん薬の臨床試験と同程度の有効性が認められたこと、海外 CBZ 対照固定用量試験 (5.3.5.1: UK106) との試験成績の差異は除外基準及び中止基準の差異によるものと考えられることから、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115376) 成績より、日本人てんかん患者における本剤単剤療法の部分発作及び強直間代発作に対する有効性は示されたと考えることを説明した。

機構は、当該試験における発作消失維持率の 95%信頼区間の下限値は 30.85%であり、事前に設定した閾値 (40%) を下回ったことから、本剤の有効性が検証されたとは言いがたいと考えるが、他の抗てんかん薬の臨床試験成績と比較して同程度の有効性を示していること、海外 CBZ 対照固定用量試験 (5.3.5.1: UK106) と試験条件を揃えた解析では両試験における発作消失維持率は同程度であることを踏まえれば、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115376) 成績から、本剤の有効性は示唆されているものと考えられる。さらに機構は、本剤併用療法の有効性については既に検証されており、単剤療法においても同様の作用機序により薬効を発揮すると考えられること、海外臨床試験において本剤は CBZ と同程度の有効性が認められており、海外の医療現場において本剤単剤療法の臨床的位置付けは既に確立していることを考慮すれば、日本人てんかん患者においても、本剤単剤療法の部分発作及び強直間代発作に対する有効性は期待できると考える。

3) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115376) の維持療法期における患者背景別の発作消失維持率は表 7 のとおりであり、初発/再発を除いて、部分集団間で発作消失維持率に差異が認められたこと、初発/再発の影響については再発の集団の評価例数が少ないため評価は困難であることを説明した。

表 7 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）における患者背景別の発作消失維持率（FAS）

		発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率 (%) [95%信頼区間] ^{a)}
性別	男性	すべての発作型	39	21	53.8 [37.18, 69.91]
		部分発作	32	17	53.1 [34.74, 70.91]
		強直間代発作	7	5	71.4 [29.04, 96.33]
	女性	すべての発作型	26	7	26.9 [11.57, 47.79]
		部分発作	23	5	21.7 [7.46, 43.70]
		強直間代発作	3	3	100.0 [29.24, 100.00]
年齢	65 歳未満	すべての発作型	54	24	44.4 [30.92, 58.60]
		部分発作	44	18	40.9 [26.34, 56.75]
		強直間代発作	10	8	80.0 [44.39, 97.48]
	65 歳以上 ^{b)}	部分発作	11	4	36.4 [10.93, 69.21]
体重	63.2 kg ^{c)} 以下	すべての発作型	33	11	33.3 [17.96, 51.83]
		部分発作	27	8	29.6 [13.75, 50.18]
		強直間代発作	6	5	83.3 [35.88, 99.58]
	63.2 kg ^{c)} 超	すべての発作型	32	17	53.1 [34.74, 70.91]
		部分発作	28	14	50.0 [30.65, 69.35]
		強直間代発作	4	3	75.0 [19.41, 99.37]
初発/再発	初発	すべての発作型	59	25	42.4 [29.61, 55.93]
		部分発作	49	19	38.8 [25.20, 53.76]
		強直間代発作	10	8	80.0 [44.39, 97.48]
	再発 ^{b)}	部分発作	6	3	50.0 [11.81, 88.19]
二次性全般化発作の有無 ^{d)}	あり	部分発作	33	16	48.5 [30.80, 66.46]
	なし	部分発作	22	6	27.3 [10.73, 50.22]
試験開始前6ヶ月間の発作回数	3回 ^{c)} 未満	すべての発作型	18	9	50.0 [26.02, 73.98]
		部分発作	15	7	46.7 [21.27, 73.41]
		強直間代発作	3	3	100.0 [29.24, 100.0]
	3回 ^{c)} 以上20回未満	すべての発作型	33	17	51.5 [33.54, 69.20]
		部分発作	26	13	50.0 [29.93, 70.07]
		強直間代発作	7	5	71.4 [29.04, 96.33]
	20回以上180回未満 ^{b)}	部分発作	8	2	25.0 [3.19, 65.09]
180回以上 ^{b)}	部分発作	6	0	0 [0.0, 45.93]	

a) 二項分布に基づく正確な信頼区間

b) 部分発作以外の評価例数は0

c) 中央値

d) 部分発作のみ

その上で申請者は、試験開始前6ヶ月間の発作回数については、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1: UK49/89、5.3.5.1: UK74、5.3.5.1: UK106）においても同様の傾向が認められたことから、本剤の有効性に影響を与える可能性があると考え、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1: UK49/89、5.3.5.1: UK74、5.3.5.1: UK106）の実薬対照群（CBZ 又はフェニトイン）でも同様の傾向が認められていることを説明した。そして申請者は、海外 CBZ 対照固定用量試験（5.3.5.1: UK106）では試験開始前6ヶ月間の発作回数が多い集団の方が本剤 100 mg/日群と 200 mg/日群の発作消失維持率の差が大きかったことから、発作回数が多い患者に対しては本剤を増量することで有効性が得られる可能性があると考え、説明した。さらに申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）における発作発現頻度減少率¹⁴⁾ は表 8 のとおりであり、試験開始前6ヶ月間の発作回数が多い集団でも、発作発現頻度の減少が認められたこと、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1: UK49/89、5.3.5.1: UK74）¹⁵⁾ においても実薬対照群と同程度の発作発現頻度の減少が認められたことを説明した。

¹⁴⁾ 発作発現頻度減少率: (ベースライン時の発作発現頻度－最終評価時の発作発現頻度) / ベースライン時の発作発現頻度 × 100

¹⁵⁾ 海外 CBZ 対照固定用量試験（5.3.5.1: UK106）については、治験薬投与6週後以降発作を発症した場合、治験を中止することとされていたため、発作発現頻度の算出は不能であった。

表 8 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）における試験開始前 6 ヶ月間の発作回数別の発作発現頻度減少率（FAS）

	発作型	評価例数	発作発現頻度（回/月）		発作発現頻度減少率（%）	
			ベースライン	最終評価時		
試験開始前 6 ヶ月間の 発作回数	全体	すべての発作型	65	0.5 (0.3, 97.5)	0.1 (0.0, 872.5)	94.2 (-2775.0, 100.0)
		部分発作	55	0.8 (0.3, 97.5)	0.1 (0.0, 872.5)	91.4 (-2775.0, 100.0)
		強直間代発作	10	0.5 (0.3, 1.2)	0.0 (0.0, 0.0)	100.0 (100.0, 100.0)
	3 回未満	すべての発作型	18	0.3 (0.3, 0.3)	0.0 (0.0, 5.0)	100.0 (-1400.0, 100.0)
		部分発作	15	0.3 (0.3, 0.3)	0.0 (0.0, 5.0)	100.0 (-1400.0, 100.0)
		強直間代発作	3	0.3 (0.3, 0.3)	0.0 (0.0, 0.0)	100.0 (100.0, 100.0)
	3 回以上 20 回未満	すべての発作型	33	0.7 (0.5, 2.7)	0.0 (0.0, 32.3)	100.0 (-2257.1, 100.0)
		部分発作	26	0.8 (0.5, 2.7)	0.0 (0.0, 32.3)	100.0 (-2257.1, 100.0)
		強直間代発作	7	0.5 (0.5, 1.2)	0.0 (0.0, 0.0)	100.0 (100.0, 100.0)
	20 回以上 180 回未満 ^{a)}	部分発作	8	11.1 (8.0, 21.7)	3.6 (0.0, 345.0)	72.2 (-2775.0, 100.0)
	180 回以上 ^{a)}	部分発作	6	33.3 (30.0, 97.5)	7.7 (1.7, 872.5)	79.0 (-2714.5, 94.2)

中央値（最小値, 最大値）

a) 部分発作以外の評価例数は 0

一方で申請者は、性別については海外 CBZ 対照固定用量試験（5.3.5.1: UK106）では部分集団間の発作消失維持率の差は小さかったこと、年齢については 65 歳以上の集団で発作消失維持率が低かったものの、高齢てんかん患者を対象とした海外臨床試験（5.3.5.1: UK124）と同程度の有効性が認められたこと、二次性全般化発作の有無については海外 CBZ 対照固定用量試験（5.3.5.1: UK106）では本剤 100 mg/日群と 200 mg/日群で異なる傾向が認められたことから、これらの因子が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、体重については、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1: UK49/89、5.3.5.1: UK74、5.3.5.1: UK106）の本剤群及び実薬対照群においても同様の傾向が認められたこと、体重別の部分集団間で試験開始前 6 ヶ月間の発作回数に偏りが認められたことから、体重が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績から、試験開始前 6 ヶ月間の発作回数が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性があると考えられるが、実薬対照群でも同様の傾向が認められていることから、発作回数が多い集団においても発作発現頻度の減少が認められていることから、投与前の発作回数が多い患者に対しても本剤の有効性は期待できるものとする。なお機構は、その他の因子については本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

(4) 本剤の安全性について

機構は、単剤療法と併用療法における安全性プロファイルに差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、てんかん患者を対象とした国内外臨床試験¹⁶⁾における主な有害事象の発現状況は表 9 のとおりであり、併用療法と単剤療法で発現割合及び重篤度の大きな差は認められなかったことを説明した。

¹⁶⁾ 国内単剤療法試験: 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）の維持療法期終了時まで

国内併用療法試験: LTG-2-01 試験、LTG-2-02 試験、LTG-2-03 試験、LTG-2-04 試験（初回承認申請時資料 5.3.5.2.1、5.3.5.2.10、5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.2）併合成績及び LAM107844 試験（同 5.3.5.2.9、5.3.5.2.14、成人のみ）

海外単剤療法試験: 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1: UK49/89、5.3.5.1: UK74、5.3.5.1: UK106、5.3.5.1: UK124）併合成績

海外併用療法試験: LAM40097 試験（初回承認申請時資料 5.3.5.1.10、成人のみ）及び P42-05 試験、P42-06 試験、P42-16 試験、H34-035-C86 試験（同 5.3.5.1.4、5.3.5.1.5、5.3.5.1.6、5.3.5.1.7）

表9 てんかん患者を対象とした国内外臨床試験における主な有害事象

	国内 ^{a)}				海外							
	LAM 115376	併用		LAM 107844	単剤			併用				
		LTG-2-01、02、 03、04 併合			UK49/89、UK74、 UK106、UK124 併合			LAM40097		P42-05、06、16、 H34-035-C86 併合		
		P 群	本剤群		本剤群	CBZ 群	PHT 群	P 群	本剤群	P 群	本剤群	
評価例数	65	89	284	51	545	294	95	59	58	322	612	
有害事象	81.5 (53)	42.7 (38)	61.3 (174)	94.1 (48)	71.0 (387)	79.6 (234)	76.8 (73)	71.2 (42)	65.5 (38)	74.5 (240)	93.8 (574)	
重篤な有害事象	7.7 (5)	5.6 (5)	4.2 (12)	9.8 (5)	7.7 (42)	7.1 (21)	10.5 (10)	8.5 (5)	3.4 (2)	6.2 (20)	10.1 (62)	
主な有害事象												
頭痛	21.5 (14)	1.1 (1)	5.3 (15)	2.0 (1)	20.7 (113)	20.1 (59)	26.3 (25)	25.4 (15)	17.2 (10)	23.3 (75)	31.7 (194)	
鼻咽頭炎	18.5 (12)	7.9 (7)	4.9 (14)	19.6 (10)	0	0	0	5.1 (3)	6.9 (4)	2.8 (9)	2.5 (15)	
発疹	10.8 (7)	0	7.0 (20)	2.0 (1)	11.0 (60)	15.0 (44)	9.5 (9)	3.4 (2)	3.4 (2)	6.5 (21)	11.1 (68)	
悪心	9.2 (6)	2.2 (2)	3.9 (11)	3.9 (2)	9.7 (53)	9.9 (29)	4.2 (4)	5.1 (3)	10.3 (6)	11.8 (38)	20.8 (127)	
浮動性めまい	6.2 (4)	5.6 (5)	16.9 (48)	19.6 (10)	8.6 (47)	14.6 (43)	13.7 (13)	8.5 (5)	8.6 (5)	15.5 (50)	43.5 (266)	
傾眠	3.1 (2)	12.4 (11)	21.5 (61)	13.7 (7)	9.2 (50)	21.4 (63)	28.4 (27)	1.7 (1)	6.9 (4)	6.5 (21)	14.4 (88)	
嘔吐	1.5 (1)	2.2 (2)	1.4 (4)	7.8 (4)	4.6 (25)	4.8 (14)	1.1 (1)	8.5 (5)	5.2 (3)	5.0 (16)	10.3 (63)	
発熱	1.5 (1)	0	3.2 (9)	13.7 (7)	0.9 (5)	1.7 (5)	1.1 (1)	5.1 (3)	1.7 (1)	4.7 (15)	6.4 (39)	
挫傷	1.5 (1)	0	0.7 (2)	15.7 (8)	0	0	0	1.7 (1)	3.4 (2)	0.6 (2)	0.7 (4)	
擦過傷	1.5 (1)	0	0	11.8 (6)	0	0	0	1.7 (1)	1.7 (1)	0	0	
鼻炎	1.5 (1)	0	0	2.0 (1)	3.5 (19)	3.4 (10)	2.1 (2)	0	0	12.1 (39)	15.8 (97)	
無力症	0	0	1.1 (3)	0	14.1 (77)	23.1 (68)	30.5 (29)	0	1.7 (1)	8.4 (27)	7.2 (44)	
咽頭炎	0	0	0	7.8 (4)	4.4 (24)	3.4 (10)	2.1 (2)	1.7 (1)	3.4 (2)	11.5 (37)	11.4 (70)	
弱視	0	0	0	0	1.3 (7)	1.7 (5)	2.1 (2)	0	0	5.9 (19)	17.8 (109)	
痙攣	0	0	0	0	1.1 (6)	1.7 (5)	1.1 (1)	10.2 (6)	3.4 (2)	1.6 (5)	3.8 (23)	
運動失調	0	0	0.4 (1)	2.0 (1)	0.7 (4)	4.8 (14)	11.6 (11)	0	1.7 (1)	6.5 (21)	23.2 (142)	
複視	0	1.1 (1)	6.7 (19)	2.0 (1)	0.6 (3)	2.7 (8)	2.1 (2)	0	3.4 (2)	6.5 (21)	29.7 (182)	

発現割合 (%) (発現例数)、P 群: プラセボ群

a) 日本人が参加した国際共同試験を含む

その上で申請者は、個別の有害事象として、本剤の有害事象プロファイルを踏まえ、皮膚障害関連の有害事象並びに自殺及び他害行為関連の事象の発現状況について、以下のように説明した。

1) 皮膚障害関連の有害事象について

申請者は、てんかん患者を対象とした国内外臨床試験¹⁶⁾における皮膚障害関連の有害事象¹⁷⁾の発現状況は、表10のとおりであり、単剤療法と併用療法で皮膚障害関連の有害事象¹⁷⁾の発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。

¹⁷⁾ MedDRA SMQ「重症皮膚副作用」に含まれる事象並びに血管浮腫、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、紅斑、結節性紅斑、性器発疹、光線性皮膚症、光線過敏性反応、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚病変、多形日光疹、全身性皮疹、麻疹様発疹、膿疱性皮疹、小水疱性皮疹及び蕁麻疹

表 10 てんかん患者を対象とした国内臨床試験における皮膚障害関連の有害事象

	国内 ^{a)}				海外							
	単剤 LAM 115376	併用		LAM 107844	単剤			併用				
		LTG-2-01、02、 03、04 併合	P 群		本剤群	UK49/89、UK74、 UK106、UK124 併合	本剤群	CBZ 群	PHT 群	LAM40097		P42-05、06、16、 H34-035-C86 併合
評価例数	65	89	284	51	545	294	95	59	58	322	612	
皮膚障害 関連の 有害事象	16.9 (11)	0	8.8 (25)	11.8 (6)	13.9 (76)	17.0 (50)	10.5 (10)	6.8 (4)	10.3 (6)	7.8 (25)	13.7 (84)	
主な事象												
発疹	10.8 (7)	0	7.0 (20)	2.0 (1)	11.0 (60)	15.0 (44)	9.5 (9)	3.4 (2)	3.4 (2)	6.5 (21)	11.1 (68)	
薬疹	4.6 (3)	0	0	2.0 (1)	0	0	0	0	0	0	0	
SJS	1.5 (1)	0	0.4 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0.2 (1)	
斑状丘疹状 皮疹	0	0	0	0	1.5 (8)	2.4 (7)	1.1 (1)	0	0	0	0	
結膜炎	0	0	0	2.0 (1)	0.4 (2)	0	0	1.7 (1)	0	0	0	
蕁麻疹	0	0	0	0	0.4 (2)	0	0	0	5.2 (3)	0	0.8 (5)	
口内炎	0	0	0.7 (2)	2.0 (1)	0.2 (1)	0	0	0	0	0.6 (2)	0.7 (4)	
皮膚炎	0	0	0	2.0 (1)	0	0	0	0	0	0	0	
紅斑	0	0	0	2.0 (1)	0	0	0	0	0	0	0	
光線過敏性 反応	0	0	0	0	0	0	0	0	1.7 (1)	0	0.7 (4)	

発現割合 (%) (発現例数)、P 群: プラセボ群

a) 日本人が参加した国際共同試験を含む

その上で申請者は、本剤による重篤な皮膚障害の発現割合は投与開始から 8 週間以内に高いことが知られているが、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115376) 及び承認用法・用量で実施された併用療法の LAM107844 試験 (初回承認申請時資料 5.3.5.2.9) における発現時期別の皮膚障害関連の有害事象¹⁷⁾ の発現割合は、表 11 のとおりであり、いずれも投与 8 週間以内の発現が多かったこと、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115376) では投与 8 週以降も発現が認められたが、症例数が少なく明確な結論は困難と考えることを説明した。また申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115376) において SJS が 1 例に認められたが、当該事象は本剤投与後 12 日目に発現しており、現行の添付文書において重篤な皮膚障害の発現率は本剤投与開始から 8 週間以内に高いことを注意喚起していることから、追加の注意喚起の必要はないと考えることを説明した。なお申請者は、単剤療法と併用療法で、国内外製造販売後安全性情報 (2008 年 12 月 1 日～2013 年 11 月 30 日) における皮膚障害関連の副作用¹⁷⁾ は、単剤療法及び併用療法ともに発疹、薬疹、SJS 等の報告が多く、単剤療法と併用療法で報告状況に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 11 単剤療法及び併用療法の国内臨床試験における発現時期別の皮膚障害関連の有害事象

	1～14 日	15～28 日	29～42 日	43～56 日	57 日以上
単剤療法 (LAM115376 試験 ^{a)})	6.2 (4/65)	5.2 (3/58)	1.8 (1/55)	0 (0/53)	5.9 (3/51)
併用療法 (LAM107844 試験 ^{b)})	3.9 (2/51)	2.0 (1/51)	2.0 (1/51)	3.9 (2/51)	0 (0/50)

発現割合 (%) (発現例数)

a) 維持療法期終了時まで

b) 成人のみ

2) 自殺及び他害行為に関連する事象について

申請者は、自殺関連の有害事象¹⁸⁾の発現状況について、国内外で実施されたてんかん単剤療法の臨床試験¹⁹⁾では発現が認められなかったこと、国内外で実施された併用療法の短期投与試験併合成績²⁰⁾では、プラセボ群で0% (0/470例)、本剤群で0.5% (5/1006例)に認められ、その内訳は自殺念慮0.3% (3/1006例)、自殺企図0.1% (1/1006例)、企図的過量投与0.1% (1/1006例)であったこと、長期投与試験併合成績²¹⁾では発現が認められなかったことを説明した。また申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115376) ではコロンビア自殺評価スケールを用いた自殺リスクの評価を実施したが、自殺念慮又は自殺行動を示す事象は認められなかったことを説明した。なお申請者は、国内外製造販売後安全性情報 (2008年12月1日～2013年11月30日) における自殺関連の副作用¹⁸⁾は、単剤療法及び併用療法ともに自殺企図、企図的過量投与、自殺念慮等の報告が多く、単剤療法と併用療法で報告状況に大きな差は認められなかったことを説明した。

次に申請者は、てんかん患者を対象とした国内外臨床試験¹⁶⁾における他害行為関連の有害事象²²⁾の発現割合は、表12のとおりであり、単剤療法と併用療法で他害行為関連の有害事象²²⁾の発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、国内外製造販売後安全性情報 (2008年12月1日～2013年11月30日) における他害行為関連の副作用²²⁾は、単剤療法及び併用療法ともに不眠症、攻撃性、激越、不安、易刺激性等の報告が多く、単剤療法と併用療法で報告状況に大きな差異は認められなかったことを説明した。

¹⁸⁾ MedDRA PT で企図的過量投与、希死念慮を有するうつ病、故意の中毒、自殺企図、自殺既遂、自殺行為、自殺念慮、故意の自傷行為、自傷行為、自傷念慮、企図的多剤過量投与に該当する事象。

¹⁹⁾ 5.3.3.2: LAM115376、5.3.3.1: UK49/89、5.3.3.1: UK74、5.3.3.1: UK106、5.3.5.1: UK124、5.3.5.2: UK111、5.3.5.2: UK115

²⁰⁾ 初回承認申請時資料 5.3.5.2.9: LAM107844 (成人のみ)、同 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.10: LTG-2-01、同 5.3.5.1.1: LTG-2-02、同 5.3.5.1.2: LTG-2-03、同 5.3.5.2.2: LTG-2-04、同 5.3.5.1.10: LAM40097 (成人のみ)、同 5.3.5.1.4: P42-05、同 5.3.5.1.5: P42-06、同 5.3.5.1.6: H34-035-C86、同 5.3.5.1.7: P42-16

²¹⁾ 初回承認申請時資料 5.3.5.2.4: LTG-2-04L、同 5.3.5.2.3 及び 5.3.5.2.11: LTG-2-05、同参考 5.3.5.3.1: BLZG/90/010

²²⁾ MedDRA SMQ で「敵意/攻撃性 (狭域)」に含まれる事象及び FDA Talk Paper (FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antidepressants in Adults and Children, (issued 3/22/2004)) に記載されている事象。

表 12 てんかん患者を対象とした国内外臨床試験における他害行為関連の有害事象

	国内 ^{a)}				海外							
	単剤 LAM 115376	併用		LAM 107844	単剤			併用				
		LTG-2-01、02、 03、04 併合	P 群		本剤群	UK49/89、UK74、 UK106、UK124 併合	本剤群	CBZ 群	PHT 群	LAM40097	P 群	本剤群
評価例数	65	89	284	51	545	294	95	59	58	322	612	
他害行為 関連の 有害事象	6.2 (4)	0	5.6 (16)	11.8 (6)	11.4 (62)	5.8 (17)	12.6 (12)	3.4 (2)	15.5 (9)	10.9 (35)	17.0 (104)	
主な事象												
不眠症	4.6 (3)	0	2.5 (7)	3.9 (2)	5.5 (30)	1.7 (5)	3.2 (3)	3.4 (2)	6.9 (4)	2.5 (8)	6.2 (38)	
不安	1.5 (1)	0	0	0	0.9 (5)	0.7 (2)	1.1 (1)	0	0	3.4 (11)	4.4 (27)	
損傷	0	0	0	0	2.4 (13)	2.0 (6)	3.2 (3)	0	0	0	0.3 (2)	
敵意	0	0	0	0	1.7 (9)	0.3 (1)	3.2 (3)	0	0	0.3 (1)	0	
感情不安定	0	0	0	2.0 (1)	1.1 (6)	0.7 (2)	0	0	0	0	0	
激越	0	0	0.7 (2)	5.9 (3)	0.6 (3)	0.3 (1)	0	0	3.4 (2)	0.3 (1)	0.7 (4)	
人格障害	0	0	0	0	0.2 (1)	0	2.1 (2)	0	0	0.6 (2)	0.2 (1)	
易刺激性	0	0	0.4 (1)	0	0	0	0	0	1.7 (1)	2.5 (8)	3.4 (21)	
裂傷	0	0	0.4 (1)	0	0	0	0	0	3.4 (2)	2.2 (7)	2.1 (13)	
攻撃性	0	0	0.4 (1)	0	0	0	0	0	1.7 (1)	0	0	
パニック 発作	0	0	0	0	0	0	0	0	1.7 (1)	0	0.8 (5)	

発現割合 (%) (発現例数)、P 群: プラセボ群

a) 日本人が参加した国際共同試験を含む

以上より申請者は、本剤によるてんかん単剤療法及び併用療法の安全性プロファイルは大きく異ならず、添付文書において更なる注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上を了承し、本剤によるてんかん単剤療法及び併用療法の安全性プロファイルは大きく異ならず、添付文書において更なる注意喚起を行う必要はないと考える。

(5) 効能・効果について

機構は、申請時効能・効果では部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する単剤療法と併用療法が分けて記載されているものの、敢えて書き分ける必要性は乏しいことから、部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する効能・効果を以下のように整備することが適切と考える。なお、最終的な効能・効果の記載については、専門協議における検討を踏まえて判断することとしたい。

[効能・効果]

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作

(6) 用法・用量について

1) てんかん単剤療法に対する開始用量及び漸増方法について

機構は、本剤単剤療法に対する申請用法・用量における開始用量及び漸増方法の適切性について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、重篤な発疹等の皮膚障害の発現を最小限にするために本剤の投与開始時には緩やかな漸増投与を行う必要があることを説明した上で、海外 CBZ 対照固定用量試験（5.3.5.1: UK106）では試験途中で試験実施計画書を改訂し、25 mg/日から投与を開始し、2 週後に 50 mg/日に、4 週

後に 100 又は 200 mg/日に増量する方法により試験を実施したこと、当該試験で安全性が確認されたことから、欧州においては当該開始用量及び漸増方法がてんかん単剤療法に対する用法・用量として設定されたことを説明した。そして申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM15376）では海外 CBZ 対照固定用量試験（5.3.5.1: UK106）の開始用量及び漸増方法を参考に、25 mg/日から投与を開始し、2 週後に 50 mg/日に、4 週後に 100 mg/日に、6 週後に 200 mg/日に増量する方法により試験を実施したことを説明した。

その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）の漸増期における有害事象の発現割合は表 13 のとおりであり、漸増法により実施したてんかん併用療法及び双極性障害の国内臨床試験（初回承認申請時資料 5.3.5.2.9: LAM107844（成人のみ）、一部変更承認申請時資料 5.3.5.1.1: SCA104779（第 1 期））における発現割合と大きな差異は認められなかったことを説明した。なお申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）の漸増期に発疹、薬疹又は SJS が 12.3%（8/65 例）に発現したが、SJS の 1 例を除き、いずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。

また申請者は、申請用法・用量では、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）と異なり、投与 5 週後に 200 mg/日への増量が可能と設定しているが、欧州においては、投与 4 週後に 200 mg/日への増量を可能として実施した海外 CBZ 対照固定用量試験（5.3.5.1: UK106）成績を基に投与 4 週後から 150 mg/日への増量が可能とされていること、双極性障害の国内臨床試験（一部変更承認申請時資料 5.3.5.1.1: SCA104779）では投与 5 週後に 200 mg/日への増量を可とし、当該漸増方法における安全性が確認されていることから、てんかん単剤療法においても双極性障害と同様に投与 5 週後に 200 mg/日への増量を可能とすることに大きな問題はないと考えることを説明した。

表 13 てんかん患者又は双極性障害患者を対象とした国内臨床試験の漸増期における有害事象

		1～7 日	8～14 日	15～21 日	22～28 日	29～35 日	36～42 日
てんかん単剤療法 (LAM115376 試験)	投与量	25 mg/日		50 mg/日		100 mg/日	
	有害事象	20.0 (13/65)	14.1 (9/64)	13.8 (8/58)	13.8 (8/58)	9.1 (5/55)	11.1 (6/54)
てんかん併用療法 (LAM107844 試験 ^{a)})	投与量	12.5 mg/日 ^{c)}		25 mg/日 ^{c)}		50 mg/日 ^{c)}	
	有害事象	13.7 (7/51)	17.6 (9/51)	33.3 (17/51)	17.6 (9/51)	19.6 (10/51)	21.6 (11/51)
双極性障害 (SCA104779 試験 ^{b)})	投与量	25 mg/日 ^{d)}		50 mg/日 ^{d)}		100 mg/日 ^{d)}	200 mg/日 ^{d)}
	有害事象	15.6 (21/135)	10.6 (14/132)	11.8 (15/127)	17.6 (22/125)	11.6 (14/121)	14.5 (17/117)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

a) 成人のみ、b) 第 1 期

c) VPA を併用、d) 単独投与又は本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤を併用

なお申請者は、申請用法・用量の記載からは、投与 4 週後に 150 mg/日の投与も可能と読み取れるが、日本人を対象に投与 4 週後に 150 mg/日に増量したときの安全性を検討した試験成績はないことから、用法・用量に投与 5 週目は 100 mg/日を投与する旨を記載し、明確化することを説明した。

機構は、申請された漸増方法は国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）で設定された漸増方法と異なるものの、当該試験における漸増期における有害事象の発現状況、双極性障害の臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえると、てんかん単剤療法における開始用量及び漸増方法として、申請者から提示された方法（25 mg/日で投与開始し、2 週後に 50 mg/日に、4 週後に 100 mg/日に増量）を設定することは可能と考える。

2) てんかん単剤療法に対する維持用量及び最大用量について

機構は、てんかん単剤療法に対する申請用法・用量における維持用量及び最大用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤 100 mg/日の有効性について、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）における維持療法期の最終維持用量別の発作消失維持率は、表 14 のとおりであり、少数例での検討ではあるが、維持用量 100 mg/日において、発作消失維持された症例が存在することを説明した。また申請者は、海外 CBZ 対照固定用量試験（5.3.5.1: UK106）において、本剤 100 mg/日群の発作消失維持率（51.3%）は、200 mg/日群（60.4%）及びカルバマゼピン群（54.7%）と大きく異ならなかったこと（表 3）も踏まえると、てんかん単剤療法における維持用量に本剤 100 mg/日を含め、100～200 mg/日と設定することは適切と考えることを説明した。

表 14 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）における最終維持用量別の発作消失維持率

	評価 例数 ^{a)}	発作消失 維持例 ^{b)}	発作消失維持率 (%) [95%信頼区間] ^{c)}
全体	52	32	61.5 [47.02, 74.70]
100 mg/日 ^{d)}	3	1	33.3 [0.84, 90.57]
200 mg/日	39	27	69.2 [52.43, 82.98]
250 mg/日	3	2	66.7 [9.43, 99.16]
300 mg/日 ^{d)}	2	1	50.0 [1.26, 98.74]
400 mg/日 ^{d)}	5	1	20.0 [0.51, 71.64]

a) 維持療法期に移行し、最終維持用量として当該用量を投与された被験者

b) 当該用量を投与されている期間に発作を発現せず、維持療法期を完了した被験者

c) 二項分布に基づく正確な信頼区間

d) 強直間代発作の評価例数は 0

次に申請者は、最大用量について、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）において、少数例での検討ではあるが、発作消失維持に本剤 200 mg/日を超える用量を必要とした被験者が存在し、本剤 400 mg/日においても発作消失が維持された被験者が存在すること（表 14）を説明した。また申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）における発現時用量別の有害事象発現状況は、表 15 のとおりであり、少数例での検討ではあるが、400 mg/日投与時の有害事象の発現は 1 例のみであったこと、また、200 mg/日を超える用量で発現した有害事象はすべて軽度であったことを説明した。さらに申請者は、海外で実施された切り替え試験（参考 5.3.5.1: US30/31）¹²⁾の単剤療法期における本剤 500 mg/日投与時の有害事象の発現割合は 58.1%（25/43 例）であったが、重度の事象は 3 例（不安 2 例、自殺念慮 1 例）に認められたのみであり、500 mg/日投与時に特徴的な有害事象の発現は認められなかったことを説明した。なお申請者は、双極性障害においては、国内長期投与試験（一部変更承認申請時資料 5.3.5.2.1: SCA106052）で本剤 400 mg/日が投与された 8 例に臨床的に問題となる有害事象は認められておらず、単剤投与時及び本剤のグルクロン酸抱合に影響を与えない薬剤との併用時の最大用量は 400 mg/日とされていることを説明した。以上より申請者は、少数例での検討ではあるものの国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）において本剤 400 mg/日で有効例が認められ、安全性にも大きな問題は認められなかったこと、海外切り替え試験（参考 5.3.5.1: US30/31）の単剤療法期において本剤 500 mg/日投与時の安全性に大きな問題は認められなかったこと、双極性障害においても本剤 400 mg/日における安全性が確認されていることから、本剤単剤療法に対する最大用量を 400 mg/日と設定することは適切と考えることを説明した。

表 15 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）における発現時用量別の有害事象

	維持療法期		継続投与期	
	評価例数 ^{a)}	有害事象	評価例数 ^{a)}	有害事象
全体 ^{b)}	52	73.1 (38)	22	45.5 (10)
100 mg/日	20	30.0 (6)	1	100.0 (1)
125 mg/日	0	0	1	0
150 mg/日	2	0	0	0
200 mg/日	52	65.4 (34)	18	33.3 (6)
250 mg/日	3	66.7 (2)	4	75.0 (3)
300 mg/日	7	42.9 (3)	1	100.0 (1)
350 mg/日	1	100.0 (1)	0	0
400 mg/日	5	20.0 (1)	1	0

発現割合(%) (発現例数)

a) 維持療法期又は継続投与期に各用量を1度でも投与された例数

b) 1例に400 mg/日を超える過量投与が認められたが、当該被験者で有害事象は認められなかった。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）の維持療法期に100 mg/日を投与された例数は少ないものの、海外CBZ対照固定用量試験（5.3.5.1: UK106）の成績を踏まえれば、てんかん単剤療法に対する通常の維持用量に100 mg/日を含め、100～200 mg/日と設定することは可能と考える。また機構は、少数例での検討ではあるものの、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）において400 mg/日投与時の安全性に大きな問題は認められなかったこと、海外においては500 mg/日投与時の安全性まで確認されていることを踏まえると、てんかん単剤療法に対する最大用量として400 mg/日を設定することは可能と考える。

3) バルプロ酸及びグルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬以外の抗てんかん薬との併用療法における用法・用量について

機構は、申請用法・用量において、てんかん単剤療法に対する用法・用量の追加に伴い、バルプロ酸及びグルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬以外の抗てんかん薬（以下、「非誘導・阻害薬」）との併用療法の場合の用法・用量を「てんかん単剤療法の場合に従う」に変更しているが、当該変更の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、非誘導・阻害薬との併用時の用法・用量について、欧州においては、単剤療法の臨床試験成績に基づき、単剤療法の用法・用量²³⁾と同様の用法・用量が設定されていること、米国においては、LAM40097試験（初回承認申請時資料5.3.5.1.10）における用法・用量に基づいて非誘導・阻害薬併用時の用法・用量が設定されていること、本邦においては、初回承認申請時に日本人てんかん患者において当該薬剤と本剤を併用又は本剤を単独投与した試験成績がなかったことから、VPAを併用する場合に従うと設定されたことを説明した。一方で申請者は、双極性障害では、国内外臨床試験において本剤単独投与時と非阻害・誘導薬併用投与時の用法・用量は同一に設定され、承認用法・用量においても非阻害・誘導薬併用時は単独投与の場合に従うことと設定されていること、日本人双極性障害患者に本剤200 mg/日を単独投与したときの血清中未変化体濃度と非誘導・阻害薬と併用投与したときの血清中未変化体濃度（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 3.15 ± 1.35 及び 4.16 ± 1.79 µg/mL（一部変更承認申請時審査報告書）であったことを説明した。その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115376）の維持療法期における血漿中未変化体濃度は 4.95 ± 2.43 µg/mL であり、双極性障害患者における血清中未変化体濃度と大きな

²³⁾ 現在の欧州における単剤療法に対する最大用量は500 mg/日であるが、非誘導・阻害薬の用法・用量が設定された当時の単剤療法に対する最大用量は200 mg/日であった。

差異は認められなかったこと、当該試験において、25 mg/日で投与を開始し、2 週後に 50 mg/日に、4 週後に 100 mg/日に増量する開始用量及び漸増方法の安全性が確認され、少数例での検討ではあるものの最大用量 400 mg/日の安全性も確認されたことを説明した。なお申請者は、欧州における非誘導・阻害薬併用時の最大用量は 200 mg/日、米国における最大用量は 375 mg/日であるが、てんかん単剤療法に対する最大用量として 400 mg/日を設定することは可能と考えること（「2）てんかん単剤療法に対する維持用量及び最大用量について」の項参照）から、血漿中未変化体濃度に影響を与えないと考えられる非誘導・阻害薬併用時においても、最大用量を 400 mg/日と設定することは可能と考えることを説明した。以上より申請者は、非誘導・阻害薬との併用療法の場合の用法・用量を単剤療法の場合に従うと設定することは適切と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、非誘導・阻害薬は血漿中未変化体濃度に影響を与えないと考えられることから、てんかん患者に対する非誘導・阻害薬併用時の用法・用量を、双極性障害の場合と同様に単剤療法の場合に従うと設定することは可能と考える。

以上を踏まえ機構は、てんかん患者に対する用法・用量は表 16 のとおり設定することが適切と考えるが、最終的な用法・用量については、専門協議における検討を踏まえて判断することとしたい。

表 16 てんかん患者に対する用法・用量

	単剤療法の場合	VPA を併用する場合	VPA を併用しない場合	
			(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{a)} を併用する場合	(2) (1) 以外の抗てんかん薬 ^{b)} を併用する場合
1、2 週目	25 mg/日 (1 日 1 回投与)	12.5 mg/日 (25 mg を隔日投与)	50 mg/日 (1 日 1 回投与)	単剤療法の場合に従う。
3、4 週目	50 mg/日 (1 日 1 回投与)	25 mg/日 (1 日 1 回投与)	100 mg/日 (1 日 2 回に分割して投与)	
5 週目以降	5 週目は 100 mg/日 その後 1～2 週間毎に最大 100 mg/日ずつ漸増する。	1～2 週間毎に 25～50 mg/ 日ずつ漸増する。	1～2 週間毎に最大 100 mg/ 日ずつ漸増する。	
維持用量	100～200 mg/日 (最大 400 mg/日) (1 日 1 回又は 2 回に分割して投与)	100～200 mg/日 (1 日 2 回に分割して投与)	200～400 mg/日 (1 日 2 回に分割して投与)	

a) フェニトイン、CBZ、フェンバルピタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤

b) ゴニサミド、ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタム、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤

(7) 製造販売後における検討事項について

申請者は、てんかん単剤療法に係る製造販売後調査として、本剤と CBZ 又は VPA を併用している患者を対象として本剤単剤療法に切り替えた際の安全性を検討するため、目標症例数を 300 例、1 例あたりの観察期間を 3 ヶ月間とする特定使用成績調査を実施することを説明した。

機構は、上記の調査計画に大きな問題はないと考えるが、これまでに実施されたてんかん単剤療法、てんかん併用療法及び双極性障害に係る国内外臨床試験成績、非臨床試験成績並びに国内外製造販売後安全性情報を踏まえると、SJS・中毒性表皮壊死融解症、薬剤性過敏症候群、再生不良性貧血・汎血球減少・無顆粒球症、肝炎・肝機能障害・黄疸、無菌性髄膜炎、自殺念慮及び自殺企図、生殖発生毒性、腎機能障害患者への投与及び肝機能障害患者への投与については製造販

売後においても引き続き検討が必要と考える。なお機構は、製造販売後における検討事項の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

Ⅲ. 承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する単剤療法に関する有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤による単剤療法は、てんかん治療に新たな選択肢を与えるものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の用法・用量については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 7 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ラミクタール錠 25 mg、同錠 100 mg
[一 般 名]	ラモトリギン
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 9 月 12 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 本剤の有効性について

国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115376) からは本剤の有効性が検証されたとは言い難いものの、本剤併用療法の有効性は検証されていること、海外臨床試験では有効性が認められており、本剤単剤療法の臨床的位置付けは確立されていることを踏まえれば、日本人てんかん患者においても本剤単剤療法の有効性は期待できるとする機構の考えは専門協議においても支持された。なお、一部の専門委員より、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115376) において期待した有効性が得られなかったことを重視すべきではないかとの意見が出されたが、議論の結果、本剤を含む新規抗てんかん薬はいずれもてんかんの併用療法に係る効能・効果しか有しておらず、本邦におけるてんかん単剤療法の治療選択肢は限られていること、新規抗てんかん薬の効能・効果が併用療法に限られるため、新規抗てんかん薬のみで有効性が期待できると考えられる場合や従来の抗てんかん薬による有害事象の発現が懸念される場合等に最適な処方ができないこと等が医療現場において問題となっていることを勘案すると、現時点で本剤単剤療法を医療現場に提供する意義は高いとの結論に至った。

(2) 効能・効果及び用法・用量について

本剤の効能・効果についての機構の考えは、専門協議においても支持された。しかしながら最終的に機構は、本剤は単剤療法と併用療法で異なる用法・用量が設定され、適正使用の観点から医療現場に明確に情報を提示すべきことも考慮すると、本剤の部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する効能・効果については単剤療法及び併用療法を明示することが適切と考え、申請時効能・効果のとおり、部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作

に対する単剤療法と併用療法を分けて記載すべきとの判断に至った。また機構は、用法・用量における本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤及び影響を与えない薬剤に係る注釈については、今後最新の知見が得られた場合に、承認事項一部変更承認申請を経ることなく、速やかに当該情報を添付文書に反映させ医療現場に情報提供すべきと考えることから、承認事項一部変更承認申請の対象から外した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項及び添付文書の適切な箇所に同様の内容を記載することが適切と判断した。

以上より機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量並びに用法・用量に関連する使用上の注意について、記載整備を行った上で、以下のとおり変更するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

てんかん患者の下記発作に対する単剤療法

部分発作（二次性全般化発作を含む）

強直間代発作

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法

部分発作（二次性全般化発作を含む）

強直間代発作

Lennox-Gastaut 症候群における全般発作

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

[用法・用量]

てんかん患者に用いる場合:

成人:

・単剤療法の場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日50 mgを1日1回経口投与し、5週目は1日100 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1~2週間毎に1日量として最大100 mgずつ漸増する。維持用量は1日100~200 mgとし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100 mgずつ、1日用量は最大400 mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回25 mgを隔日に経口投与し、次の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与する。その後は、1~2週間毎に1日量として25~50 mgずつ漸増する。維持用量は1日100~200 mgとし、1日2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50 mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日100 mgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100 mgずつ漸増する。維持用量は1日200～400 mgとし、1日2回に分割して経口投与する。

(2) (1) 以外の抗てんかん薬を併用する場合:

単剤療法の場合に従う。

小児:

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15 mg/kgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日0.3 mg/kgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.3 mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合は1日1～5 mg/kgとし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用していない場合は1日1～3 mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200 mgまでとする。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6 mg/kgを1日2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2 mg/kgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大1.2 mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日5～15 mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400 mgまでとする。

(2) (1) 以外の抗てんかん薬を併用する場合:

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合:

・単剤療法の場合:

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日50 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、5週目は1日100 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日200 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100 mgずつ、1日用量は最大400 mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合:

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1回25 mgを隔日に経口投与、次の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与し、5週目は1日50 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日100 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大50 mgずつ、1日用量は最大200 mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合:

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日100mgを1日2回に分割して経口投与し、5週目は1日200mgを1日2回に分割して経口投与する。6週目は1日300mgを1日2回に分割して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300~400mgを1日2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。

(2) (1) 以外の薬剤を併用する場合:

単剤療法の場合に従う。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(2) 併用する薬剤については以下のとおり分類されるので留意すること。なお、本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者は、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

- 1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤: フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤
- 2) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合における1) 以外の薬剤: ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタム、リチウム、オランザピン、アリピプラゾール、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤

(3) 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「(7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表17に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表18に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表17 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis) 及び皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) ・ 薬剤性過敏症症候群 ・ 肝炎、肝機能障害及び黄疸 ・ 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症 ・ 無菌性髄膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自殺行動、自殺念慮 ・ 生殖発生毒性 ・ 腎機能障害患者への投与 ・ 肝機能障害患者への投与 	<ul style="list-style-type: none"> ・ なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における有効性 		

表18 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び配布 ・ 患者向け資材の作成及び配布

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日50 mgを1日1回経口投与し、5週目は1日100 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100 mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200 mgとし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100 mgずつ、1日用量は最大400 mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

- ・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回25 mgを隔日に経口投与し、次の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として25～50 mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200 mgとし、1日2回に分割して経口投与する。

- ・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

- (1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50 mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日100 mgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100 mgずつ漸増する。維持用量は1日200～400 mgとし、1日2回に分割して経口投与する。

- (2) (1) 以外の抗てんかん薬を併用する場合:

単剤療法の場合に従う。

小児:

- ・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15 mg/kgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日0.3 mg/kgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.3 mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合は1日1～5 mg/kgとし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用していない場合は1日1～3 mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200 mgまでとする。

- ・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

- (1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6 mg/kgを1日2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2 mg/kgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大1.2

mg/kg ずつ漸増する。維持用量は1日 5~15 mg/kg とし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大 400 mg までとする。

(2) (1) 以外の抗てんかん薬を併用する場合:

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合:

・単剤療法の場合:

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日 25 mg を 1日1回経口投与、次の2週間は1日 50 mg を 1日1回又は2回に分割して経口投与し、5週目は1日 100 mg を 1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日 200 mg を 1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて 1日量として最大 100 mg ずつ、1日用量は最大 400 mg までとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合:

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1回 25 mg を隔日に経口投与、次の2週間は1日 25 mg を 1日1回経口投与し、5週目は1日 50 mg を 1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日 100 mg を 1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて 1日量として最大 50 mg ずつ、1日用量は最大 200 mg までとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合:

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日 50 mg を 1日1回経口投与、次の2週間は1日 100 mg を 1日2回に分割して経口投与し、5週目は1日 200 mg を 1日2回に分割して経口投与する。6週目は1日 300 mg を 1日2回に分割して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日 300~400 mg を 1日2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて 1日量として最大 100 mg ずつ、1日用量は最大 400 mg までとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。

(2) (1) 以外の薬剤を併用する場合:

単剤療法の場合に従う。

(下線部今回追加、二重下線部今回変更)