ラモトリギン錠小児用2mg/5mg「トーワ」
ラモトリギン錠25mg/100mg「トーワ」
に係る医薬品リスク管理計画書

東和薬品株式会社

（別紙様式2）

ラモトリギン錠小児用2mg/5mg「トーワ」
ラモトリギン錠25mg/100mg「トーワ」に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ラモトリギン錠小児用2mg「トーワ」 ラモトリギン錠小児用5mg「トーワ」 ラモトリギン錠25mg「トーワ」 ラモトリギン錠100mg「トーワ」	**有効成分**	ラモトリギン
製造販売業者	東和薬品株式会社	**薬効分類**	①②③④87113 ③④87117
提出年月日		2024年3月19日	

1. 1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】**
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）	なし	なし
薬剤性過敏症症候群		
1. 2有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
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

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

（別紙様式1）

医薬品リスク管理計画書

会社名：東和薬品株式会社

品目の概要			
承認年月日	①②③④ 2018年2月15日	薬効分類	①②③④87113 ③④87117
再審査期間	該当なし	承認番号	①23000AMX00305000 ②23000AMX00304000 ③23000AMX00300000 ④23000AMX00301000
国際誕生日	1990年11月5日		
販売名	① ラモトリギン錠小児用2mg「トーワ」 ② ラモトリギン錠小児用5mg「トーワ」 ③ ラモトリギン錠25mg「トーワ」 ④ ラモトリギン錠100mg「トーワ」		
有効成分	ラモトリギン		
含量及び剤形	① 1錠中にラモトリギン2mgを含有する淡黄白色の割線入りの素錠 ② 1錠中にラモトリギン5mgを含有する淡黄白色の楕円形の割線入りの素錠 ③ 1錠中にラモトリギン25mgを含有する白色の割線入りの素錠 ④ 1錠中にラモトリギン100mgを含有する白色の割線入りの素錠		
用法及び用量	○てんかん患者に用いる場合： 成人[錠25mg、錠100mg]： (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25mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日50mgを1日1回経口投与し、5週目は1日100mg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100mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200mg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。 (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25mgを隔日に経口投与し、次の2週間は1日25mg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25～50mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200mg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50mgを1日1回経口投与し、		

	次の 2 週間は 1 日 100mg 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 100mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 200～400mg 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[錠小児用 2mg、錠小児用 5mg、錠 25mg、錠 100mg]： (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 0.3mg/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 0.6mg/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 0.6mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1～10mg/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 0.6mg/kg 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。 (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 0.15mg/kg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.3mg/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 0.3mg/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 1～5mg/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 1～3mg/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 200mg 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 0.6mg/kg を 1 日 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 1.2mg/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 1.2mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 5～15mg/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 400mg 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[錠 25mg、錠 100mg]： (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 25mg を 1 日 1 回経口投与、次の 2 週間は 1 日 50mg 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 100mg 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。 (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 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。 (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 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。 (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。
効能又は効果	○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 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
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。
備考	・「先発医薬品ラミクタール錠小児用 2mg」、「先発医薬品ラミクタール錠小児用 5mg」、「先発医薬品ラミクタール錠 25mg」及び「先発医薬品ラミクタール錠 100mg」に対する後発医薬品

変更の履歴
前回提出日 2021 年 12 月 10 日
変更内容の概要： 1. 医療従事者向け資材及び患者向け資材の軽微変更 2. 別紙様式の変更（軽微な変更） 3. 電子添文及び電子添文の記載項目の変更（軽微変更）
変更理由： 1. 挿絵の変更及び記載整備したため 2. 2022 年 3 月通知に基づく様式変更のため 3. 新記載要領による電子添文内容に基づく記載整備のため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
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）	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・先発医薬品において、臨床試験データから、ラモトリギンと重篤な発疹を含む過敏症反応との関連性が強く示されている。ラモトリギンの臨床試験において報告された発疹の多くは、自然治癒する軽度又は中等度の斑状丘疹状皮疹であり、一般的にラモトリギンの投与開始から 8 週間以内に発現し、投与中止に伴い消失する。ただし、まれに、入院あるいはラモトリギンの投与中止を要する重篤発疹も報告されており、これらには、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）のような生命を脅かすおそれのあるものが含まれていた。また、重篤な発疹の発現率は、成人より小児において高いとの結果も認められている（全世界の小児てんかん患者における入院を要した発疹の発現率は 1/300～1/100 であった）。更に、承認用量より高い用量を投与した場合、バルプロ酸を併用した場合は、発疹のリスクが増加する。 ・先発医薬品において、国内外製造販売後情報からも本剤との関連性が否定できない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）等の重篤な皮膚障害の症例が報告されている。製造販売後に報告された重篤な皮膚障害の症例には、初期漸増時において、承認用量より高い用量を投与した症例や増量タイミングが承認された用法・用量より早い症例が含まれている。 ・先発医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされており、電子添文の「警告」、「用法及び用量に関連する注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で注意喚起されている。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動により、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）の発現状況について情報収集を行う。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告」、「用法及び用量に関連する注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1.医療従事者向け資材の作成及び配布 2.患者向け資材の作成及び配布 【選択理由】 中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群の発現において、特に注意が必要な本剤の初期投与量、漸増方法等について医療従事者に情報提供することで、用法・用量遵守の重要性に関する理解を促す。また、小児において重篤な皮膚障害の発現率が高いこと、中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群の初期症状に注意し発現を早期に発見すること、初期症状が認められた場合には皮膚科専門医へ早期に相談すること等の重篤化を防ぐ具体的な対応を医療従事者及び患者に対し情報提供し、中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群の早期発見及び適切な処置の実施を促す。
薬剤性過敏症症候群	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・先発医薬品の海外臨床試験及び国内外製造販売後情報から本剤との関連性が否定できない薬剤性過敏症症候群症例が報告されている。臨床症状は広範囲にわたる重大な症状としてあらわれ、発疹、発熱、リンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害（好酸球増多、白血球増加、異型リンパ球の出現）及び臓器障害（肝機能障害等）等の種々の全身症状を併発する。 ・先発医薬品の製造販売後に報告された薬剤性過敏症症候群の症例には、初期漸増時において、承認用量より高い用量を投与した症例や増量タイミングが承認された用法・用量より早い症例が含まれている。 ・先発医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされており、電子添文の「警告」、「用法及び用量に関連する注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で注意喚起されている。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動により、薬剤性過敏症症候群の発現状況について情報収集を行う。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告」、「用法及び用量に関連する注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1.医療従事者向け資材の作成及び配布 2.患者向け資材の作成及び配布 【選択理由】 薬剤性過敏症症候群の発現において、特に注意が必要な本剤の初期投与量、漸増方法等について医療従事者に情報提供することで、用法・用量遵守の重要性に関する理解を促す。また、小児において重篤な皮膚障害の発現率が高いこと、薬剤性過敏症症候群の初期症状に注意し発現を早期に発見すること、初期症状が認められた場合には皮膚科専門医へ早期に相談すること等の重篤化を防ぐ具体的な対応を医療従事者及び患者に対し情報提供し、薬剤性過敏症症候群の早期発見及び適切な処置の実施を促す。

重要な潜在的リスク
該当なし

重要な不足情報
該当なし

1.2有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成及び配布	
	【安全性検討事項】 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 【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報及び用法・用量遵守の重要性に関する情報を提供する。先発医薬品の製造販売後に重篤な皮膚障害を発現し死亡に至った症例が集積したため皮膚障害に関連する注意喚起を徹底する。 【具体的な方法】 ・MR が医療機関に提供、説明し、資材の活用を依頼する。特に新規納入施設に対しては資材を用いて適正使用に関する情報提供を徹底し、既納入施設に対しては資材を用いて適正使用の定期的な情報提供を行う。 ・企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 医薬品リスク管理計画に関する評価報告書提出時において、安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認し、既納入施設への適正使用を促す定期的な情報提供の要否及び頻度について決定する。原則として、既納入施設への適正使用の定期的な情報提供は、少なくとも 1 年に 1 回の頻度で行うが、本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期： 医薬品リスク管理計画に関する評価報告書の提出時（承認以降、毎年 12 月提出）

患者向け資材の作成及び配布	
	【安全性検討事項】 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 【目的】 本剤の服用方法、よくみられる副作用、副作用発現時の対処法等の情報を提供する。先発医薬品の製造販売後に重篤な皮膚障害を発現し死亡に至った症例が集積したため皮膚障害に関連する注意喚起を徹底する。 【具体的な方法】 ・MR が医療機関に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 医薬品リスク管理計画に関する評価報告書提出時において、安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認し、既納入施設への適正使用を促す定期的な情報提供の要否及び頻度について決定する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期： 医薬品リスク管理計画に関する評価報告書の提出時（承認以降、毎年 12 月提出）

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
医療従事者向け資材（適正使用のお願い）の作成及び配布	医薬品リスク管理計画に関する評価報告書の提出時（毎年 12 月提出）	実施中
患者向け資材（ラモトリギン「トーワ」を服用される患者さんとご家族の方へ）の作成及び配布	医薬品リスク管理計画に関する評価報告書の提出時（毎年 12 月提出）	実施中