

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  
に係る  
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はグラクソ・スミスクライン株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

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 に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①ラミクタール錠小児用2 mg ②ラミクタール錠小児用5 mg ③ラミクタール錠25 mg ④ラミクタール錠100 mg	有効成分	ラモトリギン
製造販売業者	グラクソ・スミスクライン株式会社	薬効分類	①②③④87113 ③④87117
提出年月		平成30年12月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis) 及び皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)</a>	6	<a href="#">自殺行動、自殺念慮</a>	10	該当なし	
<a href="#">薬剤性過敏症症候群</a>	7	<a href="#">生殖発生毒性</a>	11		
<a href="#">肝炎、肝機能障害及び黄疸</a>	8	<a href="#">腎機能障害患者への投与</a>	12		
<a href="#">再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症</a>	8	<a href="#">肝機能障害患者への投与</a>	13		
<a href="#">無菌性髄膜炎</a>	9				
<a href="#">血球貪食症候群</a>	10				
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">使用実態下における有効性</a>		14頁			

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	
<a href="#">副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全性対策の検討 (及び実行)</a>	15
追加の医薬品安全性監視活動	
<a href="#">てんかん (単剤療法)</a> <a href="#">(1) 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)</a>	15
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">てんかん (単剤療法)</a> <a href="#">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)</a>	17

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	
<a href="#">1. 添付文書による情報提供</a>	18
<a href="#">2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</a>	
追加のリスク最小化活動	
<a href="#">医療従事者向け資材の作成及び配布</a>	18
<a href="#">患者向け資材の作成及び配布</a>	18

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

## 医薬品リスク管理計画書

平成 30 年 12 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区赤坂 1 丁目 8 番 1 号  
氏名：グラクソ・スミスクライン株式会社  
代表取締役社長 ポール・リレット 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2008 年 10 月 16 日	薬効分類	①②③④87113 ③④87117
再審査期間	8 年	承認番号	①22000AMX02362000 ②22000AMX02363000 ③22000AMX02364000 ④22000AMX02365000
国際誕生日	1990 年 11 月 5 日		
販売名	①ラミクタール錠小児用 2 mg ②ラミクタール錠小児用 5 mg ③ラミクタール錠 25 mg ④ラミクタール錠 100 mg		
有効成分	ラモトリギン		
含量及び剤型	①1 錠中にラモトリギン 2 mg を含有する錠剤 ②1 錠中にラモトリギン 5 mg を含有する錠剤 ③1 錠中にラモトリギン 25 mg を含有する錠剤 ④1 錠中にラモトリギン 100 mg を含有する錠剤		
用法及び用量	○てんかん患者に用いる場合： 成人（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）： (1)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 25mg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 50mg を 1 日 1 回経口投与し、5 週目は 1		

日 100mg 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 100mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100～200mg 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 100mg ずつ、1 日用量は最大 400mg 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 回 25mg を隔日に経口投与し、次の 2 週間は 1 日 25mg 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 25～50mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100～200mg とし、1 日 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、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 50mg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 100mg 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 100mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 200～400mg とし、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。

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

(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 0.3mg/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 0.6mg/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 0.6mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1～10mg/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 0.6mg/kg 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。

(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 0.15mg/kg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.3mg/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 0.3mg/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 1～5mg/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 1～3mg/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200mg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0.6mg/kgを1日2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2mg/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1.2mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日5～15mg/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400mg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25mg、ラミクタール錠100mg)：

(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25mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日50mg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100mg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200mg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100mgずつ、1日用量は最大400mg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。

(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週目は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

	<p>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。</p> <p>(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。</p>
効能又は効果	<p>○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</p> <p>○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</p> <p>○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制</p>
承認条件	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>
備考	<p>2011 年 7 月 1 日に「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</p> <p>2014 年 8 月 29 日に部分発作（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</p> <p>2015 年 9 月 24 日に小児の定型欠神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</p> <p>2018 年 6 月 28 日に再審査が終了し、再審査報告書が公表された <u>（「小児の定型欠神発作に対する単剤療法」は再審査期間中）</u></p>

変更の履歴	
前回提出日	平成 30 年 3 月 15 日
変更内容の概要：	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>品目概要の備考に再審査が終了し、再審査報告書が公表された旨を記載した。</u></li> <li>2. <u>中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症症候群のリスク最小化活動の選択理由を変更した。</u></li> <li>3. <u>無菌性髄膜炎の重要な特定されたリスクとした理由を変更した。</u></li> </ol>

4. 重要な特定されたリスクに血球貪食症候群を追加した。
5. 終了した追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験に関する記載を削除し、医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧を更新した。
6. 実施中の追加のリスク最小化活動の節目となる予定の時期を変更した。
7. 医療従事者向け適正使用に関する資材及び患者向け適正使用に関する資材の内容を一部変更した。

変更理由：

1. 再審査が終了し、再審査報告書が公表されたため。
2. リスク最小化活動の選択理由をより明確にするため。
3. 重要な特定されたリスクとした理由を適切にするため。
4. 国内外製造販売後情報から本剤との関連性が否定できない血球貪食症候群の症例が集積されたため。
5. 再審査終了に伴い医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験の一部が終了したため。
6. 後発医薬品と節目となる予定の時期を合わせるため。
7. 血球貪食症候群の症状が重篤な皮膚障害の初期症状に類似していることから注意喚起が必要であると判断したため。また、その他一部記載の整備を行った。

# 1. 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>臨床試験データから、ラモトリギンと重篤な発疹を含む過敏症反応との関連性が強く示されている。ラモトリギンの臨床試験において報告された発疹の多くは、自然治癒する軽度又は中等度の斑状丘疹状皮疹であり、一般的にラモトリギンの投与開始から 8 週間以内に発現し、投与中止に伴い消失する。ただし、まれに、入院あるいはラモトリギンの投与中止を要する重篤発疹も報告されており、これらには、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）のような生命を脅かすおそれのあるものが含まれていた。また、重篤な発疹の発現率は、成人より小児において高いとの結果も認められている（全世界の小児てんかん患者における入院を要した発疹の発現率は 1/300～1/100 であった）。更に、承認用量より高い用量を投与した場合、バルプロ酸を併用した場合は、発疹のリスクが増加する。</p> <p>国内外製造販売後情報からも本剤との関連性が否定できない中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）等の重篤な皮膚障害の症例が報告されている。製造販売後に報告された重篤な皮膚障害の症例には、初期漸増時において、承認用量より高い用量を投与した症例や増量タイミングが承認された用法・用量より早い症例が含まれている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li></ul> <p>1. 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）</p> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）の発現率、重篤性、転帰、処置、経過、ラモトリギン及び併用薬の投与状況等について詳細情報を収集し、危険因子等を分析するために使用成績調査及び特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li></ul> <p>1. 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」、</p>

	<p>「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項への記載</p> <p>2. 患者向医薬品ガイドの作成</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 追加のリスク最小化計画として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 適正使用に関する資材（医療従事者向け及び患者向け）の作成及び配布</p> <p>【選択理由】</p> <p><u>中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群の発現において、特に注意が必要な本剤の初期投与量、漸増方法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す。また、小児において重篤な皮膚障害の発現率が高いこと、中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群の初期症状に注意し発現を早期に発見すること、初期症状が認められた場合には皮膚科専門医へ早期に相談すること等の重篤化を防ぐ具体的な対応を医療従事者及び患者に対し情報提供し、中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群の早期発見及び適切な処置の実施を促す。</u></p>
<p>薬剤性過敏症候群</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外臨床試験及び国内外製造販売後情報から本剤との関連性が否定できない薬剤性過敏症候群症例が報告されている。臨床症状は広範囲にわたる重大な症状としてあらわれ、発疹、発熱、リンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害（好酸球増多、白血球増加、異型リンパ球の出現）及び臓器障害（肝機能障害等）等の種々の全身症状を併発する。</p> <p>なお、製造販売後に報告された薬剤性過敏症候群の症例には、初期漸増時において、承認用量より高い用量を投与した症例や増量タイミングが承認された用法・用量より早い症例が含まれている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 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）</p> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での薬剤性過敏症候群の発現率、重篤性、転帰、処置、経過、ラモトリギン及び併用薬の投与状況等について詳細情報を収集し、危険因子等を分析するために使用成績調査及び特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 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「重大な副作用」の項への記載</p> <p>2. 患者向医薬品ガイドの作成</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>追加のリスク最小化計画として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>適正使用に関する資材（医療従事者向け及び患者向け）の作成及び配布</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>薬剤性過敏症症候群の発現において、特に注意が必要な本剤の初期投与量、漸増方法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す。また、小児において重篤な皮膚障害の発現率が高いこと、薬剤性過敏症症候群の初期症状に注意し発現を早期に発見すること、初期症状が認められた場合には皮膚科専門医へ早期に相談すること等の重篤化を防ぐ具体的な対応を医療従事者及び患者に対し情報提供し、薬剤性過敏症症候群の早期発見及び適切な処置の実施を促す。</p>
<p>肝炎、肝機能障害及び黄疸</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内の臨床試験において、肝炎、肝機能障害又は黄疸が認められている（0.1%未満）。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査（小児の定型欠伸発作に対する単剤療法）</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下での肝炎、肝機能障害及び黄疸の発現率、重篤性、転帰、経過及び患者背景について詳細情報を収集し、危険因子等を分析するために使用成績調査及び特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>添付文書の「重大な副作用」の項への記載</li> <li>患者向医薬品ガイドの作成</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>添付文書に、肝炎、肝機能障害及び黄疸の発現状況や、これらの症状がみられた場合の処置等について記載し、患者向医薬品ガイドには、これらの症状があらわれることがある旨を記載することで、医療関係者及び患者に対し注意喚起を促す。</p>
<p>再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外臨床試験及び国内外製造販売後情報において、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症といった血液障害が認められている（頻度不明）。観察を十分に行い、本</p>

	<p>剤投与中に異常が認められた場合は本剤の中止等適切な措置をとる必要がある。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 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）</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下での再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症に関連する情報を収集するために使用成績調査及び特定使用成績調査を実施する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 添付文書の「重大な副作用」の項への記載</p> <p>2. 患者向医薬品ガイドの作成</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症の注意事項について情報提供を行うことで、医療関係者及び患者に対し、副作用等のリスクについて注意喚起を促す。</p>
無菌性髄膜炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：  <u>海外において本剤との関連性が否定できない無菌性髄膜炎が報告されている（頻度不明）。</u>無菌性髄膜炎は、一般的には本剤の中止に伴い回復するが、再投与により再発する場合がある。本剤の再投与により、更に重篤な症状を伴う無菌性髄膜炎が投与後すぐに再発したとの報告がある。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 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）</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下での無菌性髄膜炎に関連する情報を収集するために使用成績調査及び特定使用成績調査を実施する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「重大な副作用」の項への記載</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドの作成</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>無菌性髄膜炎に使用される際の注意事項について情報提供を行うことで、医療関係者及び患者に対し、副作用等のリスクについて注意喚起を促す。</p>
<p><u>血球貪食症候群</u></p>	
	<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <p><u>国内外製造販売後情報から本剤との関連性が否定できない血球貪食症候群の症例が報告されている（頻度不明）。血球貪食症候群は稀ではあるが、発症すると重篤で生命を脅かす疾患である。臨床症状は、発熱、発疹、神経症状、脾腫、リンパ節腫脹、血球減少、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症、肝機能障害、血液凝固障害等が認められる。</u></p>
	<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>通常の医薬品安全性監視活動</u></li> <li>● <u>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</u></li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>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）</u></li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p><u>本剤投与時に当該リスク発現の可能性があるため、製造販売後の日常診療において当該副作用の発現状況や詳細情報を把握するため。</u></p>
	<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</u></li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>添付文書の「重大な副作用」の項への記載</u></li> <li>2. <u>患者向医薬品ガイドの作成</u></li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>追加のリスク最小化計画として、以下を実施する。</u></li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>適正使用に関する資材（医療従事者向け及び患者向け）の作成及び配布</u></li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p><u>血球貪食症候群の注意事項について情報提供を行うことで、医療関係者及び患者に対し副作用等のリスクについて注意喚起を促す。</u></p>
<p style="text-align: center;">重要な潜在的リスク</p>	
<p>自殺行動、自殺念慮</p>	

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>FDA が行った 11 種類の抗てんかん薬に関するメタアナリシスで、抗てんかん薬と自殺念慮及び自殺行動との関連性が示された。ラモトリギンを含む抗てんかん薬の無作為化プラセボ対照比較臨床試験及びメタアナリシスのデータから、自殺念慮又は自殺行動のリスクがわずかに上昇することが示されており、ラモトリギンによるリスク増加の可能性は除外できない。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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）</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での自殺関連事象の発現率、重篤性、転帰、経過及び患者背景について詳細情報を収集し、危険因子等を分析するために使用成績調査及び特定使用成績調査を実施する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項への記載</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドの作成</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <p>通常のリスク最小化活動（添付文書及び患者向医薬品ガイドによる注意喚起）を行い、希死念慮を有する患者に対し、患者の状態や病態の変化をモニタリングする必要があることや、必要な処置について添付文書に記載する。また、希死念慮を有する場合は投与前に医療関係者に相談するよう患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起を行う。</p>
<p>生殖発生毒性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>動物を用いた生殖発生毒性試験においてヒトの治療量を超える用量のラモトリギンの投与で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、妊娠中の母親へ葉酸阻害剤を投与することにより、理論的にはヒトの胎児奇形を誘発するリスクがある。</p> <p>また、妊娠中に、ラモトリギンの血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性がある（妊娠中にラモトリギンの血中濃度が低下したという報告がある）。</p> <p>海外の市販後における複数のプロスペクティブな妊娠調査より、妊娠第 1 三半期にラモトリギンが単独投与された総計 2000 例以上の妊娠の転帰情報が収集されてい</p>

	<p>る。いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口唇裂奇形の発現リスク上昇が報告されているが、先天的大奇形の発現リスクの実質的な上昇を示唆するデータはない。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、口蓋口唇裂奇形の発現リスクが高いとの結果は得られていない。他の薬剤による先天異常発現リスクに対して、ラモトリギンの併用が影響を及ぼすかどうかを評価するには、多剤併用療法におけるラモトリギンの使用に関するデータが十分に得られていない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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）</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下での妊婦に関する情報を収集するために使用成績調査及び特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項への記載</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドの作成</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>妊婦使用される際の注意事項について情報提供を行うことで、医療関係者及び患者に対し、注意喚起を促す。</p>
<p>腎機能障害患者への投与</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>腎不全患者は、腎クリアランスが低下しているため、主代謝物（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度が健康成人よりも高くなることがある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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）</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下での腎機能障害を有する患者における本剤の影響を検討するために、使用成績調査及び特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「慎重投与」の項への記載</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドの作成</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>腎機能障害患者に使用される際の注意事項について情報提供を行うことで、医療関係者及び患者に対し、副作用等のリスクについて注意喚起を促す。</p>
肝機能障害患者への投与	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>肝機能障害患者は、ラモトリギンのクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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）</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下での肝機能障害を有する患者における本剤の影響を検討するために、使用成績調査及び特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常 of リスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項への記載</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドの作成</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>肝機能障害患者に使用される際の注意事項について情報提供を行うことで、医療関係者及び患者に対し、副作用等のリスクについて注意喚起を促す。</p>
重要な不足情報	
該当なし	

## 1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 日本人の定型欠神発作と診断された小児（15歳未満）のてんかん患者を対象として、使用実態下における本剤単剤療法時の有効性に関する情報収集を行うため。
	有効性に関する調査・試験の名称： てんかん（小児の定型欠神発作に対する単剤療法に関する調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 日本人の定型欠神発作と診断された小児（15歳未満）のてんかん患者を対象として、使用実態下における本剤単剤療法時の有効性の検討を目的とし、安全性に関する評価とともに有効性に関する情報も収集する。

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全性対策 of 検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
てんかん（単剤療法） (1) 特定使用成績調査（小児 of 定型欠神発作に対する単剤療法に関する調査）	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、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、<u>血球貪食症候群</u>、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</p> <p><b>【目的】</b> 日本人 of 定型欠神発作と診断された小児（15 歳未満） of てんかん患者を対象に、使用実態下における本剤単剤療法時 of 安全性及び有効性に関する情報収集</p> <p><b>【実施計画案】</b> 実施期間：調査期間は 2015 年 10 月～2019 年 6 月（登録期間は 2015 年 10 月～2018 年 9 月） 目標症例数：調査対象施設（約 100 施設）での全症例 実施方法：観察期間は 6 ヶ月間。なお、観察期間中に 15 歳となり、15 歳以降も本剤 of 投与が継続された症例について、6 ヶ月間 of 追跡調査を実施する。 重点調査事項：皮膚障害</p> <p><b>【実施計画 of 根拠】</b> 患者数やガイドラインが推奨する定型欠神発作治療薬を前提に、実現可能性を考慮して目標症例数を設定せず、調査実施施設において可能な限り収集するものとした。</p> <p><b>【節目となる予定 of 時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 安全性定期報告時 安全性情報について包括的な検討を行うため。</li> <li>● 再審査申請時 回収された全ての調査票データ of 固定が終わった段階で得られた集計解析結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。</li> </ul> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動 of 結果に基づいて実施される可能性のある追加 of 措置及びその開始 of 決定基準】</b> 節目となる時期に、以下 of 内容を含めた医薬品リスク管理計画書 of 見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 安全性及び有効性 of 評価を行い、必要に応じて添付文書や資料 of 改訂を検討する。</li> <li>● 新たな安全性検討事項 of 有無も含めて、本調査 of 計画内容 of 変更要否について検討</li> </ul>	

	する。
--	-----

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

てんかん（単剤療法） 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）
2.医薬品安全性監視計画の概要の項のてんかん（単剤療法） (1) 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）を参照。

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 1. 添付文書による情報提供 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材の作成及び配布
<p><b>【安全性検討事項】</b>          中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、薬剤性過敏症症候群、<u>血球貪食症候群</u></p> <p><b>【目的】</b>          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。  <u>製造販売後に血球貪食症候群を発現した症例が集積した。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。</u></p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>企業ホームページに掲載する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b>  <u>医薬品リスク管理計画に関する評価報告書の提出時（毎年 12 月）において、安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。既納入施設への適正使用の定期的な情報提供は安全性速報の配布以降、少なくとも 1 年に 1 回の頻度で行う。ただし、安全性検討事項の発現件数と販売量の推移の確認結果、頻度を変更する必要があると判断した場合は頻度を変更する。また、再審査期間満了時に安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認し、再審査期間満了後の既納入施設への適正使用の定期的な情報提供の要否及び頻度について決定する。</u></p>
患者向け資材の作成及び配布
<p><b>【安全性検討事項】</b>          中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson</p>

症候群)、薬剤性過敏症症候群

**【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。

**【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。

**【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】**

医薬品リスク管理計画に関する評価報告書の提出時（毎年12月）において、安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定 の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
てんかん（抗てんかん薬との併用療法） 使用成績調査	3,000 例	・安全性定期報告時 ・調査開始約 7 年 11 ヶ月後（最終報告書作成時）	終了	作成済み（平成 29 年 1 月 12 日提出）
てんかん（抗てんかん薬との併用療法） 特定使用成績調査（長期）	600 例	・安全性定期報告時 ・調査開始約 8 年後（最終報告書作成時）	終了	作成済み（平成 29 年 1 月 12 日提出）
てんかん（併用療法から単剤療法への切り替え） 特定使用成績調査（併用療法から単剤療法への切り替えに関する調査）	300 例	・安全性定期報告時 ・調査開始約 2 年 3 ヶ月後（最終報告書作成時）	終了	作成済み（平成 29 年 1 月 12 日提出）
てんかん（単剤療法） 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）	調査対象施設（約 100 施設）での全症例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	再審査申請時
製造販売後臨床試験： ラモトリギン追加投与によるバルプロ酸ナト	30 例	試験開始後約 1.5 年後（最終報告書作成時）	終了	作成済み（平成 28 年 2 月 26 日提出）

リウム投与量減量の臨床評価				
双極性障害 特定使用成績調査 (長期)	1,000 例	・安全性定期報告時 ・調査開始約 4 年 5 ヶ月後 (最終報告書作成時)	終了	作成済み (平成 29 年 1 月 12 日提出)
市販直後調査 (小児の定型欠神発作)	該当せず	小児定型欠神発作の承認取得から 6 ヶ月後	終了	作成済み (平成 28 年 5 月 20 日提出)

## 5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
てんかん (抗てんかん薬との併用療法) 使用成績調査	3,000 例	・安全性定期報告時 ・調査開始約 7 年 11 ヶ月後 (最終報告書作成時)	終了	作成済み (平成 29 年 1 月 12 日提出)
てんかん (抗てんかん薬との併用療法) 特定使用成績調査 (長期)	600 例	・安全性定期報告時 ・調査開始約 8 年後 (最終報告書作成時)	終了	作成済み (平成 29 年 1 月 12 日提出)
てんかん (併用療法から単剤療法への切り替え) 特定使用成績調査 (併用療法から単剤療法への切り替えに関する調査)	300 例	・安全性定期報告時 ・調査開始約 2 年 3 ヶ月後 (最終報告書作成時)	終了	作成済み (平成 29 年 1 月 12 日提出)

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
てんかん（単剤療法） 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）	調査対象施設（約 100施設）での全 症例	・安全性定期報 告時 ・再審査申請時	実施中	再審査申請時
製造販売後臨床試験： ラモトリギン追加投与 によるバルプロ酸ナト リウム投与量減量の臨 床評価	30例	試験開始後約1.5 年後（最終報告 書作成時）	終了	作成済み（平 成28年2月 26日提出）
双極性障害 特定使用成績調査 （長期）	1,000例	・安全性定期報 告時 ・調査開始約4 年5ヵ月後（最 終報告書作成 時）	終了	作成済み（平 成29年1月 12日提出）

### 5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
1. 添付文書による情報提供		
2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
安全性速報の作成及び配布	—	終了
医療従事者向け資材の作成及び配布	<u>医薬品リスク管理計画に関する 評価報告書の提出時（毎年 12月提出）</u>	実施中
患者向け安全性速報の作成及び配布	—	終了
患者向け資材の作成及び配布	<u>医薬品リスク管理計画に関する 評価報告書の提出時（毎年 12月提出）</u>	実施中

市販直後調査（小児の定型欠神発作）	小児定型欠神発作の承認取得から6ヵ月後	終了
-------------------	---------------------	----