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）

2.5.　臨床に関する概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

May 28 2015 17:35:47

臨床に関する概括評価の目次

頁

2.5. 臨床に関する概括評価 1

2.5.1. 製品開発の根拠 1

2.5.1.1. 背景 1

2.5.1.2. ラモトリギンの開発 2

2.5.1.3. 国内でのラモトリギン単剤療法の開発に対する規制当局の助言 5

2.5.1.4. 承認申請に用いる定型欠神発作に対するラモトリギン単剤療法の臨床データパッケージ 7

2.5.1.5. 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 7

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価 8

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価 9

2.5.3.1. 定型欠神発作を有する日本人及び韓国人の小児患者に本剤を単独投与したときの血漿中濃度 9

2.5.3.2. 定型欠神発作を有する外国人小児患者に本剤を単独投与したときの血漿中濃度 9

2.5.3.3. 定型欠神発作を有する日本人、韓国人小児患者及び外国人小児患者の血漿中濃度の比較 9

2.5.4. 有効性の概括評価 10

2.5.4.1. 有効性の評価に用いた臨床試験 10

2.5.4.2. 有効性の評価方法 12

2.5.4.3. 試験対象集団 18

2.5.4.4. 有効性の成績 20

2.5.4.5. 有効性のまとめ 26

2.5.4.6. 推奨用法・用量の検討 26

2.5.5. 安全性の概括評価 31

2.5.5.1. 安全性の評価に用いた臨床試験 31

2.5.5.2. 試験デザイン 33

2.5.5.3. 安全性の評価方法 33

2.5.5.4. 対象集団及び曝露状況 33

2.5.5.5. 有害事象 34

2.5.5.6. 死亡及びその他の重篤な有害事象 35

2.5.5.7. その他の重要な有害事象 36

2.5.5.8. 臨床検査値 37

2.5.5.9. バイタルサイン、その他の安全性評価項目 38
2.5.5.10. 世界における市販後使用経験..... 38
2.5.5.11. 安全性のまとめ 38
2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論..... 40
2.5.6.1. ベネフィット..... 41
2.5.6.2. リスク 43
2.5.6.3. 結論 45
2.5.7. 参考文献 46

2.5 の略号等一覧

略号・記号	定義・省略されていない名称
CCDS	企業中核データシート
CI	信頼区間
CRF	症例報告書
CSR	総括報告書
C-SSRS	コロンビア自殺評価スケール
FAS	Full Analysis Set
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
HV	過呼吸賦活状態
HV-EEG	過呼吸賦活脳波検査
ILAE	国際抗てんかん連盟
ITT	Intent-to-Treat
MedDRA	医薬品規制用語集
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PS	Protocol-specified
PT	基本語
SD	標準偏差
SOC	器官別大分類
SP	Safety Population
UGT	UDP グルクロン酸転移酵素
WHO	World Health Orgnization

2.5.　臨床に関する概括評価

2.5.1.　製品開発の根拠

2.5.1.1.　背景

2.5.1.1.1.　てんかんの病態と疫学

現在、国際的にも共通に理解されている定義では、てんかんとは、「さまざまな原因でもたらされる慢性脳疾患で、脳ニューロン（大脳の神経細胞）の過剰な発射（興奮）に由来する反復性の発作（てんかん発作）を主徴とし、それに多種多様な臨床症状及び検査所見を伴うもの」とされている[日本てんかん学会, 2006]。

World Health Organization (WHO)の fact sheet では、Key facts として以下のものがあげられている[World Health Organization (WHO), 2012]。

- てんかんは全年齢層の人々に影響を及ぼす非伝染性の慢性脳疾患である
- 世界における推定てんかん患者数は約 5,000 万人
- てんかん患者の 80%近くが発展途上地域で確認されている
- 70%のてんかん患者が治療に反応するが、発展途上国のてんかん患者のうち 3/4 の人々が必要な治療を受けることができない
- 世界中でてんかん患者とその家族は stigma（烙印、不名誉又は偏見）や差別に苦しめられている

てんかん発作の分類（発作型）には、国際抗てんかん連盟（ILAE：International League Against Epilepsy）の作成した「てんかん発作の国際分類（1981 年）」が汎用されているが、この分類では、臨床発作症状、発作時脳波像及び発作間欠期脳波所見の 3 つの基準に基づき、I：部分（焦点、局所）発作、II：全般発作（痙攣性又は非痙攣性）に大きく二分される[Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981]。部分発作は発作時に意識の減損を伴わない「単純部分発作」と意識の減損を伴う「複雑部分発作」に分けられ、これらの発作が進展して強直間代発作となる「二次性全般化発作」を含めた 3 つのタイプに分類される。全般発作は、痙攣性又は非痙攣性の発作が含まれ、主なものには、欠神発作、非定型欠神発作、ミオクロニー発作、間代発作、強直発作、強直間代発作、脱力発作（失立発作）等があげられる。

本邦におけるてんかん患者数について、有病率は 0.82%、約 100 万人のてんかん患者がいると推測されている[石田, 1984]。また、2011 年に実施された厚生労働省の患者調査によると、調査日現在における継続的に医療を受けている者を示したてんかん総患者数は 216,000 人であり、男女別では、男性 112,000 人、女性 104,000 人と示されており、年齢別にみると、1 歳から 14 歳までの患者数は 34,000 人と示されている[厚生労働省, 2011]。

2.5.1.1.2.　日本のてんかん治療の現状及び Unmet medical needs

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[日本神経学会, 2010; French, 2008]。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[Kwan, 2000; Karceski, 2005]。

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。

2.5.1.2.　ラモトリギンの開発

2.5.1.2.1.　ラモトリギンの特徴

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。

2.5.1.2.2.　ラモトリギンの臨床的位置付け

2012 年に発行された英国 National Institute for Health and Care 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（表 2.5.1-1）、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。

また、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（表 2.5.1-2）。

表 2.5.1-1　英国の NICE ガイドラインによる欠神発作に対する薬剤選択

発作型	First-line 抗てんかん薬	併用療法 抗てんかん薬	考慮し得る薬	避けるべき薬
欠神発作	エトスクシミド ラモトリギン バルプロ酸	エトスクシミド ラモトリギン バルプロ酸	クロバザム クロナゼパム レベチラセタム トピラマート ゾニサミド	カルバマゼピン ガバペンチン Oxcarbazepine フェニトイン プレガバリン Tiagabine Vigabatrin

Data source: NICE clinical guideline 137[National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012]

表 2.5.1-2　ILAE 治療ガイドラインによる欠神発作に対する薬剤選択

発作型	レベル A	レベル B	レベル C	レベル D	レベル E	レベル F
欠神発作（小児）	エトスクシミド バルプロ酸		ラモトリギン			ガバペンチン

Data source: ILAE treatment guideline[Glauser, 2013]
レベル A：有効性が確立されている、レベル B：有効性はほぼ確実、レベル C：有効である可能性が高い、レベル D：有効な可能性がある、レベル E：有効性を判定するデータなし、レベル F：有効性が確立されていない

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（表 2.5.1-3）。

表 2.5.1-3　European expert opinion による欠神発作に対する薬剤選択

年齢	選択順位	通常適切	時々適切
6 歳	第一選択単剤療法薬	バルプロ酸 エトスクシミド ラモトリギン	
	第二選択単剤療法薬	バルプロ酸 ラモトリギン	
12 歳	第一選択単剤療法薬	バルプロ酸 ラモトリギン	エトスクシミド
	第二選択単剤療法薬	ラモトリギン	エトスクシミド

Data source: European expert opinion[Wheless, 2007]

以上のことから、新規発症の小児欠神発作に対するラモトリギンの単剤療法は、本邦のてんかん治療における医療ニーズに応える薬剤であると考えられる。

2.5.1.2.3.　国内でのラモトリギンの開発の経緯

上述のガイドラインの中でも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 月に本剤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（以下、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）を計画し、小児についても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）を計画し、どちらも 2011 年 6 月に臨床試験を開始した。

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。

2.5.1.2.4.　海外での定型欠神発作に対するラモトリギン単剤療法の開発の経緯

海外での定型欠神発作に対するラモトリギン単剤療法の開発は、1995 年から臨床試験が開始され、以下の 2 試験が実施されている。

- 1995 年～1996 年に US44[Frank, 1999]試験が実施
- 2004 年～2006 年に LAM100118 試験[Holmes, 2008]が実施

欧州においては、2005 年にチェコ、ルーマニア、スロバキアで小児における定型欠神発作に対する単剤療法が承認された。その後 2007 年に US44 試験及び LAM100118 試験の結果を踏まえて、Article 30 に基づいた欧州における統一申請が提出され、2008 年 7 月に Summary of Product Characteristics の改訂が CHMP により了承され、欧州における効能・効果、用法・用量が統一された。

米国においては、US44 試験の結果に基づいて、小児における定型欠神発作の効能追加に係る承認申請が予定されていた。しかし、申請前に実施した US44 試験の社内調査において、

原資料の欠如、過呼吸賦活脳波検査（HV-EEG）データの欠如等が報告されたことから、承認申請を行わないことが社内で決定された。

2.5.1.3.　国内でのラモトリギン単剤療法の開発に対する規制当局の助言

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日にグラクソ・スミスクライン株式会社が機構に医薬品[redacted]相談を行った。

本相談は、本邦での[redacted]、計画している臨床試験の試験デザイン、[redacted]及び[redacted]することに対して助言を求めたものであった。

機構からの助言の主な内容は以下のとおりであった。

[redacted]について

以下に対して適切な対応が行われること、機構の意見が適切に対応及び反映されていること並びに臨床試験において[redacted]ことを前提とするのであれば、[redacted]は可能と考える。なお、[redacted]までには、[redacted]として[redacted]について、適切な[redacted]を作成する必要があると考える。

[redacted]について

本邦における[redacted]の記載に関しては、[redacted]で判断したいと考えるが、上記の機構の見解を踏まえた[redacted]に基づき試験を実施し、[redacted]が得られることを前提とするのであれば、[redacted]に対する[redacted]を[redacted]として[redacted]することに、特段の異論はない。

[redacted]について

- [redacted]と予想されること、[redacted]、[redacted]こと等を踏まえると、[redacted]することは許容可能と考える。
- 小児単剤療法については、[redacted]の[redacted]における[redacted]（[redacted]及び[redacted]）のデータを[redacted]する必要があること、[redacted]のデータを、[redacted]する必要があることに留意する必要があると考える。
- [redacted]における[redacted]に対する[redacted]及び[redacted]の[redacted]を[redacted]すべきことを勘案し、目標症例数については、[redacted]として少なくとも[redacted]例以上と設定することが適切と考える。
- 成人の単剤療法と同様の理由から、本剤を[redacted]ことが適切であり、本邦における[redacted]と規定されていることも踏まえると、小児の定型欠神発作についても[redacted]と設定することが適切と考える。

- [redacted]における[redacted]は、[redacted]を必須とせず、[redacted]に対する[redacted]に基づく[redacted]が可能と規定されているが、[redacted]が可能となるよう、[redacted]を必須とする必要があると考える。
- [redacted]は[redacted]と合わせて[redacted]が可能となるよう設定し、[redacted]を設定した上で、可能な限り多数の症例について有効性及び安全性に関する情報を収集する必要があると考える。また、承認後に医療現場において小児の定型欠神発作に対して[redacted]可能性は否定できないことから、[redacted]に[redacted]に[redacted]場合には、[redacted]の安全性データを収集すべきと考える。

[redacted]ことについて

少なくとも[redacted]のように、[redacted]が限定される場合には、審査時には[redacted]及び[redacted]を[redacted]ことが想定され、そのような場合に[redacted]として[redacted]を[redacted]意義には疑問を感じざるを得ない。

その後、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、対面助言（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時の「[redacted]について」及び「[redacted]することについて」の相談事項に対する検討内容及び検討課題等について対面助言終了後の面談を実施し、以下の助言を得た。

- [redacted]が困難であることを踏まえると、LAM115377 試験を[redacted]ことはやむを得ないと考えるが、可能な限り[redacted]を[redacted]ようにすることが重要と考える。
- [redacted]における[redacted]するためには、現在提示されている[redacted]及び[redacted] での[redacted]を以て[redacted]することは適切ではなく、LAM100118 試験と同様に[redacted]の[redacted] での[redacted]が必要であり、たとえば[redacted]から[redacted]が認められた場合に、[redacted]し、[redacted]ことが適切と考える。なお、[redacted]から[redacted]については、[redacted]ことに特に異論はない。
- 海外臨床試験においては[redacted]設定とされているが、[redacted]であり、LAM115377 試験では、[redacted]を確認することが適切と考える。
- [redacted]について、[redacted]は[redacted]を、[redacted]は[redacted]を必須とし、[redacted]とすることに特段の異論はないが、[redacted]は必ず[redacted]し、[redacted]及び[redacted]を確認した後に実施することが適切と考える。
- [redacted]について、[redacted]を可とし、[redacted]の中で[redacted]と[redacted]のであれば、許容可能と考える。

以上の助言に基づき、第 III 相臨床試験（LAM115377 試験）の治験実施計画書を作成した。

2.5.1.4.　承認申請に用いる定型欠神発作に対するラモトリギン単剤療法の臨床データパッケージ

今回の申請は、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・適応外薬の開発の要請について」に基づいて行うものである。

本邦における臨床開発計画として、新たに診断された定型欠神発作を有する小児のてんかん患者を対象とした試験を計画した（LAM115377 試験）。本試験では、ラモトリギン単剤（初期用量 0.3 mg/kg/日、維持用量 1.2～10.2 mg/kg/日として最大 10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日まで増量可能とした）の 1 日 1 回（又は 2 回）、経口投与における有効性及び安全性を検討し、評価試験とすることとした。

その他、海外において実施した、新たに診断された定型欠神発作を有する小児のてんかん患者を対象とした LAM100118 試験を評価試験とし、本邦における臨床データパッケージを構成することとした（表 2.5.1-4）。なお、US44 試験については、有効性データを原資料から確認できなかったという事実（2.5.1.2.4.）を踏まえ、臨床データパッケージに含めないこととした。

表 2.5.1-4　臨床データパッケージ

試験番号	試験実施場所/試験施設数	試験デザイン	試験期間	被験者数
日韓臨床試験（評価試験）				
LAM115377（長期試験を含む）	日本/9 施設 韓国/1 施設	非対照 非盲検	固定漸増期：4 週 漸増期：最大 64 週 維持療法期：12 週 継続投与期：承認まで	20
海外臨床試験（評価試験）				
LAM100118	米国/19 施設	非対照 非盲検	漸増期：最大 20 週 維持療法期：12 週	54

2.5.1.5.　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本申請の臨床データパッケージに含まれるすべての試験が試験実施当時の、標準手順書、GCP の原則、倫理的基準及び薬事規制に従い実施された。すべての試験は、治験実施医療機関の治験審査委員会による承認のもとに行われた。また、それらの試験では、インフォームド・コンセントが各被験者から得られ、ヘルシンキ宣言を遵守して実施された。

2.5.2.　生物薬剤学に関する概括評価

本剤の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を適応とした開発に際して、生物薬剤学試験に該当する新たな試験は実施していない。

2.5.3.　臨床薬理に関する概括評価

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験、並びに健康被験者、てんかん患者及び双極性障害患者における臨床薬理試験（薬物動態、薬力学及び薬物相互作用）の成績に関しては、「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」及び「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」を適応とする申請資料（1.13.1.2 及び 1.13.1.3）に記載している。また、日本人、韓国人及び白人の新たに診断された又は再発したてんかん患者（未治療）に本剤を単独投与したときの血漿中ラモトリギン濃度を検討した結果は、「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」を適応とする申請資料（1.13.1.4）に記載している。本項では、定型欠神発作を有する日本人、韓国人及び外国人（主に白人及び黒人）小児てんかん患者に本剤を単独投与したときの血漿中濃度を検討した結果について記載した。

2.5.3.1.　定型欠神発作を有する日本人及び韓国人の小児患者に本剤を単独投与したときの血漿中濃度

新たに診断された定型欠神発作を有する日本人 13 例及び韓国人 3 例の小児患者に本剤を単独投与したとき、維持療法期の 12 週時又は中止時の投与後 24 時間以内の血漿中ラモトリギン濃度の平均値は 6.51 μg/mL（範囲：0.2～13.9 μg/mL）であった。また、国別の平均値は日本で 6.96 μg/mL（範囲：0.2～13.9 μg/mL）、韓国で 4.57 μg/mL（3.0～6.5 μg/mL）であり、個体値の分布には重なりが認められた。

2.5.3.2.　定型欠神発作を有する外国人小児患者に本剤を単独投与したときの血漿中濃度

新たに診断された定型欠神発作を有する外国人（白人 17 例、黒人 7 例、アメリカンインディアン 4 例、日本人 1 例の計 29 例）の小児てんかん患者に本剤を単独投与した際の投与 20 週の血清中ラモトリギン濃度の平均値は全体で 8.40 μg/mL、発作コントロール群及び非発作コントロール群でそれぞれ 6.26 及び 12.48 μg/mL であった。

2.5.3.3.　定型欠神発作を有する日本人、韓国人小児患者及び外国人小児患者の血漿中濃度の比較

新たに診断された定型欠神発作を有する日本人及び韓国人患者に本剤を単剤投与した際の維持療法期 12 週における血漿中ラモトリギン濃度の平均値（日本人：6.96 μg/mL、韓国人：4.57 μg/mL）を外国人小児患者の LAM100118 試験（投与 20 週：8.40 μg/mL）と比較した結果、外国人の血漿中ラモトリギン濃度の平均値は日本人と同程度、韓国人では若干低かったが、個体値の分布に大きな重なりが確認されたことから、臨床的意義のある違いではないと考えられた。

2.5.4.　有効性の概括評価

2.5.4.1.　有効性の評価に用いた臨床試験

有効性の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.4-1 に示す。

有効性の評価にあたっては、日本及び韓国で実施した非対照非盲検試験（LAM115377 試験）及び海外で実施した LAM100118 試験を評価資料とした。

表 2.5.4-1　有効性の評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号 （試験実施状況）	試験実施場所 /試験施設数	試験 デザイン	診断名	投与期間	LTG 投与方法 （LTG 投与回数）	被験者数	試験期間
日韓臨床試験（評価資料）							
LAM115377 （進行中）	日本/9 施設 韓国/1 施設	非対照 非盲検	新たに診断された定型欠神発作を有する小児のてんかん患者	固定漸増期：4 週 漸増期：最大 64 週 維持療法期：12 週 継続投与期：承認時まで、あるいは、維持療法期の最終患者の最終来院時から 24 ヵ月時点のいずれか早い時期まで	2 週間：0.3 mg/kg/日 2 週間：0.6 mg/kg/日 5 週目以降：0.6 mg/kg/日ずつ 1～2 週ごとに増量、最大 10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量） 12 週間：1.2～10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量） （1 日 1～2 回投与）	20	2011 年 9 月 29 日～実施中
海外臨床試験（評価資料）							
LAM100118 （完了）	米国/19 施設	非対照 非盲検	新たに診断された定型欠神発作を有する小児のてんかん患者	漸増期：最大 20 週 維持療法期：12 週間	2 週間：0.3 mg/kg/日 2 週間：0.6 mg/kg/日 16 週間：0.6 mg/kg/日ずつ 1 週ごとに増量、最大 10.2 mg/kg/日 12 週間：0.3～15.0 mg/kg/日 （1 日 2 回投与）	54	2004 年 11 月 1 日～ 2006 年 4 月 24 日

LTG：ラモトリギン

2.5.4.2.　有効性の評価方法

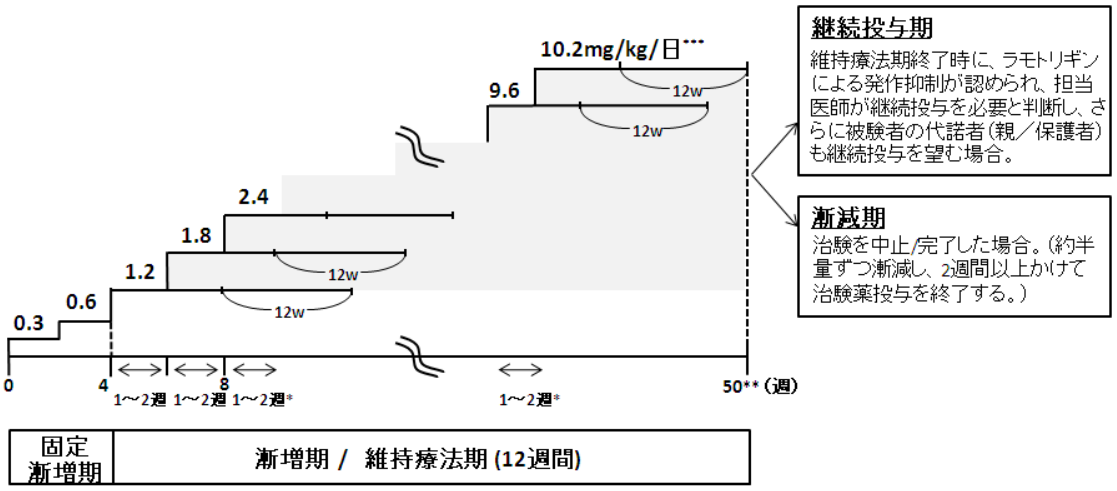
2.5.4.2.1.　試験デザイン

日韓　非対照非盲検試験：LAM115377 試験

日韓非対照非盲検試験（LAM115377 試験）は、新たに診断された定型欠神発作を有する小児の患者を対象に、ラモトリギン単剤療法の有効性及び安全性の検討を目的とした、日本及び韓国における多施設共同、非対照、非盲検試験であった。本試験のデザインは、海外試験である LAM100118 試験を参考にした。

図 2.5.4-1 に LAM115377 試験の概要を示す。0 週時のベースラインにて適格と判断された被験者は、固定漸増期としてラモトリギン 0.3 mg/kg/日を 2 週間、0.6 mg/kg/日を 2 週間投与した。その後、漸増期の来院時に実施する過呼吸賦活状態の臨床徴候（以下、HV-クリニカルサインとする）により定型欠神発作の消失が確認されるまで 1～2 週間に一度来院し、最大 10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量）まで 0.6 mg/kg/日ずつ用量を漸増した。HV-クリニカルサインにより定型欠神発作の消失を確認した後、用量を 1 段階増量し、次回の来院時に過呼吸賦活状態の脳波（以下、HV-EEG とする）を測定した（1 回目）。HV-EEG で発作消失を確認した場合は、更に同じ用量を投与し、その次の来院時に HV-EEG を測定し（2 回目）発作消失を確認した場合は、12 週間の維持療法期に移行した。維持療法期は 4 週間ごとの来院とした。また用量は、発作の状態や安全性を考慮して 1.2～10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量）の範囲内で増減可能とした。投与方法は、1 日 1 回（夕方）投与を基本としたが、服用錠数が多くなる場合は 1 日 2 回（朝・夕方）投与も可能とした。維持療法期終了時に、発作がコントロールされており忍容性に問題のない被験者について、担当医師が継続投与を必要と判断し、更に被験者の代諾者（親／保護者）が継続投与を望む場合は、継続投与に関する同意を取得しラモトリギンを継続投与した（継続投与期）。治験を終了・中止する場合は、終了時又は中止時の用量を約半量ずつ漸減し、2 週間以上かけてラモトリギンの投与を中止した。

なお、本試験は 2014 年 10 月時点で継続中であり、2014 年 2 月 14 日（最終症例の投与 365 日経過後の最初の来院時点）にデータのカットオフを行い中間解析を実施した。中間解析には継続投与期 12 週時（Ext-V1）までの有効性評価が含まれている。



*漸増期が必要以上に長期化することを避けるために、被験者は毎週来院することを推奨する。しかし、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が可能である。

**維持療法期に2週ごと来院して10.2mg/kg/日まで増量し、2回のHV-EEG測定後、発作の再発がなかった場合。8週時以降4週ごとに来院した場合は80週となる。

***最大用量は10.2mg/kg/日または400mg/日のいずれか低い用量まで

図 2.5.4-1　　LAM115377 試験の概要

海外　非盲検試験：LAM100118 試験

海外非盲検試験（LAM100118 試験）は、新たに診断された定型欠神発作の治療におけるラモトリギンの有効性と安全性を評価する非盲検試験であった。13 歳未満の小児患者を治験に組み入れた。

図 2.5.4-2 に LAM100118 試験の概要を示す。スクリーニング期（最大 1 週間）及びベースライン期（24 時間脳波検査を実施）にて適格と判断された被験者は、漸増期にて初期用量としてラモトリギン 0.3 mg/kg/日を 2 週間、0.6 mg/kg/日を 2 週間投与した。その後、漸増期の来院時に実施する HV-クリニカルサイン及び HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認できるまで、1 週間に 0.6 mg/kg/日ずつ最大 10.2 mg/kg/日まで用量を漸増した。用法は 1 日 2 回とした。ただし、初期用量 0.3 mg/kg/日では、1 日 1 回又は 2 回とした。次回来院時にも 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、被験者は発作が消失したものとみなされ、24 時間脳波検査を受けた。次回来院時に HV-クリニカルサイン又は HV-EEG によって 1 回でも欠神発作が確認された被験者は、上記の基準を満たすまで漸増期を継続した。24 時間脳波検査を受けた後、被験者は 2 回の連続した来院で発作消失が確認された時点の用量で 12 週間の維持療法期に移行した。なお、漸増期において、既定より速い増量は認められなかった。規定の増量（最大用量である 10.2 mg/kg/日）により発作消失を達成しなかった被験者は治験を中止した。

維持療法期の 12 週間、被験者は各自の有効用量を維持した。この期間中、望ましくない副作用や不十分な発作コントロールに応じて適宜、用量が調整された。用量は必要に応じて、1 週間に 0.6 mg/kg/日ずつ最大 15.0 mg/kg/日まで増量が可能であった。最小許容量（0.3 mg/kg/日）に忍容性を示さない被験者は治験を中止した。

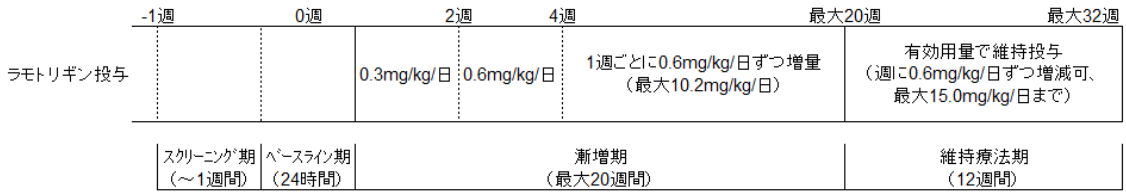


図 2.5.4-2　　LAM100118 試験の概要

2.5.4.2.2.　　対象集団

各試験で用いられた主な選択基準を表 2.5.4-2 に、主な除外基準を表 2.5.4-3 に示す。

日本及び韓国で実施した非対照非盲検試験（LAM115377 試験）は、国際てんかん分類（1981 年）に基づき、定型欠神を有する未治療の新たに診断されたてんかん患者を対象とした。日本では 2～15 歳、韓国では 2～12 歳の小児患者を対象とした。また、海外で実施した LAM100118 試験も同様に国際てんかん分類（1981 年）に基づき、未治療の新たに診断された定型欠神発作を有するてんかん患者を対象とした。LAM100118 試験では 13 歳未満の小児患者を対象とした。対象となる年齢は、試験間で大きく異なるものではなかった。

また、定型欠神発作を確認するための過呼吸賦活検査（HV 検査）を 2 回実施し、そのうち 1 回で定型欠神発作時の臨床徴候と脳波を確認するのはいずれの試験でも同様であった。過呼吸を施行する時間は LAM115377 試験では 4 分、LAM100118 試験では 5 分と試験により異なっていたが、過呼吸賦活検査の過呼吸を施行すべき時間は 3～5 分が適当と考えられ[Guaranha, 2005]、組み入れられた被験者は試験間で同様であったと考えられる。

表 2.5.4-2　　主な選択基準

試験	内容
LAM115377 試験	・ 対象疾患：国際てんかん分類[Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981]に基づく定型欠神を有する未治療の新たに診断されたてんかん患者。 ・ 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た。なお、棘徐波の周波数は 2.5～4.5 Hz であった。 ・ 年齢（同意取得時）：日本 2～15 歳、韓国 2～12 歳 ・ 体重 7 kg 以上の患者。
LAM100118 試験	・ 年齢 13 歳未満（性別不問）。 ・ 新たに診断された欠神発作を有し、抗てんかん薬による治療歴がない患者。 ・ 5 分間の過呼吸賦活検査の 2 回のうち 1 回で定型欠神発作時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［A.1 型（a-f）、てんかん発作の国際分類］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た。なお、棘徐波の周波数は 2.5～4.5 Hz であった。

表 2.5.4-3　　主な除外基準

試験	内容
LAM115377 試験	・ 部分発作又は欠神発作以外の全般発作を併発している患者。 ・ 他の薬物による発疹の既往歴がある患者。 ・ 薬物療法を必要とする精神疾患がある、又は過去に重度で入院が必要と判定された精神状態があった患者。 ・ 多動性障害又は注意欠陥障害の治療のため向精神薬を服用中の患者。 ・ ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤（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、リスペリドン、エストロゲン（卵黄ホルモン）を含有する経口避妊薬又はホルモン剤を服用している患者。
LAM100118 試験	・ 発作が活動性で既知の特定可能な脳内病変に起因する患者。 ・ 部分又は全般性強直間代発作を併発している患者。 ・ スクリーニング期前に 12 週間以上、不安定と定義された進行性の神経学的疾患を有した患者。 ・ 薬物療法を必要とする精神疾患がある、又は過去に重度で入院が必要と判定された精神状態があった患者。 ・ 多動性障害又は注意欠陥障害の治療のため向精神薬を服用中の患者。

2.5.4.2.3.　　評価項目

2.5.4.2.3.1.　　解析対象集団

各試験で用いた有効性の解析対象集団を表 2.5.4-4 に示す。

LAM115377 試験では、有効性の解析対象集団（FAS）は治験薬を少なくとも 1 錠服用し、治験薬投与後の来院時に何らかの有効性データが得られたすべての被験者とし、安全性の解析対象集団（SP）と同様の 20 例であった。

LAM100118 試験では、ITT 解析対象集団は治験に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回服用したすべての被験者とし、54 例であった。

表 2.5.4-4　　有効性の解析対象集団

試験	解析対象集団
LAM115377 試験	有効性の解析対象集団は、Full Analysis Set（FAS）とした。 ・FAS：Safety Population（SP；治験薬を少なくとも 1 錠服用したすべての症例の集団）に含まれる症例のうち、治験薬投与後の来院時に何らかの有効性データが得られたすべての症例の集団。
LAM100118 試験	有効性の解析対象集団は、ITT 解析対象集団とした。 ・Intent-to-Treat (ITT) population：治験に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 錠服用したすべての被験者とした。

2.5.4.2.3.2.　　有効性評価項目

有効性評価項目を表 2.5.4-5 に、各試験で用いた有効性評価項目を表 2.5.4-6 に示す。解析方法については、各項目に記載する。

表 2.5.4-5　　有効性評価項目

評価項目	内容
発作消失率	全体又は各評価時点の治験薬投与症例数に対して、脳波検査又は HV-クリニカルサインにより定型欠神発作の消失が確認された治験完了症例数の割合
24 時間脳波による 発作頻度及び発作持続時間	24 時間脳波の記録を基に、一定期間における発作頻度及び発作持続時間
発作日誌による 発作頻度	発作日誌を基に、1 週間当たりに発作のみられた日数

表 2.5.4-6　　各試験の有効性評価項目

試験 有効性評価項目	日韓試験 LAM115377 試験	海外試験 LAM100118 試験
漸増期の 発作消失率	○ 漸増期の HV-EEG により確認（連続する 2 回の来院時における発作消失） ○ 漸増期の各評価時点の HV-クリニカルサインにより確認	◎ 漸増期に HV-クリニカルサイン及び HV-EEG により確認（連続する 2 週間の発作消失） ○ 24 時間脳波により確認 ○ HV-クリニカルサインにより確認（ベースラインから 25%以上、50%以上、75%以上の減少）
維持療法期の 発作消失率	◎ 維持療法期終了時（M-V3）の HV-EEG により確認 ○ 維持療法期の各評価時点の HV-クリニカルサインにより確認	○ 24 時間脳波により確認 ○ HV-クリニカルサインにより確認（ベースラインから 25%以上、50%以上、75%以上の減少）
継続投与期の 発作消失率 [1]	○[2] 継続投与期（Ext-V2 以降 24 週おき）の各評価時点の HV-クリニカルサインにより確認 ○ 継続投与期（Ext-V1 以降 24 週おき）の各評価時点の HV-EEG により確認	－
【24 時間脳波】 発作頻度及び 発作持続時間	－	○ 24 時間脳波により確認
【発作日誌】 発作頻度	○ （固定漸増期、漸増期、維持療法期、継続投与期）	○ 発作頻度及び発作頻度の減少した被験者の割合

◎：主要評価項目、○：有効性評価項目、－：評価せず

1. LAM115377 試験は 2014 年 10 月時点で継続中であり、継続投与期 12 週時（Ext-V1）までの評価を行った。
2. LAM115377 試験は継続投与期 12 週時（Ext-V1）までの評価を行っているため、継続投与期の HV-クリニカルサインによる発作消失率（Ext-V2 以降 24 週おき）の評価は行われていない。

2.5.4.2.4.　統計解析方法

2.5.4.2.4.1.　発作消失率

LAM115377 試験では、主要評価項目として維持療法期終了時（M-V3）における発作消失率（治験薬投与症例のうち、M-V3 の HV-EEG で定型欠神発作を発現しなかった治験完了症例の割合）とその 95%信頼区間（95%CI）を算出した。副次評価項目の「漸増期において、連続する 2 回の来院時における HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合」、「漸増期の各評価時点において、HV-クリニカルサインにより定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合」及び「維持療法期の各評価時点において、HV-クリニカルサインにより定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合」については、各々を求め、その 95%CI を算出した。また、継続投与期については、24 週おきの各評価時点（Ext-V2、Ext-V4、・・・）において、各時点の治験継続例数のうち、HV-クリニカルサインにより定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合とその 95%CI を算出した。更に、Ext-V1 以降 24 週おきの各評価時点（Ext-V1、Ext-V3、・・・）において、各時点の治験継続例数のうち、HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合とその 95%CI を算出した。

LAM100118 試験では、主要評価項目は、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被験者の割合であり、仮説上のプラセボによる発作消失率 20%と差がないという帰無仮説を用いて、単一の割合について調べる正確な両側二項検定を実施した。なお、本試験では US44 試験[Frank, 1999]のプラセボ群における発作消失率に基づき、仮説上のプラセボによる発作消失率を 20%とした。副次評価項目では、HV-クリニカルサインがベースラインから 25%以上、50%以上、75%以上減少した被験者の割合として、各被験者について、各 HV におけるクリニカルサイン数をベースライン時の値と比較した。これらの比較に基づき、各被験者を HV-クリニカルサイン数の減少率別に分類した（25%以上、50%以上、75%以上）。また、HV-クリニカルサインについて度数分布を用いて要約した。また、24 時間脳波で発作消失が確認された被験者の割合として、各被験者について、各 24 時間脳波における発作頻度をベースライン時の値と比較した。仮説上のプラセボによる発作消失率 20%と差がないとする帰無仮説を用いて、単一の割合について調べる正確な両側二項検定を実施した。

2.5.4.2.4.2.　24 時間脳波による発作頻度及び発作持続時間

LAM100118 試験では 24 時間脳波検査を実施し、発作頻度及び発作持続時間の評価を行った。なお、LAM115377 試験では、24 時間脳波による検査は実施しなかった。

LAM100118 試験では、24 時間脳波で確認された発作頻度及び発作持続時間の減少について、24 時間脳波検査で確認される発作頻度及び発作持続時間とその変化（ベースラインからの絶対値変化及び変化率）を算出した。絶対値変化と変化率について、対応のある両側 t 検定を実施した。また、各被験者について、各 24 時間脳波における発作頻度及び発作持続時間をベースライン時の値と比較して減少率を算出し、被験者を減少率別（25%以上、50%以上、75%以上）に分類した。

2.5.4.2.4.3.　発作日誌による発作頻度

LAM115377 及び LAM100118 試験では、発作日誌を用いて被験者及び代諾者（親／保護者）が発作の状況を毎日記録することによりてんかん発作の有無を調査した。いずれの試験においても、発作日誌による発作頻度として、発作日誌データから 1 週間当たりに定型欠神発作のみられた日数を算出した。

LAM115377 試験では、固定漸増期、漸増期、維持療法期、固定漸増期＋漸増期＋維持療法期の全体及び各時点について、定型欠神発作のみられた日数（1 週間当たり）を発作日誌データから算出し、要約した。

LAM100118 試験では、各被験者について、治験中の各週において発作日誌により定型欠神発作が確認された日数をスクリーニング期間（ベースライン）の値と比較した。これらの比較に基づき、ベースラインからの絶対値変化及び変化率について対応のある両側 t 検定を実施し、各被験者を発作のみられた日数の減少率別（25%以上、50%以上、75%以上）に分類した。

2.5.4.3.　試験対象集団

2.5.4.3.1.　被験者の内訳

日韓試験の LAM115377 試験（維持療法期終了時点まで）及び海外試験の LAM100118 試験の被験者の内訳を表 2.5.4-7 に示す。

LAM115377 試験では、ラモトリギンを投与された 20 例のうち 7 例が維持療法期を完了した。地域（国）別では日本で 16 例、韓国で 4 例が試験に組み入れられた。一方、維持療法期終了までに試験を中止した被験者は 13 例（65%）であった。最も多かった中止理由は「有害事象」5 例（25%）であり、次いで「治験実施計画書で定められた中止基準に該当」4 例（20%）であった。なお、維持療法期終了後、継続投与期に移行した被験者は 7 例（日本で 6 例、韓国で 1 例）であり、維持療法期終了後、継続投与期 12 週時までに試験を中止した被験者はなかった。

LAM100118 試験では、ラモトリギンを投与された 54 例のうち治験を完了した被験者は 28 例であった。治験を中止した被験者は 26 例（48%）であり、最も多かった中止理由は「効果不十分」21 例（39%）、次いで「有害事象」3 例（6%）であった。

表 2.5.4-7　被験者の内訳（LAM115377 試験、LAM100118 試験）

被験者の内訳	日韓試験 LAM115377 試験 ラモトリギン投与 (N=20) n (%)	海外試験 LAM100118 試験 ラモトリギン投与 (N=54) n (%)
維持療法期を完了した被験者	7 (35)	28 (52)
維持療法期終了までに治験を中止した被験者	13 (65)	26 (48)
主な中止理由		
有害事象	5 (25)	3 (6)
効果不十分	2 (10)	21 (39)
治験実施計画書で定められた中止基準に該当	4 (20)	-
追跡不能	0	1 (2)
治験責任医師の判断	1 (5)	-
同意の撤回	1 (5)	1 (2)

Data source: LAM115377 CSR Table 5.101, LAM100118 CSR Table 6.2
-：該当せず

2.5.4.3.2.　人口統計学的特性

LAM115377、LAM100118 における人口統計学的特性を表 2.5.4-8 に示す。

試験間において、年齢及び性別に大きな違いは認められなかった。

表 2.5.4-8　人口統計学的特性（LAM115377、LAM100118）

	日韓試験 LAM115377 試験 ラモトリギン投与 (N=20)	海外試験 LAM100118 試験 ラモトリギン投与 (N=54)
年齢、歳		
n	20	54
平均値 (SD)	7.7 (1.95)	7.3 (2.69)
中央値 (最小値-最大値)	7.0 (4-12)	7.0 (3-13)
性別、n (%)		
女性	13 (65)	34 (63)
男性	7 (35)	20 (37)
民族、n (%)		
ヒスパニック／ラテン民族	0	7 (13)
ヒスパニック／ラテン民族でない	20 (100)	47 (87)
身長、cm		
n	20	-
平均値 (SD)	125.64 (10.307)	-
中央値 (最小値-最大値)	124.80 (104.6-140.5)	-
体重、kg		
n	20	-
平均値 (SD)	25.88 (6.389)	-
中央値 (最小値-最大値)	24.40 (14.6-35.8)	-

Data source: LAM115377 CSR Table 5.106, LAM100118 CSR Table 6.5
SD: 標準偏差
-: データなし又は算出せず

2.5.4.4.　有効性の成績

2.5.4.4.1.　LAM115377 試験

維持療法期終了時において HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合

維持療法期終了時（維持療法期における 12 週時：M-V3）において HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合［維持療法期終了時（M-V3）の HV-EEG にて発作消失が確認された治験完了症例数／治験薬投与症例数］を表 2.5.4-9 に示す。発作の消失が確認された被験者の割合（95%CI）は 35.0（15.39～59.22）%であった。

表 2.5.4-9　維持療法期終了時において HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合（LAM115377 試験：FAS）

N	治験薬投与症例数	発作消失が確認された治験完了症例数	発作消失率 (%)	95%CI
20	20	7	35.0	(15.39, 59.22)

Data source: LAM115377 CSR Table 6.101

部分集団の解析

部分集団の検討として、地域別（日本及び韓国）の解析を実施した。地域別の維持療法期終了時（維持療法期における 12 週時：M-V3）において HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合（95%CI）は、日本で 37.5（15.20～64.57）%、韓国で 25.0（0.63～80.59）%であった。

漸増期において、連続する 2 回の来院時における HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合

漸増期において、連続する 2 回の来院時における HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合を表 2.5.4-10 に示す。発作の消失が確認された被験者の割合（95%CI）は 40.0（19.12～63.95）%であった。

表 2.5.4-10　漸増期において、連続する 2 回の来院時における HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合（LAM115377 試験：FAS）

N	治験薬投与症例数	発作消失が確認された症例数	発作消失率 (%)	95%CI
20	20	8	40.0	(19.12, 63.95)

Data source: LAM115377 CSR Table 6.104

漸増期の各評価時点において、HV-クリニカルサインにより定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合

漸増期の各評価時点において、HV-クリニカルサインにより定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合を表 2.5.4-11 に示す。

表 2.5.4-11　漸増期の各評価時点において、HV-クリニカルサインにより定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合（LAM115377 試験：FAS）

評価時点	各評価時点で治験薬が投与された症例数	発作消失が確認された症例数	発作消失率 (%)	95%CI
0.6 mg/kg/日 (V3)	17	1	5.9	(0.15, 28.69)
1.2 mg/kg/日 (V4)	17	1	5.9	(0.15, 28.69)
1.8 mg/kg/日 (V5)	16	2	12.5	(1.55, 38.35)
2.4 mg/kg/日 (V6)	16	2	12.5	(1.55, 38.35)
3.0 mg/kg/日 (V7)	16	2	12.5	(1.55, 38.35)
3.6 mg/kg/日 (V8)	15	1	6.7	(0.17, 31.95)
4.2 mg/kg/日 (V9)	15	0	-	-
4.8 mg/kg/日 (V10)	14	4	28.6	(8.39, 58.10)
5.4 mg/kg/日 (V11)	14	1	7.1	(0.18, 33.87)
6.0 mg/kg/日 (V12)	11	1	9.1	(0.23, 41.28)
6.6 mg/kg/日 (V13)	11	0	-	-
7.2 mg/kg/日 (V14)	9	3	33.3	(7.49, 70.07)
7.8 mg/kg/日 (V15)	9	0	-	-
8.4 mg/kg/日 (V16)	6	2	33.3	(4.33, 77.72)
9.0 mg/kg/日 (V17)	6	1	16.7	(0.42, 64.12)
9.6 mg/kg/日 (V18)	1	1	100.0	(2.50, 100.00)

Data source: LAM115377 CSR Table 6.105

維持療法期の各評価時点において、HV-クリニカルサインにより定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合

維持療法期の各評価時点において、HV-クリニカルサインにより定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合を表 2.5.4-12 に示す。維持療法期において HV-クリニカルサインにより定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合（95%CI）は 4 週時及び 8 週時とも 100.0（59.04～100.00）%であった。

表 2.5.4-12　維持療法期の各評価時点において、HV-クリニカルサインにより定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合（LAM115377 試験：FAS）

評価時点	各評価時点で治験薬が投与された症例数	発作消失が確認された症例数	発作消失率 (%)	95%CI
維持療法期 4 週時 (M-V1)	7	7	100.0	(59.04, 100.00)
維持療法期 8 週時 (M-V2)	7	7	100.0	(59.04, 100.00)

Data source: LAM115377 CSR Table 6.105

継続投与期において、HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合

継続投与期の 12 週時（Ext-V1）において、HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合を表 2.5.4-13 に示す。継続投与期に移行した 7 例において、発作の消失が確認された被験者は 6 例であり、割合（95%CI）は 85.7（42.13～99.64）%であった。

表 2.5.4-13　HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合（継続投与期 12 週時：Ext-V1）（LAM115377 試験：FAS）

N	継続投与期 治験薬投与症例数	発作消失が確認 された症例数	発作消失率 (%)	95%CI
20	7	6	85.7	(42.13, 99.64)

Data source: LAM115377 CSR Table 6.102

固定漸増期、漸増期、維持療法期、固定漸増期＋漸増期＋維持療法期、継続投与期の全体及び各時点について、発作日誌に基づく発作のみられた日数（1 週間当たり）

固定漸増期、漸増期、維持療法期、固定漸増期＋漸増期＋維持療法期の全体及び各時点と、継続投与期の 12 週時（Ext-V1）について、発作日誌に基づく発作のみられた日数（1 週間当たり）を表 2.5.4-14 に示す。発作日誌に基づく発作のみられた日数の平均値は、固定漸増期及び漸増期でそれぞれ 5.08 日/週及び 2.63 日/週であり、維持療法期に移行した被験者の維持療法期の平均値は 0.06 日/週、継続投与期の平均値は 0.05 日/週であった。

表 2.5.4-14　発作日誌に基づく発作のみられた日数（固定漸増期、漸増期、維持療法期、固定漸増期＋漸増期＋維持療法期、継続投与期）（LAM115377 試験：FAS）

時期	n	日/週				
		平均値	SD	中央値	最小値	最大値
固定漸増期	20	5.08	1.568	5.13	1.7	7.0
漸増期	17	2.63	2.114	2.05	0.3	7.0
維持療法期	8	0.06	0.161	0.00	0.0	0.5
固定漸増期＋漸増期＋維持療法期	20	3.14	2.197	2.22	0.5	7.0
継続投与期 12 週	7	0.05	0.107	0.00	0.0	0.3

Data source: LAM115377 CSR Table 6.106, Table 6.107, Table 6.108
SD: 標準偏差

LAM115377 試験結果のまとめ

主要評価項目について、維持療法期の発作消失率（95%CI）を 0.44（0.23～0.65）と仮定していたが、得られた結果は仮定した発作消失率よりもやや低い 35.0%であった。症例数が 20 例であること及び海外で実施された LAM100118 試験で仮定していたプラセボの有効率 20%に比べて高い値であったこと、を考慮すると有効性が確認できなかったとは言えない。また、副次評価項目の結果から、漸増期における連続する 2 回の来院時における HV-EEG により効果が確認されている症例については、維持療法期の HV-クリニカルサインや発作日数でも、有効性が示されていると考えられる。

以上、維持療法期終了時までの主要評価項目及び副次評価項目の結果を合わせて考慮すると、ラモトリギンの単剤療法は、小児における定型欠神発作に対して有効であることが示唆された。

2.5.4.4.2.　LAM100118 試験

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被験者の割合

発作消失が認められた被験者の割合の週ごとの要約を表 2.5.4-15 に示す（2 回の連続した来院で発作消失が確認された被験者は、1 回目の週に発作が消失したものとみなした）。ラモトリギン投与により漸増期終了時に発作消失が認められた被験者の割合（56%）は、仮説上のプラセボによる発作消失率 20%よりも有意に高かった（p<0.0001）。

表 2.5.4-15　週ごとの発作消失が認められた被験者の割合（HV-クリニカルサイン及び HV-EEG）（LAM100118 試験：ITT）

	ラモトリギン投与による発作消失率 [1] N=54 n (%)	仮説上のプラセボによる発作消失率	p 値 [2]
2 週（0.3 mg/kg/日）	1 (2)	20%	0.0009
4 週（0.6 mg/kg/日）	1 (2)	20%	0.0009
5 週（1.2 mg/kg/日）	2 (4)	20%	0.0028
6 週（1.8 mg/kg/日）	2 (4)	20%	0.0028
7 週（2.4 mg/kg/日）	4 (7)	20%	0.0207
8 週（3.0 mg/kg/日）	7 (13)	20%	0.1961
9 週（3.6 mg/kg/日）	9 (17)	20%	0.5403
10 週（4.2 mg/kg/日）	14 (26)	20%	0.2763
11 週（4.8 mg/kg/日）	16 (30)	20%	0.0769
12 週（5.4 mg/kg/日）	18 (33)	20%	0.0143*
13 週（6.0 mg/kg/日）	19 (35)	20%	0.0053*
14 週（6.6 mg/kg/日）	20 (37)	20%	0.0017*
15 週（7.2 mg/kg/日）	22 (41)	20%	0.0001*
16 週（7.8 mg/kg/日）	23 (43)	20%	<0.0001*
17 週（8.4 mg/kg/日）	25 (46)	20%	<0.0001*
18 週（9.0 mg/kg/日）	27 (50)	20%	<0.0001*
19 週（9.6 mg/kg/日）	29 (54)	20%	<0.0001*
20 週（10.2 mg/kg/日）	30 (56)	20%	<0.0001*

Data source: LAM100118 CSR Table 7.1

1. 漸増期に HV-クリニカルサイン及び HV-EEG により毎週確認を行い、連続する 2 週間で定型欠神発作がみられない場合を発作消失と定義した。2 回の連続した来院で発作消失が確認された被験者は、1 回目の週に発作が消失したものとみなした。
2. 仮説上のプラセボによる発作消失率 20%と差がないという帰無仮説を用いて、単一の割合について調べる正確な検定を用いた p 値。*の付いた p 値は、仮説上のプラセボによる発作消失率 20%よりラモトリギン投与による発作消失率のほうが有意に高いことを示している。

発作日誌により確認される、ラモトリギン治療を受ける前後の定型欠神発作の頻度

発作頻度（発作日誌により欠神発作の確認された日数／週）の変化率の要約を表 2.5.4-16 に示す。ラモトリギン投与による発作頻度のベースラインからの変化率は、維持療法期において有意に高かった（p<0.0001）。

表 2.5.4-16　発作頻度の変化率の要約（発作日誌により欠神発作の確認された日数）（LAM100118 試験：ITT）

期間	ラモトリギン投与 n	変化率の平均値 (SD)	中央値	p 値[1]
漸増期	51[2]	-25.2 (171.39)	-54.2	0.2979
維持療法期	28[3]	-95.5 (13.85)	-100.0	<0.0001
全治療期	51[2]	-30.9 (172.30)	-64.9	0.2061

Data source: LAM100118 CSR Table 7.4
%
SD: 標準偏差
1. p 値は対応のある t 検定に基づいている。
2. 54 例のうち 3 例の被験者はベースライン時に発作日誌に発作がなかったため、変化率は算出できなかった。
3. HV-EEG により発作が消失した 30 例のうち 2 例の被験者はベースライン時の発作日誌に発作がなかったため、変化率は算出できなかった。また、30 例のうち 2 例は維持療法期に移行する前又は移行後すぐに試験を中止した。

24 時間脳波で発作消失が確認された被験者の割合

24 時間脳波で発作消失が確認された被験者の割合の要約を表 2.5.4-17 に示す。Visit 20（漸増期終了時）に計 49 例から評価可能な 24 時間脳波のデータが得られた。うち 3 例は HV-EEG によって欠神発作が確認されたにも関わらず、ベースライン時の 24 時間脳波では発作消失が認められた。その 3 例のうち 2 例は以降も継続して 24 時間脳波によって発作が認められなかったが、HV-EEG によって有効性の欠如が認められたため漸増期終了時に治験を中止した。残りの 1 例は HV-EEG によって発作消失が確認されたが、24 時間脳波で継続的に欠神発作が認められた。同症例は維持療法期に移行し、HV-EEG では発作消失が確認されたが、日誌では確認されなかった。維持療法期終了時に、24 時間脳波は確認に利用できなかった。

Visit 20 及び Visit 23 において、ラモトリギン群の発作消失率は仮説上のプラセボによる発作消失率 20%よりも有意に高かった（p≤0.0005）。

表 2.5.4-17　発作消失が確認された被験者の割合の要約（24 時間脳波）（LAM100118 試験：ITT）

	ラモトリギン投与 N	ラモトリギン投与による発作消失率 n (%)	仮説上のプラセボによる発作消失率	p 値[1]
Visit 20（漸増期終了時）	49[2]	24 (49)	20%	<0.0001
Visit 23（維持療法期終了時）	26[2]	21 (81)	20%	0.0005

Data source: LAM100118 CSR Table 7.8
1. 仮説上のプラセボによる発作消失率 20%と差がないという帰無仮説を用いて、単一の割合について調べる正確な検定を用いた p 値
2. 評価可能な 24 時間脳波データを有する被験者数

24 時間脳波で確認された発作頻度及び発作持続時間の減少

24 時間脳波で確認された発作頻度及び発作持続時間の要約を表 2.5.4-18 に示す。また、発作頻度及び発作持続時間（24 時間脳波）のベースラインからの平均変化率を表 2.5.4-19、絶対値変化を表 2.5.4-20 に示す。

Visit 23 の来院時における発作頻度及び発作持続時間のベースラインからの平均変化率の平均値はそれぞれ、-38.9%及び-62.1%であった（表 2.5.4-19）。Visit 23 の来院時における発作頻度及び発作持続時間のベースラインからの絶対値変化の平均値はそれぞれ、-51.2 回及び-463.2 秒であった（表 2.5.4-20）。

表 2.5.4-18　発作頻度及び発作持続時間の要約（24 時間脳波）（LAM100118 試験：ITT）

	n	平均値 (SD)	最小値, 最大値
発作頻度（発作回数/24 時間）			
ベースライン	54	60.4 (49.85)	0, 232
Visit 20（漸増期終了時）	49	25.6 (44.50)	0, 168
Visit 23（維持療法期終了時）	26	6.3 (16.75)	0, 71
発作持続時間（秒）			
ベースライン	54	590.4 (450.84)	0, 1925
Visit 20（漸増期終了時）	49	235.0 (443.79)	0, 2326
Visit 23（維持療法期終了時）	26	45.1 (112.41)	0, 439

Data source: LAM100118 CSR Table 7.9
SD: 標準偏差

表 2.5.4-19　発作頻度及び発作持続時間のベースラインからの平均変化率（24 時間脳波）（LAM100118 試験：ITT）

	n	平均値 (SD)	最小値, 最大値	p 値 [1]
発作頻度の変化率（%）				
Visit 20	46	-39.6 (111.23)	-100, 500	0.0200
Visit 23	26	-38.9 (254.18)	-100, 1200	0.4429
発作持続時間の変化率（%）				
Visit 20	46	-37.8 (139.88)	-100, 675	0.0738
Visit 23	26	-62.1 (150.38)	-100, 667	0.0456

Data source: LAM100118 CSR Table 7.11
SD: 標準偏差
1.　p 値は対応のある t 検定に基づいている。

表 2.5.4-20　発作頻度及び発作持続時間のベースラインからの絶対値変化（24 時間脳波）（LAM100118 試験：ITT）

	n	平均値 (SD)	最小値, 最大値	p 値 [1]
発作頻度の変化（発作回数/24 時間）				
Visit 20	49	-30.8 (55.02)	-186, 91	0.0003
Visit 23	26	-51.2 (53.58)	-186, 36	<0.0001
発作持続時間の変化（秒）				
Visit 20	49	-333.1 (571.61)	-1797, 1873	0.0002
Visit 23	26	-463.2 (404.71)	-1459, 240	<0.0001

Data source: LAM100118 CSR Table 7.10
SD: 標準偏差
1.　p 値は対応のある t 検定に基づいている。

LAM100118 試験結果のまとめ

主要評価項目について、ラモトリギン投与により漸増期終了時に発作消失が認められた被験者の割合は、US44 試験の結果より設定された仮想のプラセボによる発作消失率 20%より

も有意に高かった。また、副次評価項目の結果から、ラモトリギン投与による発作頻度及び発作持続時間は、維持療法終了時においてベースラインから減少した。

以上、ラモトリギンの単剤療法は、小児における定型欠神発作に対して有効であることが示唆された。

2.5.4.5.　有効性のまとめ

- LAM115377 試験の維持療法期終了時までの主要評価項目及び副次評価項目の結果を合わせて考慮すると、ラモトリギンの単剤療法は、小児における定型欠神発作に対して有効であることが示唆された。
- LAM100118 試験において、主要評価項目であるラモトリギン投与により漸増期終了時に発作消失が認められた被験者の割合は、US44 試験[Frank, 1999]の結果より設定された仮想のプラセボによる発作消失率 20%よりも有意に高かったことから、ラモトリギンの単剤療法は、小児における定型欠神発作に対して有効であることが示唆された。
- ラモトリギン単剤療法の長期投与における有効性について、LAM115377 試験の継続投与期 12 週時までの結果より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。

以上、LAM115377 試験、LAM100118 試験の結果より、ラモトリギン単剤療法は小児の定型欠神発作の治療に有効であると考えられる。

2.5.4.6.　推奨用法・用量の検討

2.5.4.6.1.　推奨維持用量

臨床試験における用法・用量の設定の経緯

ラモトリギンの定型欠神発作の単剤療法に対する用法・用量は、2004 年に企業中核データシート（CCDS）に設定されたが、バルプロ酸ナトリウム併用と非併用（グルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合）の中間の用量である「0.3 mg/kg/日（1～2 週時）、0.6 mg/kg/日（3～4 週時）、5 週以降 1～2 週ごとに 0.6 mg/kg/日ずつ漸増し、推奨維持用量は 1～10 mg/kg/日、最大 200 mg/日（いずれも 1 日 1 回又は 2 回）」と設定された。

海外で実施された LAM100118 試験では、初期用量及び漸増方法は CCDS に準じて、ラモトリギン 0.3 mg/kg/日を 2 週間、次に 0.6 mg/kg/日を 2 週間、その後、発作が消失するまで 1 週間に 0.6 mg/kg/日ずつ漸増するとしたが、最大用量は漸増期が 10.2 mg/kg/日、維持療法期が 15.0 mg/kg/日（最大 1 日用量の設定はなし）として実施された。

日韓試験の LAM115377 試験における用法・用量は、CCDS を参考に海外試験 LAM100118 試験の用法・用量に基づいて設定した。LAM115377 試験では、固定漸増期としてラモトリギン 0.3 mg/kg/日を 2 週間、0.6 mg/kg/日を 2 週間投与した。その後、漸増期に HV-クリニカルサインにより発作消失が確認されるまで 1～2 週間に一度来院して 0.6 mg/kg/日ずつ、最大 10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量）まで用量を漸増した。

維持用量の範囲の検討

臨床試験で発作が消失した被験者における維持用量及び CCDS を基に、維持用量の範囲を設定した。

維持療法期における用量について、各試験の最頻投与量の要約統計量を表 2.5.4-21 及び表 2.5.4-22 に示す。海外 LAM100118 試験の維持療法期における最頻投与量の平均値は、6.9 mg/kg/日であり、範囲は 1.8～12.6 mg/kg/日であった。LAM115377 試験は少数例であったが維持療法期における最頻投与量の平均値は 6.5 mg/kg/日であり、海外試験とほぼ同じであった。試験によって最高用量の設定が異なっていたが、LAM115377 試験における維持療法期移行例の用量範囲は 4.2～9.0 mg/kg/日であり、海外試験の範囲内であった。また、CCDS で設定されている維持用量 1～10 mg/kg/日の範囲内でもあった。

いずれの試験においても、安全性に大きな問題は見られなかったことから、日韓試験 LAM115377 試験及び CCDS を基に維持用量の範囲は「1 日 1～10 mg/kg とする」と設定することが妥当であると判断した。

表 2.5.4-21　維持療法期における最頻投与量の要約統計量
（LAM100118 試験：維持療法期移行例）

	N	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
1 日投与量（mg/kg/日）	54	30	6.9	2.92	6.3	1.8	12.6
1 日投与量（mg/日）	54	30	220.1	135.46	176.6	27.9	559.3

Data source: LAM100118 SDAP Table 6.3.3, Table 6.4.3
SD: 標準偏差

表 2.5.4-22　維持療法期における最頻投与量の要約統計量
（LAM115377 試験：維持療法期移行例）

	N	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
1 日投与量（mg/kg/日）	20	8	6.5	1.63	6.0	4.2	9.0
1 日投与量（mg/日）	20	8	176.1	74.42	152.5	113	321.0

Data source: LAM115377 SDAP Table 6.3.1, Table 6.4.1
SD: 標準偏差

最大用量の検討

LAM115377 試験及び CCDS を基に、ラモトリギンの最大用量（mg/日）を設定した。

CCDS では最大用量は 200 mg/日と設定されているが、海外試験は高用量まで投与することが可能であったことから、1 日投与量（mg/日）は平均値が 200 mg/日を超えており、最大値は 500 mg/日を超えていた。一方、LAM115377 試験では、維持療法期の平均値は 176.1 mg/日であり、最大値は 321.0 mg/日であった。

LAM115377 試験では、海外試験を参考に、また成人を対象とした日韓試験の LAM115376 試験で設定されている最大用量 400 mg/日を超えないように、最大 400 mg/日として実施された。維持療法期終了時において HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された 7 例のうち維持療法期の用量が 200 mg/日を超えたのは 2 例であった（表 2.5.4-23）。その 2 例の用量はそれぞれ 258 mg/日及び 321 mg/日であった。

表 2.5.4-23　維持療法期終了時に HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された被験者における用量及び薬物動態（LAM115377 試験）

被験者番号	人種	年齢(歳)	性別	体重(kg)	維持療法期用量		薬物動態	
					(mg/kg/日)	(mg/日)	直前投与量(mg)	血中濃度(μg/mL)
1021	日本人	9	女	31.2	5.4	168	84	5.597
1061	日本人	4	女	14.6	7.8	113	113	13.898
1101	日本人	9	女	33.2	7.8	258	258	6.136
1123	日本人	9	男	35.7	9.0	321	321	12.185
1241	日本人	6	女	23.7	5.4	127	127	6.275
1162	日本人	7	女	28.5	5.4	153	77	5.486
1504	東アジア人	7	男	27.6	4.2	117	57	2.983

Data Source: LAM115377 CSR Listing 105, Listing 107, Listing 112, Listing 115, Listing 142

LAM115377 試験では、漸増期及び維持療法期において臨床試験で設定していた最大用量 400 mg/日に達した症例はなく、維持療法期の用量が 200 mg/日を超えた症例は 2 例と少数例であったことから、CCDS の最大用量を超える用量について検討するための情報が十分ではないと考えられた。したがって、本邦において小児の定型欠神発作の単剤療法における最大用量は CCDS に準じて 200 mg/日と設定することが妥当であると判断した。

以上より、LAM115377 試験の結果及び CCDS を基に「維持用量は 1 日 1～10 mg/kg とし、症状に応じて適宜増減するが、1 日用量は最大 200 mg までとする」と設定した。

2.5.4.6.2.　初期用量及び漸増方法

CCDS では小児てんかん患者の定型欠神発作の単剤療法に対する用法・用量として、重篤な皮膚障害の発現リスクを抑えるために緩やかな漸増方法［0.3 mg/kg/日（1～2 週時）、0.6 mg/kg/日（3～4 週時）］が設定されており、海外で実施された LAM100118 試験では、CCDS の初期用量及び漸増方法に準じて実施された。また、本邦では LAM115377 試験において同様の漸増方法が用いられた。LAM100118 試験では 5 週時以降は、1 週ごとに来院し 0.6 mg/kg/日ずつ漸増することとしたが、LAM115377 試験では 5 週時以降は 1～2 週間に一度来院し、0.6 mg/kg/日ずつ漸増を行った（ただし、8 週時以降は最大 4 週間の来院間隔まで可能とした）。

その結果、LAM100118 試験［0.3 mg/kg/日（1～2 週時）、0.6 mg/kg/日（3～4 週時）、5 週以降 1 週ごとに 0.6 mg/kg/日ずつ漸増］では、皮膚障害に関連した有害事象を集計した「すべての発疹」[1]は 15%に認められた（2.5.5.7.2.）。

また、日韓試験の LAM115377 試験では、「皮膚および皮下組織障害」に分類された有害事象のうち発疹及び薬疹を、また「免疫系障害」に分類された有害事象のうち薬物過敏症を、「すべての発疹」として集計し、漸増期における発現率は 30%（6/20 例）、漸増期、維持療

[1] LAM10118 試験：SOC「皮膚および皮下組織障害」に分類された発疹、紅斑、蕁麻疹及び皮膚病変

法期及び継続投与期 12 週間では 35%（7/20 例）であった。「すべての発疹」の重症度は、いずれも軽度又は中等度と判断された。本邦の成人てんかん患者を対象に実施されたラモトリギン単剤療法の臨床試験（LAM115376 試験）では、維持療法期終了時までに「すべての発疹」は 17%（11/65 例）に認められているが、LAM115377 試験ではより高い発現率が確認された。LAM115377 試験では小児を対象としていたことから、より注意深く発疹等の兆候の確認を行うよう保護者に徹底し、報告がなされていたこと、組入れ症例数が LAM115376 試験よりも少なかったことから見かけ上の発現率が高くなったことが要因の 1 つとも考えられる。なお、LAM115377 試験で「すべての発疹」について治験薬との関連性ありと判断されて治験を中止した症例は 5 例（25%）であったが、重篤及び重度と判断されたものはなく、いずれも発現から 2～36 日で回復した。ラモトリギンで認められている皮膚障害及び薬剤性過敏症症候群の発現については避けられるものではないが、発現時の速やかな対応・措置により、重篤化のリスクは軽減できると考えられる。LAM115377 試験では重篤な有害事象は見られず、臨床上問題となる新たな有害事象は認められなかった。

以上より、小児のてんかんの単剤療法における初期用量及び漸増方法は「最初の 2 週間は 1 日 0.3 mg/kg、次の 2 週間は 1 日 0.6 mg/kg とし、5 週目以降は 1～2 週間毎に 1 日量として最大 0.6 mg/kg ずつ漸増する」と設定した。

2.5.4.6.3.　投与回数

本邦ではラモトリギンは、成人のてんかん単剤療法では維持用量（100～200 mg/日）時には 1 日 1 回又は 2 回に分割して投与することとなっており、また小児のてんかん併用療法の 1～15 mg/kg/日の維持用量時には 1 日 2 回に分割して投与することで使用されている。

海外の小児てんかんの単剤療法の投与回数は 1 日 1 回又は 2 回に分割して投与することで承認されている。

海外で実施された LAM100118 試験においては初期用量のみ 1 日 1 回又は 1 日 2 回であったが、それ以外の用量は 1 日 2 回投与で実施された。

日韓試験の LAM115377 試験では、1 日 1 回投与を基本とし、1 回に服用する錠数が多い場合は 1 日 2 回投与も可能とした。その結果、LAM115377 試験の安全性において臨床上問題となる新たな有害事象は認められず、海外試験（LAM100118 試験）とも大きな違いはなかった。皮膚障害に関連した「すべての発疹」の有害事象について、海外試験に比べて発現率は高かったが、治験薬との関連性ありと判断され治験を中止した 5 例中 3 例については初期用量 0.3 mg/kg/日投与時の発現であったこと、また、残りの 2 例については、1 例が 1 日 1 回投与での発現であったが、もう 1 例は 1 日 2 回投与時に発現が認められた症例であったことから、少数例ではあるが本試験の結果において投与回数を 1 日 1 回又は 2 回とすることは発疹の発現に大きな影響はなかったと考えられる。

また、コンプライアンスの観点から単剤投与時には服薬回数が少ない 1 日 1 回投与が可能であることは患者にメリットがあると考えられる。

以上より、小児のてんかんの単剤療法における投与回数は「1 日 1 回又は 2 回に分割して投与すること」と設定した。

2.5.5.　安全性の概括評価

2.5.5.1.　安全性の評価に用いた臨床試験

安全性の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.5-1 に示す。安全性の評価には、日本及び韓国で実施した非対照非盲検試験（LAM115377 試験）、並びに海外で実施した非対照非盲検試験（LAM100118 試験）を評価資料とした。

表 2.5.5-1　安全性の評価に用いた臨床試験

試験番号 （試験実施状況）	試験実施場所 /試験施設数	試験 デザイン	診断名	投与期間	LTG 投与方法 （LTG 投与回数）	被験者数	試験期間
日韓臨床試験（評価資料）							
LAM115377 （進行中）	日本/9 施設 韓国/1 施設	非対照 非盲検	新たに診断された定型欠神発作を有する小児のてんかん患者	固定漸増期：4 週 漸増期：最大 64 週 維持療法期：12 週 継続投与期：承認時まで、あるいは、維持療法期の最終患者の最終来院時から 24 ヵ月時点のいずれか早い時期まで	2 週間：0.3 mg/kg/日 2 週間：0.6 mg/kg/日 5 週目以降：0.6 mg/kg/日ずつ 1～2 週ごとに増量、最大 10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量） 12 週間：1.2～10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量） （1 日 1～2 回投与）	20	2011 年 9 月 29 日～実施中
海外臨床試験（評価資料）							
LAM100118 （完了）	米国/19 施設	非対照 非盲検	新たに診断された定型欠神発作を有する小児のてんかん患者	漸増期：最大 20 週 維持療法期：12 週間	2 週間：0.3 mg/kg/日 2 週間：0.6 mg/kg/日 16 週間：0.6 mg/kg/日ずつ 1 週ごとに増量、最大 10.2 mg/kg/日 12 週間：0.3～15.0 mg/kg/日 （1 日 2 回投与）	54	2004 年 11 月 1 日～ 2006 年 4 月 24 日

2.5.5.2.　試験デザイン

試験デザインの詳細は 2.7.3.1.1.に示した。

2.5.5.3.　安全性の評価方法

有害事象の定義を表 2.7.4.1-2 に、重篤な有害事象の定義を表 2.7.4.1-3 に示した。

有害事象の収集期間は、日本及び韓国で実施した LAM115377 試験では、治験薬投与開始時から事後検診時までとした。なお、本試験は 2014 年 10 月時点で継続中（承認時まで、あるいは、維持療法時の最終患者の最終来院時から 24 ヵ月時点のいずれか早い時期まで継続する）であり、本申請での有害事象の収集期間は、データカットオフ時点（最終症例 365 日経過後の最初の来院時点：2014 年 2 月 14 日）までとして、継続投与期 12 週時（中止例は中止時の翌日）までのデータを集計した。海外試験 LAM100118 試験では治験薬投与開始時から事後検診時までを集計した。

治験薬と有害事象との関連性は、以下のように評価した。

治験責任医師は治験薬との関連性を評価した。

「治験薬の投与により本事象が引き起こされたと考えられる合理的な可能性はありますか。」に対し、以下の 2 段階で判定することとした。「はい」を「治験薬との関連性あり」とした。

- はい
- いいえ

日本及び韓国で実施した LAM115377 試験では、治験責任医師が症例報告書（CRF）に記載した有害事象を医薬品規制用語集（MedDRA/J）version 16.1 を用いて基本語（Preferred Term: PT）に読み替えて集計した。

海外試験（LAM100118 試験）は、治験責任医師が CRF に記載した有害事象を MedDRA を用いて PT に読み替え集計した。読み替えた PT は、MedDRA/J version 16.1 を用いて PT に翻訳した。

2.5.5.4.　対象集団及び曝露状況

解析対象集団

日本及び韓国で実施した LAM115377 試験及び海外試験（LAM100118 試験）のいずれの試験も、国際てんかん分類[Commission of Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981]に基づく定型欠神発作を有する未治療の新たに診断されたてんかん患者を対象とした。各試験の対象てんかんの詳細は 2.7.3.1.1.に示した。

安全性の解析対象集団は、日本及び韓国で実施した LAM115376 試験では、治験薬を少なくとも 1 錠服用したすべての症例の集団（Safety Population: SP）とした。海外試験 LAM100118 試験では、治験に組み入れられ治験薬を少なくとも 1 錠服用したすべての症例の集団（Intent-to-Treat population: ITT)とした。

人口統計学的特性

LAM115377 試験の被験者の男女の割合は女性が 65%とやや多かった。平均年齢は 7.7 歳であり、4 歳から 12 歳の被験者が組み入れられた。平均身長及び平均体重は 125.64 cm 及び 25.88 kg であった。人種別ではアジアー日本人が 16 例、アジアー東アジア人が 3 例、アジアー東南アジア人が 1 例であった（表 2.7.4.1-8）。

LAM100118 試験の被験者の男女の割合は女性が 63%とやや多かった。平均年齢は 7.3 歳であり、3 歳から 13 歳の被験者が組み入れられた。平均身長及び体重は 128.7 cm 及び 32.9 kg であった。人種別では白人が 63%で最も多かった（表 2.7.4.1-10）。

その他の基準値の特性

LAM115377 では、全例（20 例）がてんかん分類で発作型 D1 欠神発作であり、その他の発作型の被験者はいなかった（表 2.7.4.1-9）。

LAM100118 試験では、全例（54 例）がてんかん分類で発作型 D1 欠神発作であり、その他の発作型の被験者はいなかった。

曝露状況

LAM115377 試験では投与開始から継続投与期 12 週時までのラモトリギンの平均投与期間は 222.0 日であり、最長投与期間は 437 日であった。また、最頻投与量の中央値は 6.6 mg/kg/日及び 124.0 mg/日であった。（表 2.7.4.1-5）。服薬率はすべての被験者が 80%以上 100%以下であり、80%未満又は 100%超の被験者はいなかった（表 2.7.4.1-6）。また、治験実施計画書で規定された最大 1 日投与量（10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日のいずれか低い用量）を超える過量投与はなかった。

LAM100118 試験の維持療法期の平均投与量は 6.7 mg/kg/日（3.0～11.8 mg/kg/日）、治験薬の平均服用日数は 162.8 日（70～252 日）であった。最頻投与量の中央値は、9.3 mg/kg/日及び 226.8 mg/日であった（表 2.7.4.1-7）。服薬率は、投与開始から治験終了時までの期間で、47 例（92%）が 90～100%であった。

2.5.5.5.　有害事象

2.5.5.5.1.　比較的よく見られる有害事象

2.5.5.5.1.1.　日韓非対照非盲検試験：LAM115377 試験

LAM115377 試験で有害事象は 85%（17/20 例）に認められた（表 2.7.4.2-1）。複数例で認められた有害事象は、気管支炎、頭痛及び発疹（各 20%、各 4 例）、鼻咽頭炎（15%、3 例）、薬疹、口内炎及び上気道感染（各 10%、各 2 例）であった。また、器官別大分類（SOC）では「感染症および寄生虫症」が 55%（11/20 例）と最も多かった。

治験薬と関連性ありと判断された有害事象は、35%（7/20 例）に認められた。複数例で認められた有害事象は発疹及び薬疹（各 10%、各 2 例）であった。また、SOC では「皮膚および皮下組織障害」が 20%（4/20 例）と最も多かった。

地域別の有害事象は、日本で 88%（14/16 例）、韓国で 75%（3/4 例）に認められた。

有害事象の重症度は、すべて軽度又は中等度と判断され、重度の有害事象の発現はなかった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象のうち、各 1 例に認められた薬疹と薬物過敏症がいずれも中等度と判断された以外はいずれも軽度であった（表 2.7.4.2-3）。

LAM115377 試験で複数例で認められた有害事象は、海外試験（LAM100118 試験）で認められた主な有害事象と大きな相違はなかった。また、重度な有害事象の発現はなく、臨床上問題となる新たな有害事象も認められなかった。

2.5.5.5.1.2.　海外非盲検試験：LAM100118 試験

LAM100118 試験で有害事象は 87%（47/54 例）に認められた。主な有害事象（6%以上）は、頭痛（37%、20 例）、咳嗽（22%、12 例）、鼻閉及び上腹部痛（各 19%、各 10 例）、鼻咽頭炎（15%、8 例）、発熱（13%、7 例）、発疹（11%、6 例）、浮動性めまい、精神運動亢進及びウイルス性胃腸炎（各 9%、各 5 例）、悪心及び四肢痛（各 7%、各 4 例）、喉頭痛、便秘、腹部不快感、嘔吐、レンサ球菌性咽頭炎及び副鼻腔炎（各 6%、各 3 例）であった。また、SOC では「神経系障害」が 50%（27/54 例）と最も多かった。（表 2.7.4.2-2）。

治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、26%（14/54 例）に認められた。主な有害事象（5%以上）は、頭痛（9%、5 例）及び精神運動亢進（7%、4 例）であった。また、SOC では「神経系障害」が 20%（11/54 例）と最も多かった。

有害事象の重症度は、各 1 例で認められた頭痛、痙攣及び喘息が重度でそのうち喘息以外の頭痛及び痙攣は治験薬との関連性ありと判断された。その他の有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。（表 2.7.4.2-4）

LAM100118 試験では、各 1 例に認められた頭痛及び痙攣が重度で治験薬との関連性ありと判断されたが、これらは[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 添付文書, 2014]に記載し注意喚起している事象であり、臨床上問題となる新たな有害事象は認められなかった。

以上、治験薬と関連性ありと判断された大部分の事象は、[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 添付文書, 2014]の副作用の項に記載し注意喚起している事象であり、新たに臨床的に問題となる有害事象の発現はなかった。

2.5.5.6.　死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.6.1.　死亡

LAM115377 試験（2014 年 2 月 14 日のデータカットオフ時点まで）及び海外試験（LAM100118 試験）のいずれの試験でも死亡の報告はなかった。

2.5.5.6.2.　その他の重篤な有害事象

LAM115377 試験（2014 年 2 月 14 日のデータカットオフ時点まで）でその他の重篤な有害事象の報告はなかった。

LAM100118 試験でのその他の重篤な有害事象は、痙攣が 1 例（2%）報告された（表 2.7.4.2-6）。治験薬との関連性はありと判断され、治験薬の投与を中止し事象は回復した。

2.5.5.7.　その他の重要な有害事象

2.5.5.7.1.　治験の中止に至った有害事象

LAM115377 試験では 5 例が有害事象のために治験を中止した。治験の中止に至った有害事象のうち複数例で発現が認められたものは薬疹及び発疹（各 2 例）であった（表 2.7.4.2-7）。発疹及び猩紅熱により治験を中止した 1 例は、治験責任医師により猩紅熱は治験薬と関連性なしと判断された。その他の有害事象はいずれも治験薬と関連性ありと判断された（表 2.7.4.2-8）。

LAM100118 試験では 3 例（6%）が有害事象のために治験を中止した。治験の中止に至った有害事象のうち複数例で発現が認められたものは浮動性めまい（2 例）であった（表 2.7.4.2-9）。治験責任医師は治験の中止に至った有害事象はいずれも治験薬と関連性ありと判断した（表 2.7.4.2-10）。

以上、有害事象により治験の中止に至った有害事象のうち治験薬と関連性ありと判断された大部分の事象は、[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 添付文書, 2014]の副作用の項に記載し注意喚起している事象であり、新たに臨床的に問題となる有害事象の発現はなかった。

2.5.5.7.2.　皮膚障害及び過敏症症候群

LAM115377 試験では、「すべての発疹」[1]は 35%（7/20 例）に発現し、その内訳は発疹が 4 例、薬疹が 2 例及び薬物過敏症が 1 例であった（表 2.7.4.2-11）。重篤な「すべての発疹」の発現はなく、すべて非重篤であり、重症度はすべて軽度又は中等度と判断された。「すべての発疹」の初回発現日は、1～218 日目（中央値 11.0 日）であった（表 2.7.4.2-12）。治験薬との関連性は 7 例中 5 例で関連性ありと判断され、これらの被験者では治験薬の投与が中止された。治験薬と関連性ありの「すべての発疹」が認められた 5 例のうち 2 例の発疹及び 2 例の薬疹は、投与 1～58 日目の漸増期間中に発現し、1 例の薬物過敏症は投与 131 日目の維持療法期間中の発現で、継続投与期間中に発現したものはなかった。「すべての発疹」は発現から 2～36 日ですべて回復した（表 2.7.4.2-13）。

LAM100118 試験では、「すべての発疹」[2]は、15%（8/54 例）に発現した。重篤な「すべての発疹」の発現はなく、いずれも非重篤で治験を中止した症例もなかった。発現日は 1～168 日目で、いずれも治験責任医師により軽度と判断された。また、治験薬との関連性ありと判断された 1 例（蕁麻疹）以外は治験薬との関連性はなしと判断された（表 2.7.4.2-14）。

---

[1] SOC「皮膚および皮下組織障害」に分類された発疹及び薬疹、及び SOC「免疫系障害」に分類された薬物過敏症

[2] SOC「皮膚および皮下組織障害」に分類された発疹、紅斑、蕁麻疹及び皮膚病変

2.5.5.7.3.　自殺関連事象

LAM115377 試験のコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）の結果で治験薬投与開始後の自殺念慮又は自殺行動を示すものはなく、また、自殺関連事象の報告もなかった。

LAM100118 試験では、自殺関連の報告はなかった。

2.5.5.7.4.　他害行為関連事象

LAM115377 試験及び LAM100118 試験で、「他害行為関連事象」[3]に該当する有害事象を集計しその内容を検討した。

LAM115377 試験で「他害行為関連事象」は精神運動亢進が 5.0%（1/20 例）に認められた。（表 2.7.4.2-15）。

LAM100118 試験で「他害行為関連事象」は 16.7%（9/54 例）に認められ、その内訳は精神運動亢進（5 例、9.3%）、衝動行為及び裂傷（各 2 例、各 3.7%）、異常行動、攻撃性、不眠症及び易刺激性（各 1 例、各 1.9%）であった。（表 2.7.4.2-16）。

以上、「他害行為関連事象」は、他の有害事象に比べて顕著に発現率が高いものではなかった。

2.5.5.7.5.　身長・体重

LAM115377 試験のスクリーニング時及び継続投与期 12 週時/中止時の平均身長はそれぞれ 125.64 cm 及び 126.64 cm、平均体重はそれぞれ 25.88 kg 及び 27.86 kg であり増加が認められた。

LAM100118 試験のスクリーニング時及び維持療法期 32 週時の平均身長はそれぞれ 128.7 cm 及び 131.2 cm、平均体重はそれぞれ 32.9 kg 及び 32.5 kg であり、臨床的に重要なベースラインからの一貫した変化は認められなかった。

以上、いずれの試験でもラモトリギンの身長及び体重への影響は認められなかった。

2.5.5.8.　臨床検査値

LAM115377 試験の臨床検査値の要約統計量で臨床的に問題となると考えられる重要な変動は認められなかった。

肝機能検査値に基づく中止基準に該当した被験者はいなかった（2.7.4.3.1.）。

LAM100118 試験の臨床検査値で臨床的に重要な変動は認められなかった。また、臨床検査値の異常による有害事象も認められなかった（2.7.4.3.2.）。

以上、いずれの試験でも臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

---

[3] MedDRA SMQ で「敵意/攻撃性」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と定義

2.5.5.9.　バイタルサイン、その他の安全性評価項目

LAM115377 試験のバイタルサインはいずれの検査項目においても臨床的に問題になると考えられる変動は認められなかった。また、バイタルサインの変動による有害事象も認められなかった（2.7.4.4.1.）。

LAM100118 試験では、身長及び体重以外のバイタルサインの測定はしていない。

以上、バイタルサインにおいて、臨床的に有意な又は一貫した影響は見られなかった。

2.5.5.10.　世界における市販後使用経験

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、成人及び 12 歳以上の小児の部分発作（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として、1995 年にオランダで初めて承認された。また、双極性障害の維持療法薬としての承認も取得し、小児の定型欠神発作に対する単剤療法としては、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。

一人あたりの平均投与量を 300 mg/日として販売量から推定すると、上市から 2014 年 3 月 31 日までに、延べ 850 万人の患者に使用されたものと考えられる。

ラモトリギンの安全性プロファイルは継続的にモニターされ、新たに明らかになった安全性プロファイルは企業中核安全性情報（Company Core Safety Information：CCSI）に反映される。なお、最新の CCSI を含む企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）Version Number [redacted] は 1.6.2.に示した。

2.5.5.11.　安全性のまとめ

- 日本及び韓国で実施した LAM115377 試験で複数例に認められた有害事象は、海外試験（LAM100118 試験）で認められた主な有害事象（6%以上）と大きく異なるものではなかった。重度な有害事象の発現もなく、臨床上問題となる新たな有害事象は認められなかった。以上、日本及び韓国で実施した小児を対象とした試験でラモトリギンの忍容性が確認された。
- 海外試験（LAM100118 試験）で認められた主な有害事象（6%以上）は、これまでの発現傾向と異なるものではなく臨床上問題となる新たな有害事象は認められなかった。LAM100118 試験では、各 1 例で認められた頭痛、痙攣及び喘息が重度で、喘息以外の頭痛及び痙攣は治験薬との関連性ありと判断された。その他の有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。

  海外で実施した小児を対象とした試験（LAM100118 試験）でも臨床上問題となる新たな有害事象は認められずラモトリギンの忍容性が確認された。
- LAM115377 試験及び海外試験（LAM100118 試験）のいずれの試験でも死亡の報告はなかった。

- その他の重篤な有害事象は、LAM115377 試験では認められなかった。LAM100118 試験では重篤な痙攣が 1 例に認められたが、治験薬の投与を中止し事象は回復した。臨床上問題となる新たな重篤な有害事象は認められなかった。
- LAM115377 試験及び LAM100118 試験で治験の中止に至った有害事象のうち治験薬と関連性ありと判断された大部分の事象は、本剤の[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 添付文書, 2014]の副作用の項に記載し注意喚起している事象であり、新たに臨床的に問題となる有害事象の発現はなかった。
- LAM115377 試験及び LAM100118 試験で報告された「すべての発疹」は、それぞれ 35%（7/20 例）及び 15%（8/54 例）であり、いずれの事象も軽度又は中等度で重度の事象は報告されなかった。
- LAM115377 試験及び LAM100118 試験では、自殺関連の報告はなかった。
- LAM115377 試験及び LAM100118 試験で、「他害行為関連事象」に該当する有害事象の報告は、それぞれ 5.0%（1/20 例）及び 16.7%（9/54 例）であり、他の有害事象に比べて顕著に発現率が高いものではなかった。
- LAM115377 試験及び LAM100118 試験のいずれの試験でも臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。また身長及び体重を含むバイタルサインにおいても臨床的に有意な又は一貫した影響は認められなかった。

以上より、新たに診断された定型欠神発作を有する小児のてんかん患者に対するラモトリギン単剤療法の安全性プロファイルは、日本及び韓国で実施した試験（LAM115377 試験）及び海外試験（LAM100118 試験）で相違は認められなかった。また、いずれの試験でも、臨床上問題となる新たな有害事象及び発現頻度が増加した有害事象は認められず、新たに診断された定型欠神発作を有する小児のてんかん患者に対するラモトリギン単剤療法の忍容性が確認された。

2.5.6.　ベネフィットとリスクに関する結論

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[日本神経学会, 2010; French, 2008]。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]。

ラモトリギンは「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」）。

日本神経学会監修の「てんかん治療ガイドライン 2010」[日本神経学会, 2010]より、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。

2012 年に発行された英国 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)のガイドライン[National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012]では、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が推奨されている。バルプロ酸やエトスクシミドの効果がなく、忍容性が低い場合にはラモトリギンを使用するよう推奨されている。また、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。

以上のことから、新規発症の小児欠神発作に対するラモトリギンの単剤療法は、本邦のてんかん治療における医療ニーズに応える薬剤であると考えられる。

2.5.6.1.　ベネフィット

本邦のてんかん治療の現状を踏まえ、本剤の定型欠神発作に対する単剤療法のベネフィットとして、以下のものがあげられる。

2.5.6.1.1.　有効性

本剤は単剤療法において、定型欠神発作に対して発作を抑制する効果を有する。

- LAM115377 試験の維持療法期終了時までの主要評価項目及び副次評価項目の結果を合わせて考慮すると、ラモトリギンの単剤療法は、小児における定型欠神発作に対して有効であることが示唆された（2.5.4.5.）。
- LAM100118 試験において、主要評価項目であるラモトリギン投与により漸増期終了時に発作消失が認められた被験者の割合は、US44 試験[Frank, 1999]の結果により設定された仮想のプラセボによる発作消失率 20%よりも有意に高かったことから、ラモトリギンの単剤療法は、小児における定型欠神発作に対して有効であることが示唆された（2.5.4.5.）。
- ラモトリギン単剤療法の長期投与における有効性について、LAM115377 試験の継続投与期 12 週時までの結果より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（2.5.4.5.）。

2.5.6.1.2.　安全性

定型欠神発作を有する患者に対する本剤単剤療法の忍容性が確認された。

- 日本及び韓国で実施した LAM115377 試験で複数例に認められた有害事象は、海外試験（LAM100118 試験）で認められた主な有害事象（6%以上）と大きく異なるものではなかった。重度な有害事象の発現もなく、臨床上問題となる新たな有害事象は認められなかった。以上より、日本及び韓国で実施した小児を対象とした試験で忍容性が確認された（2.5.5.11.）。
- 海外で実施した小児を対象とした試験（LAM100118 試験）でも臨床上問題となる新たな有害事象は認められず忍容性が確認された（2.5.5.11.）。
- LAM115377 試験及び海外試験（LAM100118 試験）のいずれの試験でも死亡の報告はなかった（2.5.5.11.）。
- その他の重篤な有害事象は、LAM115377 試験では認められなかった。LAM100118 試験では重篤な痙攣が 1 例に認められたが、治験薬の投与を中止し事象は回復した。臨床上問題となる新たな重篤な有害事象は認められなかった（2.5.5.11.）。
- LAM115377 試験及び LAM100118 試験で治験の中止に至った有害事象のうち治験薬と関連性ありと判断された大部分の事象は、添付文書の副作用の項に記載し注意喚起している事象であり、新たに臨床的に問題となる有害事象の発現はなかった（2.5.5.11.）。

- LAM115377 試験及び LAM100118 試験で報告された「すべての発疹」[12]は、それぞれ 35%（7/20 例）及び 15%（8/54 例）であり、いずれも軽度又は中等度で重度の報告はなかった（2.5.5.11.）。
- LAM115377 試験及び LAM100118 試験で、「他害行為関連事象」[3]に該当する有害事象の報告は、それぞれ 5.0%（1/20 例）及び 16.7%（9/54 例）であり、他の有害事象に比べて顕著に発現率が高いものではなかった（2.5.5.11.）。
- LAM115377 試験及び海外試験（LAM100118 試験）のいずれの試験でも臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。また身長及び体重を含むバイタルサインにおいても臨床的に有意な又は一貫した影響は見られなかった（2.5.5.11.）。

[1] LAM115377 試験：SOC「皮膚および皮下組織障害」に分類された発疹及び薬疹、及び SOC「免疫系障害」に分類された薬物過敏症

[2] LAM100118 試験：SOC「皮膚および皮下組織障害」に分類された発疹、紅斑、蕁麻疹及び皮膚病変

[3] MedDRA SMQ で「敵意/攻撃性」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と定義

2.5.6.2.　　リスク

定型欠神発作を有する患者に対する本剤単剤療法のリスクとして、以下のものがあげられる。

皮膚障害及び薬剤性過敏症症候群

ラモトリギンのてんかん患者を対象とした臨床試験（国内及び海外）では、発疹などの皮膚障害に加えて、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、等の重篤な皮膚障害及び薬剤性過敏症症候群の発現が認められている。

ラモトリギンのてんかん患者を対象とした海外の臨床試験成績を解析したところ、ラモトリギンの初期投与量及び漸増量が推奨された用量を超えた場合、及びバルプロ酸の併用投与により、「すべての発疹」、入院に至った発疹及びラモトリギンの投与中止に至った発疹の発現リスクが高まることが、成人及び小児で示されている[Messenheimer, 2000; Messenheimer, 1998]。

現在の CCDS（1.6.2.）と同様の 0.3 mg/kg/日から投与開始している LAM100118 試験では、15%であった。いずれの試験でも、重篤な発疹の発現はなくすべて非重篤であり、治験を中止した症例もなかった。また、いずれも軽度又は中等度で重度の報告はなかった。（2.5.5.7.2.及び 2.5.5.11.）。

日韓試験（LAM115377 試験）では、CCDS（1.6.2.）に記載された漸増法及び LAM100118 試験の試験デザインを参考に設定し、最大用量は 400 mg/日とした。したがって、日韓試験（LAM115377 試験）では、「すべての発疹」の発現率は、LAM100118 試験と同様に低く抑えることができると推測された。

日韓試験（LAM115377 試験）の結果より、「すべての発疹」は 35%（7/20 例）に発現した。重篤な発疹の発現はなくすべて非重篤で、その内訳は発疹が 4 例、薬疹が 2 例及び薬物過敏症が 1 例であった。「すべての発疹」の重症度はすべて軽度又は中等度と判断された。「すべての発疹」の初回発現日の中央値は 11.0 日であった。治験薬との関連性は 7 例中 5 例で関連性ありと判断され、これらの被験者では治験薬の投与が中止された。治験薬と関連性ありの「すべての発疹」が認められた 5 例のうち 2 例の発疹及び 2 例の薬疹は投与 1～58 日目の漸増期間中に発現し、1 例の薬物過敏症は投与 131 日の維持療法期間中の発現で、継続投与期間中に発現したものはなかった。「すべての発疹」は発現から 2～36 日ですべて回復した（2.5.5.7.2.）。

上記のように、日韓試験（LAM115377 試験）では、LAM100118 試験と比較して発現率が高くなったが、日韓試験（LAM115377 試験）の組入れ症例数が少なかったことによる見かけ上の発現率が高くなっていることが要因であると考えられた。

また、日韓試験（LAM115377 試験）で確認された「すべての発疹」の重症度については、いずれも軽度～中等度であった。これは、本治験の中止基準において、「発疹が発現した場合：速やかに皮膚科医などの診察を受けるとともに、発疹の原因が治験薬によるものではないことが明確である場合を除き、治験薬の服用を中止する。」と設定していたことにより、発疹発現時に速やかな対応が行われ、重症化を防ぐことができたものと考えられた。

以上のことから、ラモトリギンによる皮膚障害及び薬剤性過敏症症候群の発現リスクは避けられるものではないが、本治験の中止基準と同様、発疹が発現した際に速やかな対応を行うことで、重篤な皮膚障害及び薬剤性過敏症症候群の発現に関するリスクは軽減できると考えた。

なお、現在のラモトリギンの添付文書[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 添付文書, *2014*]では、警告として「本剤の投与により中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意すること」との注意喚起が行われている。更に、小児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には、ラモトリギン投与初期における重篤な発疹の発現を未然に防止するために、初期用量及び漸増方法を遵守させる目的で、小児用体重別用法・用量換算表を医療現場に提供している。定型欠神発作を有する小児てんかん患者における単剤療法に用いる場合でも、同様の小児用体重別用法・用量換算表の使用を推進していく予定である。

肝機能又は腎機能

ラモトリギンの添付文書では、使用上の注意において、慎重投与する患者として肝機能障害のある患者及び腎不全患者をあげている[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 添付文書, *2014*]。てんかん患者に対する単剤療法により、ラモトリギンのクリアランスに影響を及ぼすことは考えられず、既承認の抗てんかん薬との併用療法及び双極性障害におけるリスクを上回る可能性は低いと考えられた。

薬物相互作用

ラモトリギンは、主としてグルクロン酸転移酵素（主に UGT1A4）で代謝され、本酵素に影響を及ぼす薬剤との併用による相互作用が確認されている[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 添付文書, *2014*]。

自動車の運転能又は重機類の操作能に対し予測される影響

ラモトリギンの添付文書では、使用上の注意の重要な基本的な注意として「眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること」との注意喚起が行われている[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 添付文書, *2014*]。

日韓試験（LAM115377 試験）では、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下の原因となるような有害事象は確認されなかった。

自殺/自傷関連事象

ラモトリギンの添付文書では、使用上の注意の慎重投与の項において、「自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者［自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。］」と記載されている[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 添付文書, *2014*]。日韓試験（LAM115377 試験）では、自殺関連事象は認められなかったものの、自殺/自傷関連事象についての注意喚起は必要であると考えられる（2.5.5.7.3.）

2.5.6.3.　結論

ラモトリギンは単剤療法において、定型欠神発作に対して発作を抑制する効果を有することが示唆されたことから、定型欠神発作を有する小児てんかん患者における単剤療法の選択肢の一つになり得ると考えられる。また、ラモトリギンの忍容性も確認された。ラモトリギンによる皮膚障害及び薬剤性過敏症症候群の発現リスクは避けられるものではないが、発疹が発現した際に速やかな対応を行うことで、重篤な皮膚障害及び薬剤性過敏症症候群の発現に関するリスクは軽減でき得ると考えられる。更に、てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法でも使用されている小児用体重別用法・用量換算表を医療現場に提供することで、よりリスクを軽減できると考えられ、ラモトリギン単剤療法により得られるベネフィットは予想されるリスクを上回るものと考えられる。

以上のことより、ラモトリギンはてんかん患者の定型欠神発作に対して新たな選択肢になり得るものであり、本邦のてんかん治療における医療ニーズにこたえる薬剤であると考える。

2.5.7.　参考文献

2.5.で引用した文献を以下に示す。

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia.* 1981;22:489-501.

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

Frank LM, Enlow T, Holmes GL, et al. Lamictal (Lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children. *Epilepsia.* 1999;40(7):973-9.

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

Guaranha MS, Garzon E, Buchpiguel CA, et al. Hyperventilation Revisited: Physiological Effects and Efficacy on Focal Seizure Activation in the Era of Video-EEG Monitoring. *Epilepsia.* 2005;46(1):69-75.

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

Holmes GL, Frank LM, Sheth RD, et al. Lamotrigine monotherapy for newly diagnosed typical absence seizures in children. *Epilepsy Res.* 2008;82:124-32.

Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav.* 2005;7 Suppl 1:S1-64.

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

Messenheimer J, Giorgi L, Risner M. The tolerability of lamotrigine in children. *Drug Safety.* 2000;22:303-12.

Messenheimer J, Mullens EL, Giorgi L, et al. Safety review of adult clinical trial exeperience with lamotrigine. Drug Saf. 1998;18(4):281-96.

National Institute for Health and Care 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 (2014.7): http://www.nice.org.uk/guidance/cg137.* 2012:.

Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord.* 2007;9(4):353-412.

World Health Organization (WHO). Fact sheet No. 999 Epilepsy. *Available at URL (2014.7): http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/*. 2012:.

厚生労働省. 平成 23 年患者調査 統計表一覧 表番号 63 「総患者数､性・年齢階級×傷病小分類」. *Available at URL (2014.7) http://e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001103073*

石田 純郎. 岡山県における小児てんかんの神経疫学的研究. *てんかん研究*. 1984;2:1-12.

日本てんかん学会. てんかん学用語辞典. *Available at URL (2014.7): http://square.umin.ac.jp/jes/pdf/terndoc.pdf*. 2006:.

日本神経学会. てんかん治療ガイドライン 2010. *2010 年 10 月 1 日付*. 2010:.

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 添付文書. (ラモトリギン). *2014 年 8 月改訂(第 7 版)*. 2014:.