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）

2.7.　臨床概要

グラクソ・スミスクライン株式会社

May 28 2015 17:42:02

臨床概要の目次

	項目 - 頁
2.7. 臨床概要	2.7.1 - p.1
2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法	2.7.1 - p.1
2.7.1.1. 背景及び概観	2.7.1 - p.1
2.7.1.2. 個々の試験結果の要約	2.7.1 - p.2
2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.1 - p.2
2.7.1.4. 付録	2.7.1 - p.2
2.7.2. 臨床薬理試験	2.7.2 - p.1
2.7.2.1. 背景及び概観	2.7.2 - p.1
2.7.2.2. 個々の試験結果の要約	2.7.2 - p.1
2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.2 - p.2
2.7.2.4. 特別な試験	2.7.2 - p.3
2.7.2.5. 付録	2.7.2 - p.4
2.7.3. 臨床的有効性	2.7.3 - p.1
2.7.3.1. 背景及び概観	2.7.3 - p.1
2.7.3.2. 個々の試験結果の要約	2.7.3 - p.11
2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.3 - p.13
2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	2.7.3 - p.25
2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性	2.7.3 - p.29
2.7.3.6. 付録	2.7.3 - p.29
2.7.4. 臨床的安全性	2.7.4 - p.1
2.7.4.1. 医薬品への曝露	2.7.4 - p.1
2.7.4.2. 有害事象	2.7.4 - p.9
2.7.4.3. 臨床検査値の評価	2.7.4 - p.26
2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	2.7.4 - p.27
2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性	2.7.4 - p.27
2.7.4.6. 市販後データ	2.7.4 - p.30
2.7.4.7. 付録	2.7.4 - p.48
2.7.5. 参考文献	2.7.5 - p.1
2.7.6. 個々の試験のまとめ	2.7.6 - p.1
LAM115377 試験	2.7.6 - p.3
LAM100118 試験	2.7.6 - p.29

2.7 の略号等一覧

略号・記号	定義・省略されていない名称
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
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
EEG	脳波検査
FAS	Full Analysis Set
HV	過呼吸賦活状態
HV-EEG	過呼吸賦活脳波検査
INR	国際標準化比
ITT	Intent-to-Treat
MedDRA	医薬品規制用語集
PS	Protocol-specified
PSRAE	自殺に関する有害事象
PT	基本語
SD	標準偏差
SDAP	Summary Document Analysis Plan
SMQ	MedDRA 標準検索式
SOC	器官別大分類
SP	Safety Population
UGT	UDP グルクロン酸転移酵素

2.7.　臨床概要

2.7.1.　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1.　背景及び概観

本剤は、既に国内において「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」、「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」及び「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」の効能を取得している。

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。

2.7.1.1.1.　ヒトにおける生体試料中薬物濃度の分析法

日本で実施した試験（LAM115377試験）、及び海外で実施した試験（LAM100118試験）で使用した血漿及び血清中ラモトリギン濃度の測定法の要約を表2.7.1-1に示す。

表 2.7.1-1　薬物濃度測定法の要約

バリデーション報告書番号	臨床試験番号	バリデーション結果の要約		試験報告書添付場所
2013N159789_00	LAM115377	測定対象	血漿中ラモトリギン	5.3.1.4
		測定方法	前処理：液-液抽出	
			分析法：HPLC-UV 法	
		定量下限	0.05 µg/mL	
		定量範囲	0.05~20 µg/mL	
		真度	1.6% ≤ Bias ≤ 8.0%	
		精度	アッセイ内：≤ 6.6% (%CV)	
			アッセイ間：≤ 1.9% (%CV)	
		ヒト血漿中安定性	室温で 24 時間	
			冷所（2~8°C）で 24 時間	
			凍結（-40~-20°C）で 371 日間	
		前処理試料中安定性	4°C で 72 時間	
RD2005/00779/00	LAM100118	測定対象	血清中ラモトリギン	5.3.1.4
		測定方法	前処理：除蛋白	
			分析法：LC-MS/MS 法	
		定量下限	4 ng/mL	
		定量範囲	4~4000 ng/mL	
		真度	0.9% ≤ Bias ≤ 6.2%	
		精度	≤ 5.7% (%CV)	
		ヒト血清中安定性	-30°C で 220 日間	
		前処理試料中安定性	室温で 96 時間	

2.7.1.2.　個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3.　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4.　付録

該当なし

2.7.2.　臨床薬理試験

2.7.2.1.　背景及び概観

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成人てんかん患者（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）の小児てんかん患者に本剤を単独投与したときの血漿中ラモトリギン濃度の検討結果を記載した。

2.7.2.2.　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1.　臨床薬理試験

2.7.2.2.1.1.　特定疾患の患者集団における検討

2.7.2.2.1.1.1.　定型欠神発作を有する日本人及び韓国人の小児てんかん患者に本剤を単独投与したときの血漿中ラモトリギン濃度（LAM115377 試験）

新たに診断された定型欠神発作を有する小児てんかん患者を対象としたラモトリギン単剤療法の有効性及び安全性を検討する試験において、維持療法期の 12 週時又は中止時に血漿中ラモトリギン濃度を測定した。投与後 24 時間以内に薬物動態用検体を採取した日本人 13 例及び韓国人 3 例の血漿中ラモトリギン濃度を表 2.7.2.2-1 に示す。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）であり、国別の平均値はそれぞれ日本で 6.96 μg/mL、韓国で 4.57 μg/mL であった。また、維持療法期を完了した 7 例の維持療法期の 1 日用量は 4.2～9.0 mg/kg/日（113～321 mg/日）であり、血漿中ラモトリギン濃度の平均値は 7.51 μg/mL（範囲：2.983～13.898 μg/mL）であった。

表 2.7.2.2-1　定型欠神発作を有する日本人及び韓国人の小児てんかん患者に本剤を単独投与したときの血漿中ラモトリギン濃度（維持療法期の 12 週時又は中止時）

国	N	n	血漿中ラモトリギン濃度 (μg/mL)
すべて	18	16	6.51 ± 3.433 (0.2-13.9)
日本	15	13	6.96 ± 3.611 (0.2-13.9)
韓国	3	3	4.57 ± 1.791 (3.0-6.5)

平均値±標準偏差 (範囲)
治験薬を投与後 24 時間以内に採血した検体を用いて集計
PK Population：薬物動態解析用の検体が得られた症例の集団
Data source: LAM115377 試験 Table 8.101

2.7.2.2.1.2.　定型欠神発作を有する外国人の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

2.7.2.2.1.2.1.　LAM100118 試験

新たに診断された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本剤を単独投与したときの安全性及び有効性を評価する試験において、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 例から投与 20 週の血清中ラモトリギン濃度を測定した（。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（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）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（表 2.7.2.2-2）。しかしながら、本試験では発作がコントロールできるまでラモトリギンの用量を漸増したため、発作コントロール群の方が非発作コントロール群よりも濃度が低くなったものと考えられた。

表 2.7.2.2-2　定型欠神発作を有する外国人の小児てんかん患者に本剤を単独投与したときの投与 20 週の血清中ラモトリギン濃度

被験者	例数 (n)	血清中ラモトリギン濃度 (μg/mL)	
		平均値 ± 標準偏差	範囲
全体群	29	8.40 ± 4.331	2.88 - 20.81
発作コントロール群	19	6.26 ± 2.221	2.88 - 10.42
非発作コントロール群	10	12.48 ± 4.511	3.53 - 20.81

Data Source: LAM100118 試験 Table 9.1, 9.2 及び 9.3

2.7.2.3.　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1.　定型欠神発作を有する日本人、韓国人及び外国人の小児てんかん患者に本剤を単独投与したときの血漿中ラモトリギン濃度の比較

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の小児てんかん患者を対象とした LAM115377 試験の維持療法時の 12 週の血漿中ラモトリギン濃度（平均値±標準偏差）は日本人及び韓国人でそれぞれ 6.96±3.611 及び 4.57±1.791 μg/mL であった（表 2.7.2.3-1）。新たに診断された定型欠神発作を有する外国人の小児てんかん患者（LAM100118 試験（日本人 1 例含む））の投与 20 週では 8.40±4.331 μg/mL であった。

以上のことから、日本人の小児てんかん患者での血漿中ラモトリギン濃度は外国人（主に白人及び黒人、日本人 1 例含む）の小児てんかん患者と同様に推移すると考えられた。また、韓国人の小児てんかん患者 3 例の血漿中ラモトリギン濃度の平均値は若干低かったものの、その範囲は 3.0～6.5 μg/mL と日本人の小児てんかん患者 13 例の血漿中ラモトリギン濃度（0.2～13.9 μg/mL）の個体値の範囲内であったことから、血漿中ラモトリギン濃度の平均値の違いは臨床的意義のある差異ではないと考えられた。

表 2.7.2.3-1　定型欠神発作を有する日本人、韓国人及び外国人の小児てんかん患者に本剤を単独投与したときの血漿中ラモトリギン濃度

試験	時点	人種	例数 (N)	血漿中ラモトリギン濃度 (μg/mL)	
				平均値±標準偏差	範囲
LAM115377	12 週	日本人及び韓国人	16	6.51 ± 3.433	0.2 - 13.9
		日本人	13	6.96 ± 3.611	0.2 - 13.9
		韓国人	3	4.57 ± 1.791	3.0 - 6.5
LAM100118*	20 週	外国人（日本人 1 例含む）	29	8.40 ± 4.331	2.9 - 20.8

*: 血清中濃度

Data Source: LAM115377 試験 Table 8.101, LAM100118 試験 Table 9.1, 9.2 及び 9.3,

2.7.2.4.　特別な試験

該当なし

2.7.2.5. 付録

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の一覧表

試験番号 （報告書番号）	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は 患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 登録／完了	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
LAM115377 （2014N193544_01）	有効性 安全性 PK	第 III 相 非無作為化 非対照 非盲検	新たに診断された定型欠神発作を有する患者（日本 2～15 歳、韓国 2～12 歳）	ラモトリギン錠、初期用量 0.3 mg/kg/日、維持用量 1.2～10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量）を 1 日 1 回又は 2 回経口投与。 漸増期：2 週間以上、維持療法期：12 週間 継続投与期：承認時まで	20/7 （維持療法期終了時）	進行中 中間報告書 5.3.5.2
LAM100118 （RM2006/00757/00）	有効性 安全性 ヘルスアウトカム PK	第 III 相 非無作為化 非対照 非盲検	新たに診断された定型欠神発作を有する 13 歳未満の患者	ラモトリギン錠、初期用量 0.3～最大 15.0 mg/kg/日を 1 日 2 回経口投与。 漸増期：最大 20 週間、維持療法期：12 週間	54/28	完了 完全な報告書 5.3.5.2

2.7.3.　臨床的有効性

2.7.3.1.　背景及び概観

有効性の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 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試験（LAM100118 試験）を評価資料とした。

表 2.7.3.1-1　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

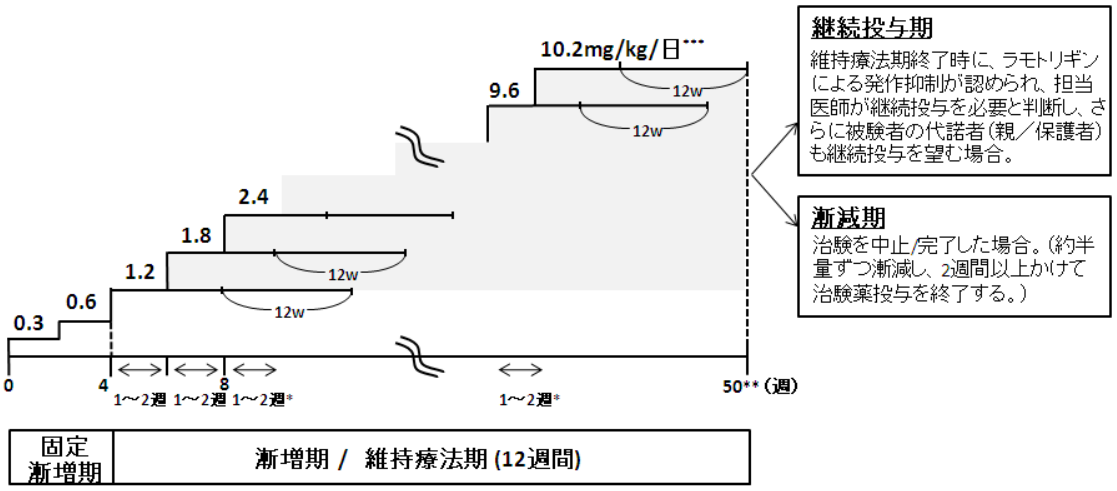
2.7.3.1.1.　試験デザイン

2.7.3.1.1.1.　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 2.7.3.1-1 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脳波検査（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 2.7.3.1-1　　LAM115377 試験の概要

2.7.3.1.1.2.　　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 2.7.3.1-2 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。

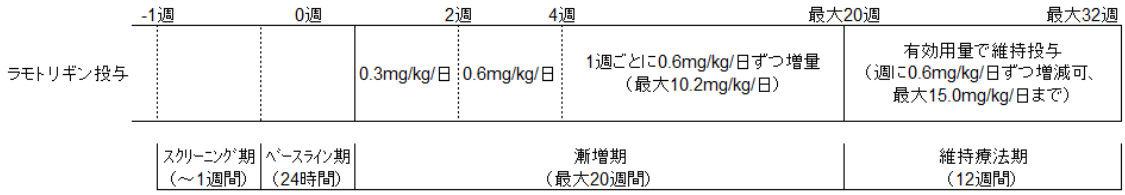


図 2.7.3.1-2　　LAM100118 試験の概要

2.7.3.1.2.　　対象集団

各試験で用いられた主な選択基準を表 2.7.3.1-2 に、主な除外基準を表 2.7.3.1-3 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、海外で実施した試験（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 2.7.3.1-2　　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 2.7.3.1-3　　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。

2.7.3.1.3.　　評価項目及び解析方法

2.7.3.1.3.1.　　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 2.7.3.1-4 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 2.7.3.1-4　　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。

2.7.3.1.4.　　有効性の評価方法

有効性の評価方法を以下に示す。

なお、過呼吸賦活検査（HV-クリニカルサイン及び HV-EEG）において、過呼吸を施行する時間は、LAM115377 試験では 4 分及び LAM100118 試験では 5 分であった。

HV-クリニカルサイン

4～5 分間の HV（過呼吸賦活状態；座位の状態で深呼吸を早く連続で行う、風車を吹く等）を間隔を空けて 2 回行い、治験責任医師が HV における被験者の臨床徴候（意識障害、凝視、眼球上転、まばたき、そしゃく運動、手の動き、他の自動症、脱力、強直、間代要素、自律神経要素、その他）を観察して記録し、定型欠神発作の有無を判断した。

HV-EEG

LAM100118 試験及び LAM115376 試験では HV（5 及び 4 分間を 2 回）及び光賦活による脳波検査を行い、定型欠神発作の有無を確認した。ただし、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。

24 時間脳波検査

LAM100118 試験では、24 時間の脳波検査を行った。整合性を保証するため、24 時間脳波検査はすべて中央で判読された。

発作日誌

LAM115377 試験及び 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。

2.7.3.1.5.　　有効性評価項目

有効性評価項目を表 2.7.3.1-5 に、各試験で用いた有効性評価項目を表 2.7.3.1-6 に示す。解析方法については、各項目に記載する。

表 2.7.3.1-5　　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 2.7.3.1-6　　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。

2.7.3.1.5.1.　　発作消失率

LAM115377 及び LAM100118 試験では、定型欠神発作の有無を確認する方法として、HV-クリニカルサイン、HV-EEG 及び 24 時間脳波検査を用いて試験を行った。しかし、試験デザインにより試験ごとに HV-クリニカルサイン、HV-EEG 及び 24 時間脳波検査を測定する時期が異なっており、有効性の評価項目についても試験間で異なっていた。

スクリーニング／ベースライン時、漸増期終了前／終了時及び維持療法期終了時の各時点における定型欠神発作の確認方法を LAM100118、LAM115377 試験の順に、図 2.7.3.1-3 に示す。

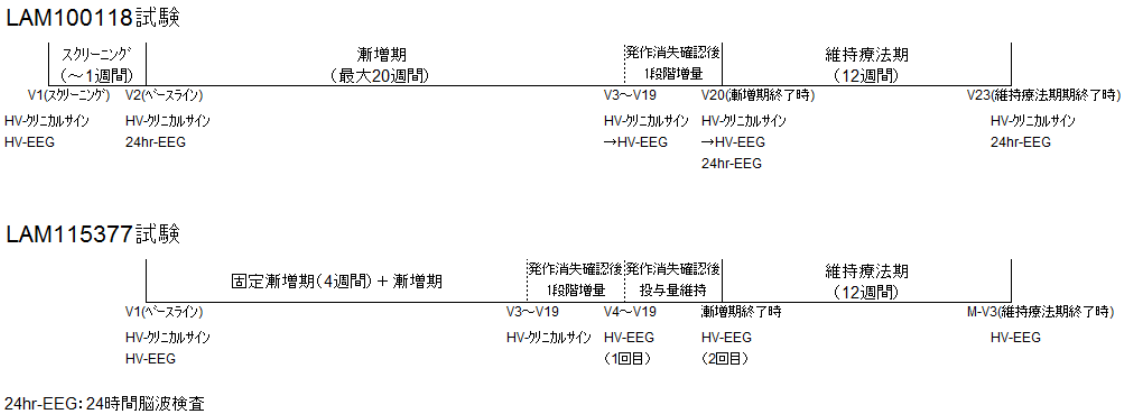


図 2.7.3.1-3　　各試験における定型欠神発作の確認方法

各試験における定型欠神発作の確認方法は以下の通りであった。

LAM100118 試験では、スクリーニング時に HV-クリニカルサイン及び HV-EEG で定型欠神発作を確認し、ベースライン時には 24 時間脳波検査を実施した。その後、漸増期にてラモトリギンを漸増投与し、HV-クリニカルサイン及び HV-EEG で発作消失が確認されたら、用量を 1 段階増量し、次の来院で HV-クリニカルサイン及び HV-EEG で発作消失が確認されたら、維持療法期に移行した。また、漸増期終了時には 24 時間脳波検査を実施し、維持療法期終了時には HV-クリニカルサイン及び 24 時間脳波検査を実施した。

LAM115377 試験では、LAM100118 試験を参考に試験が計画された。LAM115377 試験では、ベースライン時に HV-クリニカルサイン及び HV-EEG で定型欠神発作を確認した。その後、漸増期にてラモトリギンを漸増投与し、HV-クリニカルサインで発作消失が確認されたら用量を 1 段階増量し、次の来院で HV-EEG（1 回目）により発作消失を確認した。発作消失が確認されたら、投与量を維持し、更に次の来院で HV-EEG（2 回目）を実施し、発作消失が確認されたら、維持療法期に移行した。維持療法期終了時には HV-EEG を実施した。

次に、維持療法期及び漸増期における発作消失率の算出方法の比較を表 2.7.3.1-7 及び表 2.7.3.1-8 に示す。試験デザインの違いにより評価時点での発作の確認方法（HV-クリニカルサイン、HV-EEG 又は 24 時間脳波検査）及び発作消失率の算出方法が、各試験により異なっていた。

表 2.7.3.1-7　　発作消失率の算出方法の比較（維持療法期）

対象試験	維持療法期の投与期間	発作の確認方法	発作消失率の算出方法
LAM100118試験	12 週	24 時間脳波検査	維持療法期終了時の発作消失例／脳波データのある維持療法期移行症例
		HV-クリニカルサイン	HV-クリニカルサインのベースラインからの減少率別（25%以上、50%以上、75%以上、100%減少）の被験者／維持療法期での治験薬投与症例
LAM115377試験	12 週	HV-EEG	維持療法期終了時（M-V3）の発作消失例／治験薬投与症例
		HV-クリニカルサイン	維持療法期の各評価時点（M-V1, M-V2）の発作消失例／各評価時点の治験薬投与症例

表 2.7.3.1-8　　発作消失率の算出方法の比較（漸増期）

対象試験	漸増期の投与期間	発作の確認方法	発作消失率の算出方法
LAM100118試験	最大 20 週	HV-クリニカルサイン及びHV-EEG	漸増期の連続する 2 週間における発作消失例／治験薬投与症例
		24 時間脳波検査	漸増期終了時の発作消失例／脳波データのある漸増期の治験薬投与症例
		HV-クリニカルサイン	HV-クリニカルサインのベースラインからの減少率別（25%以上、50%以上、75%以上、100%減少）の被験者／漸増期の治験薬投与症例
LAM115377試験	最大 68 週	HV-EEG	漸増期の連続する 2 回の来院時における発作消失例／治験薬投与症例
		HV-クリニカルサイン	漸増期の各評価時点（V3～V18）の発作消失例／各評価時点の治験薬投与症例

次に、各試験における発作消失率の解析方法は以下の通りであった。

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。

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。

2.7.3.1.5.2.　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。

2.7.3.1.5.3.　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。

2.7.3.2.　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1.　LAM115377 試験

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おり、本承認申請では中間解析結果を基に検討した。

本治験に組み入れられた被験者は 20 例であった。そのうち 7 例が維持療法期を完了した。一方、維持療法期終了までに試験を中止した被験者は 13 例であった。維持療法期終了までに試験を中止した被験者において最も多かった中止理由は「有害事象」5 例であり、次いで「治験実施計画書で定められた中止基準に該当」4 例であった。維持療法期終了後、継続投与期に移行した被験者は 7 例であった。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。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。また、日本で 6 例、韓国で 1 例が継続投与期に移行した。

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）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を有効性の解析対象集団（FAS）とし、FAS は 20 例であった。

主要評価項目である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（95%CI）は 35.0（15.39～59.22）%であった。

副次評価項目について、漸増期における連続する 2 回の来院時における HV-EEG により定型欠神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）%であり、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。また、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 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/週であった。

継続投与期における有効性評価項目である継続投与期 12 週時（Ext-V1）に発作の消失が確認された被験者は 7 例中 6 例であり、割合（95%CI）は 85.7（42.13～99.64）%であった。継続投与期 12 週時（Ext-V1）における発作日誌に基づく発作のみられた日数の平均値は 0.05 日/週であった。

2.7.3.2.2.　LAM100118 試験

本治験に組み入れられた被験者は 54 例であった。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 例であり、最も多かった中止理由は「効果不十分」21 例、次いで「有害事象」3 例であった。

治験に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回服用した 54 例を ITT 解析対象集団とした。

主要評価項目である漸増期に 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は 56%であり、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）。

副次評価項目については、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について、ラモトリギン投与による発作頻度の変化率は、維持療法期においてベースラインより有意に高かった（p<0.0001）。発作日誌により確認される発作消失が持続した被験者の割合は、12 週間の維持療法期において 4 週時（Visit 21）には 89%、8 週時（Visit 22）には 75%、12 週時（Visit 23）には 86%であった。これらの結果は HV-EEG による発作消失率と同程度であった。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について、維持療法期に HV-クリニカルサインがベースラインから 100%減少した被験者は 21 例（78%）であった。24 時間脳波で発作消失が確認された被験者の割合は、漸増期終了時に 49%であり、HV-EEG によって確認された発作消失率（56%）より低く、そのうち 81%は維持療法期に発作消失が持続した。24 時間脳波で確認された発作頻度及び発作持続時間について、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 秒であり、平均変化率はそれぞれ、-38.9%及び-62.1%であった。

2.7.3.3.　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1.　試験対象集団

2.7.3.3.1.1.　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 2.7.3.3-1 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%）であり、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 2.7.3.3-1　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)
治験実施計画書からの逸脱	0	0
治験実施計画書で定められた中止基準に該当	4 (20)	-
治験の中止	0	-
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)
服薬不遵守	-	0

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

2.7.3.3.1.2.　人口統計学的特性

LAM115377、LAM100118 試験における人口統計学的特性を表 2.7.3.3-2 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 2.7.3.3-2　人口統計学的特性（LAM115377、LAM100118 試験）

	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

2.7.3.3.2.　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1.　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 2.7.3.3-3 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 2.7.3.3-3　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を表 2.7.3.3-4 に示す。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。

表 2.7.3.3-4　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：地域別（LAM115377 試験：FAS）

地域	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
日本	16	16	6	37.5	(15.20, 64.57)
韓国	4	4	1	25.0	(0.63, 80.59)

Data source: LAM115377 CSR Table 6.101

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 2.7.3.3-5 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 2.7.3.3-5　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

更に、漸増期の連続する 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について、用量別に表 2.7.3.3-6 に示す。

表 2.7.3.3-6　　漸増期の HV-EEG による発作消失率・用量別（連続する 2 回の来院時における HV-EEG により発作が消失した被験者の割合）（LAM115377 試験：FAS）

評価時点の用量	ラモトリギン投与による 発作消失率 (N=20) n (%)
1.2 mg/kg/日	0 (0)
1.8 mg/kg/日	0 (0)
2.4 mg/kg/日	0 (0)
3.0 mg/kg/日	0 (0)
3.6 mg/kg/日	0 (0)
4.2 mg/kg/日	1 (5)
4.8 mg/kg/日	1 (5)
5.4 mg/kg/日	4 (20)
6.0 mg/kg/日	4 (20)
6.6 mg/kg/日	5 (25)
7.2 mg/kg/日	5 (25)
7.8 mg/kg/日	7 (35)
8.4 mg/kg/日	7 (35)
9.0 mg/kg/日	8 (40)

Data source: LAM115377 SDAP Table 5.2

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 2.7.3.3-7 に示す。

表 2.7.3.3-7　　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 2.7.3.3-8 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 2.7.3.3-8　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

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、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 2.7.3.3-9 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/週であった。

表 2.7.3.3-9　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）（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

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

＜継続投与期における有効性評価項目＞

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 2.7.3.3-10 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 2.7.3.3-10　　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

発作のみられた日数

継続投与期の 12 週時（Ext-V1）において、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 2.7.3.3-11 に示す。継続投与期において発作日誌に基づく発作のみられた日数の平均値は 0.05 日/週であった。

表 2.7.3.3-11　　発作日誌に基づく発作のみられた日数（継続投与期）（LAM115377 試験：FAS）

評価時点	n	日/週				
		平均値	SD	中央値	最小値	最大値
継続投与期 12 週	7	0.05	0.107	0.00	0.0	0.3

Data source: LAM115377 CSR Table 6.108
SD: 標準偏差

2.7.3.3.2.2.　　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 2.7.3.3-12 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 2.7.3.3-12　　週（投与量）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）の要約を表 2.7.3.3-13 に示す。

表 2.7.3.3-13　　発作頻度の要約（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	平均値 (SD)	中央値 (最小値-最大値)
ベースライン	54	6.0 (2.15)	7.0 (0-7)
漸増期	54	3.4 (2.11)	3.1 (0-7)
維持療法期	30[1]	0.2 (0.77)	0.0 (0-4)
全治療期	54	2.6 (2.04)	2.2 (0-7)

Data source: LAM100118 CSR Table 7.2

日/週

SD: 標準偏差

1. 漸増期終了時点で HV-EEG により 30 例の被験者が発作消失した。これらの被験者のうち 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。

発作頻度の変化率の要約を表 2.7.3.3-14 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 2.7.3.3-14　　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。

発作日誌により確認される発作頻度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

発作日誌により確認される発作頻度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について、変化率の要約を表 2.7.3.3-15 に示す。

表 2.7.3.3-15　　発作頻度のベースラインからの変化率の要約（発作日誌により欠神発作の確認された日数）（LAM100118 試験：ITT）

時期	発作日誌により確認される 発作頻度の減少率	ラモトリギン投与 N=54
漸増期	N	51
	≥25%減少	37 (73)
	≥50%減少	29 (57)
	≥75%減少	10 (20)
	100%減少	3 (6)
維持療法期	N	28
	≥25%減少	28 (100)
	≥50%減少	27 (96)
	≥75%減少	27 (96)
	100%減少	21 (75)
全治療期	N	51
	≥25%減少	39 (76)
	≥50%減少	37 (73)
	≥75%減少	14 (27)
	100%減少	0

Data source: LAM100118 CSR Table 7.5
n (%)

また、発作日誌により発作が消失した被験者の割合を週ごとに示す（表 2.7.3.3-16）。

表 2.7.3.3-16　　発作が消失した被験者の割合
（発作日誌により欠神発作の確認された日数）（LAM100118 試験：ITT）

週	N	ラモトリギン投与 N=54
2 週	51	4 (8)
4 週	51	5 (10)
5 週	51	5 (10)
6 週	51	10 (20)
7 週	51	14 (27)
8 週	51	14 (27)
9 週	51	17 (33)
10 週	51	18 (35)
11 週	51	19 (37)
12 週	51	20 (39)
13 週	51	20 (39)
14 週	51	23 (45)
15 週	51	23 (45)
16 週	51	28 (55)
17 週	51	28 (55)
18 週	51	28 (55)
19 週	51	31 (61)
20 週	51	30 (59)
21 週	28	25 (89)
22 週	28	21 (75)
23 週	28	24 (86)

Data source: LAM100118 CSR Table 7.5
n (%)

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

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について、変化率の要約を表 2.7.3.3-17 に示す。維持療法期において、21 例（78%）が HV-クリニカルサインの頻度の 100%減少を達成した。

表 2.7.3.3-17　　HV-クリニカルサインのベースラインからの変化率の要約
（LAM100118 試験：ITT）

時期	HV-クリニカルサインの頻度の減少率	ラモトリギン投与 N=54
漸増期	N	53[1]
	≥25%減少	29 (55)
	≥50%減少	14 (26)
	≥75%減少	2 (4)
	100%減少	0
維持療法期	N	27[1]
	≥25%減少	27 (100)
	≥50%減少	25 (93)
	≥75%減少	23 (85)
	100%減少	21 (78)
全治療期	N	53[1]
	≥25%減少	35 (66)
	≥50%減少	20 (38)
	≥75%減少	2 (4)
	100%減少	0

Data source: LAM100118 CSR Table 7.7
n (%)
1.　評価可能なデータを有する被験者数

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 2.7.3.3-18 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 2.7.3.3-18　　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 2.7.3.3-19 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絶対値変化の要約を表 2.7.3.3-20、平均変化率の要約を表 2.7.3.3-21、及び変化率の要約を表 2.7.3.3-22 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 2.7.3.3-20）。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 2.7.3.3-21）。

表 2.7.3.3-19　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 2.7.3.3-20　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。

表 2.7.3.3-21　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 2.7.3.3-22　発作頻度及び発作持続時間のベースラインからの変化率の要約（24 時間脳波）（LAM100118 試験：ITT）

	発作頻度及び発作持続時間のベースラインからの減少率	ラモトリギン投与 N=54
Visit 20 の発作頻度	N	46
	≥25%減少	35 (76)
	≥50%減少	33 (72)
	≥75%減少	27 (59)
	100%減少	22 (48)
Visit 23 の発作頻度	N	26
	≥25%減少	23 (88)
	≥50%減少	21 (81)
	≥75%減少	21 (81)
	100%減少	21 (81)
Visit 20 の発作持続時間	N	46
	≥25%減少	35 (76)
	≥50%減少	34 (74)
	≥75%減少	28 (61)
	100%減少	22 (48)
Visit 23 の発作持続時間	N	26
	≥25%減少	24 (92)
	≥50%減少	24 (92)
	≥75%減少	21 (81)
	100%減少	21 (81)

Data source: LAM100118 CSR Table 7.12
n (%)

2.7.3.3.3.　部分集団における結果の比較

LAM115377 試験において、性別、年齢（7 歳以下、8～11 歳、12 歳以上）、体重（中央値別）について、主要評価項目である維持療法期における発作消失率に関して部分集団解析を行った（表 2.7.3.3-23）。性別では女性の被験者の方が多く、発作消失率は女性のほうが少し高かった。年齢別では 12 歳以上は 1 例のみであり比較することは難しいが、7 歳以下、8～11 歳では発作消失率はほぼ同じであった。体重については中央値別で解析した結果、体重が中央値超の被験者のほうが発作消失率が高くなったが、被験者数が少ないため体重が有効性に及ぼす影響について判断するのは困難であった。

表 2.7.3.3-23　　部分集団別の維持療法期における発作消失率（LAM115377 試験：FAS）

		評価例数	発作消失例	発作消失率(%)	[95%CI]
性別	女性	13	5	38.5	[13.86, 68.42]
	男性	7	2	28.6	[3.67, 70.96]
年齢	7 歳以下	11	4	36.4	[10.93, 69.21]
	8 歳以上 11 歳以下	8	3	37.5	[8.52, 75.51]
	12 歳以上	1	0	0.0	[0.00, 97.50]
体重	中央値（24.40 kg）以下	10	2	20.0	[2.52, 55.61]
	中央値（24.40 kg）超	10	5	50.0	[18.71, 81.29]

Data source: LAM115377 SDAP Table 4

2.7.3.4.　　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1.　　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、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 2.7.3.4-1 及び表 2.7.3.4-2 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/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 2.7.3.4-1　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 2.7.3.4-2　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	113.0	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 2.7.3.4-3）。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 2.7.3.4-3　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。

2.7.3.4.2.　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。

2.7.3.4.3.　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。

2.7.3.5.　効果の持続、耐薬性

長期投与について、LAM115377 試験で継続投与期としてラモトリギンの投与が継続されている被験者における有効性のデータが得られている。継続投与期の結果は 2.7.3.3.2.1.に記載した。継続投与期の 12 週時（Ext-V1）における HV-EEG による発作消失率及び発作日誌に基づく発作のみられた日数の結果より、長期投与にて発作コントロールが維持されていることが確認された。

2.7.3.6.　付録

該当なし

2.7.4.　臨床的安全性

2.7.4.1.　医薬品への曝露

2.7.4.1.1.　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1.　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 2.7.4.1-1 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 2.7.4.1-1　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

2.7.4.1.1.2.　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。

2.7.4.1.1.3.　安全性の評価方法

2.7.4.1.1.3.1.　解析対象

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 on 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 LAM115377 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。

2.7.4.1.1.3.2.　有害事象

有害事象の定義

有害事象の定義を表 2.7.4.1-2 に示す。

表 2.7.4.1-2　有害事象の定義

日本及び韓国で実施した試験	海外試験
LAM115377 試験	LAM100118 試験
治験薬が投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとをいい、当該治験薬との関連性の有無は問わないものである。 つまり、有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない及び意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾患（新たな疾患又は増悪）のことである。	治験薬が投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとをいい、当該治験薬との関連性の有無は問わないものである。 つまり、有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない及び意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾患（新たな疾患又は増悪）のことである。

重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象の定義を表 2.7.4.1-3 に示す。

表 2.7.4.1-3　　重篤な有害事象の定義

日本及び韓国で実施した試験	海外試験
LAM115377 試験	LAM100118 試験
重篤な有害事象とは、投与量にかかわらず、あらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものとした。 ・死に至るもの ・生命を脅かすもの ・治療のため入院又は入院期間の延長が必要であるもの ・永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ・先天異常を来すもの ・その他の医学的に重要な状態 ・薬物に起因する可能性があり高ビリルビン血症を伴う肝疾患の全事象［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常範囲上限値の 3 倍以上かつビリルビンが正常範囲上限値の 2 倍以上（直接ビリルビンが 35%超）又は国際標準化比（INR）が測定されている場合、ALT が正常範囲上限値の 3 倍以上かつ INR が 1.5 超と定義］（Hy's Law）（INR は測定する必要はなく、また、この INR の基準は抗凝固薬投与中の患者には該当しない） 注意：検査が可能な場合、血清ビリルビン分画を行う。検査が不可能な場合、尿検査で、直接ビリルビンの上昇を示し、肝疾患を示唆する尿中ビリルビンの存在を確認する。血清ビリルビン分画の検査結果をすぐに入手できない場合で、ビリルビンが正常範囲上限値の 2 倍以上となったときには重篤な有害事象として報告をする。INR が 1.5 超の場合は重篤な肝疾患を示唆する。	重篤な有害事象とは、投与量にかかわらず、あらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものとした。 ・死に至るもの ・生命を脅かすもの ・治療のため入院又は入院期間の延長が必要であるもの ・永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ・先天異常を来すもの

有害事象の収集期間

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。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。

治験薬との関連性

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

有害事象の読み替えに用いた用語集

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。

2.7.4.1.1.3.3.　臨床検査及びその他の安全性評価項目

日本及び韓国で実施した LAM115377 試験及び海外試験（LAM100118 試験）で実施した臨床検査及び他の安全性評価項目を表 2.7.4.1-4 に示す。

表 2.7.4.1-4　臨床検査及びその他の安全性評価項目

	日韓試験	海外試験
	LAM115377	LAM100118 試験
血液学的検査[1]	○	○
血液生化学的検査[1]	○	○
尿検査[1]	○	○
バイタルサイン（血圧、脈拍数）[1]	○	
身長・体重	○	○[4]
12 誘導心電図[1]	○	
妊娠検査	○	○
コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）[2]	○	
自殺に関する有害事象（PSRAE）[3]	○	
神経学的検査		○

1. 治験責任（分担）医師が医学的及び科学的判断に基づいて臨床的に重要と判断した場合、有害事象又は重篤な有害事象として記録した。
2. ベースライン時の自殺関連事象の評価及び治療中に発現した自殺関連事象の評価を実施した。
3. 「自殺念慮」、「切迫した自殺への準備行動」、「自殺企図」及び「自殺既遂」を対象としたが、他の自殺に関連すると考えられる事象も含めることとした。
4. バイタルサインとして測定

2.7.4.1.2.　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1.　日韓非対照非盲検試験：LAM115377 試験

LAM115377 試験の曝露状況を表 2.7.4.1-5 に示す。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、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　　曝露状況（LAM115377 試験：SP）

	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
投与期間、日	20	222.0	140.65	245.0	3	437
1 日投与量、mg	20	97.61	62.628	101.72	5.0	234.6
最頻投与量、mg/kg/日	20	5.8	3.31	6.6	0.3	9.6
最頻投与量、mg/日	20	131.3	100.69	124.0	5.0	321.0

Data source: LAM115377 CSR Table 5.111, LAM115377 SDAP Table 6.1.1, Table 6.2.1

LAM115377 試験の服薬率を表 2.7.4.1-6 に示す。服薬率が 80%未満又は 100%超の被験者はいなかった。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。

表 2.7.4.1-6　　服薬率（LAM115377 試験：SP）

	ラモトリギン投与 (N=20)
80%未満	0
80%以上 100%以下	20 (100)
100%超	0

Data source: LAM115377 CSR Table 5.110
n (%)

2.7.4.1.2.2.　海外非盲検試験：LAM100118 試験

LAM100118 試験の曝露状況を表 2.7.4.1-7 に示す。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。最高投与量の中央値は、9.3 mg/kg/日及び 226.8 mg/日であった。

表 2.7.4.1-7　　曝露状況（LAM100118 試験：ITT）

ラモトリギン投与(N=54)	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
漸増期の投与量、mg/kg/日	54	3.8	1.49	4.3	0.4	5.7
維持療法期の投与量、mg/kg/日	25	6.7	2.73	6.0	3.0	11.8
治験薬の服用日数	54	162.8	37.16	154.5	70	252
最高投与量、mg/kg/日	54	8.2	2.91	9.3	1.8	12.6
最高投与量、mg/日	54	273.7	164.31	226.8	27.9	753.8

Data source: LAM100118 CSR Table 8.1, LAM100118 SDAP Table 6.1.4, Table 6.2.4

LAM100118 試験の服薬率は、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。

2.7.4.1.3.　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1.　日韓非対照非盲検試験（LAM115377 試験）

LAM115377 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-8 に示す。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　　人口統計学的特性（LAM115377 試験：SP）

	ラモトリギン投与 (N=20)
性別、n (%)	
女性	13 (65)
男性	7 (35)
民族、n (%)	
ヒスパニック／ラテン民族	0
ヒスパニック／ラテン民族でない	20 (100)
年齢、歳	
n	20
平均値 (SD)	7.7 (1.95)
中央値 (最小値-最大値)	7.0 (4-12)
年齢、n (%)	
12 歳未満	19 (95)
12 歳以上	1 (5)
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)
人種、n (%)	
アジアー日本人	16 (80)
アジアー東アジア人	3 (15)
アジアー東南アジア人	1 (5)

Data source: LAM115377 CSR Table 5.106, Table 5.107

LAM115377 試験の他の基準値の特性の要約を表 2.7.4.1-9 に示す。てんかん分類は、全例（20 例）が発作型 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　　他の基準値の特性の要約（LAM115377 試験：SP）

	ラモトリギン投与 (N=20)
発作型、n (%)	
A：単純部分発作	0
B：複雑部分発作	0
C：二次的に全般化する部分発作	0
D1：欠神発作	20 (100)
D2：ミオクロニー発作	0
D3：間代発作	0
D4：強直発作	0
D5：強直間代発作	0
D6：脱力発作	0
E：未分類てんかん発作	0

Data source: LAM115377 CSR Table 5.108

2.7.4.1.3.2.　　海外非盲検試験：LAM100118 試験

LAM100118 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-10 に示す。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　　人口統計学的特性（LAM100118 試験：ITT）

	ラモトリギン投与 (N=54)
年齢、歳	
平均値 (最小値-最大値)	7.3 (3-13)
性別、n (%)	
女性	34 (63)
男性	20 (37)
民族、n (%)	
ヒスパニック／ラテン民族	7 (13)
ヒスパニック／ラテン民族でない	47 (87)
人種、n (%)	
アフリカ系アメリカ人／アフリカ人	15 (28)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	4 (7)
日本人	1 (2)
白人	34 (63)
体重、kg	
n	54
平均値 (SD)	32.9 (14.89)
中央値 (最小値-最大値)	29.3 (15-74)
身長、cm	
n	53
平均値 (SD)	128.7 (18.25)
中央値 (最小値-最大値)	132.0 (96-165)

Data source: LAM100118 CSR Table 6.5, Table 6.6, Table 6.7, Table 8.8

LAM100118 試験のその他の特性は、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。

2.7.4.2.　有害事象

2.7.4.2.1.　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1.　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1.　有害事象の要約

####### 2.7.4.2.1.1.1.1.　日韓非対照非盲検試験：LAM115377 試験

LAM115377 試験の有害事象を表 2.7.4.2-1 に示す。有害事象は 85%（17/20 例）に認められた。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。

治験薬との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。

地域別では、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。

表 2.7.4.2-1　有害事象（LAM115377 試験：SP）

SOC PT	ラモトリギン投与					
	すべて			治験薬との関連性あり		
	合計 (N=20)	日本 (N=16)	韓国 (N=4)	合計 (N=20)	日本 (N=16)	韓国 (N=4)
有害事象発現例数	17 (85)	14 (88)	3 (75)	7 (35)	6 (38)	1 (25)
感染症および寄生虫症	11 (55)	9 (56)	2 (50)	0	0	0
気管支炎	4 (20)	4 (25)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	3 (15)	2 (13)	1 (25)	0	0	0
上気道感染	2 (10)	2 (13)	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
胃腸炎	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
爪囲炎	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
咽頭炎	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
猩紅熱	1 (5)	0	1 (25)	0	0	0
水痘	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (35)	6 (38)	1 (25)	4 (20)	3 (19)	1 (25)
発疹	4 (20)	3 (19)	1 (25)	2 (10)	1 (6)	1 (25)
薬疹	2 (10)	2 (13)	0	2 (10)	2 (13)	0
アトピー性皮膚炎	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (25)	5 (31)	0	0	0	0
節足動物咬傷	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
節足動物刺傷	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
凍瘡	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
擦過傷	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
手骨折	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
神経系障害	5 (25)	3 (19)	2 (50)	2 (10)	2 (13)	0
頭痛	4 (20)	2 (13)	2 (50)	1 (5)	1 (6)	0
精神運動亢進	1 (5)	1 (6)	0	1 (5)	1 (6)	0

表 2.7.4.2-1　　有害事象（LAM115377 試験：SP）（続き）

SOC PT	ラモトリギン投与					
	すべて			治験薬との関連性あり		
	合計 (N=20)	日本 (N=16)	韓国 (N=4)	合計 (N=20)	日本 (N=16)	韓国 (N=4)
胃腸障害	4 (20)	3 (19)	1 (25)	0	0	0
口内炎	2 (10)	2 (13)	0	0	0	0
腹痛	1 (5)	0	1 (25)	0	0	0
便秘	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
下痢	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
免疫系障害	2 (10)	2 (13)	0	1 (5)	1 (6)	0
薬物過敏症	1 (5)	1 (6)	0	1 (5)	1 (6)	0
季節性アレルギー	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (10)	2 (13)	0	0	0	0
食欲減退	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
脱水	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
眼障害	1 (5)	0	1 (25)	0	0	0
結膜炎	1 (5)	0	1 (25)	0	0	0
臨床検査	1 (5)	1 (6)	0	1 (5)	1 (6)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5)	1 (6)	0	1 (5)	1 (6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5)	1 (6)	0	1 (5)	1 (6)	0
腎および尿路障害	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
蛋白尿	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
喘息	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0

Data source: LAM115377 CSR Table 7.102, Table 7.104
MedDRA 16.1/J 16.1
n (%)

2.7.4.2.1.1.1.2.　　海外非盲検試験：LAM100118 試験

LAM100118 試験の有害事象を表 2.7.4.2-2 に示す。

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。

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）、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。

表 2.7.4.2-2　　有害事象（LAM100118 試験：ITT）

SOC PT	ラモトリギン投与 (N=54)	
	すべて	治験薬との関連性あり
有害事象発現例数	47 (87)	14 (26)
神経系障害	27 (50)	11 (20)
頭痛	20 (37)	5 (9)
浮動性めまい	5 (9)	2 (4)
精神運動亢進	5 (9)	4 (7)
痙攣	2 (4)	1 (2)
振戦	2 (4)	2 (4)
不器用	1 (2)	1 (2)
注意力障害	1 (2)	1 (2)
記憶障害	1 (2)	0
傾眠	1 (2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (43)	0
咳嗽	12 (22)	0
鼻閉	10 (19)	0
喉頭痛	3 (6)	0
鼻出血	2 (4)	0
喘息	1 (2)	0
喀血	1 (2)	0
副鼻腔分泌過多	1 (2)	0
鼻漏	1 (2)	0
胃腸障害	20 (37)	3 (6)
上腹部痛	10 (19)	2 (4)
悪心	4 (7)	0
便秘	3 (6)	1 (2)
腹部不快感	3 (6)	0
嘔吐	3 (6)	1 (2)
腹痛	1 (2)	0
下痢	1 (2)	1 (2)
口腔内潰瘍形成	1 (2)	0
歯痛	1 (2)	0
感染症および寄生虫症	20 (37)	0
鼻咽頭炎	8 (15)	0
ウイルス性胃腸炎	5 (9)	0
レンサ球菌性咽頭炎	3 (6)	0
副鼻腔炎	3 (6)	0
耳感染	2 (4)	0
上気道感染	2 (4)	0
真菌感染	1 (2)	0
胃腸炎	1 (2)	0
伝染性単核症	1 (2)	0
インフルエンザ	1 (2)	0
咽頭炎	1 (2)	0
歯膿瘍	1 (2)	0
水痘	1 (2)	0

表 2.7.4.2-2　　有害事象（LAM100118 試験：ITT）（続き）

SOC PT	ラモトリギン投与 (N=54)	
	すべて	治験薬との関連性あり
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (26)	3 (6)
発熱	7 (13)	0
悪寒	2 (4)	0
疲労	2 (4)	1 (2)
局所腫脹	2 (4)	1 (2)
胸痛	1 (2)	0
熱感	1 (2)	0
易刺激性	1 (2)	1 (2)
皮膚および皮下組織障害	12 (22)	2 (4)
発疹	6 (11)	0
そう痒症	2 (4)	1 (2)
接触性皮膚炎	1 (2)	0
湿疹	1 (2)	0
紅斑	1 (2)	0
多汗症	1 (2)	0
皮膚病変	1 (2)	0
蕁麻疹	1 (2)	1 (2)
傷害、中毒および処置合併症	10 (19)	1 (2)
節足動物咬傷	2 (4)	0
挫傷	2 (4)	0
裂傷	2 (4)	0
節足動物刺傷	1 (2)	0
各種物質毒性	1 (2)	1 (2)
擦過傷	1 (2)	0
眼外傷	1 (2)	0
口腔内損傷	1 (2)	0
上肢骨折	1 (2)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (11)	0
四肢痛	4 (7)	0
筋攣縮	1 (2)	0
筋力低下	1 (2)	0
精神障害	6 (11)	3 (6)
衝動行為	2 (4)	2 (4)
異常行動	1 (2)	0
攻撃性	1 (2)	0
錯乱状態	1 (2)	1 (2)
不眠症	1 (2)	0
耳および迷路障害	2 (4)	0
耳痛	2 (4)	0
眼障害	2 (4)	1 (2)
瞬目過多	1 (2)	0
斜視	1 (2)	1 (2)
免疫系障害	1 (2)	0
複合アレルギー	1 (2)	0
代謝および栄養障害	1 (2)	1 (2)
食欲減退	1 (2)	1 (2)

表 2.7.4.2-2　有害事象（LAM100118 試験：ITT）（続き）

SOC PT	ラモトリギン投与 (N=54)	
	すべて	治験薬との関連性あり
生殖系および乳房障害	1 (2)	0
性器発疹	1 (2)	0
陰茎腫脹	1 (2)	0
外科および内科処置	1 (2)	0
副鼻腔手術	1 (2)	0

Data source: LAM100118 CSR Table 8.4, Table 8.5
n (%)
MedDRA Unknown/J 16.1

2.7.4.2.1.1.2.　有害事象の重症度

2.7.4.2.1.1.2.1.　日韓非対照非盲検試験：LAM115377 試験

LAM115377 試験の重症度別有害事象を表 2.7.4.2-3 に示す。有害事象の重症度は、すべて軽度又は中等度と判断され、重度な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 例で発現した薬疹と薬物過敏症（いずれも中等度）以外いずれも軽度であり重度な有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-3　重症度別有害事象（LAM115377 試験：SP）

SOC PT	ラモトリギン投与 (N=20)							
	すべて				治験薬との関連性あり			
	合計	重症度			合計	重症度		
		軽度	中等度	重度		軽度	中等度	重度
有害事象発現例数	17 (85)	14 (70)	3 (15)	0	7 (35)	5 (25)	2 (10)	0
感染症および寄生虫症	11 (55)	10 (50)	1 (5)	0	0	0	0	0
気管支炎	4 (20)	4 (20)	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	3 (15)	3 (15)	0	0	0	0	0	0
上気道感染	2 (10)	2 (10)	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (5)	0	1 (5)	0	0	0	0	0
爪囲炎	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
猩紅熱	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
水痘	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (35)	6 (30)	1 (5)	0	4 (20)	3 (15)	1 (5)	0
発疹	4 (20)	4 (20)	0	0	2 (10)	2 (10)	0	0
薬疹	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0
アトピー性皮膚炎	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (25)	5 (25)	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
凍瘡	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
擦過傷	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
手骨折	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-3　　重症度別有害事象（LAM115377 試験：SP）（続き）

SOC PT	ラモトリギン投与 (N=20)							
	すべて				治験薬との関連性あり			
	合計	重症度			合計	重症度		
		軽度	中等度	重度		軽度	中等度	重度
神経系障害	5 (25)	5 (25)	0	0	2 (10)	2 (10)	0	0
頭痛	4 (20)	4 (20)	0	0	1 (5)	1 (5)	0	0
精神運動亢進	1 (5)	1 (5)	0	0	1 (5)	1 (5)	0	0
胃腸障害	4 (20)	4 (20)	0	0	0	0	0	0
口内炎	2 (10)	2 (10)	0	0	0	0	0	0
腹痛	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
便秘	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
下痢	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0	1 (5)	0	1 (5)	0
薬物過敏症	1 (5)	0	1 (5)	0	1 (5)	0	1 (5)	0
季節性アレルギー	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (10)	2 (10)	0	0	0	0	0	0
食欲減退	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
脱水	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
結膜炎	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (5)	1 (5)	0	0	1 (5)	1 (5)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5)	1 (5)	0	0	1 (5)	1 (5)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5)	1 (5)	0	0	1 (5)	1 (5)	0	0
腎および尿路障害	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5)	0	1 (5)	0	0	0	0	0
喘息	1 (5)	0	1 (5)	0	0	0	0	0

Data source: LAM115377 CSR Table 7.102, Table 7.104, Table 7.108, Table 7.110
n (%)
MedDRA 16.1/J 16.1

2.7.4.2.1.1.2.2.　　海外非盲検試験：LAM100118 試験

LAM100118 試験の重症度別有害事象を表 2.7.4.2-4 に示す。各 1 例で認められた頭痛、痙攣及び喘息が重度と判断された以外いずれも軽度又は中等度であった。

治験薬との関連性ありと判断された有害事象の重症度は、各 1 例で認められた頭痛及び痙攣が重度であった以外はいずれの有害事象も軽度又は中等度であった。

表 2.7.4.2-4　　重症度別有害事象（LAM100118 試験：ITT）

SOC PT	ラモトリギン投与 (N=54)							
	すべて				治験薬との関連性あり			
	合計	重症度			合計	重症度		
		軽度	中等度	重度		軽度	中等度	重度
有害事象発現例数	47 (87)	30 (56)	14 (26)	3 (6)	14 (26)	8 (15)	4 (7)	2 (4)
神経系障害	27 (50)	20 (37)	5 (9)	2 (4)	11 (20)	7 (13)	2 (4)	2 (4)
頭痛	20 (37)	15 (28)	4 (7)	1 (2)	5 (9)	3 (6)	1 (2)	1 (2)
浮動性めまい	5 (9)	4 (7)	1 (2)	0	2 (4)	1 (2)	1 (2)	0
精神運動亢進	5 (9)	4 (7)	1 (2)	0	4 (7)	3 (6)	1 (2)	0
痙攣	2 (4)	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (2)
振戦	2 (4)	2 (4)	0	0	2 (4)	2 (4)	0	0
不器用	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0
注意力障害	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0
記憶障害	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
傾眠	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (43)	20 (37)	2 (4)	1 (2)	0	0	0	0
咳嗽	12 (22)	10 (19)	2 (4)	0	0	0	0	0
鼻閉	10 (19)	9 (17)	1 (2)	0	0	0	0	0
喉頭痛	3 (6)	2 (4)	1 (2)	0	0	0	0	0
鼻出血	2 (4)	2 (4)	0	0	0	0	0	0
喘息	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0	0	0
喀血	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	20 (37)	15 (28)	5 (9)	0	3 (6)	2 (4)	1 (2)	0
上腹部痛	10 (19)	9 (17)	1 (2)	0	2 (4)	1 (2)	1 (2)	0
悪心	4 (7)	2 (4)	2 (4)	0	0	0	0	0
便秘	3 (6)	1 (2)	2 (4)	0	1 (2)	0	1 (2)	0
腹部不快感	3 (6)	3 (6)	0	0	0	0	0	0
嘔吐	3 (6)	2 (4)	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)	0	0
腹痛	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
下痢	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
歯痛	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	20 (37)	13 (24)	7 (13)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	8 (15)	7 (13)	1 (2)	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	5 (9)	4 (7)	1 (2)	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	3 (6)	2 (4)	1 (2)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	3 (6)	3 (6)	0	0	0	0	0	0
耳感染	2 (4)	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0
上気道感染	2 (4)	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0
真菌感染	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
伝染性単核症	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	0	0
水痘	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-4　　重症度別有害事象（LAM100118 試験：ITT）（続き）

SOC PT	ラモトリギン投与 (N=54)							
	すべて				治験薬との関連性あり			
	合計	重症度			合計	重症度		
		軽度	中等度	重度		軽度	中等度	重度
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (26)	13 (24)	1 (2)	0	3 (6)	3 (6)	0	0
発熱	7 (13)	6 (11)	1 (2)	0	0	0	0	0
悪寒	2 (4)	2 (4)	0	0	0	0	0	0
疲労	2 (4)	2 (4)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0
局所腫脹	2 (4)	2 (4)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0
胸痛	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
熱感	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
易刺激性	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	12 (22)	9 (17)	3 (6)	0	2 (4)	1 (2)	1 (2)	0
発疹	6 (11)	6 (11)	0	0	0	0	0	0
そう痒症	2 (4)	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	0
接触性皮膚炎	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	0	0
湿疹	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	0	0
紅斑	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
多汗症	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	10 (19)	8 (15)	2 (4)	0	1 (2)	0	1 (2)	0
節足動物咬傷	2 (4)	2 (4)	0	0	0	0	0	0
挫傷	2 (4)	2 (4)	0	0	0	0	0	0
裂傷	2 (4)	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
各種物質毒性	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	0
擦過傷	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
眼外傷	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
口腔内損傷	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
上肢骨折	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (11)	5 (9)	1 (2)	0	0	0	0	0
四肢痛	4 (7)	3 (6)	1 (2)	0	0	0	0	0
筋攣縮	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
筋力低下	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
精神障害	6 (11)	5 (9)	1 (2)	0	3 (6)	2 (4)	1 (2)	0
衝動行為	2 (4)	1 (2)	1 (2)	0	2 (4)	1 (2)	1 (2)	0
異常行動	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
攻撃性	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
錯乱状態	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0
不眠症	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	2 (4)	2 (4)	0	0	0	0	0	0
耳痛	2 (4)	2 (4)	0	0	0	0	0	0
眼障害	2 (4)	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	0
瞬目過多	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
斜視	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	0

表 2.7.4.2-4　　重症度別有害事象（LAM100118 試験：ITT）（続き）

SOC PT	ラモトリギン投与 (N=54)							
	すべて				治験薬との関連性あり			
	合計	重症度			合計	重症度		
		軽度	中等度	重度		軽度	中等度	重度
免疫系障害	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
複合アレルギー	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0
食欲減退	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
性器発疹	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
陰茎腫脹	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔手術	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0

Data source: LAM100118 CSR Table 8.4, Table 8.5, LAM100118 SDAP Table 1.1, Table 1.2
n (%)
MedDRA Unknown/J 16.1

2.7.4.2.1.1.3.　　有害事象の発現時期

2.7.4.2.1.1.3.1.　　日韓非対照非盲検試験：LAM115377 試験

LAM115377 試験で見られたすべての有害事象を発現時期別に表 2.7.4.2-5 に示す。報告が最も多かった気管支炎、発疹及び頭痛でも 4/20 例と例数が少なく、発現傾向の特定には至らなかったが、「感染症および寄生虫症」は時期に関係なく全期間で発現し、「皮膚および皮下組織障害」は、発疹の 1 例が 211～240 日に発現した以外は 60 日までに発現していた。

表 2.7.4.2-5　発現時期別有害事象（LAM115377 試験：SP）

SOC PT	合計 (N=20)	1-30 日 (N=20)	31-60 日 (N=17)	61-90 日 (N=15)	91-120 日 (N=15)	121-150 日 (N=15)	151-180 日 (N=13)	181-210 日 (N=13)	211-240 日 (N=13)	241-270 日 (N=11)	271-300 日 (N=9)	301-330 日 (N=6)	331-360 日 (N=5)	>360 日 (N=4)
有害事象発現例数	17 (85)	11 (55)	9 (53)	5 (33)	5 (33)	3 (20)	3 (23)	5 (38)	3 (23)	3 (27)	1 (11)	2 (33)	2 (40)	1 (25)
感染症および寄生虫症	11 (55)	5 (25)	5 (29)	2 (13)	1 (7)	2 (13)	2 (15)	4 (31)	1 (8)	3 (27)	0	2 (33)	1 (20)	0
気管支炎	4 (20)	2 (10)	2 (12)	0	0	0	0	1 (8)	0	0	0	0	1 (20)	0
鼻咽頭炎	3 (15)	2 (10)	1 (6)	2 (13)	1 (7)	1 (7)	1 (8)	1 (8)	1 (8)	1 (9)	0	1 (17)	0	0
上気道感染	2 (10)	1 (5)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	1 (9)	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (5)	0	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0
インフルエンザ	1 (5)	0	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	1 (5)	0	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	1 (5)	0	1 (6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
猩紅熱	1 (5)	0	1 (6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水痘	1 (5)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (35)	5 (25)	1 (6)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0	0	0	0
発疹	4 (20)	2 (10)	1 (6)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0	0	0	0
薬疹	2 (10)	2 (10)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (25)	1 (5)	0	3 (20)	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	1 (5)	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
凍瘡	1 (5)	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷	1 (5)	0	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0	0	0
手骨折	1 (5)	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	5 (25)	2 (10)	1 (6)	0	2 (13)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	4 (20)	2 (10)	1 (6)	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神運動亢進	1 (5)	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-5　発現時期別有害事象（LAM115377 試験：SP）（続き）

SOC PT	合計 (N=20)	1-30 日 (N=20)	31-60 日 (N=17)	61-90 日 (N=15)	91-120 日 (N=15)	121-150 日 (N=15)	151-180 日 (N=13)	181-210 日 (N=13)	211-240 日 (N=13)	241-270 日 (N=11)	271-300 日 (N=9)	301-330 日 (N=6)	331-360 日 (N=5)	>360 日 (N=4)
胃腸障害	4 (20)	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0	0	1 (8)	1 (9)	0	0	1 (20)	1 (25)
口内炎	2 (10)	0	1 (6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20)	1 (25)
腹痛	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0
下痢	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0	0	0	0
免疫系障害	2 (10)	0	0	0	1 (7)	1 (7)	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症	1 (5)	0	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (5)	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (10)	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	1 (5)	0	1 (6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脱水	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0	0	0	0
結膜炎	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (5)	0	1 (6)	0	0	0	1 (8)	0	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5)	0	1 (6)	0	0	0	1 (8)	0	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5)	0	1 (6)	0	0	0	1 (8)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (5)	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	1 (11)	0	0	0
蛋白尿	1 (5)	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	1 (11)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5)	1 (5)	0	0	1 (7)	0	0	1 (8)	0	0	0	0	0	0
喘息	1 (5)	1 (5)	0	0	1 (7)	0	0	1 (8)	0	0	0	0	0	0

Data source: LAM115377 CSR Table 7.112
n (%)
MedDRA 16.1/J 16.1

2.7.4.2.1.1.2.　死亡

2.7.4.2.1.1.2.1.　日韓非対照非盲検試験：LAM115377 試験

LAM115377 試験では 2014 年 2 月 14 日のデータカットオフ時点で死亡の報告はなかった。

2.7.4.2.1.1.2.2.　海外非盲検試験：LAM100118 試験

LAM100118 試験で死亡の報告はなかった。

2.7.4.2.1.1.3.　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.1.3.1.　日韓非対照非盲検試験：LAM115377 試験

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

2.7.4.2.1.1.3.2.　海外非盲検試験：LAM100118 試験

LAM100118 試験のその他の重篤な有害事象の症例一覧を表 2.7.4.2-6 に示す。その他の重篤な有害事象は、痙攣が 1 例（2%）報告された。治験薬の投与は中止し事象は回復した。治験薬との関連性はありと判断された。

表 2.7.4.2-6　その他の重篤な有害事象の症例一覧（LAM100118 試験：ITT）

症例番号	年齢/性別/人種	LTG 投与量 (mg/kg)	有害事象	発現日 (日)	持続期間 (日)	重症度	重篤/非重篤の別	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
377	4 歳/男性/白人	3.52	衝動行為	55	54	中等度	非重篤	あり	変更せず	回復
		3.52	精神運動亢進	55	54	中等度	非重篤	あり	変更せず	回復
		5.23	節足動物刺傷	79	1	軽度	非重篤	なし	変更せず	回復
		7.74	咳嗽	104	7	軽度	非重篤	なし	変更せず	回復
		7.74	鼻閉	104	7	軽度	非重篤	なし	変更せず	回復
		7.74	四肢痛	104	7	中等度	非重篤	なし	変更せず	回復
		7.74	衝動行為	109	14	軽度	非重篤	あり	変更せず	回復
		7.74	精神運動亢進	109	14	軽度	非重篤	あり	変更せず	回復
		8.24	痙攣	111	7	中等度	非重篤	あり	投与中止	回復
		8.24	振戦	111	12	軽度	非重篤	あり	変更せず	回復
		8.74	痙攣	118	5	重度	重篤	あり	投与中止	回復

Data source: LAM100118 CSR Listing 14, Listing 19
MedDRA Unknown/J 16.1

2.7.4.2.1.1.4.　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.1.4.1.　治験の中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.1.4.1.1.　日韓非対照非盲検試験：LAM115377 試験

LAM115377 試験で治験の中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2-7 に、治験の中止に至った有害事象の症例一覧を表 2.7.4.2-8 に示す。5 例が有害事象のために治験を中止し、うち 4 例は漸増期での中止だった。治験の中止に至った有害事象のうち複数例で認められたもの

は薬疹及び発疹（各 2 例）であった。1 例は発疹及び猩紅熱のため治験を中止した。治験責任医師は発疹を治験薬と関連性あり、猩紅熱を治験薬と関連性なしと判断した。

表 2.7.4.2-7　　治験の中止に至った有害事象の要約（LAM115377 試験：SP）

SOC PT	ラモトリギン投与		
	合計 (N=20)	日本 (N=16)	韓国 (N=4)
有害事象発現例数	5 (25)	4 (25)	1 (25)
皮膚および皮下組織障害	4 (20)	3 (19)	1 (25)
薬疹	2 (10)	2 (13)	0
発疹	2 (10)	1 (6)	1 (25)
免疫系障害	1 (5)	1 (6)	0
薬物過敏症	1 (5)	1 (6)	0
感染症および寄生虫症	1 (5)	0	1 (25)
猩紅熱	1 (5)	0	1 (25)

Data source: LAM115377 CSR Table 7.120
MedDRA 16.1/J 16.1
n (%)

表 2.7.4.2-8　　治験の中止に至った有害事象の症例一覧（LAM115377 試験：SP）

被験者番号	年齢	性別	人種	有害事象	時期	発現日（日）	持続期間（日）	重症度	重篤/非重篤の別	治験薬の処置	治験薬との関連性	転帰
1121	7	女	日本人	発疹	漸増期	1	10	軽度	非重篤	投与中止	あり	回復
1221	6	女	日本人	薬物過敏症	維持療法期	131	36	中等度	非重篤	投与中止	あり	回復
1243	7	男	日本人	薬疹	漸増期	10	26	中等度	非重篤	投与中止	あり	回復
1261	9	女	日本人	薬疹	漸増期	7	23	軽度	非重篤	投与中止	あり	回復
1503	6	女	東南アジア人	発疹	漸増期	58	3	軽度	非重篤	投与中止	あり	回復
				猩紅熱	漸増期	58	3	軽度	非重篤	投与中止	なし	回復

Data source: LAM115377 CSR Listing 123
MedDRA 16.1/J 16.1

2.7.4.2.1.4.1.2.　　海外非盲検試験：LAM100118 試験

LAM100118 試験で治験の中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2-9 に、治験の中止に至った有害事象の症例一覧を表 2.7.4.2-10 に示す。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。治験責任医師はいずれの浮動性めまいも治験薬と関連性ありと判断した。

表 2.7.4.2-9　　治験の中止に至った有害事象の要約（LAM100118 試験：ITT）

SOC PT	ラモトリギン投与 N=54
有害事象発現例数	3 (6)
神経系障害	3 (6)
浮動性めまい	2 (4)
痙攣	1 (2)
振戦	1 (2)
眼障害	1 (2)
斜視	1 (2)
胃腸障害	1 (2)
嘔吐	1 (2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2)
各種物質毒性	1 (2)

Data source: LAM100118 CSR Table 8.7
n (%)
MedDRA Unknown/J 16.1

表 2.7.4.2-10　　治験の中止に至った有害事象の症例一覧（LAM100118 試験：ITT）

症例番号	年齢/性別/人種	有害事象	発現日(日)	持続期間(日)	重症度	重篤/非重篤の別	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
215	12 歳/男性/白人	各種物質毒性	95	24	中等度	非重篤	あり	投与中止	回復
		振戦	95	24	軽度	非重篤	あり	投与中止	回復
		浮動性めまい	109	10	軽度	非重篤	あり	投与中止	回復
		斜視	109	10	中等度	非重篤	あり	投与中止	回復
226	5 歳/男性/白人	浮動性めまい	108	-	中等度	非重篤	あり	投与中止	未回復
		嘔吐	108	-	軽度	非重篤	あり	投与中止	未回復
377	4 歳/男性/白人	痙攣	111	7	中等度	非重篤	あり	投与中止	回復
		痙攣	118	5	重度	重篤	あり	投与中止	回復

Data source: LAM100118 CSR Listing 23
-: データなし
MedDRA Unknown/J 16.1

2.7.4.2.1.5.　　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1.　　皮膚障害及び過敏症症候群

海外試験（LAM100118 試験）は、「すべての発疹」に該当する有害事象を定義して集計し、その内容を検討した。

2.7.4.2.1.5.1.1.　　日韓非対照非盲検試験：LAM115377 試験

日本及び韓国で実施した LAM115377 試験は、SOC「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 SOC「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、その内容を検討した。

LAM115377 試験の「すべての発疹」の要約を表 2.7.4.2-11 に、初回発現時期の要約を表 2.7.4.2-12 に、症例一覧を表 2.7.4.2-13 に示す。

「すべての発疹」は 35%（7/20 例）に発現した。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。また、「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。治験薬との関連性は発疹の 2 例を除いた 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に発現した。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 2.7.4.2-11　「すべての発疹」の要約（LAM115377 試験：SP）

SOC PT	ラモトリギン投与					
	すべて			治験薬との関連性あり		
	合計 (N=20)	日本 (N=16)	韓国 (N=4)	合計 (N=20)	日本 (N=16)	韓国 (N=4)
有害事象発現例数	7 (35)	6 (38)	1 (25)	5 (25)	4 (25)	1 (25)
皮膚および皮下組織障害	6 (30)	5 (31)	1 (25)	4 (20)	3 (19)	1 (25)
発疹	4 (20)	3 (19)	1 (25)	2 (10)	1 (6)	1 (25)
薬疹	2 (10)	2 (13)	0	2 (10)	2 (13)	0
免疫系障害	1 (5)	1 (6)	0	1 (5)	1 (6)	0
薬物過敏症	1 (5)	1 (6)	0	1 (5)	1 (6)	0

Data source: LAM115377 Table 7.122, Table 7.124
MedDRA 16.1/J 16.1
n (%)

表 2.7.4.2-12　「すべての発疹」の初回発現時期の要約（LAM115377 試験：SP）

	N	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
「すべての発疹」の初回発現時期、日	20	7	62.3	82.83	11.0	1	218

Data source: LAM115377 Table 7.128

表 2.7.4.2-13　「すべての発疹」の症例一覧（LAM115377 試験：SP）

被験者番号	年齢	性別	人種	有害事象	時期	発現日(日)	持続期間(日)	重症度	重篤/非重篤の別	治験中止	治験薬の処置	治験薬との関連性	転帰
1061	4	女	日本人	発疹	漸増期	11	20	軽度	非重篤	いいえ	投与中断/延期	なし	回復
1101	9	女	日本人	発疹	漸増期	218	2	軽度	非重篤	いいえ	変更せず	なし	回復
1121	7	女	日本人	発疹	漸増期	1	10	軽度	非重篤	はい	投与中止	あり	回復
1221	6	女	日本人	薬物過敏症	維持療法期	131	36	中等度	非重篤	はい	投与中止	あり	回復
1243	7	男	日本人	薬疹	漸増期	10	26	中等度	非重篤	はい	投与中止	あり	回復
1261	9	女	日本人	薬疹	漸増期	7	23	軽度	非重篤	はい	投与中止	あり	回復
1503	6	女	東南アジア人	発疹	漸増期	58	3	軽度	非重篤	はい	投与中止	あり	回復
				発疹	追跡調査期	70	4	軽度	非重篤	いいえ [1]	該当せず	あり	回復

Data source: LAM115377 CSR Listing 124
中止後
上記の他、被験者番号 1241（6 歳、女、日本人）において継続投与期 12 週時以降（536 日目）に軽度/非重篤の発疹が発現した。治験責任医師は事象を治験薬との関連性なしと判断し投与を継続した。事象は 49 日間持続し回復した。
MedDRA 16.1/J 16.1

2.7.4.2.1.5.1.2.　海外非盲検試験：LAM100118 試験

LAM100118 試験は、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を「すべての発疹」と定義して集計しその内容を検討した。

LAM100118 試験で発現した「すべての発疹」の症例一覧を表 2.7.4.2-14 に示す。「すべての発疹」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、すべて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　「すべての発疹」の症例一覧（LAM100118 試験：ITT）

症例番号	年齢	性別	人種	有害事象 (PT/CRF 記載語)	発現日 (日)	持続期間 (日)	重症度	重篤/非重篤の別	治験薬との関連性	治験薬の処置
16	10 歳	女性	日本人	発疹/SKIN RASH	12	10	軽度	非重篤	なし	変更せず
				紅斑/ERYTHEMIA, ABDOMINAL	78	4	軽度	非重篤	なし	変更せず
31	8 歳	男性	白人	発疹/FACIAL RASH	46	3	軽度	非重篤	なし	変更せず
63	3 歳	女性	白人	発疹/RASH	168	1	軽度	非重篤	なし	変更せず
91	7 歳	女性	アフリカ系アメリカ人／アフリカ人	蕁麻疹/WELT-LIKE RASH ON FACE	58	2	軽度	非重篤	あり	変更せず
258	13 歳	女性	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	発疹/RASH ON FACE	14	24	軽度	非重篤	なし	増量
259	4 歳	女性	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	発疹/FACIAL RASH	80	9	軽度	非重篤	なし	一時中断
316	9 歳	女性	白人	発疹/RASH	1	6	軽度	非重篤	なし	変更せず
362	7 歳	女性	白人	皮膚病変/SCALP LESION	47	11	軽度	非重篤	なし	変更せず

Data source: LAM100118 CSR Listing 3, Listing 19
MedDRA Unknown/J 16.1

2.7.4.2.1.5.2.　自殺関連事象

2.7.4.2.1.5.2.1.　日韓非対照非盲検試験：LAM115377 試験

LAM115377 試験の 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かった。また、2014 年 2 月 14 日のデータカットオフ時点で自殺関連事象の報告はなかった。

2.7.4.2.1.5.2.2.　海外非盲検試験：LAM100118 試験

LAM100118 試験では、自殺関連の報告はなかった。

2.7.4.2.1.5.3.　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」[1]に該当する有害事象を集計しその内容を検討した。

2.7.4.2.1.5.3.1.　日韓非対照非盲検試験：LAM115377 試験

LAM115377 試験の「他害行為関連事象」の要約を表 2.7.4.2-15 に示す。「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　「他害行為関連事象」の要約（LAM115377 試験：SP）

SOC PT	ラモトリギン投与 (N=20)
有害事象発現例数	1 (5.0)
神経系障害	1 (5.0)
精神運動亢進	1 (5.0)

Data source: LAM115377 SDAP Table 12.1.1
n (%)
MedDRA 16.1/J 16.1

2.7.4.2.1.5.3.2.　海外非盲検試験：LAM100118 試験

LAM100118 試験の「他害行為関連事象」の要約を表 2.7.4.2-16 に示す。「他害行為関連事象」は 16.7%（9/54 例）に認められた。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　「他害行為関連事象」の要約（LAM100118 試験：ITT）

SOC PT	ラモトリギン投与 (N=54)
有害事象発現例数	9 (16.7)
神経系障害	5 (9.3)
精神運動亢進	5 (9.3)
精神障害	5 (9.3)
衝動行為	2 (3.7)
異常行動	1 (1.9)
攻撃性	1 (1.9)
不眠症	1 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.7)
裂傷	2 (3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.9)
易刺激性	1 (1.9)

Data source: LAM100118 SDAP Table 12.1.3
n (%)
MedDRA Unknown/J 16.1

[1] 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

2.7.4.2.1.5.4.　身長・体重

2.7.4.2.1.5.4.1.　日韓非対照非盲検試験：LAM115377 試験

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。

身長及び体重に関する有害事象の発現はなかったが、SOC「代謝および栄養障害」に関する有害事象として 1 例で軽度の食欲不振が投与 57 日目に、1 例で軽度の脱水が投与 15 日目に認められた。治験責任医師はこれらの事象と治験薬との関連性はなしと判断し、治験薬の投与を継続した。事象はいずれも治験薬の投与中に回復した。これらの被験者で治験薬投与前後の体重の減少は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.4.2.　海外非盲検試験：LAM100118 試験

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。

2.7.4.2.1.5.5.　妊娠

2.7.4.2.1.5.5.1.　日韓非対照非盲検試験：LAM115377 試験

LAM115377 試験では 2014 年 2 月 14 日のデータカットオフ時点で妊娠の報告はなかった。

2.7.4.2.1.5.5.2.　海外非盲検試験：LAM100118 試験

LAM100118 試験で妊娠の報告はなかった。

2.7.4.2.2.　個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象が報告された被験者ごとの叙述は、個々の試験の総括報告書及び 2.7.6 に示した。記載場所を表 2.7.4.2-17 に示す。

表 2.7.4.2-17　個別有害事象の叙述の記載場所

	試験番号	死亡	その他の重篤な有害事象
日本及び韓国 （評価資料）	LAM115377 試験	該当症例なし	該当症例なし
海外試験 （評価資料）	LAM100118 試験	該当症例なし	13. CASE NARRATIVES 2.7.6

2.7.4.3.　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1.　日韓非対照非盲検試験：LAM115377 試験

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。

臨床検査でスクリーニング時と比較して継続投与期 12 週時/中止時に基準値外の被験者の割合が 10%以上増加した検査項目は総蛋白（低値、スクリーニング時→継続投与期 12 週時/中止時：0→10%）及び赤血球数（低値、スクリーニング時→継続投与期 12 週時/中止時：10→20%）であった。

2.7.4.3.2.　海外非盲検試験：LAM100118 試験

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。

2.7.4.4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1.　日韓非対照非盲検試験：LAM115377 試験

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は認められなかった。

2.7.4.4.2.　海外非盲検試験：LAM100118 試験

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。

2.7.4.5.　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1.　内因性要因

本申請のすべての試験は小児を対象としており、内因性要因が本剤に及ぼす影響を評価する特別な試験は実施していない。

2.7.4.5.2.　外因性要因

本申請では、外因性民族的要因がラモトリギンに及ぼす影響を評価する特別な試験は実施していない。

2.7.4.5.3.　薬物相互作用

本申請では、薬物相互作用を評価する新たな試験は実施していない。

ラモトリギンの現行の添付文書には、「ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素（主に UGT1A4）で代謝される。」として、併用に注意する薬剤が記載されている。

2.7.4.5.4.　妊娠及び授乳時の使用

日本及び韓国で実施した LAM115377 試験及び海外試験（LAM100118 試験）で、妊娠及び授乳時の使用についての報告はなく、本項に関する新たな情報は得られていない。

ラモトリギンの添付文書には、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」に以下のとおり記載している。

1. 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、以下の報告を考慮し、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には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。
(1) 海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第 1 三半期に本剤を単独投与された総計 2000 例以上の妊婦の情報が収集されている。本剤使用による大奇形発現リスクの実質的な増加は認められていないが、いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口唇裂奇形発現リスクの増加が報告されている。ケースコントロール研究においては、他の奇形と比較して、本剤の使用に伴う口蓋口唇裂の発現リスクが高いとの結果は得られていない。本妊娠調査のデータは、多剤併用療法時の先天異常発現のリスクに対する本剤の影響について評価するのに十分なものではない。
(2) 動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかったが、本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットで高用量投与による母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、出生児回収率（哺育中の巣から出生児を離し、5 分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す）の低下並びに出生後の生存率低下がみられた。
(3) 動物（ラット）において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。
2. 妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため（妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある）、妊婦に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。
3. 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［本剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の婦人の血中濃度の最大約 50%に達したとの報告がある。］

2.7.4.5.5.　　過量投与

日本及び韓国で実施した試験及び海外試験で過量投与（用量上限の 10～20 倍量）の報告はなかった。

ラモトリギンの添付文書には、「徴候、症状：過量投与（用量上限の 10～20 倍量）により眼振、失調、意識障害、大発作痙攣、昏睡等の症状の発現が報告されている。処置：必要に応じて患者を入院させ、輸液等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄を行うこと。」と記載している。

企業中核データシート（CCDS）（1.6.3.）には、「ヒトの治療量上限の 10～20 倍量を経口摂取した例が報告されている（死亡例を含む）。過量投与により眼振、失調、意識障害、大発作痙攣、昏睡等の症状を発現することがある。また、QRS 延長（心室内伝導遅延）の発現も報告されている。過量投与の場合は患者を入院させ、臨床的に必要な、又は可能であれば national poisons centre が推奨するような適切な支持療法を行うこと。」と記載されている。

2.7.4.5.6.　薬物乱用

ヒト及び動物で、ラモトリギンの依存性に関する試験は実施していない。また、CCDS（1.6.3.）でも、薬物乱用や依存性に関する記載はなく、ラモトリギンの投与による薬物乱用を評価する特別な試験は実施していない。

2.7.4.5.7.　離脱症状及び反跳現象

ラモトリギン投与による離脱症状及び反跳現象を評価するための特別な試験は実施していない。

ラモトリギンの添付文書には、「てんかん患者では、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも 2 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。」と記載している。

2.7.4.5.8.　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ラモトリギン投与による自動車の運転や機械の操作に対する影響又は精神機能の障害等を評価するための特別な試験は実施していない。

日本及び韓国で実施した試験で、浮動性めまい及び傾眠は認められなかった（2.7.4.2.1.1.1.1.）が、海外試験（LAM100118 試験）では認められた（2.7.4.2.1.1.1.2.）。ラモトリギンの添付文書には、5%以上のその他の副作用として傾眠及びめまいを記載し、「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注意すること。」と記載し注意喚起している。

2.7.4.6.　市販後データ

2.7.4.6.1.　海外における市販後データ

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。

2.7.4.6.1.1.　海外で報告された重篤な有害事象

2014 年 5 月までに報告された、臨床試験（盲検試験中の症例を除く）並びに自発報告由来で、ラモトリギン単剤療法との関連性が否定できない（不明又は記載なしを含む）小児における重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.6.1 に示す。

表 2.7.4.6.1　英国 GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧

対象期間：1990 年 11 月 5 日から 2014 年 5 月 31 日まで

本表は以下のデータを含む。
- 小児のてんかん治療にラモトリギンが単剤療法で使用された症例における、重篤な有害事象
- 対象期間内に海外の文献報告及び規制当局からの報告を含む自発報告（医療従事者により確認されていない消費者からの報告は除外した）から入手した、重篤な有害事象
- 対象期間内に海外の臨床試験及び市販後の調査もしくは試験から入手した本剤との関連が否定できないすべての重篤な有害事象
- 本表では報告された有害事象に対し MedDRA（Version 17.0）用語の基本語（PT）を用いて分類・表記した。

なお、ラモトリギン単剤療法における重篤な有害事象を抽出するにあたり、本表は以下の制限がある。
- ラモトリギンが単剤で使用された症例を抽出するにあたっては、報告された症例から、以下の抗てんかん薬を併用した症例を除外している：
  アセタゾラミド、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、eslicarbazepine、エトスクシミド、ガバペンチン、lacosamide、レベチラセタム、oxcarbazepine、perampanel、プレガバリン、フェニトイン、プリミドン、retigabine、ルフィナミド、バルプロ酸、トピラマート、vigabatrin、ゾニサミド、フェノバルビタール、ピラセタム、スチリペントール、tiagabine
- 抗てんかん薬が使用された症例を除外するにあたっては、他に追加で使用された抗てんかん薬の投与開始時期（ラモトリギンの開始前、開始後又は救急薬としての使用等）について考慮されていない症例も含まれる。また、自発報告又は市販後の調査からの報告に関しては、入手可能な情報に限りがあるため、併用薬剤の投与状況等が不足している場合がある。

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
血液およびリンパ系障害	非溶血性貧血と骨髄抑制	貧血	3
		再生不良性貧血	1
		低色素性貧血	1
		鉄欠乏性貧血	1
		汎血球減少症	2
	凝固障害および出血性素因（血小板減少性を除く）	凝血異常	2
		播種性血管内凝固	3
	血液学的障害 NEC	胎盤輸血症候群	1
	溶血およびその関連状態	溶血	1
	血小板障害	血小板減少症	5
	脾臓、リンパ節および細網内皮系障害	リンパ節症	14
		リンパ節痛	1
		脾腫	2
	白血球障害	好酸球増加症	2
		白血球増加症	2
		白血球減少症	4
		リンパ球増加症	1
		リンパ球減少症	1
		好中球減少症	4
心臓障害	不整脈	不整脈	3
		徐脈性不整脈	1
		徐脈	3
		胎児徐脈	1
		新生児徐脈	5
		心停止	1
		期外収縮	1
		上室性期外収縮	2
		頻脈	2
		胎児頻脈	1
	心障害徴候および症状	心障害	4
		心血管不全	1
		チアノーゼ	9
	心臓弁膜障害	肺動脈弁閉鎖不全症	1
		肺動脈弁狭窄	1
		三尖弁閉鎖不全症	2
	心不全	心不全	3
		心原性ショック	1
		心肺不全	1
	心筋障害	心室拡張	1
	心膜障害	心嚢液貯留	1
先天性、家族性および遺伝性障害	先天性血液およびリンパ系障害	先天性貧血	1
		嚢胞性リンパ管腫	1
		第 X 因子欠乏症	1
	先天性心血管系障害	肺静脈還流異常	1
		大動脈形成不全	1
		心房中隔欠損症	14
		房室中隔欠損	1

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
		大動脈二尖弁	1
		心中隔欠損	3
		大動脈縮窄	2
		先天性大動脈異常	1
		先天性大動脈狭窄	1
		先天性心血管異常	1
		先天性大血管異常	1
		先天性肺動脈弁閉鎖	1
		先天性三尖弁閉鎖症	1
		両大血管右室起始症	1
		ファロー四徴	5
		先天性血管腫	1
		先天性心臓疾患	7
		左心低形成症候群	2
		動脈管開存症	7
		右大動脈弓	1
		単一臍動脈	1
		大血管転位	2
		血管形成異常	1
		心室低形成	4
		心室中隔欠損症	17
	染色体異常および異常遺伝子キャリアー	細胞遺伝学的異常	5
		遺伝子突然変異	1
		13 トリソミー	2
		14 トリソミー	1
		17 トリソミー	1
		18 トリソミー	1
		21 トリソミー	4
		ウォルフ・ヒルシュホーン症候群	1
	先天性および遺伝性障害 NEC	先天異常	4
		胎児奇形	3
		多発性先天異常	5
		催奇形性	1
		VACTERL 症候群	1
	先天性耳および迷路障害	先天性外耳異常	2
		無耳症	1
		耳奇形	1
		小耳症	1
	先天性内分泌障害	先天性甲状腺機能低下症	1
	先天性眼部障害	先天性失明	1
		先天性白内障	4
		先天性眼障害	2
		小眼球症	2
		視神経低形成	1
		網膜欠損	1
	先天性消化管障害	腹壁形成異常	1
		鎖肛	3
		先天性舌小帯短縮症	1
		口唇口蓋裂	3
		口蓋裂	7

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
		先天性腹部ヘルニア	1
		先天性腸管奇形	2
		先天性腸閉塞	1
		先天性口腔奇形	1
		先天性舌異常	1
		十二指腸閉鎖	1
		臍帯ヘルニア	1
		先天性胃腸障害	1
		腹壁破裂	2
		高アーチ型口蓋	1
		腸管閉鎖	1
		腸回転異常	2
		食道閉鎖	3
		幽門狭窄	1
	先天性肝胆道系障害	先天性胆嚢異常	1
	先天性免疫系障害	複合型免疫不全	1
		胸腺形成不全	1
	先天性筋骨格系および結合組織障害	無指症	1
		良性先天性筋緊張低下	1
		短頭	1
		短指症	1
		尾部退行症候群	1
		口唇裂	8
		先天性線維肉腫	1
		先天性足奇形	2
		先天性手奇形	4
		先天性筋骨格異常	2
		先天性骨異形成	1
		頭蓋骨癒合症	1
		頭蓋癆	1
		発育性股関節形成不全	3
		異形症	7
		両眼隔離症	3
		両眼近接	1
		四肢奇形	4
		肢欠損	2
		巨頭症	2
		小頭症	1
		指節骨欠損	1
		ピエール・ロバン症候群	1
		多指症	6
		脊椎奇形	1
		脊椎骨端異形成症	1
		合指症	1
		弯足	8
	先天性神経学的障害	無脳症	9
		アーノルド・キアリ奇形	2
		脳奇形	1
		小脳低形成	3
		先天性大脳萎縮	1
		先天性中枢神経系異常	5

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
		先天性脳嚢胞	1
		先天性水頭症	1
		先天性眼振	2
		先天性脊髄異常	1
		皮質異形成	2
		ダンディーウォーカー症候群	2
		全前脳胞症	3
		脳回欠損	2
		神経管欠損	2
		二分脊椎	5
	先天性腎尿路系障害	先天性膀胱異常	1
		先天性嚢胞性腎疾患	3
		先天性異所性膀胱	1
		先天性泌尿生殖器異常	1
		先天性水腎症	2
		先天性巨大尿管	3
		先天性腎盂腎杯拡張症	1
		先天性尿管異常	2
		先天性膀胱尿管逆流	2
		腎奇形	2
		腎無形成	2
		腎形成不全	1
		尿路奇形	1
	先天性生殖器系および乳房障害	陰茎索	1
		先天性陰唇癒着	1
		先天性卵巣異常	1
		停留精巣	2
		性判別不能外性器	2
		陰嚢水瘤	1
		尿道下裂	3
		総排泄腔遺残	1
		腟閉鎖	1
	先天性呼吸障害	後鼻孔閉鎖	1
		先天性嚢胞肺	1
		先天性横隔膜ヘルニア	3
		先天性鼻奇形	1
		喉頭軟化症	1
		肺低形成	4
		肺奇形	4
		気道奇形	1
		気管食道瘻	2
	先天性皮膚および皮下組織異常	先天性毛髪障害	1
		先天性爪障害	1
		先天性皮膚陥凹	1
		皮様嚢腫	1
		火炎状母斑	2
		皮膚奇形	1
耳および迷路障害	外耳障害（先天性障害を除く）	外耳障害	1
	聴覚障害	片耳難聴	1
	内耳および第 8 脳神経障害	回転性めまい	2
	中耳障害（先天性障害を除く）	鼓膜充血	1

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
内分泌障害	内分泌および内分泌腺障害 NEC	内分泌障害	1
	性腺機能の内分泌性障害	エストロゲン欠乏症	1
	視床下部および下垂体障害	抗利尿ホルモン不適合分泌	1
眼障害	眼前方部構造変化、沈着および変性	結膜癒着	1
		結膜びらん	1
	眼部障害 NEC	眼乾燥	1
		眼の障害	3
		眼潰瘍	1
		眼部不快感	1
		黄疸眼	1
		網膜障害	1
	眼部感染、刺激症状および炎症	結膜充血	2
		眼瞼浮腫	1
		眼充血	1
	眼神経筋障害	眼瞼痙攣	1
		眼運動障害	3
		斜視	1
	眼球感覚神経障害 NEC	羞明	1
	眼部構造変化、沈着および変性 NEC	網膜剥離	1
	視覚障害	複視	2
		近視	1
		霧視	1
		視力低下	1
		視力障害	2
胃腸障害	腹部ヘルニアおよびその他の腹壁状態	横隔膜ヘルニア	1
		鼠径ヘルニア	3
		臍ヘルニア	1
	肛門および直腸の状態 NEC	肛門直腸不快感	1
	歯牙および歯肉の状態	エナメル質異常	2
		生歯	1
		歯の障害	1
	膵外分泌障害	膵炎	2
		急性膵炎	1
	消化管の状態 NEC	胃障害	1
		胃腸障害	2
		食道障害	1
		内臓うっ血	1
	消化管出血 NEC	胃腸出血	1
		吐血	2
		血便排泄	1
	消化管炎症性疾患	クローン病	1
		食道炎	1
	消化管運動および排泄障害	便秘	2
		下痢	11
		新生児下痢	1
		胃食道逆流性疾患	5
	消化管徴候および症状	腹部不快感	1
		腹部膨満	2
		腹痛	6
		上腹部痛	2

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
		急性腹症	1
		嚥下不能	1
		消化不良	1
		嚥下障害	3
		糞塊	1
		変色便	1
		消化器痛	1
		悪心	9
		嘔吐	36
		新生児嘔吐	2
	消化管狭窄および閉塞	十二指腸狭窄	1
		イレウス	1
		腸閉塞	1
	口腔内軟部組織疾患	アフタ性口内炎	1
		口唇のひび割れ	2
		口唇炎	3
		口唇痛	2
		口唇腫脹	3
		口唇潰瘍	1
		口腔内出血	2
		口腔内潰瘍形成	6
		口腔浮腫	1
		口腔障害	3
		口腔粘膜びらん	2
		口腔粘膜水疱形成	2
		口腔粘膜疹	1
		口腔内痛	1
		口内炎	5
	腹膜および後腹膜疾患	腹水	1
		腹膜癒着	1
		後腹膜出血	1
	舌疾患	舌萎縮	1
		舌発疹	1
一般・全身障害および投与部位の状態	投与部位反応	注射部位出血	1
	体温異常	高熱	1
		発熱	99
		体温調節障害	1
	医療機器に関する問題	医療機器機能不良	1
	致命的転帰	死亡	2
		溺死	1
		突然死	1
		乳児突然死症候群	1
		てんかんにおける原因不明の突然死	1
	全身障害 NEC	無力症	5
		悪寒	2
		捻髪音	1
		泣き	6
		活動性低下	1
		発育遅延	5
		粘膜疹	3

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
		活力増進	1
		顔面浮腫	3
		疲労	5
		歩行障害	1
		全身性浮腫	5
		全身健康状態低下	1
		不明確な障害	5
		炎症	1
		巨大児	1
		倦怠感	5
		粘膜びらん	1
		粘膜出血	1
		粘膜の炎症	2
		粘膜障害	4
		多臓器不全	3
		浮腫	2
		臓器不全	1
		疼痛	1
		腫脹	2
		乾燥症	1
	製品品質に関する問題	製品品質の問題	1
		製品代替の問題	2
	治療的効果および非治療的効果（毒性を除く）	薬効欠如	4
		薬物相互作用	5
		新生児薬物離脱症候群	1
		予想外の治療反応	1
	組織障害 NEC	肥大	1
		潰瘍	1
肝胆道系障害	胆嚢障害	胆石症	1
	肝および肝胆道系障害	急性肝不全	1
		肝不全	1
		肝機能異常	3
		肝病変	1
		肝炎	3
		肝細胞損傷	1
		肝腫大	1
		肝脾腫大	1
		高ビリルビン血症	2
		黄疸	4
		肝障害	1
		肝損傷	1
免疫系障害	アレルギー性疾患	アナフィラキシー反応	2
		薬物過敏症	1
		過敏症	6
		乳アレルギー	1
		血清病様反応	1
	免疫障害 NEC	移植片対宿主病	1
	免疫不全症候群	低γグロブリン血症	1
		免疫不全症	1
感染症および寄生虫症	細菌感染症	β溶血性レンサ球菌感染	1
		大腸菌感染	1

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
		肺炎球菌性敗血症	1
		皮膚細菌感染	1
		ブドウ球菌感染	1
	真菌感染症	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1
	詳細不明な感染体による感染症	腸管膿瘍	1
		虫垂炎	2
		異型肺炎	1
		気管支炎	9
		気管支肺炎	1
		結膜炎	9
		耳感染	2
		蓄膿	1
		胃腸炎	10
		歯肉炎	2
		膿痂疹	1
		感染	1
		喉頭炎	1
		肺感染	1
		鼻咽頭炎	4
		新生児感染	2
		中耳炎	5
		急性中耳炎	1
		咽頭炎	2
		肺炎	25
		腎盂腎炎	1
		気道感染	5
		鼻炎	1
		敗血症	2
		副鼻腔炎	2
		扁桃炎	2
		上気道感染	8
		尿路感染	1
	ウイルス感染症	アデノウイルス感染	1
		細気管支炎	3
		コクサッキーウイルス感染	1
		感染性クループ	1
		伝染性紅斑	1
		ウイルス性胃腸炎	1
		ヘルパンギーナ	1
		ヘルペスウイルス感染	1
		伝染性単核症	1
		RS ウイルス感染	2
		ロタウイルス感染	2
		水痘	1
		ウイルス感染	6
		ウイルス性発疹	1
		ウイルス性上気道感染	1
傷害、中毒および処置合併症	骨および関節損傷	前腕骨折	1
		関節脱臼	1
		下肢骨折	2

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
		上肢骨折	2
	曝露、化学的損傷および中毒	母乳保育時の曝露	26
		妊娠時曝露	5
		妊娠時の胎児の曝露	236
		妊娠前の母体の曝露	1
		時期不明な母体の曝露	1
		各種物質毒性	1
	損傷 NEC	挫傷	2
		硬膜外出血	1
		転倒	1
		裂傷	1
		肉離れ	1
		瘢痕	2
		外傷性肝損傷	1
		創合併症	1
	投薬過誤	偶発的過量投与	2
		薬剤誤投与	1
		調剤過誤	3
		処方過誤	1
		誤用量投与	3
		誤った投与速度	1
		企図的過量投与	3
		投薬過誤	1
		過量投与	3
	処置による損傷および合併症 NEC	処置による出血	1
		創離開	1
臨床検査	心血管系検査（酵素検査を除く）	心雑音	4
		心電図 QT 延長	1
		心拍数減少	1
		心拍数不整	1
	酵素検査 NEC	血中乳酸脱水素酵素増加	1
	胎児および新生児検査	胎児モニタリング異常	1
		出生前スクリーニング検査異常	2
	消化管検査	アミラーゼ増加	1
		リパーゼ増加	1
	血液学的検査（血液型検査を含む）	出血時間延長	1
		血中フィブリノゲン減少	1
		ヘモグロビン減少	1
		国際標準比増加	1
		好中球数減少	1
		好中球数増加	1
		血小板数減少	1
		プロトロンビン時間延長	1
		白血球数減少	2
		白血球数増加	5
	肝胆道系検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5
		血中ビリルビン増加	1

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3
		肝酵素上昇	4
		肝機能検査異常	2
		トランスアミナーゼ上昇	3
	免疫学的およびアレルギー検査	免疫グロブリン増加	1
	検査、画像および病理組織学的検査 NEC	臨床検査異常	2
		超音波スキャン異常	1
	代謝、栄養学的および血液ガス検査	酸素飽和度低下	5
	神経学、特殊感覚および精神医学的検査	脳波異常	1
	身体的診察および器官系の状態に関する事項	アプガールスコア異常	1
		アプガールスコア低値	2
		体温低下	2
		体温上昇	2
		呼吸音異常	1
		呼吸数減少	1
		呼吸数増加	1
		体重減少	6
		体重増加	1
	蛋白および化学的検査 NEC	血中アルブミン減少	1
		C-反応性蛋白増加	1
	腎尿路系検査および尿検査	尿量減少	1
	毒物学および治療薬モニタリング	薬物濃度減少	1
		薬物スクリーニング偽陽性	1
代謝および栄養障害	酸・アルカリ障害	アシドーシス	1
	食欲および総合的栄養摂取障害	食欲減退	8
		成長障害	2
		栄養補給障害	1
		新生児哺乳障害	8
		過小食	2
	電解質および水分バランス異常	脱水	14
		低カリウム血症	1
		低ナトリウム血症	3
		血液量減少症	1
		乏渇感症	2
		多飲症	1
	糖代謝障害（糖尿病を含む）	高血糖	1
		低血糖症	2
		新生児低血糖症	1
	代謝障害 NEC	異化状態	1
		代謝障害	2
	蛋白およびアミノ酸代謝障害 NEC	低蛋白血症	1
筋骨格系および結合組織障害	骨障害（先天性障害および骨折を除く）	骨発育異常	2
		骨障害	3
	結合組織障害（先天性障害を除く）	ループス様症候群	1
		全身性エリテマトーデス	1
	関節障害	関節痛	4
		関節炎	1

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
		関節障害	1
	筋障害	新生児筋緊張亢進	1
		新生児筋緊張低下	2
		筋痙縮	2
		筋緊張	1
		筋力低下	1
		筋肉痛	2
		横紋筋融解症	1
	筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む）	後天性屈指症	1
		顔面非対称	1
		手変形	2
		頭部変形	1
		四肢非対称	1
		四肢の変形	1
		頚変形	1
		下顎後退症	3
	筋骨格系および結合組織障害 NEC	成長遅延	1
		筋骨格硬直	1
	腱、靭帯および軟骨障害	腱障害	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	その他および部位不明の良性新生物	血管腫	1
神経系障害	中枢神経系血管障害	頭蓋内出血	1
	脳神経障害（新生物を除く）	嗅覚錯誤	1
		第 7 脳神経麻痺	2
	脱髄疾患	脱髄	1
	脳症	新生児脳症	1
	頭痛	頭痛	8
		片頭痛	1
	頭蓋内圧亢進および水頭症	水頭症	1
	精神的機能障害	認知障害	2
		注意力障害	2
		精神的機能障害	1
	運動障害（パーキンソニズムを含む）	ジスキネジア	4
		ジストニア	1
		錐体外路障害	1
		片麻痺	1
		精神運動亢進	6
		振戦	2
	神経学的障害 NEC	失語症	1
		反射消失	1
		運動失調	1
		大脳障害	1
		意識レベルの低下	2
		浮動性めまい	1
		味覚異常	2
		反射亢進	1
		反射減弱	1
		嗜眠	2
		意識消失	3
		運動機能障害	1

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
		ミオクローヌス	1
		神経系障害	2
		眼振	2
		発作後状態	1
		精神運動機能障害	2
		鎮静	2
		刺激反応遅滞	2
		傾眠	13
		会話障害	1
		発達性会話障害	1
		失神	1
	神経筋障害	筋緊張亢進	2
		筋緊張低下	3
	発作（亜型を含む）	複雑部分発作	6
		痙攣	59
		新生児痙攣	1
		てんかん	12
		熱性痙攣	2
		大発作痙攣	6
		点頭てんかん	3
		ミオクロニーてんかん	3
		二次性全般化を伴う部分発作	6
		小発作てんかん	5
		単純部分発作	1
		てんかん重積状態	15
		強直性間代性運動	1
	脊髄および神経根障害	脊髄係留症候群	1
	脳器質性疾患	大脳萎縮	2
		脳室拡張	5
妊娠、産褥および周産期の状態	流産および死産	自然流産	1
		胎児死亡	1
		死産	2
	胎児合併症	胎児障害	1
		胎児ジストレス症候群	2
		胎児発育遅延	10
		胎児水腫	1
	分娩時母体合併症	異常分娩	1
		未熟分娩	4
	妊娠時母体合併症	胎盤早期剥離	1
	新生児および周産期における状態	頭血腫	1
		新生児黄疸	5
		低出生体重児	3
		新生児障害	1
		新生児体重増加不良	2
		早産児	22
		妊娠週に比して小さい児	2
		臍帯異常	1
		臍帯頚部巻絡	1
		臍帯圧迫	1
		新生児体重減少	1
	胎盤、羊膜および羊膜腔障害	羊水中胎便	1

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
	（出血を除く）	羊水過少	2
		胎盤障害	1
		羊水過多	1
	妊娠、分娩および分娩後の状態	生産	2
精神障害	適応障害（亜型を含む）	適応障害	1
	不安障害および不安症状	激越	7
		新生児不穏	3
		不安	3
		神経過敏	1
	身体の活動性の変化	落ち着きのなさ	4
	認知および注意障害	学習障害	2
	コミュニケーション障害	コミュニケーション障害	3
		言葉もれ	1
		絶叫	2
	譫妄（錯乱を含む）	錯乱状態	2
	抑うつ性気分障害	小児うつ病	1
		抑うつ気分	1
		うつ病	1
		精神運動制止遅滞	1
	発達障害 NEC	アスペルガー障害	1
		自閉症スペクトラム障害	3
		神経発達障害	1
	思考障害および認知障害	幻覚	5
		幻聴	1
		混合性幻覚	3
	衝動制御障害 NEC	衝動制御障害	1
	躁病と双極性気分障害	躁病	2
	気分障害 NEC	感情不安定	2
		怒り	1
		無感情	1
		感情的苦悩	2
		多幸気分	1
		不相応な情動	1
		易刺激性	9
		気分動揺	1
	行動に現れるパーソナリティ障害	攻撃性	9
		殺人念慮	1
		人格変化	1
	精神および行動に現れる症状 NEC	異常行動	6
	精神医学的障害 NEC	離脱症候群	2
	統合失調症およびその他の精神障害	精神病性障害	1
	睡眠障害	不眠症	6
		睡眠障害	2
	自殺および自傷行動 NEC	自傷行動	1
		自殺念慮	1
		自殺企図	3
腎および尿路障害	膀胱および膀胱頚部障害（結石を除く）	膀胱尿管逆流	1
	腎障害（腎症を除く）	水腎症	2

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
		矮小腎	1
		乏尿	1
		腎盂腎杯拡張症	3
		腎不全	1
		急性腎不全	1
		腎尿細管壊死	1
	尿管障害	尿管拡張	2
	尿道障害（結石を除く）	尿道拡張	1
		尿道狭窄	1
	尿路系徴候および症状	着色尿	1
		排尿困難	2
		遺尿	1
		血尿	2
		多尿	1
		蛋白尿	1
生殖系および乳房障害	生殖器系障害 NEC	性器びらん	1
		性器潰瘍形成	1
		子宮留水症	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支障害（新生物を除く）	喘息	2
		気管支反応性亢進	1
		喘鳴	3
	下気道障害（閉塞および感染を除く）	無気肺	2
		肺気腫	1
		間質性肺疾患	1
		誤嚥性肺炎	3
		肺臓炎	1
		肺水腫	1
	新生児呼吸器障害	新生児無呼吸	6
		新生児チアノーゼ	3
		新生児吸引	2
		新生児呼吸抑制	1
		新生児呼吸窮迫症候群	8
		新生児頻呼吸	2
	胸膜障害	胸水症	1
		胸水	1
		気胸	2
	肺血管障害	肺塞栓症	1
	呼吸器系障害 NEC	無呼吸	12
		窒息	2
		誤嚥	4
		咳嗽	16
		発声障害	1
		呼吸困難	8
		喉音発生	1
		低換気	1
		低酸素症	3
		肺障害	4
		鼻汁変色	1
		口腔咽頭痛	3
		湿性咳嗽	3
		呼吸異常	1

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
		呼吸停止	2
		呼吸抑制	1
		呼吸障害	5
		呼吸窮迫	15
		呼吸不全	5
		気道うっ血	2
		気道の炎症	1
		鼻漏	3
		睡眠時無呼吸症候群	2
		くしゃみ	1
		喀痰増加	1
		頻呼吸	1
		上気道うっ血	1
	上気道障害（感染を除く）	鼻出血	1
		喉頭障害による呼吸困難	1
		喉頭痙攣	1
		鼻閉	3
		咽頭障害	1
		咽頭の炎症	1
		咽頭病変	1
		扁桃肥大	3
		気管狭窄	1
皮膚および皮下組織障害	血管浮腫および蕁麻疹	血管浮腫	3
		顔面腫脹	1
		蕁麻疹	9
	表皮および皮膚異常	水疱	3
		アレルギー性皮膚炎	2
		水疱性皮膚炎	6
		剥脱性皮膚炎	3
		薬疹	7
		好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	5
		皮膚乾燥	1
		紅斑	3
		多形紅斑	2
		全身紅斑	1
		皮膚粘膜発疹	1
		ニコルスキー現象	3
		皮膚疼痛	1
		手掌紅斑	1
		丘疹	4
		光線過敏性反応	1
		そう痒症	15
		乾癬	2
		発疹	63
		紅斑性皮疹	6
		全身性皮疹	12
		斑状皮疹	6
		斑状丘疹状皮疹	11
		麻疹様発疹	3
		丘疹性皮疹	3

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
		そう痒性皮疹	4
		小水疱性皮疹	1
		痂皮	2
		皮膚灼熱感	1
		皮膚変色	3
		皮膚障害	5
		皮膚剥脱	11
		皮膚亀裂	1
		皮膚病変	4
		皮膚局面	1
		皮膚反応	3
		皮膚腫脹	1
		スティーブンス・ジョンソン症候群	51
		中毒性表皮壊死融解症	7
		中毒性皮疹	3
		黄色皮膚	2
	皮膚および皮下組織障害 NEC	進行性顔面片側萎縮	1
		皮膚びらん	1
	皮膚付属器状態	睫毛眉毛脱落症	1
	皮膚血管異常	斑状出血	1
		ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1
		点状出血	1
		紫斑	1
社会環境	生活スタイル問題	社会問題	1
外科および内科処置	眼科治療手技	白内障手術	1
	消化管治療手技	胃腸管挿入	1
	頭頚部治療手技	耳チューブ挿入	1
		副鼻腔手術	1
	産婦人科治療手技	人工流産	5
		鉗子分娩	1
	治療的手技および補助療法 NEC	経腸栄養	1
		入院	1
		光線療法	1
		外科手術	2
血管障害	動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死	末梢冷感	1
	血圧低下、非特異的血圧障害およびショック	出血性ショック	1
	リンパ管障害	リンパ管拡張症	1
	血管障害 NEC	充血	1
		血管新生	1
		蒼白	2
	血管性出血障害	血腫	1
		出血	1
	血管の炎症	静脈炎	1

2.7.4.6.2.　本邦における市販後データ

本邦においては、てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に関して 2008 年 10 月 16 日に承認を取得し、2008 年 12 月より販売を開始した。また、2011 年 7 月 1 日には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・効果で承認事項一部変更承認を取得し、2014 年 8 月 29 日には成人の部分発作（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を追加する承認事項一部変更承認を取得している。

本剤の販売開始に伴い 2009 年 1 月よりてんかんに対する使用成績調査及び特定使用成績調査を実施している。

2013 年 11 月 30 日時点で、てんかんの使用成績調査における安全性解析対象症例 2,449 例中、ラモトリギンを単剤で使用した 15 歳未満の症例は 22 例収集された。このうち、本剤との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用）は 5 例 8 件であり、副作用発現症例率は 22.73%（5/22 例）であった。副作用の内訳は、「発疹」3 件、「湿疹」、「紅斑」、「そう痒症」、「傾眠」及び「発熱」各 1 件であった。すべて非重篤な事象であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

また、2013 年 11 月 30 日時点で、てんかんの長期使用に関する特定使用成績調査における安全性解析対象症例 522 例中、ラモトリギンを単剤で使用した 15 歳未満の症例は 1 例収集された。当該症例において、副作用は認められなかった。

2.7.4.7.　　付録

なし

2.7.5.　参考文献

2.7.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.

Frank LM, Enlow T, Holmes GL, et al. Lamictal (Lamotrigine) Monotherapy for Typical Absence Seizures in Children. Epilepsia. 1999;40:973-9.

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.

2.7.6.　個々の試験のまとめ

臨床試験の一覧を表 2.7.6-1 に記載する。また、各試験の概要を以下に示す。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験番号 （報告書番号）	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は 患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 登録／完了	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
LAM115377 （2014N193544_01）	有効性 安全性 PK	第 III 相 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 （日本 2～15 歳、韓国 2～12 歳）	ラモトリギン錠、初期用量 0.3 mg/kg/日、維持用量 1.2～10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量）を 1 日 1 回又は 2 回経口投与。 漸増期：2 週間以上、最大 64 週、維持療法期：12 週間、継続投与期：承認時まで	20/7 （維持療法期終了時）	進行中 中間報告書 5.3.5.2
LAM100118 （RM2006/00757/00）	有効性 安全性 ヘルスアウトカム PK	第 III 相 非対照 非盲検	新たに診断された定型欠神発作を有する 13 歳未満の小児のてんかん患者	ラモトリギン錠、初期用量 0.3～最大 15.0 mg/kg/日を 1 日 1 回又は 2 回経口投与。 漸増期：最大 20 週間、維持療法期：12 週間	54/28	完了 完全な報告書 5.3.5.2

LAM115377試験

LAM115377 試験

1. 治験の標題

新たに診断された定型欠神発作を有する患者を対象としたラモトリギン単剤療法の臨床評価（小児）－多施設共同、非対照、非盲検試験－

2. 報告書番号

2014N193544_01

3. 治験責任医師

本治験は、治験責任医師 14 名（日本 13 名、韓国 1 名）が参加した多施設共同試験であった。

4. 実施医療機関

被験者が組み入れられた医療機関は、10 医療機関（日本 9 施設、韓国 1 施設）であった。

5. 公表文献

本報告書の作成時点においてなし。

6. 治験期間

治験開始日：2011 年 9 月 29 日（最初の被験者が組み入れられた日）

中間解析のデータカットオフ日：2014 年 2 月 14 日

7. 開発のフェーズ

第 III 相

8. 目的

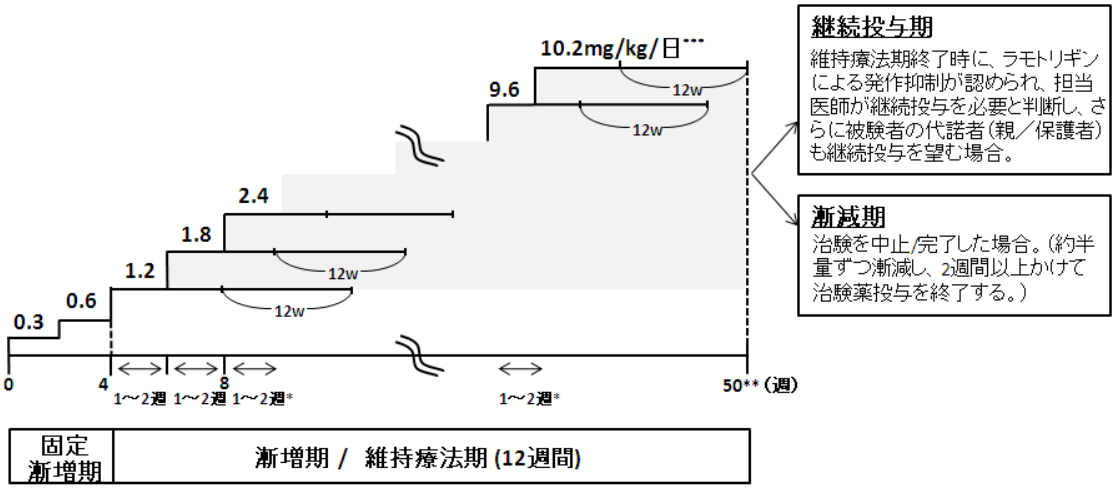
日本及び韓国において、新たに診断された定型欠神発作を有する小児の患者を対象に、ラモトリギン単剤［初期用量 0.3 mg/kg/日、維持用量 1.2～10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量）］の 1 日 1 回投与（1 回の服薬錠数が多くなる場合は 1 日 2 回投与も可能）における有効性及び安全性を検討する。

9. 治験方法

本治験は、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にラモトリギン単剤療法の有効性及び安全性を検討する、多施設共同、非対照、非盲検試験として計画、実施された。

治験期間は、ベースライン、固定漸増期、漸増期、維持療法期、漸減期、事後検診から構成された。更に、維持療法期終了後、発作がコントロールされており忍容性に問題がなく臨床的に必要と判断された被験者は、継続投与期へ移行することを可能とした。

治験デザインの概略を図 1 に示す。



*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 1　　治験デザインの概略（LAM115377 試験）

1. ベースライン：0 週時

ラモトリギン投与開始前に被験者の病態評価及び選択・除外基準を確認した。治験の手順を開始する前に、被験者の代諾者（親／保護者）から文書による同意を取得しなければならないこととした。治験実施計画書を理解できる被験者の場合、本人からも文書による同意を取得することとした。

2. 固定漸増期：1～4 週時（4 週間）
**　漸増期：5 週時以降（2 週間以上）**

初期用量としてラモトリギンを最初の 1～2 週時は 0.3 mg/kg/日を、3～4 週時は 0.6 mg/kg/日を固定漸増として経口投与することとした。5 週時以降は、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/日ずつ用量を漸増することとした。被験者は可能な限り 1 週ごとに来院することで、漸増期が長期化せず早く維持用量に達することができた。8 週時以降で被験者が 1～2 週間に一度来院できない場合は、最大 4 週間の来院間隔まで可能とした。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、次回来院時に過呼吸賦活状態の脳波（以下、HV-EEG とする）を測定（1 回目）することとした。更に

同じ用量を投与した後、その次の来院時に HV-EEG を測定（2 回目）し発作消失を確認した場合は、維持療法期に移行することとした。ただし、以下の場合は効果不十分とみなし、漸増期で治験を中止し、中止来院時の検査を行い、漸減期及び事後検診に移行することとした。1. 最大投与量である 10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量）においても HV-EEG で発作の消失が確認できない場合、2. 最大投与量の 1 段階前の用量（9.6 mg/kg/日等）においても HV-クリニカルサインで発作の消失が確認できない場合。

3. 維持療法期：12 週間

漸増期に HV-EEG で発作消失が確認された用量を維持用量として、ラモトリギンを 12 週間投与し［最大用量：10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量）］、被験者は 4 週ごとに来院することとした。維持療法期間中は、被験者の発作の状態や安全性を考慮し、治験責任（分担）医師の判断により 1.2～10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量）の範囲内で適宜増減を可能とした。用量変更は 1 週間以上あけて 0.6 mg/kg/日ずつ増減することとした。

4. 漸減期：2 週間以上

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 週間以上かけて治験薬投与を中止することとした。ただし、韓国症例において、韓国での定型欠神発作の承認取得後に市販されているラモトリギンによる単剤療法へ切り替える場合は、治験薬の漸減を行わなくてもよいこととした。

5. 事後検診：治験薬最終投与後 1～4 週間以内

治験薬最終投与後 1～4 週間以内に被験者の安全性を確認するため、事後検診を実施することとした。なお、韓国症例において、韓国での定型欠神発作の承認取得後に市販されているラモトリギンによる単剤療法へ切り替える場合も、治験薬最終投与後 1～4 週間以内に事後検診を実施することとした。

6. 継続投与期：維持療法期の終了後～本効能（定型欠神発作に対する単剤療法）の承認取得時、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

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、治験責任（分担）医師が継続投与が必要であると判断し、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の継続投与を可能とした。治験実施計画書を理解できる被験者の場合、本人にも同意文書に署名してもらうこととした。継続投与期は 12 週おきに来院し、有効性及び安全性を確認することとした。継続投与期において、ラモトリギンの投与を終了する場合は、上述の方法に従い漸減し、投与終了後 1～4 週間以内に被験者の安全性を確認するため事後検診を実施することとした。

10. 診断及び主要な組入れ基準

選択基準

以下の条件をすべて満たす場合のみ、治験の組入れ対象とした。

1. 対象疾患：国際てんかん分類[Commission of Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981]に基づく定型欠神を有する未治療の新たに診断されたてんかん患者。
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 である。
3. 年齢（同意取得時）：日本 2～15 歳、韓国 2～12 歳
4. 体重 7 kg 以上の患者。
5. 外来患者。
6. 代諾者（親／保護者）から文書による同意を得た患者。治験実施計画書の内容及び手順を理解できる被験者の場合、本人にも同意文書に署名してもらうこととした。
7. 性別：不問
   妊娠可能な女児患者（初潮のあった患者）については、以下に定めるいずれかの避妊方法を確実に実施することに合意できる被験者のみとした。
   a. 治験期間中及び治験終了後も治験薬が消失するまでの期間（最低 2 週間）の禁欲。
   b. 以下のいずれかの避妊方法を一貫して正しく使用することとした。
      - 男性パートナーの避妊手術（女児被験者の唯一のパートナーであり、女児被験者が本治験に参加する前に避妊手術を受けている。）
      - 失敗率が年間 1%未満の子宮内避妊器具
      - 二重の遮断法（殺精子剤を併用したコンドーム又はペッサリー等）

   注：子宮摘出術、卵管結紮を受けた女性は妊娠の可能性がないとみなすこととした。
   注：ラモトリギンとエストロゲンを含む経口避妊薬の間で薬物動態相互作用が認められている。したがって、ホルモン療法（避妊目的又はホルモン補充療法等）の使用は認めないこととした。
8. QTc が 450 msec 又は脚ブロックの ECG を有した患者について 480 msec を下回ることとした（ECG を 1 回測定した値、あるいは、3 回測定した平均値にて判断することとした。）。

除外基準

以下のいずれかの条件に該当する場合は、治験の組入れ対象としなかった。

1. 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。
2. 他の薬物による発疹の既往歴がある患者。
3. 臨床的に重度な心・腎・肝の病態がある患者。長期療法によって当該病態がコントロールできている場合であっても除外することとした。

4. 薬物の吸収・分布・代謝・排泄に影響する急性又は慢性の重度な疾患を有する患者、あるいは治験参加中に入院を必要とするような不安定な身体症状を有する患者。
5. 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。
6. 急性あるいは進行性の神経学的疾患、器質性疾患を有する患者。
7. 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。
8. 安定化していない肝疾患（腹水、脳症、凝固障害、低アルブミン血症、食道や胃の静脈瘤、持続性黄疸の発現により定義）、肝硬変、既知の胆管異常（ジルベール症候群や無症状結石は含めない）のある患者。
   【安定化している慢性 B 型[1]及び C 型肝炎の患者の場合、他の組入れ基準に合致していれば治験に組み入れることができることとした。】
9. 妊娠している可能性のある患者、及び治験期間中に妊娠を希望している患者。
10. 施設養育児。施設養育児は、裁判所、政府又は政府機関が法律や規制で付与された権力に従って判断し、期間、組織、施設又は団体の管理下又は保護下に置かれる小児と定義した。上記の定義に該当する場合、里親や養護施設で養育されている小児も施設養育児に含まれることとした。養子や任命された法廷後見人のいる小児は施設養育児には含まれないこととした。
11. 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。
12. 治験薬投与開始前 3 ヵ月間に他の臨床試験に参加した患者。
13. 治験薬投与開始前 3 ヵ月間に積極的な自殺の計画／意図又は積極的な自殺念慮があった患者、あるいは治験薬投与開始前 1 年間の自殺企図歴又は人生において複数回の自殺企図歴がある患者。
14. 治験責任（分担）医師が治験の対象として不適当と判断した患者。

11. 治療及び投与

治験薬のロット番号を表 1 に示す。

[1] 安定化している B 型肝炎でも、B 型肝炎再活性化のリスクのために免疫抑制剤を投与されている患者は除外することとした。

表 1　　治験薬（LAM115377 試験）

治験薬	性状	ロット番号
ラモトリギン 2 mg 錠	1 錠中にラモトリギンを 2 mg 含有する白色（チュアブルディスパーシブル）錠	430B21, 430B25 430D21, 430D25
ラモトリギン 5 mg 錠	1 錠中にラモトリギンを 5 mg 含有する白色（チュアブルディスパーシブル）錠	430B22, 430B26 430D22, 430D26
ラモトリギン 25 mg 錠	1 錠中にラモトリギンを 25 mg 含有する白色（チュアブルディスパーシブル）錠	430B23, 430B27 430D23, 430D27
ラモトリギン 100 mg 錠	1 錠中にラモトリギンを 100 mg 含有する白色（チュアブルディスパーシブル）錠	430B24, 430B28 430D24, 430D28

用法・用量

ラモトリギンを 1 日 1 回（夕方）服用することとした。ただし、夕方の服用により忍容性に問題がある場合には、朝に服用することができることとした。また、1 回に服用する錠数が多い場合は 1 日 2 回（朝・夕方）に分けて服用してもよいこととした。

漸増期及び維持療法期における用量漸増スケジュールを表 2 に示す。

表 2　　用量漸増スケジュール（LAM115377 試験）

フェーズ	投与期間（週時）	1 日用量（mg/kg/日）
固定漸増期	1～2	0.3
	3～4	0.6
漸増期	HV-クリニカルサインにより発作消失が確認されるまで以下の間隔で来院する。 5～8 週時：1～2 週間に 1 度 8 週時以降：1～2 週間に 1 度（最大 4 週間の来院間隔まで可能）	1.2
		1.8
		2.4
		3.0
		3.6
		4.2
		4.8
		5.4
		6.0
		6.6
		7.2
		7.8
		8.4
		9.0
		9.6
		10.2
1 回目の HV-EEG	HV-クリニカルサインによる発作消失確認日～次回来院時	HV-クリニカルサインにより発作消失が確認された用量 + 0.6 mg/kg/日
2 回目の HV-EEG	2 回目の HV-EEG 実施日～維持療法期	1 回目の HV-EEG により発作消失が確認された用量

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るまで、0.6 mg/kg/日ずつ 10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量）まで用量を漸増することとした。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、次回来院時に HV-EEG を測定することとした（1 回目）。更に同じ用量を投与した後、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することとした。ただし、最大投与量である 10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量）においても HV-EEG で発作の消失が確認できない場合、もしくは、最大投与量の 1 段階前の用量（9.6 mg/kg/日等）においても HV-クリニカルサインで発作の消失が確認できない場合は、治験を中止し、中止来院時の検査を行い、漸減期及び事後検診に移行することとした。

維持療法期は漸増期に HV-EEG で発作消失が確認された用量を維持用量として、ラモトリギンを 12 週間投与することとした［最大用量：10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量）］。維持療法期間中は、被験者の発作の状態や安全性を考慮し、治験責任（分担）医師の判断により 1.2～10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量）の範囲内で適宜増減を可能とした。用量変更は 1 週間以上あけて 0.6 mg/kg/日ずつ増減することとした。

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 週間以上かけて治験薬投与を中止することとした。ただし、韓国症例において、韓国での定型欠神発作の承認取得後に市販されているラモトリギンによる単剤療法へ切り替える場合は、治験薬の漸減を行わなくてもよいこととした。

継続投与期においては、被験者の発作の状況及び安全性を考慮し、1.2～10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量）の薬剤を投与することとした。なお、1.2 mg/kg/日未満、10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量）より多い用量が必要であると治験責任（分担）医師が判断した場合は、治験を中止することとした。

12. 評価基準

有効性評価項目

主要評価項目

- 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＞

副次評価項目

- 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
- 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
- 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、発作日誌に基づく発作のみられた日数（1 週間当たり）

継続投与期における有効性評価項目

- 継続投与期（Ext-V2、Ext-V4・・・）の各評価時点（24 週おき）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
- 継続投与期（Ext-V1、Ext-V3・・・）の各評価時点（Ext-V1 以降 24 週おき）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（Ext-V1、Ext-V2・・・）の全体及び各時点（12 週おき）において、発作日誌に基づく発作のみられた日数（1 週間当たり）

安全性評価項目（継続投与期を含む）

- 有害事象：種類・重症度・頻度（自殺に関連する有害事象を含む）
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
- バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重、12 誘導心電図

薬物動態

- 血漿中ラモトリギン濃度

13. 統計手法

＜症例数の設定根拠＞

解析対象の目標被験者数は、実施可能性に基づいて 20 例と設定された。

海外で実施された LAM100118 試験における発作消失率を参考[2]にラモトリギン投与下の発作消失率を 0.44 と仮定すると、症例数が 20 例のとき得られる 95%信頼区間（95%CI）は、0.44±0.21 [0.23, 0.65]である。

＜解析対象集団＞

解析対象集団を以下のとおり定義した。

- 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。安全性の解析は、SP を対象として実施した。
- Full Analysis Set（FAS）：SP 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。有効性の解析は、FAS を対象として実施した。
- 薬物動態解析対象集団（PK Population）：薬物動態解析用の検体が得られた症例の集団。

＜中間解析＞

中間解析

全症例が継続投与期 12 週時（Ext-V1）の来院を完了又は脱落した時点で、1 回目の中間解析を行うこととした。この中間解析では、漸増期、維持療法期、継続投与期 12 週時（Ext-V1）までのデータを対象とした解析を実施することとした。また、全症例が投与 365 日経過後最初の来院を完了又は脱落した時点、1 回目の中間解析の実施時点のいずれか遅い時点において、2 回目の中間解析を行うこととした。この中間解析では、それまでに収集されたデータを対象とすることとした。

最終解析

最終解析では、すべてのデータを対象とした解析を実施することとした。

---

[2] HV-クリニカルサイン及び HV-EEG による漸増期最終週の発作消失率（0.56）x　HV-クリニカルサインによる維持療法期の発作消失率（0.78）=0.44

解析計画の変更

治験実施計画書に記載されている中間解析の計画では、全症例が継続投与期 12 週時（Ext-V1）の来院を完了又は脱落した時点で、1 回目の中間解析を行うこととし、また、全症例が投与 365 日経過後最初の来院を完了又は脱落した時点、あるいは 1 回目の中間解析の実施時点のいずれか遅い時点において、2 回目の中間解析を行うこととしていた。しかし、漸増期が推測より長くなり 1 回目と 2 回目の中間解析の実施時点が非常に近くなったため、中間解析を 1 回のみとすることとした。中間解析では、漸増期、維持療法期、継続投与期 12 週時（Ext-V1）までのデータを対象とした解析を実施した。

有効性、安全性及び薬物動態の解析は以下のとおりとした。

＜有効性の解析＞

- 主要評価項目

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%CI を算出した。

- 副次評価項目

（漸増期及び維持療法期）

- 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とその 95%CI を算出した。
- 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とその 95%CI を算出した。
- 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とその 95%CI を算出した。
- 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、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。

（継続投与期）

- 継続投与期（Ext-V2、Ext-V4、・・・）の各評価時点（24 週おき）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。
- 継続投与期（Ext-V1、Ext-V3、・・・）の各評価時点（Ext-V1 以降 24 週おき）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。
- 継続投与期（Ext-V1、Ext-V2・・・）の全体及び各時点（12 週おき）において、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。

＜安全性の解析（継続投与期を含む）＞

- 治験薬への曝露

ラモトリギンへの曝露状況を要約した。

- 有害事象

以下の有害事象について、発現例数及び割合の集計を行った。

- すべての有害事象
- 治験薬との因果関係が否定できない有害事象
- 死亡及びその他の重篤な有害事象
- 治験薬の投与中止及び／又は治験の中止に至った有害事象

集計に際しては、治験薬の投与開始日以降（当日を含む）に発現した有害事象を対象とした。発現日に応じて漸増期、維持療法期、継続投与期の有害事象に分類し、以下の区分で整理して集計を行った。

- 漸増期
- 維持療法期
- 継続投与期
- 漸増期＋維持療法期
- 漸増期＋維持療法期＋継続投与期

加えて、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）及び自殺に関する有害事象（PSRAE）についての一覧を作成した。

- 臨床検査値

臨床検査値のうち定量的な項目について、測定値を時点ごとに要約した。また、正常範囲から逸脱した測定値の有無を時点ごとに要約した。

臨床検査値のうち定性的な項目について、結果を時点ごとに要約した。

- その他の安全性の評価項目
  - バイタルサイン：血圧及び脈拍数について、測定値を時点ごとに要約した。
  - 体重及び身長：測定値を時点ごとに要約した。
  - 12 誘導心電図：判定結果を時点ごとに要約した。
  - 妊娠：妊娠の有無の一覧を作成した。

＜薬物動態の解析＞

血漿中ラモトリギン濃度の要約統計量を算出した。また、採血時点における被験者ごとの血漿中ラモトリギン濃度を一覧表に示した。

14. 治験スケジュール

表 3　治験スケジュール（LAM115377 試験：固定漸増期、漸増期、維持療法期）

	ベースライン	固定漸増期		漸増期 →																2回目のHV-EEG実施日	維持療法期			中止時	漸減期[1]	事後検診[2]
来院	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19		M-V1	M-V2	M-V3	-	-	-
用量（mg/kg/日）	-	0.3	0.6	1.2	1.8	2.4	3	3.6	4.2	4.8	5.4	6	6.6	7.2	7.8	8.4	9	9.6	10.2	1回目のHV-EEGで発作消失が確認された用量				-	-	-
週	0	2	4	HV-クリニカルサインにより発作消失が確認されるまで以下の間隔で来院する。 5～8週時：1～2週間に一度 8週時以降：1～2週間に一度（最大4週間の来院間隔まで可能）																	M-4	M-8	M-12	-	-	最終投与1～4週以内
許容範囲（日）	0	±3	±3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	±7	±7	±7			
同意取得	●																									
選択/除外基準の確認	●																									
患者背景	●																									
病歴、発作歴	●																									
臨床検査[3]	●[4]						●					●									●		●	●		●
血圧/脈拍数	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●
身長	●																						●	●		
体重	●																			●			●	●		●
12誘導心電図	●[4]						●					●									●		●	●		●
有害事象[5]	←																									→
妊娠検査[6]	●[7]		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●	●	●	●		●
発作日誌	←																							→		
HV-クリニカルサイン[8]	●		●	←																	●	●				
HV-EEG[9]	●			←																●			●	●[11]		
併用薬	←																									→
治験薬処方/服薬状況	←																								→	
薬物動態用採血																							●	●		
PGx 採血[10]	←																							→		
C-SSRS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●

1. 漸減期は継続投与期への移行を望まない被験者、あるいは、治験中止した被験者を対象とした。
2. 最終投与日から 1～4 週間以内に事後検診を実施することとした。継続投与期に移行した場合、実施の必要はないこととした。韓国症例において、韓国での定型欠神発作の承認取得後に市販薬に切り替えて継続投与を行う場合は、最終投与日から 1～4 週間以内に事後検診を実施することとした。
3. 臨床検査項目
   血液学的検査:赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数
   血液生化学的検査：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、Al-P、LDH、総蛋白、総ビリルビン、直接ビリルビン、BUN、クレアチニン、電解質 (Na、K、Cl、Ca)、総コレステロール
   尿検査：糖、蛋白、ウロビリノーゲン（いずれも定性）
4. 臨床検査及び 12 誘導心電図については、投与開始前 2 週間以内の結果を代用することができることとした。
5. 治験参加又は GSK の併用薬剤投与によるものと判断された重篤な有害事象はすべて、被験者が治験参加に同意した時点から追跡調査時まで収集することとした。
6. 妊娠可能な女児患者のみ実施することとした。（尿検査も可能とすることとした）
7. 投与開始 1 週間以内の結果を代用することができることとした。
8. 漸増期において発作消失が確認されるまで HV-クリニカルサインを実施することとした。ただし、4 週時に発作消失が確認された場合は、次回来院時に HV-EEG を実施することとした。最大投与量（10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日）においては HV-クリニカルサインは実施しないこととした。最大投与量の 1 段階前の用量（9.6 mg/kg/日等）においても HV-クリニカルサインで発作の消失が確認できない場合は、治験を中止し、中止来院時の検査を行い、漸減期および事後検診に移行することとした。
9. 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 HV-EEG を測定することとした（1 回目）。更に同じ用量を投与した後、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することとした。最大投与量である 10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量）においても HV-EEG で発作の消失が確認できない場合は、治験を中止し、中止来院時の検査を行い、漸減期及び事後検診に移行することとした。
10. ファーマコジェネティクス（薬理遺伝学）評価用採血を実施する医療機関においては、本件について同意が得られた被験者にのみ、投与開始日から維持療法期の最終来院日までに 1 回採血を実施することとした。
11. 漸増期の途中で中止に至った場合、治験責任（分担）医師が臨床的に必要と判断した場合は HV-EEG を実施することとした。

表 4　治験スケジュール（LAM115377 試験：継続投与期 [1]）

来院	維持療法期	継続投与期 (Ext)						中止時	漸減 [2]	事後検診 [3]
	維持療法期の最終来院	Ext-V1	Ext-V2	Ext-V3	Ext-V4	Ext-V5	・・・			
維持療法期の最終来院からの週	-	Ext-12	Ext-24	Ext-36	Ext-48	Ext-60	12 週間ごと来院			最終投与 1～4 週以内
許容範囲（日）	±7	±7	±7	±7	±7	±7				
継続投与期参加への同意取得	●									
発作日誌	←	—	—	—	—	—	—	→		
HV-クリニカルサイン			●		●					
HV-EEG	●	●		●		●		●		
臨床検査 [4]	●	●	●	●	●	●		●		●
血圧/脈拍数	●	●	●	●	●	●		●		●
体重	●	●	●	●	●	●		●		●
12 誘導心電図	●	●	●	●	●	●		●		●
有害事象 [5]	←	—	—	—	—	—	—	—	—	→
妊娠検査 [6]	●	●	●	●	●	●		●		●
併用薬	←	—	—	—	—	—	—	—	—	→
治験薬の処方/服薬状況	←	—	—	—	—	—	—	—	→	
C-SSRS	●	●	●	●	●	●		●		●

1. 韓国症例において、韓国での定型欠神発作の承認取得後にラモトリギンの単剤療法を継続する場合は、市販薬に切り替えることとした。
2. 漸減期は治験中止した被験者を対象とすることとした。
3. 中止時から 1～4 週間以内に事後検診を実施することとした。
4. 臨床検査項目：
   血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数
   血液生化学的検査：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、Al-P、LDH、総蛋白、総ビリルビン、直接ビリルビン、BUN、クレアチニン、電解質 (Na、K、Cl、Ca)、総コレステロール
   尿検査：糖、蛋白、ウロビリノーゲン（いずれも定性）
5. 治験参加又は GSK の併用薬剤投与によるものと判断された重篤な有害事象はすべて、被験者が治験参加に同意した時点から追跡調査時まで収集することとした。
6. 妊娠可能な女児患者のみ実施することとした。（尿検査も可能とすることとした）

15. 治験対象集団の結果

15.1. 被験者の内訳

治験に組み入れられた被験者の内訳を、表 5 に示す。本治験に組み入れられた被験者は 20 例であった。そのうち 8 例が漸増期を完了し、維持療法期に移行した。また、維持療法期に移行した被験者のうち 7 例が維持療法期を完了した。一方、維持療法期終了までに治験を中止した被験者は 13 例であった。維持療法期終了までに治験を中止した被験者において最も多かった中止理由は「有害事象」5 例であり、次いで「治験実施計画書で定められた中止基準に該当」4 例であった。

維持療法期終了後、継続投与期に移行した被験者は 7 例であった。維持療法期終了後、継続投与期 12 週時までに治験を中止した被験者はなかった。

地域（国）別では日本で 16 例、韓国で 4 例が治験に組み入れられた。また、日本で 6 例、韓国で 1 例が継続投与期に移行した。

表 5　被験者の内訳（LAM115377 試験：治験に組み入れられた被験者）

	治験に組み入れられた被験者 (N=20) n (%)
維持療法期を完了した被験者	7 (35)
維持療法期終了までに治験を中止した被験者	13 (65)
主な中止理由	
有害事象	5 (25)
効果不十分	2 (10)
治験実施計画書からの逸脱	0
治験実施計画書で定められた中止基準に該当	4 (20)
治験の中止	0
追跡調査不能	0
治験責任医師の判断	1 (5)
同意の撤回	1 (5)

Data source: LAM115377 CSR Table 5.101

15.2. 解析対象集団

各解析対象集団における被験者数を表 6 に示す。安全性の解析対象集団（SP）は 20 例、有効性の解析対象集団（FAS）は 20 例、薬物動態解析対象集団（PK Population）は 18 例であった。

表 6　解析対象集団（LAM115377 試験：治験に組み入れられた被験者）

解析対象集団	治験に組み入れられた被験者 (N=20) n (%)
Safety Population (SP)	20 (100)
Full Analysis Set (FAS)	20 (100)
PK Population	18 (90)

Data source: LAM115377 CSR Table 5.105

15.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性

ベースライン時における人口統計学的特性の要約を表 7 に示す。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 7　　人口統計学的特性（LAM115377 試験：SP）

	ラモトリギン投与 (N=20)
性別、n (%)	
女性	13 (65)
男性	7 (35)
民族、n (%)	
ヒスパニック／ラテン民族	0
ヒスパニック／ラテン民族でない	20 (100)
年齢、歳	
n	20
平均値 (SD)	7.7 (1.95)
中央値 (最小値-最大値)	7.0 (4-12)
年齢、n (%)	
12 歳未満	19 (95)
12 歳以上	1 (5)
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)
人種、n (%)	
アジアー日本人	16 (80)
アジアー東アジア人	3 (15)
アジアー東南アジア人	1 (5)

Data source: LAM115377 CSR Table 5.106, Table 5.107
SD: 標準偏差

他の基準値の特性

ベースライン時における他の基準値の特性の要約を表 8 に示す。てんかん分類は、全例（20 例）が発作型 D1：欠神発作であり、その他の発作型の被験者はなかった。

表 8 他の基準値の特性の要約（LAM115377 試験：SP）

	ラモトリギン投与 (N=20)
発作型、n (%)	
A：単純部分発作	0
B：複雑部分発作	0
C：二次的に全般化する部分発作	0
D1：欠神発作	20 (100)
D2：ミオクロニー発作	0
D3：間代発作	0
D4：強直発作	0
D5：強直間代発作	0
D6：脱力発作	0
E：未分類てんかん発作	0

Data source: LAM115377 CSR Table 5.108

15.4. 治療の遵守状況

治験薬投与開始から継続投与期 12 週時（Ext-V1）までの期間における服薬遵守率を表 9 に示す。服薬遵守率が 80%未満又は 100%超の被験者はなかった。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。

表 9 服薬遵守率（LAM115377 試験：SP）

	ラモトリギン投与 (N=20) n (%)
80%未満	0
80%以上 100%以下	20 (100)
100%超	0

Data source: LAM115377 CSR Table 5.110

16. 有効性の結果

16.1. 主要評価項目

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 10 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 10 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を表 11 に示す。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。

表 11　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：地域別（LAM115377 試験：FAS）

地域	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
日本	16	16	6	37.5	(15.20, 64.57)
韓国	4	4	1	25.0	(0.63, 80.59)

Data source: LAM115377 CSR Table 6.101

16.2. 副次評価項目

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 12 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 12　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 13 に示す。

表 13　　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 (V3)	17	1	5.9	(0.15, 28.69)
1.2 mg/kg (V4)	17	1	5.9	(0.15, 28.69)
1.8 mg/kg (V5)	16	2	12.5	(1.55, 38.35)
2.4 mg/kg (V6)	16	2	12.5	(1.55, 38.35)
3.0 mg/kg (V7)	16	2	12.5	(1.55, 38.35)
3.6 mg/kg (V8)	15	1	6.7	(0.17, 31.95)
4.2 mg/kg (V9)	15	0	-	-
4.8 mg/kg (V10)	14	4	28.6	(8.39, 58.10)
5.4 mg/kg (V11)	14	1	7.1	(0.18, 33.87)
6.0 mg/kg (V12)	11	1	9.1	(0.23, 41.28)
6.6 mg/kg (V13)	11	0	-	-
7.2 mg/kg (V14)	9	3	33.3	(7.49, 70.07)
7.8 mg/kg (V15)	9	0	-	-
8.4 mg/kg (V16)	6	2	33.3	(4.33, 77.72)
9.0 mg/kg (V17)	6	1	16.7	(0.42, 64.12)
9.6 mg/kg (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 14 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 14　　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

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、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 15 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/週であった。

表 15　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）（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

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

＜継続投与期における有効性評価項目＞

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 16 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 16　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

発作のみられた日数

継続投与期の 12 週時（Ext-V1）において、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 17 に示す。継続投与期において発作日誌に基づく発作のみられた日数の平均値は 0.05 日/週であった。

表 17　発作日誌に基づく発作のみられた日数（継続投与期）（LAM115377 試験：FAS）

評価時点	n	日/週				
		平均値	SD	中央値	最小値	最大値
継続投与期 12 週	7	0.05	0.107	0.00	0.0	0.3

Data source: LAM115377 CSR Table 6.108
SD: 標準偏差

17. 安全性の結果

17.1.　治験薬の曝露

ラモトリギンの投与期間及び投与量の要約を表 18 に示す。治験薬投与開始から継続投与期 12 週時（Ext-V1）までの期間におけるラモトリギンの平均投与期間は 222.0 日、1 日投与量の中央値は 101.72 mg であった。

表 18 ラモトリギンの投与期間及び投与量の要約（LAM115377 試験：SP）

	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
投与期間、日	20	222.0	140.65	245.0	3	437
1 日投与量、mg	20	97.61	62.628	101.72	5.0	234.6

Data source: LAM115377 CSR Table 5.111
SD: 標準偏差

17.2. 有害事象

すべての有害事象は MedDRA（ver.16.1）を用いて読替えを行った。中間解析では、有害事象は治験薬の投与開始日以降（当日を含む）から継続投与期 12 週時（中止例は中止時の翌日）まで、重篤な有害事象は投与終了後、事後検診時までに報告があったものを集計に含めた。

治験薬の投与開始日から継続投与期 12 週時（Ext-V1）までに発現した有害事象の要約を表 19 に示す。

有害事象は継続投与期の 12 週時までに 85%（17/20 例）に認められた。複数例で認められた有害事象は気管支炎（20%、4 例）、頭痛（20%、4 例）、発疹（20%、4 例）、鼻咽頭炎（15%、3 例）、薬疹（10%、2 例）、口内炎（10%、2 例）及び上気道感染（10%、2 例）であった。また、器官別大分類では「感染症および寄生虫症」が 55%（11/20 例）と最も多かった。

継続投与期の 12 週時までに治験責任医師により治験薬との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（10%、2 例）及び薬疹（10%、2 例）であった。また、器官別大分類では「皮膚および皮下組織障害」が 20%（4/20 例）と最も多かった。

地域別では、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。

中間解析で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た。重度な有害事象の発現はなかった。

表 19 有害事象の要約（LAM115377 試験：SP）

	ラモトリギン投与					
	すべて			治験薬との関連性あり		
SOC PT MedDRA 16.1/J 16.1	すべて (N=20) n (%)	日本 (N=16) n (%)	韓国 (N=4) n (%)	すべて (N=20) n (%)	日本 (N=16) n (%)	韓国 (N=4) n (%)
有害事象発現例数	17 (85)	14 (88)	3 (75)	7 (35)	6 (38)	1 (25)
感染症および寄生虫症	11 (55)	9 (56)	2 (50)	0	0	0
気管支炎	4 (20)	4 (25)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	3 (15)	2 (13)	1 (25)	0	0	0
上気道感染	2 (10)	2 (13)	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
胃腸炎	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
爪囲炎	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
咽頭炎	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
猩紅熱	1 (5)	0	1 (25)	0	0	0

SOC PT MedDRA 16.1/J 16.1	ラモトリギン投与					
	すべて			治験薬との関連性あり		
	すべて (N=20) n (%)	日本 (N=16) n (%)	韓国 (N=4) n (%)	すべて (N=20) n (%)	日本 (N=16) n (%)	韓国 (N=4) n (%)
水痘	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (35)	6 (38)	1 (25)	4 (20)	3 (19)	1 (25)
発疹	4 (20)	3 (19)	1 (25)	2 (10)	1 (6)	1 (25)
薬疹	2 (10)	2 (13)	0	2 (10)	2 (13)	0
アトピー性皮膚炎	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (25)	5 (31)	0	0	0	0
節足動物咬傷	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
節足動物刺傷	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
凍瘡	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
擦過傷	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
手骨折	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
神経系障害	5 (25)	3 (19)	2 (50)	2 (10)	2 (13)	0
頭痛	4 (20)	2 (13)	2 (50)	1 (5)	1 (6)	0
精神運動亢進	1 (5)	1 (6)	0	1 (5)	1 (6)	0
胃腸障害	4 (20)	3 (19)	1 (25)	0	0	0
口内炎	2 (10)	2 (13)	0	0	0	0
腹痛	1 (5)	0	1 (25)	0	0	0
便秘	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
下痢	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
免疫系障害	2 (10)	2 (13)	0	1 (5)	1 (6)	0
薬物過敏症	1 (5)	1 (6)	0	1 (5)	1 (6)	0
季節性アレルギー	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (10)	2 (13)	0	0	0	0
食欲減退	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
脱水	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
眼障害	1 (5)	0	1 (25)	0	0	0
結膜炎	1 (5)	0	1 (25)	0	0	0
臨床検査	1 (5)	1 (6)	0	1 (5)	1 (6)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5)	1 (6)	0	1 (5)	1 (6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5)	1 (6)	0	1 (5)	1 (6)	0
腎および尿路障害	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
蛋白尿	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0
喘息	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0

Data source: LAM115377 CSR Table 7.102, Table 7.104

17.3. 死亡

2014 年 2 月 14 日のデータカットオフ時点で、死亡の報告はなかった。

17.4. その他の重篤な有害事象

2014 年 2 月 14 日のデータカットオフ時点で、その他の重篤な有害事象の報告はなかった。

17.5. 治験の中止に至った有害事象

治験の中止に至った有害事象の要約を表 20 に、一覧を表 21 に示す。中間報告書の集計対象において 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（2 例）及び発疹（2 例）であった。そのうち 1 例の被験者が、発疹及び猩紅熱のため治験を中止した。治験責任医師は発疹を治験薬との関連性あり、猩紅熱を治験薬との関連性なしと判断した。

表 20　　治験の中止に至った有害事象の要約（LAM115377 試験：SP）

SOC PT MedDRA 16.1/J 16.1	ラモトリギン投与		
	すべて (N=20) n (%)	日本 (N=16) n (%)	韓国 (N=4) n (%)
有害事象発現例数	5 (25)	4 (25)	1 (25)
皮膚および皮下組織障害	4 (20)	3 (19)	1 (25)
薬疹	2 (10)	2 (13)	0
発疹	2 (10)	1 (6)	1 (25)
免疫系障害	1 (5)	1 (6)	0
薬物過敏症	1 (5)	1 (6)	0
感染症および寄生虫症	1 (5)	0	1 (25)
猩紅熱	1 (5)	0	1 (25)

Data source: LAM115377 CSR Table 7.120

表 21　　治験の中止に至った有害事象の一覧（LAM115377 試験：SP）

被験者番号	年齢	性別	人種	有害事象(PT)	時期	発現日	持続期間	重症度	重篤	治験薬の処置	治験薬との関連性	転帰
1121	7	女	日本人	発疹	漸増期	1 日目	10 日	軽度	いいえ	投与中止	あり	回復
1221	6	女	日本人	薬物過敏症	維持療法期	131 日目	36 日	中等度	いいえ	投与中止	あり	回復
1243	7	男	日本人	薬疹	漸増期	10 日目	26 日	中等度	いいえ	投与中止	あり	回復
1261	9	女	日本人	薬疹	漸増期	7 日目	23 日	軽度	いいえ	投与中止	あり	回復
1503	6	女	東南アジア人	発疹	漸増期	58 日目	3 日	軽度	いいえ	投与中止	あり	回復
				猩紅熱	漸増期	58 日目	3 日	軽度	いいえ	投与中止	なし	回復

Data source: LAM115377 CSR Listing 123
MedDRA 16.1/J 16.1

17.6. 注目すべき有害事象

17.6.1.　皮膚障害及び過敏症症候群

中間報告書では、「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、その内容を検討した。「すべての発疹」の要約を表 22 に、初回発現時期の要約を表 23 に、一覧を表 24 に示す。

「すべての発疹」は 35%（7/20 例）に発現した。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。また、「すべての発疹」の初回発現日の中央値は 11.0 日であった。治験責任医師により治験薬との関連性は発疹の 2 例を除いた 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。治験薬との関連性ありと判断された 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に発現した。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 22 「すべての発疹」の要約（LAM115377 試験：SP）

SOC PT MedDRA 16.1/J 16.1	ラモトリギン投与					
	すべて			治験薬との関連性あり		
	すべて (N=20) n (%)	日本 (N=16) n (%)	韓国 (N=4) n (%)	すべて (N=20) n (%)	日本 (N=16) n (%)	韓国 (N=4) n (%)
有害事象発現例数	7 (35)	6 (38)	1 (25)	5 (25)	4 (25)	1 (25)
皮膚および皮下組織障害	6 (30)	5 (31)	1 (25)	4 (20)	3 (19)	1 (25)
発疹	4 (20)	3 (19)	1 (25)	2 (10)	1 (6)	1 (25)
薬疹	2 (10)	2 (13)	0	2 (10)	2 (13)	0
免疫系障害	1 (5)	1 (6)	0	1 (5)	1 (6)	0
薬物過敏症	1 (5)	1 (6)	0	1 (5)	1 (6)	0

Data source: LAM115377 CSR Table 7.122, Table 7.124

表 23 「すべての発疹」の初回発現時期の要約（LAM115377 試験：SP）

	N	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
「すべての発疹」の初回発現時期、日	20	7	62.3	82.83	11.0	1	218

Data source: LAM115377 CSR Table 7.128
SD: 標準偏差

表 24 「すべての発疹」の一覧（LAM115377 試験：SP）

被験者番号	年齢	性別	人種	有害事象 (PT)	時期	発現日 (日目)	持続期間 (日)	重症度	重篤	治験中止	治験薬の処置	治験薬との関連性	転帰
1061	4	女	日本人	発疹	漸増期	11	20	軽度	いいえ	いいえ	投与中断/延期	なし	回復
1101	9	女	日本人	発疹	漸増期	218	2	軽度	いいえ	いいえ	変更せず	なし	回復
1121	7	女	日本人	発疹	漸増期	1	10	軽度	いいえ	はい	投与中止	あり	回復
1221	6	女	日本人	薬物過敏症	維持療法期	131	36	中等度	いいえ	はい	投与中止	あり	回復
1243	7	男	日本人	薬疹	漸増期	10	26	中等度	いいえ	はい	投与中止	あり	回復
1261	9	女	日本人	薬疹	漸増期	7	23	軽度	いいえ	はい	投与中止	あり	回復
1503	6	女	東南アジア人	発疹	漸増期	58	3	軽度	いいえ	はい	投与中止	あり	回復
				発疹	追跡調査期	70	4	軽度	いいえ	いいえ [1]	該当せず	あり	回復

Data source: LAM115377 CSR Listing 124
MedDRA 16.1/J 16.1
1. 中止後

上記の他、被験者 1241（6 歳、女、日本人）において継続投与期 12 週時以降（投与 536 日目）に軽度/非重篤の発疹が発現した。治験責任医師は事象を治験薬との関連性なしと判断し投与を継続した。事象は 49 日間持続し回復した。

17.6.2. 自殺関連事象

C-SSRS の結果において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かった。また、2014 年 2 月 14 日のデータカットオフ時点で、自殺関連事象の報告はなかった。

17.7. 臨床検査値の評価

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変動が認められた検査項目はなかった。

ベースライン時と比較して継続投与期 12 週時/中止時に基準値外の被験者の割合が 10%以上増加した検査項目は、総蛋白（低値、ベースライン時→継続投与期 12 週時/中止時：0%→10%）及び赤血球数（低値、ベースライン時→継続投与期 12 週時/中止時：10%→20%）であった。

臨床検査値の異常による有害事象は、1 例で認められた軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び軽度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（ともに投与 57 日目及び投与 155 日目に発現）、及び 1 例で認められた軽度の蛋白尿（投与 93 日目に発現）であった。治験責任医師は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を治験薬との関連性あり、蛋白尿を治験薬との関連性なしと判断し、治験薬の投与を継続した。これらの事象はいずれも治験薬の投与中に回復した。

肝機能検査値に基づく中止基準に該当した被験者はなかった。

17.8. その他の安全性評価

＜バイタルサイン＞

バイタルサインの要約統計量は、いずれの検査項目においても臨床的に問題と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は認められなかった。

＜身長・体重＞

中間解析におけるラモトリギンのベースライン時及び継続投与期 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。

身長及び体重に関する有害事象の発現はなかったが、「代謝および栄養障害」に関する有害事象として 1 例で軽度の食欲減退が投与 57 日目に、1 例で軽度の脱水が投与 15 日目に認められた。治験責任医師はこれらの事象と治験薬との関連性をなしと判断し、治験薬の投与を継続した。事象はいずれも治験薬の投与中に回復した。これらの被験者で治験薬投与前後の体重の減少は認められなかった。

＜12 誘導心電図＞

漸増期 3.0 mg/kg（V7）、6.0 mg/kg（V12）、維持療法期 4 週時（M-V1）、12 週時（M-V3）、継続投与期 12 週時（Ext-V1）及び中止時の測定で臨床上有意な異常が認められた被験者はなかった。

また、12 誘導心電図の異常による有害事象はなかった。

＜妊娠＞

2014 年 2 月 14 日のデータカットオフ時点で、妊娠の報告はなかった。

18. 薬物動態

維持療法期の 12 週時（M-V3）又は中止時に治験薬を投与後 24 時間以内に採血した血漿中ラモトリギン濃度の要約を表 25 に示す。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、地域別の平均値はそれぞれ日本で 6.96 μg/mL、韓国で 4.57 μg/mL であった。

表 25　血漿中ラモトリギン濃度の要約（維持療法期 12 週時又は中止時）（LAM115377 試験：PK Population）

地域	N	n	平均値（SD） (μg/mL)	範囲 (μg/mL)
すべて	18	16	6.51 (3.433)	0.2-13.9
日本	15	13	6.96 (3.611)	0.2-13.9
韓国	3	3	4.57 (1.791)	3.0-6.5

Data source: LAM115377 CSR Table 8.101
LLQ=0.05 μg/mL
治験薬を投与後 24 時間以内に採血した検体を用いて集計
SD: 標準偏差

19. 結論

- 主要評価項目について、発作消失率（95%CI）を 0.44±0.21 [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。
- 継続投与期に移行した 7 例において、継続投与期 12 週時（Ext-V1）における、HV-EEG により発作の消失が確認された被験者の割合（95%CI）は 85.7（42.13～99.64）%であり、発作日誌に基づく発作のみられた日数の平均値は 0.05 日/週であった。長期投与における有効性について、発作コントロールが維持されていることが示された。
- 有害事象は 85%（17/20 例）に認められた。複数例で認められた有害事象は気管支炎（20%、4 例）、頭痛（20%、4 例）、発疹（20%、4 例）、鼻咽頭炎（15%、3 例）、薬疹（10%、2 例）、口内炎（10%、2 例）及び上気道感染（10%、2 例）であった。
- 発疹、薬疹及び薬物過敏症を、「すべての発疹」として集計したところ、「すべての発疹」は 35%（7/20 例）に発現した。

- 本治験で臨床上問題となる新たな有害事象は認められず、他の抗てんかん薬との併用療法において確認されている有害事象と違いは認められなかった。
- 長期投与における安全性に問題は認められず、長期にわたる継続投与が可能であることが示唆された。

20. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

LAM100118試験

LAM100118 試験

1. 治験の標題

An Open-label Evaluation of LAMICTAL (lamotrigine) Monotherapy for the Treatment of Newly-diagnosed Typical Absence Seizures in Children and Adolescents

2. 報告書番号

RM2006/00757/00

3. 治験責任医師

本治験は、治験責任医師 19 名が参加した多施設共同試験であった。

4. 実施医療機関

米国の 19 施設

5. 公表文献

Holmes GL, Frank LM, Sheth RD, et al. Lamotrigine monotherapy for newly diagnosed typical absence seizures in children. Epilepsy Res. 2008; 82(2-3):124-32.

6. 治験期間

2004 年 11 月 1 日～2006 年 4 月 24 日

7. 開発のフェーズ

第 III 相

8. 目的

本治験は、定型欠神発作を有する患者を対象に、ラモトリギン単剤療法による発作消失を明らかにすることを主要な目的とした。また、定型欠神発作を有する患者におけるラモトリギン単剤療法の有効性、行動及び社会的機能に及ぼす影響、並びに安全性を評価することを副次的な目的とした。

9. 治験方法

本治験は、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。

治験デザインの概略を図 1 に示す。

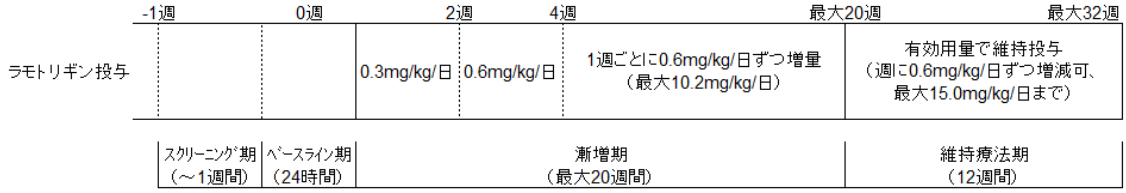


図 1　　治験デザインの概略（LAM100118 試験）

治験は以下の 4 期で構成された。

- スクリーニング期（最大 1 週間）：被験者は同意後、1 週間のスクリーニングを受けた。すべての選択・除外基準を満たした被験者を治験に組み入れた。
- ベースライン期（24 時間）：治験薬投与前に 24 時間脳波検査を実施し、発作の状態が組み入れ基準を満たしていることを確認した。
- 漸増期（最大 20 週間）：被験者は、発作消失が確認されるか又は 20 週間の期間が完了するまでラモトリギンの用量を徐々に増量する漸増期に参加した。脳波検査（EEG）基準により発作消失が確認された被験者は、維持療法期に移行した。漸増期に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（12 週間）：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。

本治験の被験者に予定された総参加期間は約 33 週間であった。

10. 診断及び主要な組入れ基準

選択基準

以下の条件をすべて満たす場合のみ、治験の組入れ対象とした。

1. 年齢 13 歳未満（性別不問）。
2. 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。
3. 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。
4. 代諾者（親／保護者）が治験の全手順を遵守するものと治験責任医師により判断された患者。
5. 代諾者（親／保護者）から文書による同意を得た患者。治験実施計画書の内容及び手順を理解できる被験者の場合、本人からも同意文書への署名を得た。
6. 全スクリーニング評価の結果が臨床的に許容できるものと治験責任医師により評価され、治験への参加が禁忌となる理由が認められない患者。

除外基準

以下のいずれかの条件に該当する場合は、治験の組入れ対象としなかった。

1. 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。
2. 部分又は全般性強直間代発作を併発している患者。
3. 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。
4. 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。
5. 臨床的に重度な心・腎・肝の病態がある患者。
6. 薬物の吸収・分布・代謝・排泄に影響する病態を有する患者。
7. 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。
8. スクリーニング期前 12 週間以内に治験薬を服用した患者。
9. 性的に活動的である患者。
10. 妊娠している（スクリーニング時の妊娠検査で確認）又は授乳中の患者。
11. 治験責任医師及び／又はメディカルモニターにより除外することが妥当と判断された臨床的に重度な慢性の内科的疾患を有する患者。

11. 治療及び投与

ラモトリギンは、治験依頼者から各治験実施施設へ提供され、ロット番号は表 1 のとおりであった。

表 1　　治験薬（LAM100118 試験）

治験薬の剤型	ロット番号
ラモトリギン、2 mg チュアブルディスパーシブル錠	5ZP1697, 4ZP8669, 4ZP8668, 3ZP2097
ラモトリギン、5 mg チュアブルディスパーシブル錠	4ZP6857
ラモトリギン、25 mg チュアブルディスパーシブル錠	4ZP6857, 5ZP8625
ラモトリギン、100 mg チュアブルディスパーシブル錠	B038383

用法・用量

- 漸増期（最大 20 週間）

すべての被験者に初期用量としてラモトリギン 0.3 mg/kg/日を投与した。表 2 に記載する用量漸増スケジュールに従い、有効用量に達する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。

表 2　　用量漸増スケジュール（LAM100118 試験）

投与期間（週）	用量（mg/kg/日）[1]
1-2	0.3[2]
3-4	0.6
5	1.2
6	1.8
7	2.4
8	3.0
9	3.6
10	4.2
11	4.8
12	5.4
13	6.0
14	6.6
15	7.2
16	7.8
17	8.4
18	9.0
19	9.6
20	10.2

1. 被験者は 2 回の連続した来院で発作消失が確認された有効用量に達したら 12 週間の維持療法期に移行した。
2. この用量は 1 回又は 2 回に分けて投与する。

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）及び過呼吸賦活状態の脳波（以下、HV-EEG とする）で発作消失が確認できるまでラモトリギンの用量を漸増した。用量は 1 段階ずつ増量した。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。特定の増量（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（12 週間）

維持療法期において、治験責任医師は可能な限り、被験者が到達した有効用量を維持するよう努めた。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コントロールが不十分であった場合は、用量漸増スケジュール（表 2）に基づき治験薬を増減した。更に必要に応じて、1 週間に 0.6 mg ずつ最大 15.0 mg/kg/日までの増量を行った。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。

被験者が維持療法期に突発性の発作を発現した場合、被験者は予定外の来院を行い、過呼吸賦活検査を受けた。ラモトリギン血清検体の採取も行った。用量の増量は治験責任医師の判断に基づいた。

12. 評価基準

主要評価項目

- 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

副次評価項目

有効性の評価項目

- 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
- 発作日誌により確認される発作頻度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
- 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
- 24 時間脳波で発作消失が確認された被験者の割合
- 24 時間脳波で確認された発作頻度及び発作持続時間の減少

安全性の評価項目

- 有害事象
- バイタルサイン（身長及び体重）

ヘルスアウトカム

- 子どもの行動チェックリスト（Child Behavior Checklist：CBCL）、小児用包括的評価尺度（Children's Global Assessment：C-GAS）及び子どもの自己認識尺度（Self Perception Profile for Children：SPPC）により評価される、行動、全身機能及び自己認識におけるベースラインからの変化
- 治験責任医師による全般的評価（Investigator Global Assessment）及び代諾者（親／保護者）による全体的な状態の評価におけるベースラインからの変化

薬物動態

- 血清中ラモトリギントラフ濃度

13. 統計手法

＜症例数の設定根拠＞

被験者数は、有効性の主要な評価項目である、HV-クリニカルサイン及び HV-EEG によって定型欠神発作が確認されなかった被験者の割合に基づいた。脱落率を 30%と仮定し、評価可能な治験完了例 35 例を得るため約 50 例の組入れを必要とした。ラモトリギン投与下の発作消失率の推定値 50%と、仮説上のプラセボによる発作消失率 20%の有意差を有意水準 0.05 で検出するため、評価可能な例数計 35 例とすることで 90%以上の検定力を確保した。

＜解析対象集団＞

- Intent-to-Treat (ITT) population：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た。

有効性及び安全性の解析対象集団は、ITT 解析対象集団とした。

有効性、安全性、ヘルスアウトカム及び薬物動態の解析は以下のとおりとした。

＜有効性の解析＞

- 主要評価項目

有効性の主要評価項目は、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った。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。

- 副次評価項目
  - 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：治験中（漸増期及び維持療法期）の各週について、発作日誌により欠神発作が確認された日数とその変化（ベースラインからの絶対値変化及び変化率）を被験者ごとに算出した。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。
  - 発作日誌により確認される発作頻度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：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欠神発作が確認された日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、各被験者を発作のみられた日数の減少率別に分類した（25%以上、50%以上、75%以上）。
  - 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：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。
  - 24 時間脳波で発作消失が確認された被験者の割合：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。
  - 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た。これらの比較に基づき、各被験者を減少率別に分類した（25%以上、50%以上、75%以上）。

＜安全性の解析＞

- 有害事象

治験薬投与下で発現した有害事象を報告した被験者の例数及び割合を、事象全体（治験薬との関連性に関わらず）、治験薬との関連性があると判断された事象及び治療を制限する事象として要約した。治験薬との関連性があると判断された事象は、治験薬と関連する合理的な可能性があると治験責任医師により分類された事象であった。治療を制限する事象は、治験薬の投与量が調整されたか又は投与が中止された事象であった。有害事象、治験薬との関連性があると判断された有害事象及び治療を制限する有害事象を発現した被験者の一覧も作成した。

- バイタルサイン（体重と身長）

各評価時点における結果を集計した。

＜ヘルスアウトカムの解析＞

- CBCL、C-GAS 及び SPPC によって測定される行動、全身機能、自己認識における、ベースラインから漸増期及び維持療法期終了時までの変化について要約した。漸増期及び維持療法期終了時に、対応のある t 検定を実施した。
- 漸増期及び維持療法期終了時に、治験責任医師による全般的評価の結果を 7 項目それぞれ及び全体的な状態について要約した。また、代諾者（親／保護者）による全体的な状態の評価について度数分布を用いて要約した。

＜薬物動態の解析＞

各評価時点における血清中ラモトリギントラフ濃度について、平均、中央値、標準偏差、最小値及び最大値を用いて要約した。なお、部分集団として、有効性の主要な評価項目で発作消失がみられた被験者を発作コントロール群、発作が消失しなかった被験者を非発作コントロール群とし、部分集団別についても要約した。

14. 治験スケジュール

表 3　治験スケジュール（LAM100118 試験）

		スクリーニング	ベースライン	漸増期[1]																		維持療法期[8]		
	来院	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20[2]	V21	V22	V23[3]
	週	1 週以内	0 日	2 週	4 週	5 週	6 週	7 週	8 週	9 週	10 週	11 週	12 週	13 週	14 週	15 週	16 週	17 週	18 週	19 週	20 週	24 週	28 週	32 週
適格性	同意取得	X																						
	選択/除外基準	X																						
安全性	病歴/発作歴	X																						
	理学的検査	X																						X
	妊娠検査[4]	X																			X			X
	神経学的検査	X																						X
	簡易型神経学的検査																				X			
	血液学/血液生化学的検査	X																						X
	血清中ラモトリギン濃度[5]			X^5	X^5	X^5	X^5	X^5	X^5	X^5	X^5	X^5	X^5	X^5	X^5	X^5	X^5	X^5	X^5	X^5	X^5			
	身長/体重	X																			X			X
	有害事象/重篤な有害事象			X----------																				-X
	併用薬の記録	X----------																						-X
有効性	発作日誌	X----------																						-X
	HV-クリニカルサイン	X----------																						-X
	HV-EEG	X		X^6	X^6	X^6	X^6	X^6	X^6	X^6	X^6	X^6	X^6	X^6	X^6	X^6	X^6	X^6	X^6	X^6	X^6				
	24 時間脳波検査		X	X^7	X^7	X^7	X^7	X^7	X^7	X^7	X^7	X^7	X^7	X^7	X^7	X^7	X^7	X^7	X^7	X^7	X^7				X
治療	治験薬の処方/説明		X----------																					-X
ヘルスアウトカム	医師による全般的評価																				X			X
	行動及び社会的機能評価	X																			X			X

Data source: LAM100118 CSR Attachment 1

1. 発作消失が確認されるまでラモトリギンの漸増投与を受けた被験者は、発作消失が確認された時点で維持療法期に移行できた。（すなわち、すべての被験者が 20 週間の漸増期ではない。）
2. 漸増期が 20 週未満である被験者も含め、この来院はすべての被験者に適用される。
3. この来院は、早期に治験を中止した被験者も適用される。
4. 出産可能な女性被験者に対して実施される。
5. 発作が完全にコントロールされていることが確認された場合、又は試験期間中に前もって検体が採取されず治験参加を終了する時点で採取する。

6. 漸増期間中、HV-クリニカルサインにおいて発作が確認されなかった場合にのみ、実施する。
7. 漸増期間中、HV-クリニカルサイン及び HV-EEG により連続する 2 週間で発作消失が確認された場合、及び発作消失に至らなかった被験者が治験参加を終了する時点で実施する。
8. 維持療法期間中に突発性の発作が起こった場合、予定外来院の実施に関する指示については治験実施計画書を参照する。

May 28 2015 17:01:19

15. 治験対象集団の結果

15.1. 被験者の内訳

治験に組み入れた被験者の内訳を表 4 に示す。本治験に組み入れられた被験者は 54 例であった。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 例であり、最も多かった中止理由は「効果不十分」21 例、次いで「有害事象」3 例であった。

表 4　被験者の内訳（LAM100118 試験：ITT）

	ラモトリギン投与 (N=54)
治験が完了した被験者	28 (52)
治験を中止した被験者	26 (48)
治験中止の主な理由	
有害事象	3 (6)
追跡不能	1 (2)
治験実施計画書からの逸脱	0
同意の撤回	1 (2)
効果不十分	21 (39)
服薬不遵守	0

Data source: LAM100118 CSR Table 6.2
n (%)

15.2. 解析対象集団

本治験では、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。

15.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 5 に示す。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（3～13 歳）であり、最も多かった人種は白人（63%）であった。

表 5 人口統計学的特性（LAM100118 試験：ITT）

	ラモトリギン投与 (N=54)
年齢、歳	
n	54
平均値 (SD)	7.3 (2.69)
中央値 (最小値-最大値)	7.0 (3-13)
性別、n (%)	
女性	34 (63)
男性	20 (37)
民族、n (%)	
ヒスパニック／ラテン	7 (13)
非ヒスパニック／ラテン	47 (87)
人種、n (%)	
アフリカ系アメリカ人／アフリカ人	15 (28)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	4 (7)
日本人	1 (2)
白人	34 (63)

Data source: LAM100118 CSR Table 6.5, Table 6.6, Table 6.7

15.4. 治療の遵守状況

服薬遵守率は、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。

16. 有効性の結果

16.1. 主要評価項目

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 6 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 6 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	1 (2)	20%	0.0009
4 週	1 (2)	20%	0.0009
5 週	2 (4)	20%	0.0028
6 週	2 (4)	20%	0.0028
7 週	4 (7)	20%	0.0207
8 週	7 (13)	20%	0.1961
9 週	9 (17)	20%	0.5403
10 週	14 (26)	20%	0.2763
11 週	16 (30)	20%	0.0769
12 週	18 (33)	20%	0.0143*
13 週	19 (35)	20%	0.0053*
14 週	20 (37)	20%	0.0017*
15 週	22 (41)	20%	0.0001*
16 週	23 (43)	20%	<0.0001*
17 週	25 (46)	20%	<0.0001*
18 週	27 (50)	20%	<0.0001*
19 週	29 (54)	20%	<0.0001*
20 週	30 (56)	20%	<0.0001*

Data source: LAM100118 CSR Table 7.1

1. 漸増期間に 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。

16.2. 副次評価項目

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）の要約を表 7 に示す。

表 7 発作頻度の要約（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	平均値 (SD)	中央値 (最小値-最大値)
ベースライン	54	6.0 (2.15)	7.0 (0-7)
漸増期	54	3.4 (2.11)	3.1 (0-7)
維持療法期	30[1]	0.2 (0.77)	0.0 (0-4)
全治療期	54	2.6 (2.04)	2.2 (0-7)

Data source: LAM100118 CSR Table 7.2

日/週

SD: 標準偏差

1. 漸増期終了時点で HV-EEG により 30 例の被験者が発作消失した。これらの被験者のうち 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。

発作頻度の変化率の要約を表 8 に示す。ラモトリギン投与による発作頻度の変化率は、維持療法期においてベースラインより有意に高かった（p<0.0001）。

表 8 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。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。

発作日誌により確認される発作頻度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

発作日誌により確認される発作頻度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について、変化率の要約を表 9 に示す。

表 9 発作頻度のベースラインからの変化率の要約（発作日誌により欠神発作の確認された日数）（LAM100118 試験：ITT）

時期	発作日誌により確認される発作頻度の減少率	ラモトリギン投与 N=54
漸増期	N	51
	≥25%減少	37 (73)
	≥50%減少	29 (57)
	≥75%減少	10 (20)
	100%減少	3 (6)
維持療法期	N	28
	≥25%減少	28 (100)
	≥50%減少	27 (96)
	≥75%減少	27 (96)
	100%減少	21 (75)
全治療期	N	51
	≥25%減少	39 (76)
	≥50%減少	37 (73)
	≥75%減少	14 (27)
	100%減少	0

Data source: LAM100118 CSR Table 7.5
n (%)

また、発作日誌により発作が消失した被験者の割合を週ごとに示す（表 10）。

表 10 発作が消失した被験者の割合（発作日誌により欠神発作の確認された日数）（LAM100118 試験：ITT）

週	N	ラモトリギン投与 N=54
2 週	51	4 (8)
4 週	51	5 (10)
5 週	51	5 (10)
6 週	51	10 (20)
7 週	51	14 (27)
8 週	51	14 (27)
9 週	51	17 (33)
10 週	51	18 (35)
11 週	51	19 (37)
12 週	51	20 (39)
13 週	51	20 (39)
14 週	51	23 (45)
15 週	51	23 (45)
16 週	51	28 (55)
17 週	51	28 (55)
18 週	51	28 (55)
19 週	51	31 (61)
20 週	51	30 (59)
21 週	28	25 (89)
22 週	28	21 (75)
23 週	28	24 (86)

Data source: LAM100118 CSR Table 7.5
n (%)

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

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について、変化率の要約を表 11 に示す。維持療法期において、21 例（78%）が HV-クリニカルサインの頻度の 100%減少を達成した。

表 11 HV-クリニカルサインのベースラインからの変化率の要約
（LAM100118 試験：ITT）

時期	HV-クリニカルサインの頻度の減少率	ラモトリギン投与 N=54
漸増期	N	53[1]
	≥25%減少	29 (55)
	≥50%減少	14 (26)
	≥75%減少	2 (4)
	100%減少	0
維持療法期	N	27[1]
	≥25%減少	27 (100)
	≥50%減少	25 (93)
	≥75%減少	23 (85)
	100%減少	21 (78)
全治療期	N	53[1]
	≥25%減少	35 (66)
	≥50%減少	20 (38)
	≥75%減少	2 (4)
	100%減少	0

Data source: LAM100118 CSR Table 7.7
n (%)
1. 評価可能なデータを有する被験者数

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 12 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消失が認められたが、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 12 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 13 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絶対値変化の要約を表 14、平均変化率の要約を表 15、及び変化率の要約を表 16 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 14）。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はそれぞれ、-38.9%及び-62.1%であった（表 15）。

表 13 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 14 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（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（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。

表 15 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 16 発作頻度及び発作持続時間のベースラインからの変化率の要約（24 時間脳波）（LAM100118 試験：ITT）

来院	発作頻度及び発作持続時間のベースラインからの減少率	ラモトリギン投与 N=54
Visit 20 の発作頻度	N	46
	≥25%減少	35 (76)
	≥50%減少	33 (72)
	≥75%減少	27 (59)
	100%減少	22 (48)
Visit 23 の発作頻度	N	26
	≥25%減少	23 (88)
	≥50%減少	21 (81)
	≥75%減少	21 (81)
	100%減少	21 (81)
Visit 20 の発作持続時間	N	46
	≥25%減少	35 (76)
	≥50%減少	34 (74)
	≥75%減少	28 (61)
	100%減少	22 (48)
Visit 23 の発作持続時間	N	26
	≥25%減少	24 (92)
	≥50%減少	24 (92)
	≥75%減少	21 (81)
	100%減少	21 (81)

Data source: LAM100118 CSR Table 7.12
n (%)

17. 安全性の結果

17.1. 治験薬の曝露

治験薬への曝露状況を表 17 に示す。維持療法期の平均投与量は 6.7 mg/kg/日（3.0 mg/kg/日～11.8 mg/kg/日）、治験薬の平均服用日数は 162.8 日（70 日～252 日）であった。

表 17 曝露状況（LAM100118 試験：ITT）

		ラモトリギン投与 (N=54)
漸増期の平均投与量 (mg/kg/日)	n	54
	平均値 (SD)	3.8 (1.49)
	中央値 (最小値-最大値)	4.3 (0.4-5.7)
維持療法期の平均投与量 (mg/kg/日)	n	25
	平均値 (SD)	6.7 (2.73)
	中央値 (最小値-最大値)	6.0 (3.0-11.8)
治験薬の服用日数	n	54
	平均値 (SD)	162.8 (37.16)
	中央値 (最小値-最大値)	154.5 (70-252)

Data source: LAM100118 CSR Table 8.1
SD: 標準偏差

17.2. 有害事象

治験薬投与下で発現したすべての有害事象の要約を表 18 に示す。有害事象は 87%（47/54 例）に認められた。発疹が 6 例（11%）で報告された。治験責任医師により治験薬との関連性ありと判断された発疹の発現例はなかったが、そう痒症及び蕁麻疹の各 1 例が、治験責任医師により治験薬との関連性ありと判断された。

表 18　　有害事象の要約（LAM100118 試験：ITT）

System Organ Class Preferred Term	ラモトリギン投与 (N=54)	
	すべて	治験薬との関連性あり
有害事象発現例数	47 (87)	14 (26)
神経系障害	27 (50)	11 (20)
頭痛	20 (37)	5 (9)
浮動性めまい	5 (9)	2 (4)
精神運動亢進	5 (9)	4 (7)
痙攣	2 (4)	1 (2)
振戦	2 (4)	2 (4)
不器用	1 (2)	1 (2)
注意力障害	1 (2)	1 (2)
記憶障害	1 (2)	0
傾眠	1 (2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (43)	0
咳嗽	12 (22)	0
鼻閉	10 (19)	0
喉頭痛	3 (6)	0
鼻出血	2 (4)	0
喘息	1 (2)	0
喀血	1 (2)	0
副鼻腔分泌過多	1 (2)	0
鼻漏	1 (2)	0
胃腸障害	20 (37)	3 (6)
上腹部痛	10 (19)	2 (4)
悪心	4 (7)	0
便秘	3 (6)	1 (2)
腹部不快感	3 (6)	0
嘔吐	3 (6)	1 (2)
腹痛	1 (2)	0
下痢	1 (2)	1 (2)
口腔内潰瘍形成	1 (2)	0
歯痛	1 (2)	0
感染症および寄生虫症	20 (37)	0
鼻咽頭炎	8 (15)	0
ウイルス性胃腸炎	5 (9)	0
レンサ球菌性咽頭炎	3 (6)	0
副鼻腔炎	3 (6)	0
耳感染	2 (4)	0
上気道感染	2 (4)	0
真菌感染	1 (2)	0
胃腸炎	1 (2)	0
伝染性単核症	1 (2)	0
インフルエンザ	1 (2)	0

System Organ Class Preferred Term	ラモトリギン投与 (N=54)	
	すべて	治験薬との関連性あり
咽頭炎	1 (2)	0
歯膿瘍	1 (2)	0
水痘	1 (2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (26)	3 (6)
発熱	7 (13)	0
悪寒	2 (4)	0
疲労	2 (4)	1 (2)
局所腫脹	2 (4)	1 (2)
胸痛	1 (2)	0
熱感	1 (2)	0
易刺激性	1 (2)	1 (2)
皮膚および皮下組織障害	12 (22)	2 (4)
発疹	6 (11)	0
そう痒症	2 (4)	1 (2)
接触性皮膚炎	1 (2)	0
湿疹	1 (2)	0
紅斑	1 (2)	0
多汗症	1 (2)	0
皮膚病変	1 (2)	0
蕁麻疹	1 (2)	1 (2)
傷害、中毒および処置合併症	10 (19)	1 (2)
節足動物咬傷	2 (4)	0
挫傷	2 (4)	0
裂傷	2 (4)	0
節足動物刺傷	1 (2)	0
各種物質毒性	1 (2)	1 (2)
擦過傷	1 (2)	0
眼外傷	1 (2)	0
口腔内損傷	1 (2)	0
上肢骨折	1 (2)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (11)	0
四肢痛	4 (7)	0
筋攣縮	1 (2)	0
筋力低下	1 (2)	0
精神障害	6 (11)	3 (6)
衝動行為	2 (4)	2 (4)
異常行動	1 (2)	0
攻撃性	1 (2)	0
錯乱状態	1 (2)	1 (2)
不眠症	1 (2)	0
耳および迷路障害	2 (4)	0
耳痛	2 (4)	0
眼障害	2 (4)	1 (2)
瞬目過多	1 (2)	0
斜視	1 (2)	1 (2)
免疫系障害	1 (2)	0
複合アレルギー	1 (2)	0
代謝および栄養障害	1 (2)	1 (2)
食欲減退	1 (2)	1 (2)
生殖系および乳房障害	1 (2)	0
性器発疹	1 (2)	0

System Organ Class Preferred Term	ラモトリギン投与 (N=54)	
	すべて	治験薬との関連性あり
陰茎腫脹	1 (2)	0
外科および内科処置	1 (2)	0
副鼻腔手術	1 (2)	0

Data source: LAM100118 CSR Table 8.4, Table 8.5
n (%)
MedDRA UNK/J 16.1

17.3. 死亡

死亡例はなかった。

17.4. その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象の一覧を表 19 に示す。1 例（2%）が重篤な有害事象を発現し、その事象は痙攣であった。同事象は回復したが、被験者は治験を中止し、治験薬との関連性はありと判断された。

表 19　その他の重篤な有害事象の一覧（LAM100118 試験：ITT）

症例番号	年齢/性別/人種	LTG 投与量 (mg/kg/日)	有害事象	発現日 (日)	持続期間 (日)	重症度	重篤/非重篤の別	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
377	4 歳/男性/白人	8.74	痙攣	118	5	重度	重篤	あり	投与中止	回復

Data source: LAM100118 CSR Listing 14, Listing 22
MedDRA UNK/J 16.1
LTG：ラモトリギン

17.5. 治験中止に至った有害事象

治験の中止に至った有害事象の要約を表 20、一覧を表 21 に示す。3 例（6%）が治験の中止に至った有害事象を発現した。

表 20　治験の中止に至った有害事象の要約（LAM100118 試験：ITT）

System Organ Class Preferred Term	ラモトリギン投与 N=54
有害事象発現例数	3 (6)
神経系障害	3 (6)
浮動性めまい	2 (4)
痙攣	1 (2)
振戦	1 (2)
眼障害	1 (2)
斜視	1 (2)
胃腸障害	1 (2)
嘔吐	1 (2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2)
各種物質毒性	1 (2)

Data source: LAM100118 CSR Table 8.7
n (%)
MedDRA UNK/J 16.1

表 21 治験の中止に至った有害事象の一覧（LAM100118 試験：ITT）

症例番号	年齢/性別/人種	有害事象	発現日(日)	持続期間(日)	重症度	重篤/非重篤の別	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
215	12 歳/男性/白人	各種物質毒性	95	24	中等度	非重篤	あり	投与中止	回復
		振戦	95	24	軽度	非重篤	あり	投与中止	回復
		浮動性めまい	109	10	軽度	非重篤	あり	投与中止	回復
		斜視	109	10	中等度	非重篤	あり	投与中止	回復
226	5 歳/男性/白人	浮動性めまい	108	-	中等度	非重篤	あり	投与中止	未回復
		嘔吐	108	-	軽度	非重篤	あり	投与中止	未回復
377	4 歳/男性/白人	痙攣	111	7	中等度	非重篤	あり	投与中止	回復
		痙攣	118	5	重度	重篤	あり	投与中止	回復

Data source: LAM100118 CSR Listing 23
-: データなし
MedDRA UNK/J 16.1

17.6. 臨床検査値の評価

本治験において、臨床検査値による有害事象はなかった。

17.7. バイタルサイン

身長又は体重において臨床的に重要なベースラインからの変化はなかった。

18. ヘルスアウトカム

18.1. 子どもの行動チェックリスト（CBCL）、小児用包括的評価尺度（C-GAS）及び子どもの自己認識尺度（SPPC）により評価される、行動、全身機能及び自己認識におけるベースラインからの変化

子どもの行動チェックリスト（CBCL）により評価される行動におけるベースラインからの変化

CBCL の総スコア、症状群及びサブスケールのスコアにおけるベースラインからの変化の要約を表 22 に示す。CBCL 総スコアのベースラインからの平均変化は治験終了時に減少（-10.8、p=0.0009）し、行動の改善が示された。有意な改善は外的症状群、不安/抑うつ、攻撃的行動、社会性の問題、思考の問題及び注意の問題の各サブスケールで認められた（p=0.0002～0.0325）。内的症状群、引きこもり/抑うつ、身体的訴えのスコアの減少は有意ではなかった（p=0.0509、0.0891、0.3702）。非行的行動のスコアには変化が認められなかった（0.1、p=0.6260）。

表 22 CBCL の総スコア及びサブスケールのスコアにおける変化の要約（LAM100118 試験：ITT）

スケール	ラモトリギン投与 n	来院	平均変化 (SD)	p 値 [1]
CBCL 総スコア	34	EOS	-10.8 (17.31)	0.0009
内的症状群	31	EOS	-2.2 (5.92)	0.0509
不安/抑うつ	34	EOS	-1.2 (2.49)	0.0095
引きこもり/抑うつ	32	EOS	-0.6 (1.81)	0.0891
身体的訴え	33	EOS	-0.4 (2.68)	0.3702
外的症状群	34	EOS	- 1.5 (3.99)	0.0325
非行的行動	34	EOS	0.1 (1.74)	0.6260
攻撃性行動	34	EOS	-1.7 (3.10)	0.0034
社会性の問題	34	EOS	-1.7 (2.32)	0.0002
思考の問題	34	EOS	-1.6 (2.91)	0.0032
注意の問題	33	EOS	-2.2 (4.99)	0.0173

Data source: LAM100118 CSR Table 10.2, Table 10.3
SD: 標準偏差、EOS：治験終了時、治験薬服薬の最終来院を示す。
1. p 値は対応のある t 検定に基づく。

小児用包括的評価尺度（C-GAS）により評価される全身機能におけるベースラインからの変化

C-GAS におけるベースラインからの変化の要約を表 23 に示す。

ベースライン時の平均 C-GAS スコアは 86.7 で、全分野において機能が良好であることが示された。治験終了時の平均スコアは 89.0 で、機能全体にほとんど変化がないことが示された。

表 23 C-GAS における変化の要約（LAM100118 試験：ITT）

スコア	ラモトリギン投与 n	来院	平均変化 (SD)	p 値 [1]
C-GAS	44	EOS	1.4 (6.93)	0.1984

Data source: LAM100118 CSR Table 10.5, Table 10.6
SD: 標準偏差、EOS：治験終了時、治験薬服薬の最終来院を示す。
1. p 値は対応のある t 検定に基づく。

子どもの自己認識尺度（SPPC）により評価される自己認識におけるベースラインからの変化

SPPC におけるベースラインからの変化の要約を表 24 に示す。治験終了時における SPPC サブスケールスコアのベースラインからの平均変化は、社会的受容（2.1、p=0.0462）を除き有意性がなく、小児の自己認識への影響がほとんどないことが示された。

表 24 SPPC における変化の要約（LAM100118 試験：ITT）

サブスケール	ラモトリギン投与 n	来院	平均変化 (SD)	p 値 [1]
運動能力	23	EOS	0.9 (4.01)	0.2867
行動	23	EOS	0.7 (3.97)	0.4395
全体的自己価値	21	EOS	0.0 (5.01)	0.9657
外見	23	EOS	1.0 (5.02)	0.3299
学業能力	22	EOS	1.1 (3.41)	0.1481
社会的受容	23	EOS	2.1 (4.84)	0.0462

Data source: LAM100118 CSR Table 10.8, Table 10.9
SD: 標準偏差、EOS：治験終了時、治験薬服薬の最終来院を示す。
1. p 値は対応のある t 検定に基づく。

18.2. 治験責任医師による全般的評価（Investigator Global Assessment）及び代諾者（親／保護者）による全体的な状態の評価におけるベースラインからの変化

治験責任医師による全般的評価では、被験者の大半（27 例、53%）は治験終了時に全体的な状態が著しく改善したと治験責任医師により報告された。代諾者（親／保護者）による全体的な状態の評価では、被験者の大半（35 例、70%）は治験終了時に著しく改善したと代諾者（親／保護者）により報告された。

19. 薬物動態

ラモトリギンの血清中トラフ濃度の要約を表 25 に示す。部分集団別の発作コントロール群及び非発作コントロール群の被験者について、Visit 20 の血清中ラモトリギントラフ濃度の平均値はそれぞれ 6.26 µg/mL 及び 12.48 µg/mL であった。

表 25 部分集団別の血清中ラモトリギントラフ濃度（µg/mL）の要約（HV-EEG による発作消失；LAM100118 試験：ITT）

	予定された来院時期	n	平均値 (SD)	最小値-最大値
全体				
N=54	Visit 20	29	8.40 (4.331)	2.88-20.81
	予定外来院	3	3.19 (2.574)	0.83-5.94
発作コントロール群				
N=30	Visit 20	19	6.26 (2.221)	2.88-10.42
	予定外来院	3	3.19 (2.574)	0.83-5.94
非発作コントロール群				
N=24	Visit 20	10	12.48 (4.511)	3.53-20.81

Data source: LAM100118 CSR Table 9.1, Table 9.2, Table 9.3
µg/mL
SD: 標準偏差

20. 結論

- ラミクタール単剤療法は小児の定型欠神発作の治療に有効であることが認められた。

21. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月