ラミクタール錠25mg
ラミクタール錠100mg
ラミクタール錠小児用2mg
ラミクタール錠小児用5mg

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.2.　緒言

グラクソ・スミスクライン株式会社

Sep 03 2014 17:28:29

2.2.　緒言

ラモトリギンは、英国 Wellcome Foundation 社（現 GlaxoSmithKline 社）が開発したトリアジン骨格を有する抗てんかん薬である。その作用は、電位依存性 Na^+チャネルの遅い不活性化に作用して、不活性化からの回復を遅延させることにより Na^+チャネルを抑制し、神経細胞膜を安定化してグルタミン酸等の興奮性神経伝達物質遊離を抑制する結果、神経細胞のてんかん様バーストを抑制することによると考えられている。

ラモトリギンは、成人の部分発作に対する add-on 療法薬として、1990 年にアイルランドで承認を取得して以来、100 ヵ国以上で承認されている（2014 年 9 月現在）。また、小児の定型欠神発作に対する単剤療法として、欧州では 2005 年にチェコ、ルーマニア、スロバキアで承認された。なお、欧州においてはその後 Article 30 procedure による Summary of Product Characteristics の改訂が 2008 年 7 月に CHMP により了承され、効能・効果、用法・用量が統一された。

本邦では、「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 2008 年 10 月に承認を取得し、同年 12 月より市販されている。さらに、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」、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」の追加効能に係る承認を取得している。

てんかん発作は、身体的な影響だけでなく、心理社会的、経済的側面からも日常生活に重大な影響を及ぼす疾患である。てんかんは長期継続治療が必要であり、安全性、薬物相互作用、経済的負担の軽減及びコンプライアンス向上の観点から、単剤療法の方が併用療法よりも利点があると考えられている[Faught, 2007]。また、妊娠の可能性のある女性にとっては、先天異常のリスクを最小限に留めるためにも、可能であれば単剤にすることが推奨されている[French , 2008; 日本神経学会, 2010]。新たに診断されたてんかん患者に対する治療は、第 1 薬目の抗てんかん薬を単剤療法で試し、効果が認められなかった場合は第 2 薬目の薬剤を単剤療法で試し、それでも効果の発現が認められなかった場合には多剤併用療法を行う場合が多い。実際に約 60%が第 1 薬目あるいは第 2 薬目の薬剤の単剤療法にてコントロールされていることが報告されている[Karceski, 2005; Kwan, 2000]。

日本神経学会が監修している「てんかん治療ガイドライン 2010」では、CQ6-2「小児欠神てんかんに対する第一選択薬はなにか」に対し、「現時点ではバルプロ酸が推奨され、ラモトリギンやエトスクシミドについては患児の状態や副作用などを確認しながら選択薬として推奨される」と記載されており、CQ4-5「全般発作にバルプロ酸、部分発作にカルバマゼピンを十分量使用しても発作が再発した場合には、次に何を使用すべきか」に対し、欠神発作の場合「エトスクシミドないしラモトリギンが推奨される」と記載されている[日本神経学会, 2010]。つまり、これらの記載から、小児てんかんでの欠神発作に対して、バルプロ酸が第一選択薬として推奨されていることがわかる。定型欠神発作の治療の選択肢は、バルプロ酸、エトスクシミド又はラモトリギンの 3 つのみであるが、日本では、ラモトリギンが承認されていないため、バルプロ酸とエトスクシミドの 2 つの選択肢のみであるのが現状である。

また、2012 年に発行された英国 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)のガイドライン[National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012]には発作型別の薬剤選択が示されており、欠神発作に対する First-line の抗てんかん薬として、エトスクシミド、ラモトリギン及びバルプロ酸の 3 剤が示されているが、本文中には、欠神発作の第一選択薬としてバルプロ酸やエトスクシミドがあるが、強直間代発作のリスクが高い患者にはバルプロ酸を使用することとして推奨されている。バルプロ酸やエトスクシミドの効果がなく、忍容性に問題がある場合にはラモトリギンを使用するよう推奨されている。

さらに、2013 年に改訂された ILAE 治療ガイドライン[Glauser, 2013]では、有効性が確立されている薬剤としてエトスクシミド及びバルプロ酸が示されているが、ラモトリギンは有効である可能性が高い薬剤として示されている。

欧州におけるてんかん治療の専門家 57 名（42 名回答、回答率 74%）に対し、抗てんかん薬の使用について調査した「European expert opinion, 2007」[Wheless, 2007]では、欠神発作に対する治療薬について、6 歳前後及び 12 歳前後に分けられて評価されている。エトスクシミドは強直間代発作に対して効果が低いことから、強直間代発作への発展が考えられる高年齢の小児の欠神発作に対して、時々適切と評価されている。また、バルプロ酸は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について、原則禁忌となっていることからラモトリギンが適切であると述べられている。

このように、ラモトリギンのてんかん患者に対する単剤療法が世界的に推奨されているにもかかわらず、本邦においては、2008 年 10 月にラモトリギンの承認を取得したものの、その適応は「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」に限られていた。

このような状況の下、厚生労働省医政局研究開発振興課及び医薬食品局審査管理課が平成 21 年 6 月から 8 月に実施した「欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医療上必要な医薬品や適応（未承認薬・適応外薬）に係る要望の公募」に、日本てんかん学会、日本脳神経外科学会及び日本小児神経学会より「成人における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法」等を目的とする本剤の開発に関して要望書が提出された。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討の結果、「成人における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法」「成人における強直間代発作に対する単剤療法」「小児における定型欠神発作に対する単剤療法」については医療上の必要性が高いという評価が得られたことから、厚生労働省医政局研究開発振興課長及び厚生労働省医薬食品局審査管理課長より開発要請を受けた（平成 22 年 12 月 13 日付医政研発 1213 第 1 号及び薬食審査発 1213 第 1 号「未承認薬・適応外薬の開発要請について」）。

グラクソ・スミスクライン株式会社は、この要請を受け、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品医療機器総合機構との対面助言（医薬品[redacted]相談）の結果を踏まえ、成人では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（未治療）を対象とした単剤療法試験（LAM115376 試験）を実施し、小児では新たに診断されたてんかん患者を対象とした定型欠神発作に対する単剤療法試験（LAM115377 試験）を実施した。

今般、小児てんかん患者を対象とした臨床試験が終了し、日本人を含むてんかん患者における本剤の有効性および安全性が確認されたことから、「てんかん患者の定型欠神発作に対する単剤療法」の効能・効果を追加するための承認事項一部変更承認申請を行うものである。

なお、成人については、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・効果が追加で承認された。

参考文献

Faught E. Monotherapy in adults and elderly persons. *Neurology.* 2007;69(Suppl 3):S3-9.

French JA, Pedley TA. Initial management of epilepsy. *N Engl J Med.* 2008;359:166-76.

Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013;54(3):551-63.

Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav.* 2005;7 Suppl:S1-64.

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000;342:314-9.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137. *Available at URL (2014.9): http://www.nice.org.uk/cg137.* 2012:.

Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord.* 2007;9:353-412.

日本神経学会. てんかん治療ガイドライン 2010. *Available at URL (2014.9): http://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan.html.* 2010:.