

再審査報告書

令和 2 年 9 月 8 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	- てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 - 部分発作（二次性全般化発作を含む） - 強直間代発作 - 定型欠神発作 - 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 - 部分発作（二次性全般化発作を含む） - 強直間代発作 - Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 - 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制
承 認 の 用 法 ・ 用 量	てんかん患者に用いる場合： 成人（ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）： - 単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）： 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 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。 - バルプロ酸ナトリウムを併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 回 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。 - バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合： - 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 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。 (3) - i) (3) - i) 以外の薬剤を併用する場合：

	単剤療法の場合に従う。 <u>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）：</u> (1) <u>単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）：</u> 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。 <u>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）：</u> (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： 通常、成人には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、次の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与し、5週目は1日50 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100 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50 mg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。 (3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合： (3) - i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合： 通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50 mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日100 mgを1日2回に分割して経口投与し、5週目は1日200 mgを1日2回に分割して経口投与する。6週目1日300 mg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300～400 mg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100 mgずつ、1日用量は最大400 mgまでとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。 (3) - ii) (3) - i) 以外の薬剤を併用する場合： 単剤療法の場合に従う。
承認年月日	2. 平成20年10月16日 3. 平成23年7月1日（効能追加） 1. ① ② 平成26年8月29日（効能追加） 1. ③ 平成27年9月24日（効能追加）
再審査期間	2. 8年 3. 2. の残余期間（平成23年7月1日～平成28年10月15日） 1. ① ② 2. の残余期間（平成26年8月29日～平成28年10月15日） 1. ③ 4年
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、本品目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）。

また、承認条件について、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施されているものと判断した。ただし、本品目の安全性の確保、適正使用の推進に鑑み、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の作成及び配布」及び「患者向け資材の作成及び配布」を引き続き定期的の実施し、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

ラミクタール錠小児用 2 mg、同錠小児用 5 mg、同錠 25 mg 及び同錠 100 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、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
・中毒性表皮壊死融解症（TEN）及び皮膚粘膜眼症候群（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 ・血球貪食症候群	・自殺行為、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		
・使用実態下における有効性		

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	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査（小児の定型欠神発作に対する単剤療法に関する調査）	・特定使用成績調査（小児の定型欠神発作に対する単剤療法に関する調査）	・医療従事者向け資材の作成及び配布 ・患者向け資材の作成及び配布

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（小児の定型欠神発作に対する単剤療法に関する調査）	
目的	本剤の単剤療法時の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集し、評価すること。
安全性検討事項	・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 ・自殺行為、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
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性（発作日数、有効性総合評価）
調査方法	医療機関限定全例調査方式
対象患者	定型欠神発作と診断された小児（15 歳未満）のてんかん患者で、本剤が定型欠神発作の効能・効果の追加承認を取得後に、定型欠神発作に対して初めて単剤療法で使用された患者を対象とした（他のてんかん薬を中止後に本剤の単剤療法を開始した症例を含む）。 なお、定型欠神発作の効能・効果の追加承認取得後、契約締結前に既に定型欠神発作に対して本剤の単剤療法を開始した症例についても本調査の対象とした。

実施期間	平成 27 年 10 月～令和元年 6 月
目標症例数	調査対象医療機関での全症例
観察期間	1 症例当たりの観察期間は、本剤の単剤療法開始後 6 カ月とした。 なお、15 歳未満で本剤の単剤療法を開始し、観察期間中に 15 歳となった後も本剤を継続投与した症例を対象に 6 カ月間の追加調査を実施した。
実施施設数	42 施設
収集症例数	72 例
安全性解析対象症例数	71 例
有効性解析対象症例数	66 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の作成及び配布の概要

活動の名称：医療従事者向け資材の作成及び配布	
目的	皮膚障害に関連する注意喚起を徹底するため、かつ血球貪食症候群は重篤な皮膚障害と初期症状が類似するため情報提供及び注意喚起を実施する。
安全性検討事項	TEN 及び SJS、薬剤性過敏症症候群、血球貪食症候群
具体的な方法	医薬情報担当者（MR）が医療機関に提供、説明し、資材の活用を依頼を行う。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った。 企業ホームページに掲載している。
実施期間	承認時～継続中
備考	

表 5 患者向け資材の作成及び配布の概要

活動の名称：患者向け資材の作成及び配布	
目的	皮膚障害に関連する注意喚起を徹底するため。
安全性検討事項	TEN 及び 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、資材活用の依頼を行う。 企業ホームページに掲載している。
実施期間	承認時～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等について、本調査における発現状況は表 6 のとおりであった。「TEN、SJS」及び「薬剤性過敏症症候群」の事項で報告された副作用は、薬疹（3 例）、紅斑性皮疹及び丘疹性皮疹（各 1 例）で、いずれも非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。その他の検討事項については該当する症例の報告はなかった。

表 6 特定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	71 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な特定されたリスク	—	—
TEN、SJS* ¹	0	5（7.0%）

薬剤性過敏症症候群*2	—	—
肝炎、肝機能障害及び黄疸*3	0	0
再生不良性貧血、汎血球減少、 無顆粒球症*4	0	0
無菌性髄膜炎*5	0	0
血球貪食症候群*6	0	0
重要な潜在的リスク	—	—
自殺行為、自殺念慮*7	0	0
生殖発生毒性*8	0	0
腎機能障害患者への投与*9	0	0
肝機能障害患者への投与*10	0	0

MedDRA/J version (22.0)

*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。TEN 及び SJS 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 PT が「血球貪食性リンパ組織球症」

*7：MedDRA SMQ「自殺／自傷（狭域）」に包含される PT

*8：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

*9：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 HLGT「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

*10：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

SMQ：標準検索式、SOC：器官別大分類、HLGT：高位グループ用語、PT：基本語

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した、今回の再審査対象の「定型欠神発作」の副作用は 12 例 27 件であった。このうち重篤な副作用は 4 例 4 件（てんかん、小発作てんかん、多形紅斑、痙攣発作）で、いずれも「使用上の注意」に記載のある副作用であった。再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 2 例 5 件で、いずれも非重篤な副作用であった（表 7 参照）。感染症報告はなかった。これら未知の副作用については、本剤との因果関係が明確な症例の集積がないことから、現時点では「使用上の注意」の改訂等を行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 7 「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	2	5	0	0	2	5
胃腸障害	1	1	0	0	1	1
口腔内被膜	1	1	0	0	1	1
感染症および寄生虫症	1	1	0	0	1	1
突発性発疹	1	1	0	0	1	1
精神障害	1	1	0	0	1	1
感情不安定	1	1	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	0	0	1	1

咽頭紅斑	1	1	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	1	1	0	0	1	1
紫斑	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version (22.0)

皮膚障害関連の副作用について、皮膚障害関連の副作用は 8 例 14 件であったが、重篤な TEN、SJS、薬剤性過敏症症候群の報告はなく、重篤な皮膚障害を発現した症例（多形紅斑、転帰：回復）については、本剤の投与中止等の措置の遅れや用法・用量の不遵守は確認できなかった。

TEN、SJS 等の重篤な副作用のリスクについては、1 年に 1 回医療機関に対して資材等を用いて注意喚起を実施しているが、今回の再審査対象効能・効果以外の使用症例も含め継続的に確認しており、不適正使用による重篤化症例及び投与中止等の処置の遅れによる重篤化症例の増加は認められていないことから、一定の効果が得られていると考える。このため、医療従事者向け資材の作成及び配布、並びに患者向け資材の作成及び配布の実施等については、引き続き継続する。

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。

特定使用成績調査における本剤の有効性は、調査担当医師が本剤単剤療法開始日から観察期間終了時までの発作の経過等により、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の 5 段階で評価し、「著明改善」、「中等度改善」及び「軽度改善」に該当した症例を有効例とし、その症例割合を有効率とした。その結果、本調査における有効率は 72.1%（47/66 例）であった。

また、単剤療法開始前 4 週間と観察期間終了前 4 週間（投与中止・終了した場合は、中止・終了前の 4 週間）の双方のデータが揃っている 50 例を対象にした時の本調査における発作消失率¹⁾は 40.0%（20/50 例）であった。評価方法等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの第Ⅲ相試験の維持療法終了時に定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合は 35.0%（7/20 例）であり、本調査の結果は第Ⅲ相試験と比較して低くなかった。

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。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国措置報告は 4 件、研究報告は 9 件であった。それらの概要を表 8 に示すが、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い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① ニュージーランドの有害反応モニタリングセンターが、抗てんかん薬を服用した患者において、自殺、自殺企図、自殺傾向、自殺念慮の報告があったことを発表したとの情報（平成 28 年 3 月） ② 米国において、ラモトリギン口腔内崩壊錠の回収が行われたとの情報（2 件） ③ 米国食品医薬品庁のホームページに、ラミクタールによる重篤な免疫反応に関する警告が掲載され、ラミクタール錠及びラミクタール徐放錠の米国添付文
------	---

¹⁾ 単剤療法開始前 4 週間と比べて観察期間終了前 4 週間に発作頻度が 0 になった症例の割合

	書、並びに企業中核データシートが改訂されたとの情報（平成 30 年 5 月）
研究報告	① 薬剤誘発性皮膚障害に関する研究報告（9 件）
備考	

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、承認条件について、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施されているものと判断した。ただし、本品目の安全性の確保、適正使用の推進に鑑み、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の作成及び配布」及び「患者向け資材の作成及び配布」を引き続き定期的 to 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。

以上