

再審査報告書

平成 30 年 5 月 23 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	ラミクタール錠小児用 2 mg ラミクタール錠小児用 5 mg ラミクタール錠 25 mg ラミクタール錠 100 mg
有効成分名	ラモトリギン
申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認の 効能・効果	<p>1. <u>てんかん患者の下記発作に対する単剤療法</u></p> <p>① <u>部分発作（二次性全般化発作を含む）</u></p> <p>② <u>強直間代発作</u></p> <p>③ <u>定型欠神発作</u></p> <p>2. <u>他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法</u></p> <p>① <u>部分発作（二次性全般化発作を含む）</u></p> <p>② <u>強直間代発作</u></p> <p>③ <u>Lennox-Gastaut 症候群における全般発作</u></p> <p>3. <u>双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制</u></p>
承認の 用法・用量	<p><u>てんかん患者に用いる場合：</u></p> <p><u>成人（ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）：</u></p> <p>(1) <u>単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）：</u> <u>通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 25 mg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 50 mg を 1 日 1 回経口投与し、5 週目は 1 日 100 mg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 100 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100～200 mg とし、1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として最大 100 mg ずつ、1 日用量は最大 400 mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。</u></p> <p>(2) <u>バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：</u> <u>通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 回 25 mg を隔日に経口投与し、次の 2 週間は 1 日 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として 25～50 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100～200 mg とし、1 日 2 回に分割して経口投与する。</u></p> <p>(3) <u>バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：</u></p> <p><u>(3) - i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合：</u> <u>通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 50 mg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 100 mg を 1 日 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 100 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 200～400 mg とし、1 日 2 回に分割して経口投与する。</u></p> <p><u>(3) - ii) (3) - i) 以外の薬剤を併用する場合：</u></p>

単剤療法の場合に従う。

小児（ラミクタール錠小児用 2 mg、ラミクタール錠小児用 5 mg、ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）：

- (1) 単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）：
通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.3 mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.6 mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 0.6 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1～10 mg/kg とし、1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として最大 0.6 mg/kg ずつ、1 日用量は最大 200 mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。
- (2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：
通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.15 mg/kg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.3 mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。
その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 0.3 mg/kg ずつ漸増する。
維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合は 1 日 1～5 mg/kg とし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用していない場合は 1 日 1～3 mg/kg とし、1 日 2 回に分割して経口投与する。なお、1 日用量は最大 200 mg までとする。
- (3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：
 - (3) - i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合：
通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.6 mg/kg を 1 日 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 1.2 mg/kg を 1 日 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 1.2 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 5～15 mg/kg とし、1 日 2 回に分割して経口投与する。なお、1 日用量は最大 400 mg までとする。
 - (3) - ii) (3) - i) 以外の薬剤を併用する場合：
バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）：

- (1) 単剤療法の場合：
通常、成人にはラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 25 mg を 1 日 1 回経口投与、次の 2 週間は 1 日 50 mg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与し、5 週目は 1 日 100 mg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。6 週目以降は維持用量として 1 日 200 mg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として最大 100 mg ずつ、1 日用量は最大 400 mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。
- (2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

	<p><u>通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与、次の2週間は1日25mgを1日1回経口投与し、5週目は1日50mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大50mgずつ、1日用量は最大200mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。</u></p> <p>(3) <u>バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：</u></p> <p><u>(3) - i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合：</u> <u>通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日100mgを1日2回に分割して経口投与し、5週目は1日200mgを1日2回に分割して経口投与する。6週目1日300mgを1日2回に分割して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300～400mgを1日2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。</u></p> <p><u>(3) - ii) (3) - i) 以外の薬剤を併用する場合：</u> <u>単剤療法の場合に従う。</u></p>
承認年月日	<p>2. <u>平成20年10月16日</u></p> <p>3. <u>平成23年7月1日</u></p> <p>1. <u>①② 平成26年8月29日</u></p> <p>1. <u>③ 平成27年9月24日</u></p>
再審査期間	<p>2. <u>8年(平成20年10月16日～平成28年10月15日)</u></p> <p>3. <u>2. の残余期間(平成23年7月1日～平成28年10月15日)</u></p> <p>1. <u>①② 2. の残余期間(平成26年8月29日～平成28年10月15日)</u></p> <p>1. <u>③ 4年</u></p>
承認条件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。*</u>
備考	*：安全性速報（ブルーレター）の配布指示時（平成27年2月4日）、並びに小児てんかん患者における単剤療法（定型欠神発作）の適応追加承認時（平成27年9月24日）に承認条件が付されている。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、ラミクタール錠小児用2mg、同錠小児用5mg、同錠25mg及び同錠100mg（以下、「本剤」）の今回の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

なお、承認条件については、医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）にて追加のリスク最小化活動として実施されている「医療従事者向け資材（使用の手引き）の作成及び配布」及び「患者向け資材（服薬のしおり）の作成及び配布」を引き続き実施し、本剤の適正使用に関する情報提供を継続する必要があると考える。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画書を策定の上、適切に実施すること。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

承認条件に基づき策定された本剤の RMP において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群：SJS） ・薬剤性過敏症症候群 ・肝炎、肝機能障害及び黄疸 ・再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症 ・無菌性髄膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・自殺行動、自殺念慮 ・生殖発生毒性 ・腎機能障害患者への投与 ・肝機能障害患者への投与 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における有効性 ・てんかん：本剤追加投与によるバルプロ酸ナトリウム（以下、「VPA」）投与量減量の臨床評価 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・<u>てんかん（抗てんかん薬との併用療法）</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>安全性速報の作成及び配布</u>
<ul style="list-style-type: none"> ・<u>使用成績調査</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>医療従事者向け資材（使用の手引き）の作成及び配布</u>
<ul style="list-style-type: none"> ・<u>てんかん（抗てんかん薬との併用療法）</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>患者向け安全性速報の作成及び配布</u>
<ul style="list-style-type: none"> ・<u>特定使用成績調査</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>患者向け資材（服薬のしおり）の作成及び配布</u>
<ul style="list-style-type: none"> ・<u>（長期）</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>市販直後調査（小児の定型欠神発作）</u>
<ul style="list-style-type: none"> ・<u>てんかん（併用療法から単剤療法への切り替え）</u> 	
<ul style="list-style-type: none"> ・<u>特定使用成績調査</u> 	
<ul style="list-style-type: none"> ・<u>（併用療法から単剤療法への切り替えに関する調査）</u> 	
<ul style="list-style-type: none"> ・<u>てんかん（単剤療法）</u> 	
<ul style="list-style-type: none"> ・<u>特定使用成績調査</u> 	
<ul style="list-style-type: none"> ・<u>（小児の定型欠神発作に対する単剤療法に関する調査）</u> 	

<ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後臨床試験：本剤追加投与による 	
<u>VPA 投与量減量の臨床評価</u>	
<ul style="list-style-type: none"> ・双極性障害 	
<u>特定使用成績調査</u>	
<u>(長期)</u>	
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査（小児の定型欠神発作） 	

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査、表 4～表 6 に示す特定使用成績調査及び表 7、8 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

調査の名称：使用成績調査（てんかん併用療法に関する調査）	
目的	本剤の使用実態の把握（用法・用量の遵守状況、服薬指導シートの使用状況を含む）と本剤を有効かつ安全に使用するための情報収集を主目的とし、小児、高齢者、妊婦、腎機能低下患者、肝機能低下患者における有害事象の発生状況についても把握する。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> ・TEN 及び SJS ・薬剤性過敏症症候群 ・肝炎、肝機能障害及び黄疸 ・再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症 ・無菌性髄膜炎 ・自殺行動、自殺念慮
有効性に関する検討事項	治療開始前後の全般改善度及び発作頻度の変化
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を使用する以下の発作型を有するてんかん患者 <ul style="list-style-type: none"> ・部分発作（二次性全般化発作を含む） ・強直間代発作 ・Lennox-Gastaut 症候群における全般発作
実施期間	平成 21 年 1 月～平成 27 年 9 月
目標症例数	登録症例数として 3,000 例
観察期間	6 カ月間
実施施設数	201 施設
収集症例数	3,141 例
安全性解析対象症例数	3,102 例
有効性解析対象症例数	2,831 例
備考	

表 4 特定使用成績調査（てんかん併用療法：長期使用に関する調査）の概要

調査の名称：特定使用成績調査（てんかん併用療法：長期使用に関する調査）	
目的	本剤の使用実態の把握とともに発作型別及び併用薬別の長期使用時の安全性情報を収集し、併せて有効性の確認を行う。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> ・TEN 及び SJS ・薬剤性過敏症症候群 ・肝炎、肝機能障害及び黄疸 ・再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症 ・無菌性髄膜炎 ・自殺行動、自殺念慮
有効性に関する検討事項	治療開始前後の全般改善度及び発作頻度の変化
調査方法	中央登録方式

対象患者	本剤を使用する以下の発作型を有する成人（15歳以上 65歳未満）及び小児（2歳以上 15歳未満）のてんかん患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 部分発作（二次性全般化発作を含む） ・ 強直間代発作 ・ Lennox-Gastaut 症候群における全般発作
実施期間	平成 21 年 1 月～平成 27 年 9 月
目標症例数	登録症例数として 600 例
観察期間	1 年間
実施施設数	74 施設
収集症例数	844 例
安全性解析対象症例数	837 例
有効性解析対象症例数	779 例
備考	

表 5 特定使用成績調査（双極性障害に関する調査）の概要

調査の名称：特定使用成績調査（双極性障害に関する調査）	
目的	本剤の双極性障害患者に対する長期使用実態下での安全性及び有効性に関する問題点、疑問点の有無を把握することを目的とする。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ TEN 及び SJS ・ 薬剤性過敏症症候群 ・ 肝炎、肝機能障害及び黄疸 ・ 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症 ・ 無菌性髄膜炎 ・ 自殺行動、自殺念慮
有効性に関する検討事項	気分エピソードの有無、YMRS（Young Mania Rating Scale：ヤング躁病評価尺度）、HAM-D（Hamilton's Rating Scale for Depression：ハミルトンうつ病評価尺度）
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果である下記を目的として、本剤が初めて使用された患者を対象とする。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制
実施期間	平成 23 年 10 月～平成 26 年 11 月
目標症例数	登録症例数として 1,000 例
観察期間	1 年間
実施施設数	211 施設
収集症例数	1,010 例
安全性解析対象症例数	989 例
有効性解析対象症例数	966 例
備考	

表 6 特定使用成績調査（単剤療法への切り替えに関する調査）の概要

調査の名称：特定使用成績調査（単剤療法への切り替えに関する調査）	
目的	本剤の使用実態下において、本剤を VPA 又はカルバマゼピン（以下、「CBZ」）と併用で服薬し、本剤のみの単剤療法へ切り替えた症例における切り替え前後の安全性に関する情報を収集、評価することを目的とし実施する。また、切り替え前後の薬剤情報（VPA 又は CBZ）もあわせて収集、確認する。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ TEN 及び SJS ・ 薬剤性過敏症症候群 ・ 肝炎、肝機能障害及び黄疸 ・ 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症 ・ 無菌性髄膜炎 ・ 自殺行動、自殺念慮
有効性に関する検討事項	単剤療法開始後の抗てんかん薬追加投与の有無及び発作回数
調査方法	連続調査方式

対象患者	てんかん発作に対し、本剤を VPA 又は CBZ のいずれかの抗てんかん薬と 2 剤で併用し、本剤の単剤療法承認以降、2015 年 12 月 31 日までに本剤単剤療法に切り替えた 15 歳以上の患者を対象とする。
実施期間	平成 26 年 10 月～平成 28 年 4 月
目標症例数	安全性解析対象症例数として 300 例
観察期間	VPA 又は CBZ 減量開始時から単剤療法開始後 3 ヶ月間
実施施設数	91 施設
収集症例数	314 例
安全性解析対象症例数	305 例
有効性解析対象症例数	258 例
備考	

表 7 製造販売後臨床試験（本剤のてんかんに対する臨床評価
（継続投与期の安全性））※の概要

試験の名称：本剤のてんかんに対する臨床評価（継続投与期の安全性）	
目的	国内第Ⅲ相試験（LAM107844 試験）の継続投与期に組み入れられた症例の継続投与期の安全性の確認
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ TEN 及び SJS ・ 薬剤性過敏症症候群 ・ 肝炎、肝機能障害及び黄疸 ・ 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症 ・ 無菌性髄膜炎 ・ 自殺行動、自殺念慮
有効性に関する検討事項	継続投与期間には有効性の評価を行っていない
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象患者	<p>①LAM107844 試験において、2 歳以上 65 歳未満の成人及び小児てんかん患者に対し、維持用量期終了時に本剤の有用性が認められ、代替薬が他になく、再同意が取得できた被験者</p> <p>②成人難治てんかん患者を対象とした 2 試験（LTG-2-05 及び LTG-2-04 試験）、小児難治てんかん患者を対象とした 1 試験（LTG-1-03 試験）から先行試験にて本剤の有用性が認められ、代替薬が他にないため本剤を継続投与中の被験者で LAM107844 試験に参加することに同意した患者</p>
実施期間	<p>製造販売後臨床試験実施期間：平成 20 年 10 月～平成 21 年 3 月</p> <p>治験期間を含む期間：平成 18 年 11 月～平成 21 年 3 月</p> <p>本剤承認日（平成 20 年 10 月 16 日）以降、治験を製造販売後臨床試験に読み替えて実施</p>
用法・用量	<p>対象患者① 成人（16 歳以上）は 12.5mg/日、小児（16 歳未満）は 0.15mg/kg/日を初期用量として、漸増法を用いて各維持用量まで増量（漸増期）後、8 週間投与（維持用量期）とした。また、維持用量期終了時に本剤の有用性が認められ、代替薬が他にないため投与継続が必要とされる場合、再同意を取得した上で本剤が承認されるまで継続投与を可能とした。</p> <p>対象患者② 投与量及び投与方法は、移行前の試験における用法・用量を用いることとした。併用療法ごとの最大 1 日用量を以下のとおり。 成人（VPA 併用例）：200mg 成人（VPA 非併用例）：400mg 小児（VPA 単剤併用例）：3mg/kg 小児（VPA＋本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤併用例）：5mg/kg 小児（VPA 非併用例）：15mg/kg</p>
観察期間	継続投与期間：維持用量期終了後～試験薬の投与終了まで （代替薬が他にないため投与継続が必要とされる場合、再同意を取得した上で本剤が承認されるまで試験薬の継続投与を可能とした。なお、本剤上市後は速やかに試験薬から市販薬に切り替えることとした。）

予定症例数	147 例
評価項目	継続投与期の安全性（有害事象、臨床検査値）
投与症例数	148 例
安全性解析対象症例数	148 例
有効性解析対象症例数	継続投与期間には有効性の評価を行っていない
備考	

※：当該製造販売後臨床試験は、RMP 策定以前に終了していたため、表 2 の追加の医薬品安全性監視活動には記載していない。

表 8 製造販売後臨床試験（日本人女性てんかん患者を対象とした
本剤追加投与による VPA 投与量減量の臨床評価）の概要

試験の名称：日本人女性てんかん患者を対象とした本剤追加投与による VPA 投与量減量の臨床評価	
目的	VPA 単剤治療（固定維持用量 400～1200 mg/日）でてんかん発作がコントロールされている 15 歳以上の閉経していない日本人女性てんかん患者を対象に、本剤を追加投与（安全性に問題がなければ 200 mg/日まで増量）することにより VPA の投与量を減量できるか検討する。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ TEN 及び SJS ・ 薬剤性過敏症症候群 ・ 肝炎、肝機能障害及び黄疸 ・ 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症 ・ 無菌性髄膜炎 ・ 自殺行動、自殺念慮
有効性に関する検討事項	ベースライン時と比較して本剤/VPA 維持期の VPA の 1 日投与量が減量できた被験者の割合と減量率
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象患者	VPA 単剤治療（固定維持用量 400～1200 mg/日）でてんかん発作がコントロールされている 15 歳以上の閉経していない日本人女性てんかん患者
実施期間	平成 26 年 3 月～平成 27 年 5 月
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ 試験薬 <p>本剤は、添付文書の用法・用量に従って投与する。すなわち、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 回 25 mg を隔日に経口投与し、次の 2 週間は 1 日 25mg を 1 回経口投与する。その後は 1 日 1～2 回投与にて 1～2 週間毎に 25～50mg ずつ漸増する。VPA 漸減期、本剤/VPA 維持期において本剤維持用量を投与する場合は、添付文書の指示に従い、1 日 2 回投与となる。したがって、本剤漸増期においても、最初の 4 週間後は 1 日 2 回投与することを推奨する。1 日 2 回の用量内訳は被験者の状態、安全性より試験責任（分担）医師が決定する。なお、原則、用量の内訳は変更しない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 基本薬 <p>バルプロ酸ナトリウムとしては、VPA 錠、VPA 徐放錠を問わず、各添付文書の用法・用量に従って投与する。剤形は錠剤を使用し、顆粒、シロップは使用しない。すなわち、VPA 錠はバルプロ酸ナトリウムとして 400～1200mg を 1 日 2～3 回に分けて経口投与し、VPA 徐放錠はバルプロ酸ナトリウムとして 400～1200mg を 1 日 1～2 回に分けて経口投与する。ただし、VPA 漸減期においては年齢・症状に応じ適宜減量する。なお、試験期間中を通して同一の薬剤を使用し、VPA 漸減期及び救済薬として増量する場合を除き投与回数の変更は行わない。なお、原則、用量の内訳は変更しない。</p>
観察期間	<p>本剤漸増期：8～18 週</p> <p>VPA 漸減期：3～16 週</p> <p>本剤/ VPA 維持期：12 週</p>
予定症例数	30 例
評価項目	ベースライン時と比較して本剤/VPA 維持期の VPA の 1 日投与量が減量できた被験者の割合と減量率
投与症例数	33 例
安全性解析対象症例数	33 例
有効性解析対象症例数	33 例

備考	
----	--

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 9～表 12 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 9 安全性速報の作成及び配布の概要

活動の名称：安全性速報の作成及び配布	
目的	平成 26 年 9 月～同年 12 月までの約 4 ヶ月の間に、本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現し、死亡に至った症例が 4 例報告された。これら 4 例はいずれも用法・用量が守られていない症例であり、皮膚障害の発現後、重篤化するまで本剤の投与が中止されていない症例であったため、早期に更なる適正使用の徹底を図る。
安全性検討事項	TEN、SJS、薬剤性過敏症症候群
具体的な方法	原則として MR による直接配布、医療機関・薬局及び卸へのダイレクトメールの送付、関連学会への連絡・ホームページへの掲載依頼、企業からの電子メール配信、企業ホームページへの掲載
実施期間	平成 27 年 2 月 4 日～同年 3 月 4 日
備考	

表 10 医療従事者向け資材（使用の手引き）の作成及び配布の概要

活動の名称：医療従事者向け資材（使用の手引き）の作成及び配布	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報及び用法・用量遵守の重要性に関する情報を提供する。製造販売後に重篤な皮膚障害を発現し死亡に至った症例が集積したため皮膚障害に関連する注意喚起を徹底する。
安全性検討事項	TEN、SJS、薬剤性過敏症症候群
具体的な方法	・MR が医療機関に提供、説明し、資材の活用を依頼する。特に新規納入施設に対しては資材を用いて適正使用に関する情報提供を徹底し、既納入施設に対しては資材を用いて適正使用の定期的な情報提供を行う。 ・企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成 27 年 3 月 11 日～（継続中）
備考	

表 11 患者向け安全性速報の作成及び配布の概要

活動の名称：患者向け安全性速報の作成及び配布	
目的	平成 26 年 9 月～同年 12 月までの約 4 ヶ月の間に、本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現し、死亡に至った症例が 4 例報告された。これら 4 例はいずれも用法・用量が守られていない症例であり、皮膚障害の発現後、重篤化するまで本剤の投与が中止されていない症例であったため、早期に更なる適正使用の徹底を図る。
安全性検討事項	TEN、SJS、薬剤性過敏症症候群

具体的な方法	MRによる医療従事者への紹介、卸へのダイレクトメールの送付、企業ホームページへの掲載、関連学会への連絡、患者団体への連絡
実施期間	平成27年2月4日～同年3月4日
備考	

表12 患者向け資材（服薬のしおり）の作成及び配布

活動の名称：患者向け資材（服薬のしおり）の作成及び配布	
目的	本剤の服用方法、よくみられる副作用、副作用発現時の対処法等の情報を提供する。製造販売後に重篤な皮膚障害を発生し死亡に至った症例が集積したため皮膚障害に関連する注意喚起を徹底する。
安全性検討事項	TEN、SJS、薬剤性過敏症症候群
具体的な方法	・ MRが医療機関に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成27年3月11日～（継続中）
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用について、使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験における発現状況は、それぞれ表13～表18のとおりであった。TEN、SJS等の重篤な皮膚障害以外の事象に関しては、発現頻度及び重篤度について临床上懸念となる事項はなかった（TEN、SJS等の重篤な皮膚障害については、「4.2 副作用及び感染症」の項参照）。

表13 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	3102例	
	重篤 発現症例数（発現割合）	非重篤 発現症例数（発現割合）
安全性検討事項		
中毒性表皮壊死融解症（TEN）、皮膚粘膜眼症候群（SJS） ^{*1}	17 (0.55%)	190 (6.13%)
薬剤性過敏症症候群 ^{*2}	—	—
肝炎、肝機能障害及び黄疸 ^{*3}	1 (0.03%)	2 (0.06%)
再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症 ^{*4}	1 (0.03%)	0 (0.00%)
無菌性髄膜炎 ^{*5}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
自殺行動、自殺念慮等の自殺関連事象 ^{*6}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
生殖発生毒性 ^{*7}	1 (0.03%)	0 (0.00%)
腎機能障害患者への投与 ^{*8}	1 (3.13%)	5 (15.63%)
肝機能障害患者への投与 ^{*9}	8 (4.68%)	31 (18.13%)

MedDRA/J (19.0)

表 14 特定使用成績調査（てんかん併用療法：長期使用に関する調査）
における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	837例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
中毒性表皮壊死融解症（TEN）、皮膚粘膜眼症候群（SJS） ^{*1}	4 (0.48%)	35 (4.18%)
薬剤性過敏症候群 ^{*2}	—	—
肝炎、肝機能障害及び黄疸 ^{*3}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症 ^{*4}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
無菌性髄膜炎 ^{*5}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
自殺行動、自殺念慮等の自殺関連事象 ^{*6}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
生殖発生毒性 ^{*7}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腎機能障害患者への投与 ^{*8}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
肝機能障害患者への投与 ^{*9}	4 (5.97%)	26 (38.81%)

MedDRA/J (19.0)

表 15 特定使用成績調査（双極性障害に関する調査）における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	989例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
中毒性表皮壊死融解症（TEN）、皮膚粘膜眼症候群（SJS） ^{*1}	16 (1.62%)	114 (11.53%)
薬剤性過敏症候群 ^{*2}	—	—
肝炎、肝機能障害及び黄疸 ^{*3}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症 ^{*4}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
無菌性髄膜炎 ^{*5}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
自殺行動、自殺念慮等の自殺関連事象 ^{*6}	5 (0.51%)	0 (0.00%)
生殖発生毒性 ^{*7}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腎機能障害患者への投与 ^{*8}	2 (28.57%)	2 (28.57%)
肝機能障害患者への投与 ^{*9}	1 (2.56%)	8 (20.51%)

MedDRA/J (18.0合併症、18.1副作用)

表 16 特定使用成績調査（単剤療法への切り替えに関する調査）
における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	305例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
中毒性表皮壊死融解症（TEN）、皮膚粘膜眼症候群（SJS） ^{*1}	2 (0.66%)	6 (1.97%)
薬剤性過敏症候群 ^{*2}	—	—
肝炎、肝機能障害及び黄疸 ^{*3}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症 ^{*4}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
無菌性髄膜炎 ^{*5}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
自殺行動、自殺念慮等の自殺関連事象 ^{*6}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
生殖発生毒性 ^{*7}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腎機能障害患者への投与 ^{*8}	—	—
肝機能障害患者への投与 ^{*9}	—	—

MedDRA/J (19.0)

表 17 製造販売後臨床試験（ラモトリギンの継続投与期の安全性）
における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	148例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
中毒性表皮壊死融解症（TEN）、皮膚粘膜眼症候群（SJS） ^{*1}	0 (0.00%)	2 (1.35%)
薬剤性過敏症候群 ^{*2}	—	—
肝炎、肝機能障害及び黄疸 ^{*3}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症 ^{*4}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
無菌性髄膜炎 ^{*5}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
自殺行動、自殺念慮等の自殺関連事象 ^{*6}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
生殖発生毒性 ^{*7}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腎機能障害患者への投与 ^{*8}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
肝機能障害患者への投与 ^{*9}	1 (4.35%)	5 (21.74%)

MedDRA/J (20.1合併症、9.1副作用)

表 18 製造販売後臨床試験（ラモトリギン追加投与による VPA 投与量減量の臨床評価）
における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	33例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
中毒性表皮壊死融解症（TEN）、皮膚粘膜眼症候群（SJS） ^{*1}	3 (9.09%)	5 (15.15%)
薬剤性過敏症症候群 ^{*2}	—	—
肝炎、肝機能障害及び黄疸 ^{*3}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症 ^{*4}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
無菌性髄膜炎 ^{*5}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
自殺行動、自殺念慮等の自殺関連事象 ^{*6}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
生殖発生毒性 ^{*7}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腎機能障害患者への投与 ^{*8}	0 (—)	0 (—)
肝機能障害患者への投与 ^{*9}	0 (0.00%)	1 (50.00%)

MedDRA/J (18.0)

*1: MedDRA SOC 「皮膚および皮下組織障害」に包含されるPT

*2: MedDRA SOC 「皮膚および皮下組織障害」に包含されるPT。中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群と合わせて検討。

*3: MedDRA SMQ 「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、MedDRA SMQ 「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）」に包含されるPT

*4: MedDRA SMQ 「無顆粒球症（狭域）」に包含されるPT

*5: MedDRA SMQ 「非感染性髄膜炎（狭域）」に包含されるPT

*6: MedDRA SMQ 「自殺/自傷（狭域）」に包含されるPT

*7: MedDRA SOC 「先天性、家族性および遺伝性障害」、MedDRA PT 「流産」という文言を含む事象

*8: MedDRA SMQ 「慢性腎臓病」、MedDRA SMQ 「腎血管障害（狭域）」に包含されるPTを合併症とする症例、または、MedDRA SMQ レベル1「急性腎不全（広域・狭域）」に含まれるPT及びMedDRA HLT 「腎症」、「腎障害（腎症を除く）」に含まれるPTを合併症とする症例において報告された副作用
なお、発現割合の分母は、腎機能障害患者とした。

*9: MedDRA SMQ 「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、MedDRA SMQ 「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）」に包含されるPTを合併症とする症例、または、MedDRA SMQ レベル1「肝障害」に含まれるPTからMedDRA SMQ レベル3「肝臓に関連する凝固および出血障害」に含まれるPTを除いたPTを合併症とする症例において報告された副作用
なお、発現割合の分母は、肝機能障害患者とした。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された重篤な副作用は2,678例5,420件で、既知・重篤な副作用は2,184例3,930件、未知・重篤な副作用は955例1,490件であった。主な副作用は、薬疹（514件）、発疹（493件）、SJS（372件）であった。再審査期間中に感染症の報告はなかった。なお、既知・重篤な副作用のうち、重篤な皮膚障害については、製造販売開始時より「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項にて注意喚起していたが、製造販売後において報告された重篤な皮膚障害の症例の中には、用法・用量が遵守されていない症例も多く、定期的に適正使用の情報提供を実施していた。しかし、平成26年9月～12月の間に、本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害を発現し死亡に至った症例が4例報告され、いずれも定められた用法・用量不遵守の症例であり、副作用発現後、重篤化するまで本剤の投与が中止されなかった症例であることから、本剤の適正使用を推進し、副作用を早期に発見し適切な治療を開始することを徹底すべく、安全性速報の配布及び使用上の注意の改訂等を行った（平成27年2月）。

皮膚障害関連の副作用に関して、初期漸増期の用法・用量の不適正使用の症例及び本剤投与中止に遅延がみられる症例は減少傾向にあるものの、依然報告されている（表19）。これらの症例のうち初期漸増期の用法・用量の不適正使用の症例について、規定の用法・用量は理解していたが、早い効果を期待して定められた用法・用量を超えた処方をした症例、用法・用量を正しく理解していなかった症例が複数認められた。また、本剤投与中止に遅延がみられる症例について、添付文書及び医療従事者向け資材において発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談するよう注意喚

起を行っているものの、皮膚科専門医への早期の相談を行っていることが確認できない症例が複数認められた。このような状況を踏まえ、医療従事者向け資材に、効果発現が早まることを期待して、定められた用法・用量より短期間での増量は行わないよう注意喚起し、皮膚科専門医への早期の相談が徹底されるよう医療従事者向け資材の記載整備を行った。その上で、本剤の皮膚障害の発現リスクと初期投与量、漸増方法との関連性等について医療従事者に情報提供することで、用法・用量遵守の重要性に関する理解を促し、また、小児において重篤な皮膚障害の発現率が高いこと、初期症状に注意し発現を早期に発見すること等を医療従事者及び患者に対し情報提供することで、皮膚障害の重篤化を防ぎ、重篤な皮膚障害の早期発見及び適切な処置の実施を促すため、RMPにてリスク最小化活動として実施している「医療従事者向け資材（使用の手引き）の作成及び配布」及び「患者向け資材（服薬のしおり）の作成及び配布」を引き続き実施し、本剤の適正使用に関する情報提供を継続することとした。

なお、使用上の注意の「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項に、用法・用量の遵守や皮膚障害の早期発見・早期治療に関する注意喚起及び重篤な皮膚障害に関する注意喚起をしており、更なる使用上の注意の改訂は不要と考える。

表 19 皮膚障害の報告症例数、初期漸増期の用法・用量の不適正使用症例数及び皮膚障害（非重篤含む）発現後の本剤の中止に遅延がみられる症例数

発現月	2014												2015												2016									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
①報告症例数(例)	10	12	27	19	10	14	28	13	19	32	27	26	32	19	21	11	10	9	13	11	9	13	11	6	10	4	6	10	11	10	7	4	6	1
②初期漸増期の用法・用量の不適正使用の症例数(例)	2	3	8	6	1	5	6	5	5	10	11	11	10	4	9	1	3	1	5	1	1	1	0	2	4	0	2	1	4	1	1	1	3	0
③皮膚障害（非重篤も含む）発現後の本剤の中止に遅延がみられる症例数(例)	5	6	5	8	3	6	9	5	8	7	10	9	12	7	10	1	5	4	7	3	3	5	2	1	4	0	1	2	0	4	1	1	4	0

未知・重篤な副作用は 955 例 1,490 件であり、主な副作用は、中毒性皮疹（58 件）、躁病（55 件）、皮膚障害（52 件）、意識変容状態（45 件）、意識レベル低下（37 件）、腎機能障害（33 件）、意識消失（30 件）、肺炎（28 件）、自殺企図（27 件）、播種性血管内凝固（25 件）、口腔粘膜びらん（24 件）、譫妄（21 件）であった。

これらの副作用については、重篤な皮膚障害を併発している症例、併用薬や原疾患等の本剤以外の影響が考えられる症例、本剤との因果関係が明確でない症例等であり、現時点で新たな対応は不要と判断した。

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 3,656 例 7,737 件であり、主な副作用は表 20 のとおりであった。

報告数が多かった皮膚障害等の皮膚および皮下組織障害や口腔粘膜びらん等の胃腸障害関連の副作用については、添付文書の「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項に記載し注意喚起している重篤な皮膚障害で認められる症状であった。倦怠感に関しては、類似事象である疲労を「その他の副作用」の項に記載していること、また、発疹、薬疹、SJS/TEN、てんかん発作の増加等の既知の事象に随伴して認められていたことから、現時点で更なる追記等は不要と考える。その他の未知の副作用については、情報不足、本剤投与との因果関係も不明であること等から、「使用上の注意」への追記は行わず、今度も同様の情報収集に努めることとした。

表 20 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用などの種類	製造販売後調査等		合計
	非重篤	重篤	
皮膚および皮下組織障害	683	150	833
皮膚障害	220	52	272
皮膚びらん	79	9	88
痂皮	79	2	81
中毒性皮疹	21	58	79
色素沈着障害	61	0	61
一般・全身障害および投与部位の状態	573	84	657
倦怠感	219	17	236
異常感	61	1	62
無力症	46	8	54
熱感	27	1	28
浮腫	26	2	28
臨床検査	580	64	644
C-反応性蛋白増加	139	5	144
白血球数増加	114	4	118
血中乳酸脱水素酵素増加	95	1	96
好酸球数増加	69	6	75
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	41	9	50
精神障害	429	183	612
躁病	74	55	129
うつ病	26	6	32
軽躁	24	6	30
抑うつ症状	28	2	30
落ち着きのなさ	26	3	29
胃腸障害	515	86	601
口腔粘膜びらん	191	24	215
口唇びらん	176	10	186
口唇炎	46	5	51
口腔粘膜紅斑	42	2	44
口腔粘膜疹	33	4	37

MedDRA/J version (19.0)

器官別大分類：例数、基本語：件数

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

有効性の評価は、調査担当医師が観察期間終了時点におけるてんかん発作の回数、強さ、長さ、その他てんかんに付随する症状を投与開始前と比較して総合的に判断し、5段階6区分（「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」及び「判定不能」）で評価し、「改善」以上を有効例として、その症例比率を有効率とした。本調査における有効率は45.2%（1,281/2,831例）であり、発作型別の有効率は、部分発作45.7%（1,000/2,189例）、強直間代発作50.7%（144/284例）及びLennox-Gastaut症候群29.8%（37/124例）であった。患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、

承認時までの国内第Ⅲ相試験における改善率（全般改善度が「改善」以上の割合）は、成人 35.7%（30/84 例）、小児 45.8%（38/83 例）であり、本調査における有効率は承認時までの試験と同程度であった。

5.2 特定使用成績調査（てんかん併用療法：長期使用に関する調査）

本調査の有効率は 48.9%（385/788 例）であり、発作型別の有効率は、部分発作 51.0%（299/586 例）、強直間代発作 51.2%（65/127 例）、Lennox-Gastaut 症候群 34.7%（26/75 例）であった。

5.3 特定使用成績調査（双極性障害に関する調査）

本調査では、下記のように有効例を定義している。本調査における有効率は 46.2%（446/966 例）であった。

有効例	<ul style="list-style-type: none"> ・観察期間を通じて気分エピソードが認められなかった症例 ・再発・再燃抑制期間が 180 日以上であった症例 ・本剤投与中止理由が「症状改善」であった症例
-----	--

また、実施可能な症例について、YMRS と HAM-D を評価したところ、本剤投与開始時と比較して、YMRS 及び HAM-D の増加傾向はみられなかった。

5.4 特定使用成績調査（単剤療法への切り替えに関する調査）

本調査では、以下のとおり、単剤療法切り替え後の継続可否（「継続可能例」、「継続不可能例」）を定義し、単剤療法切り替え後に単剤療法の継続が可能であった症例の割合を算出した。発作型別（重複あり）の単剤療法の継続が可能であった割合は、単純部分発作 96.5%（136/141 例）、複雑部分発作 95.3%（164/172 例）、二次性全般化発作 95.9%（141/147 例）、強直間代発作 97.5%（159/163 例）、その他 97.4%（113/116 例）で、いずれの発作型においても 95%以上であった。

継続可能例	<ul style="list-style-type: none"> ・単剤療法開始前 4 週間当たりに比べ、観察期間終了前 4 週間当たりの発作回数が減少又は不変であり、抗てんかん薬の追加がなかった症例
継続不可能例	<ul style="list-style-type: none"> ・単剤療法開始前 4 週間当たりに比べ、観察期間終了前 4 週間当たりの発作回数が増加した症例 ・発作回数の増減に関わらず、本剤単剤療法開始後に何らかの抗てんかん薬を追加した症例

また、単剤療法開始前 4 週間当たりの発作回数と観察期間終了前 4 週間当たりの発作回数を発作型別に調査し、観察期間終了時の発作頻度減少率（%）を算出した。VPA 又は CBZ 別の発作型別発作頻度減少率（中央値）、50%以上発作頻度減少率及び発作消失率を表 21 及び表 22 に示す。

表 21 発作型別の発作頻度減少率（中央値）、50%以上発作頻度減少率及び発作消失率（VPA からの切り替え）

発作型 （重複あり）	症例数	発作頻度減少率 （中央値）（%）	50%以上発作頻度 減少率（%）	発作消失率（%）
単純部分発作	65	75.0	9.2	6.2
複雑部分発作	81	100	17.3	16.1
二次性全般化発作	68	100	2.9	2.9
強直間代発作	81	100	6.2	6.2
その他	56	12.5	0	0

表 22 発作型別の発作頻度減少率（中央値）、50%以上発作頻度減少率及び発作消失率
（CBZ からの切り替え）

発作型 （重複あり）	症例数	発作頻度減少率 （中央値）（%）	50%以上発作頻度 減少率（%）	発作消失率（%）
単純部分発作	76	100	11.8	9.2
複雑部分発作	91	100	22.0	17.6
二次性全般化発作	79	100	5.1	5.1
強直間代発作	82	100	2.4	2.4
その他	60	-	0	0

5.5 製造販売後臨床試験（日本人女性てんかん患者を対象とした本剤追加投与による VPA 投与量減量の臨床評価）

有効性解析対象症例 33 例において、ベースライン時と比較して VPA の 1 日投与量が減量できた被験者の割合は 60.6%（20/33 例、95%信頼区間：42.14、77.09）であった。また、ベースライン時と比較して本剤/VPA 維持期の VPA の 1 日投与量を減量できた被験者の減量率の平均値は 60.1%であった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した措置報告は 19 件、研究報告は 25 件であった。措置報告及び研究報告の概要を表 23 に示す。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行った。

表 23 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ・回収情報（10 件）：英国、スウェーデンにおける、国内では販売していない 200 mg 錠の溶出規格を逸脱したバッチの回収（平成 23 年 4 月）等 ・重篤な皮膚障害関連情報（3 件）：世界保健期間（WHO）のニュースレターに、日本において重篤な皮膚障害に関する安全性速報（ブルーレター）が発行されたことが掲載（平成 27 年 5 月）等 ・自殺リスク関連情報（3 件）：米国添付文書における、抗てんかん薬に関連する自殺リスクに関する、クラスエフェクトな記載の追記（平成 21 年 5 月）等 ・その他（3 件）：米国添付文書及び企業中核データシート（CCDS）への無菌性髄膜炎の追記（平成 22 年 11 月）、欧州医薬品庁（EMA）による骨障害リスクの勧告（平成 23 年 11 月）、英国における、後発品への切り替えに関する情報提供（平成 25 年 10 月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ・HLA-B 対立遺伝子と SJS/TEN との関連性（11 件） ・先天異常のリスク（4 件） ・自殺企図、自殺既遂等のリスク（3 件） ・死亡（突然死等）のリスク（3 件） ・その他（4 件）：副作用が報告された患者群の本剤投与期間中央値及び最大 1 日投与量中央値は、副作用が報告されなかった患者群よりも有意に高い（平成 25 年 2 月）、抗てんかん薬による骨折リスク（平成 25 年 2 月）、本剤による皮膚障害の発現リスク（平成 27 年 5 月）、FAERS データベースを用いた SJS/TEN と年齢との関連性（平成 27 年 8 月）
備考	

抗てんかん薬に関連した自殺企図等のリスクについては、既に「その他の注意」の項に記載していたが、平成 21 年 7 月に米国食品医薬品局（FDA）の検討結果を踏まえ本項の記載を変更し、平成 23 年 7 月には、「双極性障害における気分エピソードの再燃・再燃抑制」の承認に伴い、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項に追記し注意喚起した。

重篤な皮膚障害については、平成 27 年 2 月に重篤な皮膚障害のリスク軽減のために安全性速報（ブルーレター）の配布及び使用上の注意の改訂を行った（「4.2 副作用及び感染症」の項参照）。

再審査申請時点で対応中の事案はなく、また、新たに措置を講ずる情報もないことから、現時点で更なる安全確保措置の必要はないと考える。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、今回の再審査対象の RMP に設定された安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、適切に実施されたものと判断した。ただし、初期漸増期の用法・用量不遵守の症例及び本剤投与中止に遅延がみられる症例の減少傾向は認められるものの、依然報告されていることから RMP にて追加のリスク最小化活動として実施されている「医療従事者向け資材（使用の手引き）の作成及び配布」及び「患者向け資材（服薬のしおり）の作成及び配布」を引き続き実施し、定期的リマインドを行う等、本剤の適正使用に関する情報提供を継続する必要があると考える。

以上