

審議結果報告書

平成 27 年 9 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ラミクタール錠小児用2mg、同錠小児用5mg、同錠25mg、同錠100mg、
[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 26 年 10 月 24 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 8 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 27 年 8 月 11 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]	① ラミクタール錠 25 mg、同錠 100 mg ② ラミクタール錠小児用 2 mg、同錠小児用 5 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 26 年 10 月 24 日
[剤形・含量]	①、②: 1 錠中にラモトリギン 2、5、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

(1) 単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）：

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。

(2) 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。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：

(3) -i) 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。

(3) -ii) (3) -i) 以外の薬剤を併用する場合：

単剤療法の場合に従う。

小児：

(1) 単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.3 mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日0.6 mg/kg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0.6 mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日1～10 mg/kg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0.6 mg/kg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。

(2) 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。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(3) -i) 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。

(3) -ii) (3) -i) 以外の薬剤を併用する場合:

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:

(1) 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。

(2) 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。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(3) -i) 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。

(3) -ii) (3) -i) 以外の薬剤を併用する場合:

単剤療法の場合に従う。

② ラミクタール錠小児用2 mg、同錠小児用5 mg:

小児:

(1) 単剤療法の場合 (定型欠神発作に用いる場合) :

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.3 mg/kg を1日1回又は2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日0.6 mg/kg 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0.6 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は1日1～10 mg/kg 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0.6 mg/kg 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。

(2) 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。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(3) -i) 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。

(3) -ii) (3) -i) 以外の薬剤を併用する場合:

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

(下線部今回変更)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 6 月 11 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ① ラミクタール錠 25 mg、同錠 100 mg
② ラミクタール錠小児用 2 mg、同錠小児用 5 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 26 年 10 月 24 日
- [剤形・含量] ①、②: 1 錠中にラモトリギン 2、5、25 又は 100 mg を含有する錠剤
- [申請時効能・効果] ① ラミクタール錠 25 mg、同錠 100 mg:
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
定型欠神発作
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
- ② ラミクタール錠小児用 2 mg、同錠小児用 5 mg:
てんかん患者の下記発作に対する単剤療法
定型欠神発作
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
- (下線部今回追加)
- [申請時用法・用量] ① ラミクタール錠 25 mg、同錠 100 mg:
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:

・単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.3 mg/kg を1日1回又は2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日0.6 mg/kg 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0.6 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は1日1~10 mg/kg 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0.6 mg/kg 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。

② ラミクタール錠小児用 2 mg、同錠小児用 5 mg:

小児:

・単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.3 mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.6 mg/kg 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 0.6 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1 ~10 mg/kg 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 0.6 mg/kg 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。

(下線部今回追加)

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と同様の薬理作用機序による治療効果が定型欠神発作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

ラミクタール錠小児用 2 mg、同錠小児用 5 mg、同錠 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る。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、2011 年 7 月に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、2014 年 8 月に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の効能・効果で承認されている。

海外では、2014 年 9 月現在、米国、欧州等 100 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・効果である定型欠神発作に係る効能・効果については、欧州主要国 (英国、独逸、仏国等) 等で承認されている。

本邦では、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて、2010 年 12 月に厚生労働省より申請者に対し、本剤の小児における定型欠神発作に対する単剤療法に対する開発が要請された (平成 22 年 12 月 13 日付 医政研発 1213 第 1 号、薬食審査発 1213 第 1 号)。当該要請を受けて申請者は、2011 年 6 月より臨床試験を開始し、今般、小児てんかん患者における定型欠神発作の単剤療法に対す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。

なお本邦では、てんかん患者における定型欠神発作の単剤療法に係る効能・効果を有する薬剤として、バルプロ酸ナトリウム及びエトスクシミドが承認されている。

2. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

評価資料として、日本人及び韓国人小児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: LAM115377 試験) 及び外国人小児てんかん患者を対象とした海外臨床試験 (5.3.5.2: LAM100118 試験) 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-紫外吸収法 (定量下限: 0.05 µg/mL) 又は高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (定量下限: 4 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 ± 標準偏差で示されている。

患者における検討

日本人及び韓国人小児てんかん患者 (薬物動態評価例数 18 例) を対象に、本剤 0.3 mg/kg から投与開始し、本剤 1.2~10.2 mg/kg/日¹⁾ まで漸増した後、1 日 1 回又は 2 回 12 週間反復経口投与し

¹⁾ 体重換算の用量が 400 mg/日を超える場合は、400 mg/日を投与することと設定された。

たとき、維持療法期 12 週時又は中止時の投与 24 時間以内に測定された血漿中未変化体濃度は、 $6.51 \pm 3.43 \mu\text{g/mL}$ であった (5.3.5.2: LAM115377 試験)。

外国人小児てんかん患者 (薬物動態評価例数 29 例) を対象に、本剤 1.2~10.2 mg/kg/日を漸増法にて 1 日 1 回 32 週間反復経口投与したとき、投与 20 週時における血漿中未変化体のトラフ濃度は、 $8.40 \pm 4.33 \mu\text{g/mL}$ であった (5.3.5.2: LAM100118 試験)。

(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>

有効性に関する評価資料として、小児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: LAM115377 試験) 及び海外臨床試験 (5.3.5.2: LAM100118 試験) の成績が提出された。なお、この他、海外においてプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (US44 試験) が実施されているが、治験依頼者による監査において原資料が確認できなかった症例が確認され、データの信頼性を担保できないことから、本申請に際して当該試験成績は提出されていない。

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115377 試験<2011 年 9 月~継続中 (2014 年 2 月データカットオフ)>)

定型欠神発作を有する未治療の新たに診断された 2~15 歳の小児てんかん患者²⁾ (目標症例数 20 例) を対象に、本剤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、投与 1 週目から 4 週目までは固定漸増期として、本剤 0.3 mg/kg/日から開始し、投与 3 週目に 0.6 mg/kg/日に増量すると設定された。投与 5 週目以降は漸増期として、過呼吸賦活状態の臨床徴候 (以下、「HV-クリニカルサイン」) で定型欠神発作の消失が確認されるまで、1~2 週間に一度の間隔³⁾ で来院し、0.6 mg/kg/日ずつ、10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日のいずれか低い用量に達するまで増量すると設定された。HV-クリニカルサインで発作消失が確認された場合は、本剤の用量を 1 段階 (0.6 mg/kg/日) 増量した上で、その次の来院時に過呼吸賦活状態の脳波 (以下、「HV-EEG」) を測定 (1 回目) し、さらに次の来院時の HV-EEG (2 回目) で発作消失を確認した場合に、維持療法期に移行すると設定された。なお、最大用量においても HV-EEG で発作消失が確認できない場合又は最大用量の 1 段階前の用量においても HV-クリニカルサインで発作消失が確認できない場合は、漸増期で治験を中止すると設定された。維持療法期では、漸増期に発作消失が確認された用量を維持用量として、12 週間投与すると設定された。本剤の用法は 1 日 1 回夕方⁴⁾ に経口投与すると設定されたが、1 回の服用錠数が多い場合は 1 日 2 回投与 (朝・夕方) も可能と設定された。維持療法期を終了した被験者は、継続投与期への移行が可能とされ、被験者の発作状況及び安全性を考慮し、本剤 1.2 mg/kg/日から 10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日のいずれか低い用量の間で適宜増減すると設定された。投与終了又は中止する場合は、漸減期 (約半量ずつ漸減

²⁾ 4 分間の HV-クリニカルサイン及び HV-EEG (2 回まで実施可能) で定型欠神発作と診断された患者 (定型欠神発作は、脳波により覚醒状態において全般的棘徐波発射又は多棘徐波活動が 3 秒間以上にわたり認められた場合と定義され、棘徐波の周波数は 2.5~4.5 Hz と定義された)。

³⁾ 被験者には、漸増期が必要以上に長期化することを避けるために、被験者には毎週来院することが推奨された。ただし、毎週来院することが困難な場合は、8 週時以降は最大 4 週の来院間隔まで設定することを可能とした。

⁴⁾ 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と設定された。

し、2週間以上かけて投与終了)を経て投与終了することと設定された。

総投与症例 20 例 (日本 16 例、韓国 4 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 13 例で、主な中止理由は有害事象 (5 例)、中止基準に該当 (4 例)、効果不十分 (2 例) 等であった。継続投与期には 7 例 (日本 6 例、韓国 1 例) が移行し、継続投与期における中止例は認められなかった。

維持療法期における最頻投与量 (平均値 ± 標準偏差) は 6.5 ± 1.63 mg/kg/日であった。

主要評価項目である FAS における維持療法期終了時の HV-EEG による発作消失率⁵⁾ [95%信頼区間] は 35.0 [15.39, 59.22] % (7/20 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、85% (17/20 例) に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

本剤と因果関係がある有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、35% (7/20 例) に認められ、その内訳は、発疹及び薬疹各 2 例、頭痛、精神運動興奮、薬物過敏症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 例 (重複を含む) であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数)、身長、体重並びに心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、定型欠神発作を有する日本人小児てんかん患者に対する本剤単剤療法の有効性が示唆され、安全性にも大きな問題は認められなかったことを説明した。

(2) 海外臨床試験 (5.3.5.2: LAM100118 試験<2004年11月~2006年4月>)

定型欠神発作を有する未治療の新たに診断された 13 歳未満の小児てんかん患者⁶⁾ (目標症例数 50 例) を対象に、本剤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実施された。

用法・用量は、投与 1 週目から 4 週目までは固定漸増期として本剤 0.3 mg/kg/日から開始し、投与 3 週目に 0.6 mg/kg/日に増量すると設定された。投与 5 週目以降は漸増期として、HV-クリニカルサイン及び HV-EEG で発作消失が確認されるまで、1 週間間隔で来院し 0.6 mg/kg/日ずつ増量すると設定された。連続する 2 回の来院時において、HV-クリニカルサイン及び HV-EEG で発作が確認されなかった場合、発作消失とみなし維持療法期に移行すると設定された。維持療法期では、漸増期に発作消失が確認された用量を維持用量として 12 週間投与 (被験者に許容できない副作用が認められた場合又は発作消失が維持できなくなった場合は、固定漸増期及び漸増期において規定された増量幅での増減量が認められた) すると設定された。最大用量は漸増期で 10.2 mg/kg/日、維持療法期で 15.0 mg/kg/日と設定され、用法は 1 日 2 回経口投与すると設定されたが、投与開始時に 0.3 mg/kg/日を投与する際には、1 日 1 回の投与も可能と設定された。

総投与症例 54 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。治験を中止し

⁵⁾ 総投与症例中の維持療法期終了時の HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された治験完了症例の割合。

⁶⁾ 5 分間の HV-クリニカルサイン及び HV-EEG の 2 回の検査において 1 回で定型欠神発作 (A.1 型 (a-f)、てんかん発作の国際分類) の臨床徴候と脳波が確認されたことにより定型欠神発作と診断された患者 (定型欠神発作は、脳波により覚醒状態において全般性棘徐波発射又は多棘徐波活動が 3 秒間以上にわたり認められた場合と定義し、棘徐波の周波数は 2.5~4.5 Hz と定義した)。

た被験者は 26 例であり、主な中止理由は、効果不十分 (21 例)、有害事象 (3 例) 等であった。

維持療法期における本剤群の最頻投与量(平均値 ± 標準偏差)は、 6.9 ± 2.92 mg/kg/日であった。

主要評価項目である漸増期終了時における HV-クリニカルサイン及び HV-EEG による発作消失率⁷⁾ は 55.6% (30/54 例) であり、仮説上のプラセボによる発作消失率 (20%)⁸⁾ と比較して統計学的に有意な発作消失が認められた ($p < 0.0001$ 、帰無仮説を 20%とした一標本の二項検定)。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 87.0% (47/54 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、1 例 (痙攣) に認められ、本剤との因果関係ありと判断されている。

本剤と因果関係がある有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 25.9% (14/54 例) に認められ、主な事象は、頭痛 5 例、精神運動亢進 4 例、浮動性めまい、振戦、上腹部痛及び衝動行為各 2 例等 (重複を含む) であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数)、身長並びに体重について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図についての評価は行われなかった。

以上より申請者は、定型欠神発作を有する外国人小児てんかん患者に対する本剤単剤療法の有効性が示され、安全性にも大きな問題は認められなかったことを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けを説明するよう申請者に求めた。

申請者は、欠神発作は小児てんかん患者の 4~12% (Oka E et al, *Epilepsia*, 47: 626-630, 2006、Berg AT et al, *Epilepsia*, 40: 439-444, 1999) に認められ、小児から成人まで欠神発作が継続する患者は 6% (Lerman-Sagie T et al, *Epilepsia*, 40: 439-444, 1998) と報告されており、定型欠神発作の治療薬として、国内外診療ガイドライン⁹⁾ では、バルプロ酸ナトリウム (以下、「バルプロ酸」) 及びエトスクシミドが第一選択薬として推奨されていることを説明した。その上で申請者は、これらの診療ガイドラインでは本剤も定型欠神発作に対する治療薬として推奨されているが、推奨度はバルプロ酸及びエトスクシミドと比較して低いこと、小児欠神発作に対する発作消失率は、バルプロ酸、エトスクシミド及び本剤でそれぞれ 75、70 及び 50~60%と報告されていること (Panayiotopoulos CP, *Paediatr Drugs*, 3: 379-403, 2001)、これら 3 剤の有効性を比較した試験における投与 16~20 週時における発作消失率は、バルプロ酸、エトスクシミド及び本剤でそれぞれ 58、53 及び 29%であったこと (Glaser TA, *N Engl J Med*. 362: 790-799, 2010) を説明した。一方で申請者は、バルプロ酸は注意障害、体重増加、肝毒性、催奇形性等の副作用を有していること、エトスクシミドは消化器系の有害事象、傾眠、羞明等の副作用を有していることを説明した。以上より申請者は、定型欠神発作に対する第一選択薬としてはバルプロ酸又はエトスクシミドが使用されるものの、

⁷⁾ 総投与症例中の漸増期に HV-クリニカルサイン及び HV-EEG により確認される定型欠神発作が連続する 2 週間で認められなかった症例の割合。

⁸⁾ 海外において実施されたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (US44 試験) におけるプラセボ群の発作消失率 (21%) を参考に設定した。

⁹⁾ 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会、てんかん治療ガイドライン 2010、医学書院、2010、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、Glaser TA et al, *Epilepsia*, 54: 551-563, 2013、Wheless JW et al, *European expert Opinion*, 9: 353-412, 2007

有害事象等によりバルプロ酸の使用が継続できない患者や妊娠の可能性のある女性の場合には、本剤の使用が考慮されると考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は本邦における定型欠神発作の治療に新たな選択肢を提供するものとする。

(2) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115377 試験) 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相試験の維持療法期 12 週時又は中止時における本剤の投与 24 時間後までの血漿中未変化体濃度(平均値 ± 標準偏差(最小値, 最大値))は、日本人(15 例)で 6.96 ± 3.61 (0.2, 13.9) $\mu\text{g/mL}$ 、韓国人(3 例)で 4.57 ± 1.79 (3.0, 6.5) $\mu\text{g/mL}$ であり、韓国人における血漿中未変化体濃度は日本人と比較してやや低値を示したものの、その範囲は日本人における個体値の範囲内であることから、臨床的に意義のある差ではないと考えることを説明した。

次に申請者は、外因性の民族的要因について、本邦では、定型欠神発作に対する第一選択薬として、バルプロ酸及びエトスクシミドが推奨されていること(「てんかん治療ガイドライン」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、定型欠神発作に対してはバルプロ酸、エトスクシミド及び本剤が多く使用されていると考えられたことから、日本と韓国の間で定型欠神発作に対する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相試験の維持療法期終了時における HV-EEG による発作消失率 [95%信頼区間] は、日本人(16 例)で 37.5 [15.20, 64.57] %, 韓国人(4 例)で 25.0 [0.63, 80.59] % であり、大きな差異は認められなかったことを説明した。次に申請者は、安全性について、国際共同第Ⅲ相試験における国別の有害事象の発現割合は表 1 のとおりであり、日本及び韓国で大きな差異は認められなかったことを説明した。

表1 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115377 試験) における国別の主な有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	全体	日本	韓国
評価例数	20	16	4
有害事象全体	85.0 (17)	87.5 (14)	75.0 (3)
気管支炎	20.0 (4)	25.0 (4)	0
発疹	20.0 (4)	18.8 (3)	25.0 (1)
頭痛	20.0 (4)	12.5 (2)	50.0 (2)
鼻咽頭炎	15.0 (3)	12.5 (2)	25.0 (1)
上気道感染	10.0 (2)	12.5 (2)	0
薬疹	10.0 (2)	12.5 (2)	0
口内炎	10.0 (2)	12.5 (2)	0

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、評価例数は限られているものの、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、以上について了承し、国際共同第Ⅲ相試験成績に基づき、定型欠神発作を有する日本人小児てんかん患者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。

(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: LAM115377 試験) の試験デザインについて

機構は、国際共同第Ⅲ相試験を非盲検非対照試験として実施した理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験の試験計画立案に際し、国内医療施設を対象に実施可能性を調査した結果、既存の治療薬がある中で未治療の患者に対する同意取得は非常に困難であること、学童期の患者に治験スケジュールに従って来院を求めることは困難であること等から、国内で組入れ可能な症例数は10例程度と見積もられたことを説明した。その上で申請者は、当該調査結果より、大規模なプラセボ対照試験の実施は困難と考えられたことから、小児てんかん患者における定型欠神発作に対する本剤の有効性及び安全性を検討する試験として、本剤の有効性及び安全性に係るデータを一定程度集積するため、実施可能性を考慮して目標症例数を20例とした非盲検非対照試験を立案し、日本及び韓国における国際共同試験として実施したことを説明した。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験における主要評価項目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、Panayiotopoulos による総説 (*Arch Dis Child*, 81: 351-355, 1999) では、3分間の過呼吸賦活により、未治療の定型欠神発作を有する患者のうち90%において欠神発作が誘発されるとされており、また、90%の患者が両側同期性対称性の3Hz棘徐波複合の特徴的な脳波所見により診断を受け、特徴的な脳波所見を示す患者ではわずかに臨床徴候が発現している可能性があることとされていることを説明した。その上で申請者は、当該総説に基づく、HV-EEG での特異的な脳波所見は、定型欠神発作を他の発作と鑑別するために必要な所見であり、定型欠神発作の消失を確認するためには脳波所見の消失を確認する必要があると考えられることから、国際共同第Ⅲ相試験における主要評価項目をHV-EEGによる発作消失率と設定したことは適切と考えることを説明した。なお申請者は、国際共同第Ⅲ相試験では、発作消失が認められた後の効果の持続性を検討するために、海外臨床試験 (5.3.5.2: LAM100118 試験) と同様に12週間の維持療法期を設定し、

維持療法期終了時における発作消失率を検討したことを説明した。

機構は、臨床試験に組入れ可能な症例数は限られること、海外においては定型欠神発作の治療における本剤の臨床的位置付けは既に確立していることを踏まえると、国際共同第Ⅲ相試験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であり、また、主要評価項目の設定に大きな問題はないと考えることから、国際共同第Ⅲ相試験に基づいて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: LAM115377 試験) における本剤の有効性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験における発作消失率の点推定値 (35.0%) が、海外臨床試験 (5.3.5.2: LAM100118 試験) 成績に基づいて想定された発作消失率 (44%¹⁰⁾) と比較して低い結果となった要因を説明した上で、日本人小児てんかん患者において、定型欠神発作に対する本剤の有効性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、漸増期における最大用量は国際共同第Ⅲ相試験及び海外臨床試験ともに 10.2 mg/kg/日と設定されていた一方で、維持療法期の最大用量は海外第Ⅲ相試験では 15.0 mg/kg/日と設定され、国際共同第Ⅲ相試験 (10.2 mg/kg/日) と比較して高く設定されていたことを説明した。しかしながら申請者は、漸増期終了時における HV-EEG による発作消失率は国際共同第Ⅲ相試験及び海外臨床試験でそれぞれ 40.0% (8/20 例) 及び 55.6% (30/54 例) であり、両試験の発作消失率に差異が認められたことから、最大用量の差異による影響は少ないと考えることを説明した。

その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験では、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¹¹⁾ が発現した場合には当該被験者の治験を中止することが規定されており、実際に発疹¹¹⁾ を発現した 7 例中 5 例が治験を中止していたのに対し、海外臨床試験では同様の基準はなく、発疹¹¹⁾ を発現した被験者で治験を中止した被験者はいなかったことを説明し、この中止基準の違いが有効性の評価に影響を及ぼした可能性があると考えられることを説明した。そして申請者は、海外臨床試験において、本剤と因果関係がある発疹¹¹⁾ を発現した被験者は 1 例であり、当該被験者を中止例と扱った場合、漸増期終了時の HV-EEG による発作消失率は 53.7% (29/54 例)、維持療法期の HV-クリニカルサインによる発作消失率は 74.1% (20/27 例) であり、これらの値から仮定した海外臨床試験の維持療法期終了時における発作消失率は 40% であり、国際共同第Ⅲ相試験計画時に期待した発作消失率と比較して低くなったことから、中止基準の違いが有効性の評価に影響を及ぼした要因の 1 つと考えられることを説明した。

さらに申請者は、定型欠神発作を有する小児てんかん患者に本剤を投与したときの投与 3 ヶ月後の 24 時間 EEG による発作消失率は 36.8%であったと報告されていること (Coppola G et al, *Epilepsia*, 45: 1049-1053, 2004)、欠神発作を有する小児てんかん患者に本剤を投与したときの投与 16~20 週時の freedom-from-failure (脱落しなかった被験者の割合)¹²⁾ は 29.5% (43/146 例) であ

¹⁰⁾ 海外臨床試験における HV クリニカルサイン及び HV-EEG による漸増期終了時の発作消失率が 56%であり、HV-クリニカルサインによる維持療法期の発作消失率が 78%であったことから、国際共同第Ⅲ相試験における HV-EEG による維持療法終了時の発作消失率は 44% ($0.56 \times 0.78 = 0.44$) と想定された。

¹¹⁾ MedDRA PT で発疹、薬疹及び薬物過敏症に該当する事象。

¹²⁾ 漸増期間に発作が消失しない場合又は維持用量で発作が確認された場合は脱落となることから、発作消失率と同様の定義と考えられる。

ったと報告されていること (Glaser TA et al, *Epilepsia*, 54: 141-155, 2013) を説明し、国際共同第Ⅲ相試験における発作消失率 (35.0%) はこれらの試験成績と同程度であったことを説明した。なお申請者は、他剤の試験成績であるものの、定型欠神発作を有する外国人小児てんかん患者を対象にレバチラセタムの有効性及び安全性を検討したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験における 14 日間の投与期間でのプラセボ群の HV-EEG による発作消失率は 4.8%であったこと (Fattore C et al, *Epilepsia*, 52: 802-809, 2011) を説明した。

また申請者は、国際共同第Ⅲ相試験における発作日誌による発作日数 (週当たりの発作が確認された日数) の経時推移は表 2 のとおりであり、本剤投与により発作日数は徐々に減少し、ほとんど発作が認められなくなったこと、海外臨床試験における発作日数は、漸増期全体 (54 例) で 3.4 ± 2.11 日/週、維持療法期全体 (30 例) で 0.2 ± 0.77 日/週であり、国際共同第Ⅲ相試験と同様の推移を示したことを説明した。

表 2 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115377 試験) における発作日数の経時推移 (FAS)

	1 週目	4 週目	8 週目	12 週目	24 週目	36 週目	48 週目	52 週目
評価例数	20	17	16	15	13	6	3	1
発作日数 (日/週)	5.3 ± 1.60	4.9 ± 1.98	3.8 ± 2.74	2.3 ± 2.25	1.3 ± 1.65	0.3 ± 0.82	0.7 ± 1.15	2.3

平均値 ± 標準偏差

以上より申請者は、国際共同第Ⅲ相試験における発作消失率は事前に想定した値を下回ったものの、中止基準の違いが有効性評価に影響を及ぼした可能性が考えられること、公表文献における本剤の発作消失率と大きな差異はなく、他剤の試験成績であるもののプラセボの発作消失率と比較して高値を示していること、発作日数においても有効性が認められたことから、本剤の定型欠神発作に対する有効性は期待できると考えることを説明した。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験における発作消失率は海外臨床試験成績に基づいて想定された値と比較して低かったものの、中止基準の差異が有効性評価に影響した可能性が考えられること、公表文献における試験成績との比較や発作日数の成績から、国際共同第Ⅲ相試験で認められた発作消失率に臨床的意義はあると考えられること、本剤は複数の海外診療ガイドラインにおいて定型欠神発作に対する治療薬として推奨され、その臨床的位置付けは確立されていること (「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照) を踏まえると、日本人小児てんかん患者における定型欠神発作に対する本剤の有効性は期待できると考える。

3) 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: LAM115377 試験) 及び海外臨床試験 (5.3.5.2: LAM100118 試験) の維持療法期における発作消失率¹³⁾ の背景因子による部分集団解析の結果は表3のとおりであり、国際共同第Ⅲ相試験において、身長、体重及びBMIが中央値より小さい部分集団で発作消失率が低かったものの、海外臨床試験においては、同様の傾向は認められなかったことを説明した。なお申請者は、発症年齢、罹病期間等の背景因子については、いずれの試験においても情報を収集していなかったこと、併存障害については、国際共同第Ⅲ相試験では該当する被験者がお

¹³⁾ 発作消失率については、国際共同第Ⅲ相試験は脚注 5)、海外臨床試験は脚注 7) を参照。

らず、海外臨床試験では情報を収集していなかったから、これらの背景因子が本剤の有効性に及ぼす影響は検討できなかったことを説明した。

表3 国内外臨床試験の維持療法期における背景因子別の発作消失率

	国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2 LAM115377 試験)			海外臨床試験 (5.3.5.2: LAM100118 試験)		
	区分	評価例数	発作消失率	区分	評価例数	発作消失率
年齢 ^{a)}	7.0歳以下	11	36.4 [10.93, 69.21]	7.0歳以下	28	28.6 [13.22, 48.67]
	7.0歳超	9	33.3 [7.49, 70.07]	7.0歳超	26	50.0 [29.93, 70.07]
性別	男性	7	28.6 [3.67, 70.96]	男性	20	30.0 [11.89, 54.28]
	女性	13	38.5 [13.86, 68.42]	女性	34	44.1 [27.19, 62.11]
身長 ^{a)}	124.80 cm 以下	10	20.0 [2.52, 55.61]	132.00 cm 以下	29	37.9 [20.69, 57.74]
	124.80 cm 超	10	50.0 [18.71, 81.29]	132.00 cm 超	24	41.7 [22.11, 63.36]
体重 ^{a)}	24.40 kg 以下	10	20.0 [2.52, 55.61]	29.25 kg 以下	27	40.7 [22.39, 61.20]
	24.40 kg 超	10	50.0 [18.71, 81.29]	29.25 kg 超	27	37.0 [19.40, 57.63]
BMI ^{a)}	15.99 以下	10	20.0 [2.52, 55.61]	17.48 以下	26	46.2 [26.59, 66.63]
	15.99 超	10	50.0 [18.71, 81.29]	17.48 超	27	33.3 [16.52, 53.96]

発作消失率 (%) [95%信頼区間]

a) 各試験における中央値により層別

機構は、提示された試験成績からは、現時点で、検討された背景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。ただし機構は、臨床試験における評価例数は限られていること、発症年齢、罹病期間、併存障害の有無等、臨床試験で情報収集されていない背景因子もあることから、有効性に影響を及ぼす因子については、製造販売後調査においても引き続き情報収集する必要があると考える。

(4) 本剤の安全性について

機構は、定型欠神発作を有する小児てんかん患者を対象とした単剤療法における安全性プロファイルについて、他の発作型を有する小児てんかん患者を対象とした併用療法における安全性プロファイルと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、小児てんかん患者を対象とした国内外臨床試験における有害事象の発現状況は表4のとおりであり、単剤療法と併用療法で有害事象の発現傾向に大きな差異は認められなかったこと、重篤な有害事象の発現割合は併用療法と比較して単剤療法の方が低かったことを説明した。

表4 小児てんかん患者を対象とした国内外臨床試験における有害事象の発現状況

	短期投与試験						長期投与試験		
	国内			海外			国内		海外
	単剤 ^{a)}	併用 ^{b)}		単剤 ^{c)}	併用 ^{d)}		単剤 ^{e)}	併用 ^{f)}	併用 ^{g)}
本剤群		ZNS群	P群		本剤群				
評価例数	20	212	82	54	182	180	7	92	20
有害事象	85.0 (17)	77.4 (164)	78.0 (64)	87.0 (47)	87.4 (159)	85.6 (154)	57.1 (4)	88.0 (81)	85.0 (17)
重篤な有害事象	0	6.6 (14)	2.4 (2)	1.9 (1)	5.5 (10)	8.3 (15)	0	25.0 (23)	5.0 (1)
主な有害事象									
気管支炎	20.0 (4)	3.3 (7)	7.3 (6)	0	6.6 (12)	6.7 (12)	14.3 (1)	4.3 (4)	0
発疹	20.0 (4)	5.2 (11)	1.2 (1)	11.1 (6)	14.8 (27)	15.6 (28)	0	6.5 (6)	5.0 (1)
頭痛	20.0 (4)	0.9 (2)	0	37.0 (20)	12.6 (23)	13.3 (24)	0	6.5 (6)	0
鼻咽頭炎	15.0 (3)	15.1 (32)	14.6 (12)	14.8 (8)	1.1 (2)	2.2 (4)	14.3 (1)	37.0 (34)	0
薬疹	10.0 (2)	0.9 (2)	0	0	0	0	0	0	0
下痢	5.0 (1)	8.0 (17)	6.1 (5)	1.9 (1)	9.9 (18)	11.7 (21)	0	12.0 (11)	5.0 (1)
食欲減退	5.0 (1)	6.1 (13)	19.5 (16)	1.9 (1)	4.4 (8)	5.0 (9)	0	14.1 (13)	0
咽頭炎	5.0 (1)	2.8 (6)	2.4 (2)	1.9 (1)	18.7 (34)	15.0 (27)	0	9.8 (9)	0
上気道感染	5.0 (1)	0	0	3.7 (2)	2.7 (5)	3.9 (7)	14.3 (1)	1.1 (1)	35.0 (7)
傾眠	0	25.0 (53)	31.7 (26)	1.9 (1)	15.4 (28)	14.4 (26)	0	23.9 (22)	10.0 (2)
上気道の炎症	0	18.9 (40)	13.4 (11)	0	0	0	0	31.5 (29)	0
発熱	0	10.8 (23)	8.5 (7)	13.0 (7)	16.5 (30)	16.7 (30)	0	26.1 (24)	5.0 (1)
嘔吐	0	6.6 (14)	6.1 (5)	5.6 (3)	18.1 (33)	19.4 (35)	0	18.5 (17)	5.0 (1)
浮動性めまい	0	6.1 (13)	6.1 (5)	9.3 (5)	4.4 (8)	10.6 (19)	0	9.8 (9)	0
便秘	0	3.3 (7)	1.2 (1)	5.6(3)	2.7 (5)	3.9 (7)	14.3 (1)	10.9 (10)	0
咳嗽	0	2.8 (6)	4.9 (4)	22.2 (12)	7.7 (14)	7.8 (14)	0	8.7 (8)	10.0 (2)
鼻炎	0	2.4 (5)	0	0	17.6 (32)	12.8 (23)	0	1.1 (1)	0
悪心	0	1.9 (4)	2.4 (2)	7.4 (4)	2.7 (5)	10.0 (18)	0	7.6 (7)	0
鼻閉	0	0.9 (2)	0	18.5 (10)	0	0	0	0	0
感染	0	0.9 (2)	1.2 (1)	0	17.0 (31)	17.2 (31)	0	0	10.0 (2)
中耳炎	0	0.5 (1)	0	0	6.0 (11)	3.9 (7)	0	0	10.0 (2)
上腹部痛	0	0	0	18.5 (10)	2.7 (5)	3.9 (7)	0	0	0
損傷	0	0	0	0	11.0 (20)	11.7 (21)	0	8.7 (8)	0

発現割合 (%) (発現例数)、ZNS群: ゼニサミド群、P群: プラセボ群

a) 5.3.5.2: LAM115377 試験 (維持療法期まで)

b) LTG1-01 試験、LTG-1-02 試験及び LAM107844 試験 (小児のみ) 併合 (部分発作、強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群)

c) 5.3.5.2: LAM100118 試験

d) 105-040 試験、105-123 試験及び LAM40097 試験 (いずれも小児のみ) 併合 (部分発作、強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群)

e) 5.3.5.2: LAM115377 試験 (継続投与期のみ)

f) LTG-1-03 試験 (部分発作、強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群)

g) H34-061-C87 試験 (部分発作、強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群)

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の発現状況、自殺及び他害行為関連の有害事象の発現状況並びに成長への影響について、以下のとおり説明した。

1) 皮膚障害関連の有害事象について

申請者は、小児てんかん患者を対象とした国内外臨床試験における皮膚障害関連の有害事象¹⁴⁾の発現割合は表5のとおりであり、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115377 試験) における皮膚障害関連の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたこと、大半の事象が投与開始 8 週以内に発現したことを説明した。しかしながら申請者は、国際共同第Ⅲ相試験において、重度又は重篤な皮膚障害関連の有害事象は認められなかったこと、当該試験実施にあたっては皮膚障害の発現について試験期間を通して十分な注意喚起を行い、本剤との因果関係が否定できない発疹が発現した場合、当該被験者は治験を中止するよう規定していたため、発疹発現時には速やかな対応が

¹⁴⁾ MedDRA SMQ で「重症皮膚副作用」に含まれる事象並びに PT で血管浮腫、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、紅斑性発疹、斑状発疹、斑状丘疹状発疹、丘疹性発疹、そう痒性発疹、皮膚病変、多形日光疹、全身性発疹、麻疹様発疹、膿疱性発疹、小水疱性発疹及び蕁麻疹に該当する事象。

行われ、重症化を防ぐことができたと考えたことを説明した。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～2014年11月30日）における小児てんかん患者での皮膚障害関連の副作用¹⁴⁾は、単剤療法及び併用療法ともに、発疹、薬疹、スティーブンス・ジョンソン症候群等の報告が多く、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5 小児てんかん患者を対象とした国内外臨床試験における皮膚障害関連の有害事象の発現割合

	短期投与試験						長期投与試験		
	国内			海外			国内		海外
	単剤 ^{a)}	併用 ^{b)}		単剤 ^{c)}	併用 ^{d)}		単剤 ^{e)}	併用 ^{f)}	併用 ^{g)}
		本剤群	ZNS群		P群	本剤群			
評価例数	20	212	82	54	182	180	7	92	20
皮膚障害関連の有害事象	35.0 (7)	13.7 (29)	1.2 (1)	14.8 (8)	18.1 (33)	18.9 (34)	28.6 (2)	18.5 (17)	5.0 (1)
発疹	20.0 (4)	5.2 (11)	1.2 (1)	11.1 (6)	14.8 (27)	15.6 (28)	0	6.5 (6)	5.0 (1)
薬疹	10.0 (2)	0.9 (2)	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	5.0 (1)	1.9 (4)	0	0	0.5 (1)	0	14.3 (1)	5.4 (5)	0
紅斑	0	2.8 (6)	0	1.9 (1)	0	0	0	0	0
結膜炎	0	1.9 (4)	0	0	2.7 (5)	1.7 (3)	14.3 (1)	6.5 (6)	0
蕁麻疹	0	0.9 (2)	0	1.9 (1)	0.5 (1)	0	0	2.2 (2)	0
SJS	0	0.9 (2)	0	0	0	0.6 (1)	0	0	0
口唇上皮剥脱	0	0.5 (1)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚びらん	0	0.5 (1)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1.9 (1)	0.5 (1)	0.6 (1)	0	0	0
性器発疹	0	0	0	1.9 (1)	0	0	0	0	0
皮膚病変	0	0	0	1.9 (1)	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	1.7 (3)	0	0	0
水疱	0	0	0	0	1.1 (2)	0.6 (1)	0	1.1 (1)	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0.6 (1)	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	0.5 (1)	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1.1 (1)	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1.1 (1)	0

発現割合 (%) (発現例数)、ZNS群: ゾニサミド群、P群: プラセボ群、SJS: スティーブンス・ジョンソン症候群

a) 5.3.5.2: LAM115377 試験 (維持療法期まで)

b) LTG1-01 試験、LTG-1-02 試験及び LAM107844 試験 (小児のみ) 併合 (部分発作、強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群)

c) 5.3.5.2: LAM100118 試験

d) 105-040 試験、105-123 試験及び LAM40097 試験 (いずれも小児のみ) 併合 (部分発作、強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群)

e) 5.3.5.2: LAM115377 試験 (継続投与期のみ)

f) LTG-1-03 試験 (部分発作、強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群)

g) H34-061-C87 試験 (部分発作、強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群)

2) 自殺関連及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115377 試験) 及び海外臨床試験 (5.3.5.2: LAM100118 試験) において、自殺関連の有害事象¹⁵⁾ 及び敵意・攻撃性関連の有害事象¹⁶⁾ はともに認められなかったこと、国際共同第Ⅲ相試験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、自殺念慮又は自殺企図を示す事象は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、国内外製造販売後安全性情報 (2008年12月1日～2014年11月30日) における小児てんかん患者での自殺関連の副作用¹⁵⁾ は、単剤療法で1例 (自傷行動)、併用療法で3例 (故意の中毒、自傷行動、自殺企図及び自殺念慮) 認められたのみであったこと、敵意・攻撃性関連の副

¹⁵⁾ MedDRA PT で企図の過量投与、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。

¹⁶⁾ 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。

作用¹⁶⁾は、単剤療法及び併用療法でそれぞれ27及び25例に認められ、単剤療法及び併用療法ともに激越、不眠症、異常行動、攻撃性等の報告件数が多かったことを説明した。なお申請者は、単剤療法及び併用療法ともに海外と比較して国内で激越の報告件数が多かった（単剤療法: 国内12件、海外4件、併用療法: 国内5件、海外3件）が、本剤投与により攻撃性、不眠症、激越、易刺激性が認められる可能性があることについては、既に添付文書に記載し注意喚起していることを説明した。

3) 成長への影響について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.2: LAM115377 試験)及び海外臨床試験(5.3.5.2: LAM100118 試験)における成長関連の有害事象¹⁷⁾の発現割合は、それぞれ5.0% (1/20例)及び0% (0/54例)であり、認められた事象は食欲減退であったことを説明した。また申請者は、定型欠神発作を有する小児てんかん患者を対象とした国内外臨床試験における身長及び体重の変化について、国内外のデータベースに基にパーセンタイル値¹⁸⁾を算出した結果は表6のとおりであり、本剤投与により身長及び体重のパーセンタイル値に明らかな影響は認められなかったことを説明した。なお申請者は、本剤による身長、体重及び精神発達の影響について、公表文献を検索したところ、本剤及びバルプロ酸を併用した3～17歳のてんかん患者の43.4% (23/53例)で身長が10パーセンタイル値より低かったとする報告(Guo CY et al, *Epilepsia*, 42: 1141-1147, 2001)があったが、その他の公表文献¹⁹⁾では本剤による身長、体重及び精神発達への影響は認められなかったと報告されていることを説明した。

表6 定型欠神発作を有する小児てんかん患者を対象とした国内外臨床試験における身長及び体重のパーセンタイル値

		各時点のパーセンタイル値		ベースラインからの変化量
		ベースライン	最終観察時	
身長	国内第Ⅲ相試験	53.6 ± 31.4 (20)	44.6 ± 30.0 (20) ^{a)}	-9.0 ± 14.6 (20)
	海外臨床試験	60.2 ± 30.9 (53)	61.5 ± 28.4 (47) ^{a)}	-2.4 ± 11.3 (46)
体重	国内第Ⅲ相試験	53.0 ± 34.0 (20)	47.2 ± 31.0 (20) ^{b)}	-5.9 ± 8.6 (20)
	海外臨床試験	69.4 ± 27.8 (54)	68.1 ± 27.3 (49) ^{b)}	-2.8 ± 9.0 (49)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 維持療法期終了時又は中止時の評価

b) 継続投与期12週時又は中止時の評価

以上より申請者は、定型欠神発作を有する小児てんかん患者に対する本剤単剤療法の安全性プロファイルは併用療法と大きく異なることはなく、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、提示された試験成績等からは、定型欠神発作を有する小児てんかん患者に本剤を投与した際に皮膚障害及び敵意・攻撃性関連の有害事象が発現する可能性は否定できないと考えるが、

¹⁷⁾ MedDRAPTで異常体重減少、成長障害、体重増加不良、過少体重、神経性無食欲症、拒食、摂食障害、早期満腹、食欲障害、食欲減退、過小食、体重減少、成長遅延及び摂食障害症状に該当する事象。

¹⁸⁾ それぞれ以下の基準値を基にパーセンタイル値を算出した。

国内: 6歳未満: 厚生労働省雇用均等・児童家庭局総務課, 平成22年度乳幼児身体発育調査, 2010、6～17歳: 文部科学省生涯学習政策局政策課調査統計企画室, 平成22年度学校保健統計調査, 2010

海外: Centers for Disease Control and Prevention, *Clinical Growth Charts*, http://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm

¹⁹⁾ Ueberall MA, *Epilepsy Res*, 46: 63-67, 2001、Lee HS et al, *BMC Pediatr*, 12: 211、Besag FMC et al, *J Pediatr*, 127: 991-997, 1995、Eun SH et al, *Brain Dev*, 34: 818-823, 2012、Pressler et al, *Neurology*, 66: 1495-1499, 2006、Brodbeck V et al, *Eur J Paediatr Neurol*, 10: 135-141, 2006

これらの事象については既に添付文書、医療従事者向け資材等で注意喚起されていることから、引き続き注意喚起を徹底することにより、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。また機構は、自殺関連の有害事象及び成長への影響について、提示された試験成績等からは大きな問題はないものとするが、引き続き添付文書等において注意喚起を行う必要があると考える。なお機構は、皮膚障害関連、自殺関連及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況について製造販売後調査で引き続き検討するとともに、本剤の成長への影響についても併せて情報収集する必要があると考える。

(5) 用法・用量について

1) 漸増方法について

機構は、臨床試験における漸増方法の設定根拠を説明した上で、申請用法・用量における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、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115377試験）における用法・用量は、海外臨床試験（5.3.5.2: LAM100118試験）を参考に設定したことを説明した上で、海外臨床試験では、小児てんかん患者を対象とした臨床試験²⁰⁾における薬物動態データを用いたシミュレーション結果を基に、成人の部分発作及び強直間代発作に対する単剤療法における推奨用量と同程度の血漿中未変化体濃度が得られるように、0.3 mg/kg/日を2週間、0.6 mg/kg/日を2週間、その後は発作が消失するまで1週間に0.6 mg/kg/日ずつ増量する漸増方法を設定したことを説明した。その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験では、漸増期に4例が有害事象（薬疹2例、発疹及び発疹・猩紅熱各1例）により投与を中止したが、いずれも軽度又は中等度の事象であったこと、小児てんかん患者を対象とした国内外臨床試験の漸増期における週ごとの有害事象の発現割合は表7のとおりであり、国際共同第Ⅲ相試験では投与1～2週目に発現割合が高い傾向が認められたものの、他の試験と比較して特に高い傾向は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相試験では、5週目以降の漸増間隔が1又は2週間と設定されていたが、連続又は複数回1週間間隔での漸増が行われた被験者は7例認められ、当該被験者で認められた有害事象は、口内炎、鼻咽頭炎、気管支炎及び発疹・猩紅熱（各1例）であり、投与中止に至った有害事象は発疹・猩紅熱の1例のみであったことを説明した。以上より申請者は、申請用法・用量として設定した0.3 mg/kg/日を2週間、0.6 mg/kg/日を2週間、その後1又は2週間ごとに最大0.6 mg/kg/日ずつ増量する漸増方法は適切と考えることを説明した。

表7 小児てんかん患者を対象とした国内外臨床試験の投与初期における有害事象の発現割合

		1週目	2週目	3週目	4週目	5週目	6週目	7週目	8週目
単剤療法	国内 ^{a)}	20.0 (4/20)	33.3 (6/18)	5.9 (1/17)	11.8 (2/17)	0 (0/17)	11.8 (2/17)	11.8 (2/17)	12.5 (2/16)
	海外 ^{b)}	11.1 (6/54)	31.5 (17/54)	13.0 (7/54)	14.8 (8/54)	18.5 (10/54)	11.3 (6/53)	19.2 (10/52)	13.5 (7/52)
併用療法	国内 ^{c)}	21.6 (11/51)	33.3 (17/51)	16.3 (8/49)	30.6 (15/49)	30.6 (15/49)	22.4 (11/49)	22.4 (11/49)	18.4 (9/49)
	海外 ^{d)}	0 (0/11)	0 (0/11)	9.1 (1/11)	18.2 (2/11)	0 (0/11)	18.2 (2/11)	18.2 (2/11)	0 (0/11)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

a) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2: LAM115377 試験)

b) 海外臨床試験 (5.3.5.2 LAM100118 試験)

c) LAM107844 試験 (部分発作、強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群、小児のみ)

d) LAM40097 試験 (部分発作、強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群、小児のみ)

²⁰⁾ UK73 試験、UK98 試験、UK102 試験、UK123 試験、US40 試験。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験では漸増期に有害事象による中止例が4例認められたものの、いずれも軽度又は中等度であり、投与初期における有害事象も海外臨床試験及び併用療法での試験と比較して発現割合が高い傾向は認められなかったこと、5週目以降の漸増間隔が1週間であった被験者は限られているものの、当該被験者で大きな問題は認められなかったことを踏まえると、提示された漸増方法（0.3 mg/kg/日を2週間、0.6 mg/kg/日を2週間、その後1又は2週間ごとに最大0.6 mg/kg/日ずつ増量）を設定することは可能と考える。

2) 維持用量及び最大用量について

機構は、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、維持用量の下限について、欧州の承認用量及び企業中核データシート（以下、「CCDS」）における維持用量の下限は1 mg/kg/日であることを説明した上で、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115377 試験）ではCCDSに基づき、増量幅（0.6 mg/kg/日）も考慮し、維持用量の下限を1.2 mg/kg/日と設定したことを説明した。そして申請者は、維持用量の下限を1.2 mg/kg/日として実施された国際共同第Ⅲ相試験において本剤の有効性が示唆されたことから、申請用法・用量における維持用量の下限を1 mg/kg/日と設定することは適切と考えることを説明した。

次に申請者は、最大用量について、海外臨床試験では、最大用量を漸増期で10.2 mg/kg/日、維持投与期で15.0 mg/kg/日と設定していたことを説明した上で、欧州においては、当該設定に基づき体重換算での最大用量が15 mg/kg/日と設定されたこと、ただし、CCDSでは保守的に体重換算の最大用量を10 mg/kg/日と設定したことを説明した。そして申請者は、国際共同第Ⅲ相試験では、CCDSに基づき、増量幅（0.6 mg/kg/日）も考慮し、体重換算の最大用量を10.2 mg/kg/日と設定したことを説明した。その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験及び海外臨床試験における最頻投与量の最大値は、それぞれ9.0及び12.6 mg/kg/日であり、海外臨床試験において最頻投与量が10 mg/kg/日超であった被験者は4例のみであり、有害事象は軽度の発熱1例のみであったこと、国際共同第Ⅲ相試験の維持療法期における血漿中未変化体濃度の範囲（2～14 µg/mL）は、本邦での小児てんかん患者に対する併用療法における血漿中未変化体濃度の範囲（LTG-1-01 試験: 0～14 µg/mL、LTG-1-02 試験: 0～10 µg/mL）と同程度であったことを説明した。以上より申請者は、申請用法・用量における体重換算での最大用量を10 mg/kg/日と設定することは適切と考えることを説明した。

また申請者は、投与量換算での最大用量について、海外臨床試験では投与量換算での最大用量は設定されていなかったが、CCDSにおいては、重篤な皮膚障害の発現リスクの増大を考慮し、投与量換算の最大用量を200 mg/日と設定していたことを説明した。一方で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験では、部分発作又は強直間代発作を有する成人てんかん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（LAM115376 試験）において投与量換算での最大用量を400 mg/日と設定していたことから、重篤な皮膚障害の発現について十分な注意喚起を行った上で、投与量換算での最大用量を400 mg/日と設定したことを説明した。しかしながら申請者は、国際共同第Ⅲ相試験において、最頻投与量が200 mg/日超であった被験者は2例のみであり、当該被験者に認められた有害事象はいずれも軽度の胃腸炎及び鼻咽頭炎各1例のみであったものの、200 mg/日を超える用量における安全性に係る情報は必ずしも十分ではないと考えることを説明した。以上より申請者は、申請用法・用

量における投与量換算での最大用量を 200 mg/日と設定することは適切と考えることを説明した。

機構は、維持用量の下限について、国際共同第Ⅲ相試験における維持用量は 1.2～10.2 mg/kg/日と設定されていたこと、欧州における維持用量の下限は 1 mg/kg/日と設定されていることを踏まえると、維持用量の下限を 1 mg/kg/日と設定することは可能と考える。また機構は、最大用量について、欧州における体重換算での最大用量は 15 mg/kg/日と設定されているものの、国際共同第Ⅲ相試験における体重換算での最大用量は 10.2 mg/kg/日であり、当該試験における血中未変化体濃度は他の抗てんかん薬との併用療法における国内臨床試験における血中未変化体濃度と同程度であったことを考慮すると、本邦における体重換算での最大用量を 10 mg/kg/日と設定することは適切と考える。さらに機構は、投与量換算での最大用量については、国際共同第Ⅲ相試験における最大用量が 400 mg/日と設定されていたものの、最頻投与量が 200 mg/日超であった被験者は限られていることから、本邦における投与量換算での最大用量を 200 mg/日と設定することは適切と考える。

以上より機構は、定型欠神発作を有する小児てんかん患者に対する単剤療法の用法・用量について、漸増方法を 0.3 mg/kg/日を 2 週間、0.6 mg/kg/日を 2 週間経口投与し、その後は 1 又は 2 週間ごとに最大 0.6 mg/kg/日ずつ増量すると設定し、維持用量を 1～10 mg/kg/日、最大用量を 10 mg/kg/日又は 200 mg/日のいずれか低い方と設定することは適切と考える。なお、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。

3) 成人における用法・用量について

機構は、国内外臨床試験は定型欠神発作を有する小児てんかん患者を対象に実施されているが、定型欠神発作を有する成人てんかん患者に対する本剤の必要性及び申請用法・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、小児期から成人期まで欠神発作が継続して確認される症例は6%存在すると報告 (Panayiotopoulos CP, *Paediatr Drugs*, 3: 379-403, 2001) されており、このような患者において本剤で治療を行っている場合、15歳になった時点で本剤を他剤に切り替えることは、ベネフィットが得られるとは考えられず、本剤を継続して使用する必要があると考えることを説明した。また申請者は、バルプロ酸ナトリウムには催奇形性リスクがあることから、妊娠を希望する女性に対しては、本剤の使用が推奨されていること (「てんかん治療ガイドライン」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。その上で申請者は、欧州における本剤の定型欠神発作に係る効能・効果は2～12歳に限定されているものの、小児期から症状が継続した成人の難治性欠神発作及び強直間代発作を有する患者及び欠神発作を含む治療抵抗性全般てんかんを有する成人患者に対して本剤とバルプロ酸の併用療法が有効性であったと報告 (Beran RG, *Epilepsia*, 39: 1329-1333, 1998, Lerman-Sagie T, *J Epilepsy*, 11: 148-151, 1998) されていることを説明した。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～2014年11月30日) での適応症が小発作てんかんであった成人患者における副作用は、40例に報告されており、主な事象は発疹、浮動性めまい、傾眠、発熱等であったことを説明した。しかしながら申請者は、定型欠神発作を有する成人てんかん患者に本剤を投与し、その用法・用量を確認した臨床試験成績及び公

表文献は存在しないことから、成人期に定型欠神発作を新たに発症した患者に対する本剤の投与及び成人期における他の抗てんかん薬から本剤への切替えを推奨することは適切ではないと考えること、成人てんかん患者に対する単剤療法における用法・用量に、部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合のものであることを明記することを説明した。ただし申請者は、小児期からの継続的な治療が必要であり、効果が十分に認められ、安全性も問題がない場合、強制的に本剤を他の抗てんかん薬に切り替えることは困難と考えられることから、このような場合は、本剤を継続投与すべきと考えることを説明した。

機構は、定型欠神発作を有する成人てんかん患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は存在しないことから、原則として、当該患者に対する本剤の投与を推奨することはできないと考える。一方で機構は、限られた例数であるものの小児期から成人期まで症状が継続する患者も存在すること、本剤による効果が得られ安全性も問題ない場合に一律に本剤の投与を中止することは臨床的に適切ではないこと、定型欠神発作を有する小児てんかん患者に対する安全性は、既承認効能・効果における安全性と大きな差異はないと考えられること、本剤は他の発作型で既に成人てんかん患者に対して使用されており、定型欠神発作を有する小児患者に対する投与量換算での最大用量（200 mg/日）は成人てんかん患者に対する単剤療法の最大用量（400 mg/日）を下回ることを考慮すると、小児期から本剤が投与されている患者については、十分な効果が得られ、安全性にも問題がない場合に限り本剤を継続投与することは可能と考えるが、最終的には、専門協議における検討を踏まえて判断したい。

(6) 製造販売後の検討事項について

機構は、承認審査中の平成 27 年 2 月 4 日に本剤に係る安全性速報（14-03 号）が発出されたことから、当該安全性速報の発出の経緯及び当該安全性速報を踏まえて講じた対策を説明した上で、定型欠神発作に対する単剤療法の効能追加に伴い、更なる注意喚起等を行う必要がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、2014 年 9 月から 2014 年 12 月までの約 4 ヶ月の間に、本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現し、死亡に至った症例が 4 例報告されたこと、これら 4 例はいずれも用法・用量が守られていない症例であり、皮膚障害の発現後、重篤化するまで本剤の投与が中止されていない症例であったことから、更なる適正使用の徹底を図るため、安全性速報を発出するとともに、添付文書の「警告」の項の記載を改訂し、本剤の用法・用量を遵守し、皮膚障害の早期発見・早期治療に努めるよう注意喚起を行ったことを説明した。さらに申請者は、当該安全性速報を受け、更なる適正使用推進のための方策として、医療従事者からコールセンターへ寄せられる不適正使用が疑われる情報を抽出し、必要に応じて、処方医へ適正使用の案内を実施すること、本剤を納入している全施設に対して適正使用に関する情報提供を定期的実施することを説明した。その上で申請者は、定型欠神発作の単剤療法における安全性プロファイルは既承認効能・効果における安全性プロファイルと大きく異ならないと考えられること（「(4) 本剤の安全性について」の項参照）、定型欠神発作の診断のためには脳波測定が必要であり、定型欠神発作に対して本剤を使用することが予想される医師はてんかん治療の専門医であり、既承認効能・効果に対して既に本剤を使用していると考えられることから、定型欠神発作に対する単剤療法として本剤を使

用する際にも上記の適正使用推進のための方策を継続することで必要な注意喚起が実施できると考えることを説明した。ただし申請者は、重篤な皮膚障害の初期徴候が発熱、咽頭痛等の感染と誤診されやすい症状であること、13歳以下の小児では重篤な皮膚障害の発現率が高いことが示されていることから、定型欠神発作の診療に関わる医師のみならず、広く医療従事者に対して資材等を用いて改めて情報提供を行うことを説明した。

機構は、申請者の説明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、中毒性表皮壊死融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群、薬剤性過敏症症候群、肝炎、肝機能障害、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、自殺行動、自殺念慮、生殖発生毒性並びに腎機能障害患者及び肝機能障害患者へ投与したときの安全性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、申請者からは、本剤の製造販売後調査として、調査実施施設（約100施設）において本剤が投与された定型欠神発作を有するてんかん患者全症例を対象に、1症例あたりの観察期間を6ヶ月間とする特定使用成績調査を実施予定であることが説明されている。

これらの対応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。

Ⅲ. 機構による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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤のてんかん患者の定型欠神発作に対する単剤療法の有効性は示され、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考える。本剤は、定型欠神発作に対する治療に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また、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が必要と考える。

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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 8 月 3 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① ラミクタール錠 25 mg、同錠 100 mg ② ラミクタール錠小児用 2 mg、同錠小児用 5 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 26 年 10 月 24 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) 本剤の用法・用量及び成人期への継続投与について

本剤の用法・用量及び成人期への継続投与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。また、申請者より、本剤に係る安全性速報（平成 27 年 2 月 4 日付 14-03 号）の発出以降、本剤の用法・用量に関する医師、薬剤師等からの問い合わせが増加していることから、本剤の用法・用量がより明確となるよう、添付文書における用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の記載を見直したいとの申し出があった。

以上より機構は、本剤の効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意について、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・効果に関連する使用上の注意（関連部分のみ） >（下線部今回変更）

1. 定型欠神発作に用いる場合:

15 歳以上の患者における有効性及び安全性については確立していないため、15 歳未満で本剤の治療を開始した患者において、15 歳以降も継続して本剤を使用する場合には、患者の状態を十分観察し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[用法・用量]（下線部今回変更）

○てんかん患者に用いる場合:

成人:

(1) 単剤療法の場合 (部分発作 (二次性全般化発作を含む) 及び強直間代発作に用いる場合):

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。

(2) 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。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(3) -i) 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。

(3) -ii) (3) -i) 以外の薬剤を併用する場合:

単剤療法の場合に従う。

小児:

(1) 単剤療法の場合 (定型欠神発作に用いる場合):

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.3 mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日0.6 mg/kg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0.6 mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日1~10 mg/kg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0.6 mg/kg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。

(2) 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。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(3) -i) 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。

(3) -ii) (3) -i) 以外の薬剤を併用する場合:

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:

(1) 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。

(2) 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。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(3) -i) 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。

(3) -ii) (3) -i) 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（関連部分のみ）>（下線部今回変更）

(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による併用療法では、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、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤、アタザナビル／リトナビル、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤(経口避妊薬)
- 2) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤: アリピプラゾール、オランザピ

ン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム

(2) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「(6) 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 8 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 9 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 8 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 9 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 ・市販直後調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材の作成及び配布 ・患者向け資材の作成及び配布 ・市販直後調査

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、定型欠神発作の患者を対象として、表 10 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 10 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	定型欠神発作と診断された小児（15歳未満）のてんかん患者を対象に、本剤単剤療法時の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する
調査方法	施設限定全例調査方式
対象患者	定型欠神発作に対して本剤が初めて単剤療法（他の抗てんかん薬からの切替えを含む）で使用された小児（15歳未満）のてんかん患者
観察期間	6ヶ月間（観察期間中に15歳になった患者については、6ヶ月間の追跡調査を実施）
予定症例数	調査実施施設（約100施設）における全症例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（性別、年齢、罹病期間、合併症等） ・本剤の投与状況 ・前治療薬及び併用薬剤 ・発作日数、有効性総合評価 ・血中濃度（TDMを実施した場合） ・有害事象の発現状況

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤の定型欠神発作に対する単剤療法における有効性及び安全性を確認するとともに、得られた結果について、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

(3) 現在継続中の国際共同第Ⅲ相試験の最新の状況について

機構は、現在継続中の国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2: LAM115377 試験）における有害事象の発現状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、2014年2月14日のデータカットオフ以降2015年7月1日までに収集された死亡及びその他の重篤な有害事象はないことを説明した。

機構は、本剤を長期投与した際の安全性について、新たに懸念される問題はないと考える。

Ⅲ. 機構による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（5.3.3.2: LAM115377 試験、5.3.5.2: LAM115377 試験）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

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

① ラミクタール錠 25 mg、同錠 100 mg:

○ 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

定型欠神発作

○ 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

② ラミクタール錠小児用 2 mg、同錠小児用 5 mg:

○ てんかん患者の下記発作に対する単剤療法

定型欠神発作

○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

（下線部今回追加）

[用法・用量]

① ラミクタール錠 25 mg、同錠 100 mg:

○てんかん患者に用いる場合:

成人:

(1) 単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）:

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。

(2) 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。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(3) -i) 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。

(3) -ii) (3) -i) 以外の薬剤を併用する場合:

単剤療法の場合に従う。

小児:

(1) 単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.3 mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日0.6 mg/kg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0.6 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は1日1～10 mg/kg 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0.6 mg/kg 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。

(2) 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。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：

(3) -i) 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。

(3) -ii) (3) -i) 以外の薬剤を併用する場合：

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：

(1) 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。

(2) 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。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(3) -i) 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。

(3) -ii) (3) -i) 以外の薬剤を併用する場合:

単剤療法の場合に従う。

② ラミクタール錠小児用 2 mg、同錠小児用 5 mg:

小児:

(1) 単剤療法の場合 (定型欠神発作に用いる場合) :

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日 0.3 mg/kg を1日 1回又は2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日 0.6 mg/kg 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 0.6 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は1日 1～10 mg/kg 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 0.6 mg/kg 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。

(2) 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。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(3) -i) 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。

(3) -ii) (3) -i) 以外の薬剤を併用する場合:

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

(下線部今回変更)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。