

**医薬品インタビューフォーム**

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

**ラモトリギン錠****抗てんかん剤****ラモトリギン錠小児用 2mg 「日医工」****ラモトリギン錠小児用 5mg 「日医工」****抗てんかん剤、双極性障害治療薬****ラモトリギン錠 25mg 「日医工」****ラモトリギン錠 100mg 「日医工」****Lamotrigine Tablets for Pediatric, Lamotrigine Tablets**

剤形	チュアブル錠（素錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠小児用 2mg：1錠中ラモトリギン 2mg 含有 錠小児用 5mg：1錠中ラモトリギン 5mg 含有 錠 25mg：1錠中ラモトリギン 25mg 含有 錠 100mg：1錠中ラモトリギン 100mg 含有
一般名	和名：ラモトリギン 洋名：Lamotrigine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認：2018年2月15日 薬価基準収載：2018年6月15日 販売開始：2018年6月15日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>

本IFは2024年2月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

## 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>31</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	31
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	31
3. 製品の製剤学的特性.....	1	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>32</b>
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	32
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	39
6. RMP の概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	39
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	4. 吸収.....	39
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	40
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	40
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	40
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	40
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	40
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	41
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	11. その他.....	41
1. 物理化学的性質.....	4	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>42</b>
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	42
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	42
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	42
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	42
2. 製剤の組成.....	6	5. 重要な基本的注意とその理由.....	42
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	43
4. 力価.....	6	7. 相互作用.....	46
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	8. 副作用.....	47
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	49
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	12	10. 過量投与.....	49
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	12	11. 適用上の注意.....	49
9. 溶出性.....	13	12. その他の注意.....	50
10. 容器・包装.....	18	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>51</b>
11. 別途提供される資材類.....	18	1. 薬理試験.....	51
12. その他.....	18	2. 毒性試験.....	51
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>19</b>	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>52</b>
1. 効能又は効果.....	19	1. 規制区分.....	52
2. 効能又は効果に関連する注意.....	19	2. 有効期間.....	52
3. 用法及び用量.....	19	3. 包装状態での貯法.....	52
4. 用法及び用量に関連する注意.....	23	4. 取扱い上の注意点.....	52
5. 臨床成績.....	24	5. 患者向け資材.....	52

## 略語表

6.	同一成分・同効薬.....	52
7.	国際誕生年月日 .....	52
8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日.....	52
9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容.....	52
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	53
11.	再審査期間 .....	54
12.	投薬期間制限に関する情報.....	54
13.	各種コード .....	54
14.	保険給付上の注意 .....	54
<b>X I.</b>	<b>文献</b> .....	<b>55</b>
1.	引用文献 .....	55
2.	その他の参考文献.....	57
<b>X II.</b>	<b>参考資料</b> .....	<b>58</b>
1.	主な外国での発売状況.....	58
2.	海外における臨床支援情報 .....	67
<b>X III.</b>	<b>備考</b> .....	<b>68</b>
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	68
2.	その他の関連資料.....	72

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
S.D.	標準偏差
Vd	分布容積
CLt	全身クリアランス
ED <sub>50</sub>	50%有効率

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、ラモトリギンを有効成分とする（錠小児用 2mg、錠小児用 5mg）抗てんかん剤、（錠 25mg、錠 100mg）抗てんかん剤、双極性障害治療薬である。

「ラモトリギン錠小児用 2mg/5mg「日医工」」及び「ラモトリギン錠 25mg/100mg「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2018年2月15日に承認を取得、2018年6月15日に販売を開始した。（薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき承認申請）

2020年2月5日、「ラモトリギン錠小児用 2mg/5mg「日医工」」及び「ラモトリギン錠 25mg/100mg「日医工」」は、「てんかん患者の定型欠伸発作に対する単剤療法」の効能又は効果、用法及び用量が追加された。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ラモトリギンを有効成分とする（錠小児用 2mg、錠小児用 5mg）抗てんかん剤、（錠 25mg、錠 100mg）抗てんかん剤、双極性障害治療薬である。
- (2) 重大な副作用として、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens - Johnson 症候群）、多形紅斑、薬剤性過敏症症候群、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血球貪食症候群、肝炎、肝機能障害及び黄疸、無菌性髄膜炎が報告されている。（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 香料としてグレープフレーバーを使用している。
- (2) PTP シートはピッチコントロールを行い、1錠ごとに成分名、含量を表示した。
- (3) スターターパック用台紙を用意している。
- (4) 個装箱は、開封を示す目印「開封済」と、販売名、使用期限、製造番号、GS1 データバーを記載した切り取りタグ付きである。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料の作成及び配布 患者向け資料の作成及び配布
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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"> <li>・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）</li> <li>・薬剤性過敏症症候群</li> <li>・肝炎、肝機能障害及び黄疸</li> <li>・再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症</li> <li>・無菌性髄膜炎</li> <li>・血球貪食症候群</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自殺行動・自殺念慮</li> <li>・生殖発生毒性</li> <li>・腎機能障害患者への投与</li> <li>・肝機能障害患者への投与</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における有効性</li> </ul>		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

医薬品安全性監視計画の概要	リスク最小化計画の概要
<b>通常の医薬品安全性監視活動</b>	<b>通常のリスク最小化活動</b>
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）	添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>	<b>追加のリスク最小化活動</b>
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）	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
<b>有効性に関する調査・試験の計画の概要</b>	
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）	

提出年月：令和2年1月

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ラモトリギン錠小児用 2mg 「日医工」

ラモトリギン錠小児用 5mg 「日医工」

ラモトリギン錠 25mg 「日医工」

ラモトリギン錠 100mg 「日医工」

#### (2) 洋名

Lamotrigine Tablets for Pediatric

Lamotrigine Tablets

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ラモトリギン（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Lamotrigine（JAN）

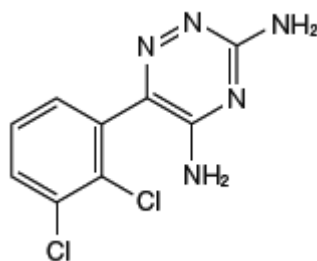
lamotrigine（INN）

#### (3) ステム（stem）

Na<sup>+</sup>チャンネル阻害剤、シグナル伝達調節剤：-trigine

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>

分子量：256.09

### 5. 化学名（命名法）又は本質

3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine（IUPAC）

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

該当資料なし

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### (1) 確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

##### (2) 定量法

電位差滴定法

本品を酢酸に溶かし、過塩素酸で滴定する。







#### IV. 製剤に関する項目







##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別

チュアブル錠（素錠）

###### (2) 製剤の外観及び性状

販売名		ラモトリギン錠小児用 2mg 「日医工」	ラモトリギン錠小児用 5mg 「日医工」
剤形		チュアブル錠（素錠）	
色調		白色	
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径（mm）		4.8	8.1×4.1
厚さ（mm）		1.5	2.4
質量（mg）		40	100
本体コード		n 406 2	n 407 5
包装コード		Ⓝ406	Ⓝ407

販売名		ラモトリギン錠 25mg 「日医工」	ラモトリギン錠 100mg 「日医工」
剤形		チュアブル錠（素錠）	
色調		白色	
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径（mm）		4.8	8.4
厚さ（mm）		2.0	3.2
質量（mg）		62.5	250
本体コード		n 404 25	n 405 100
包装コード		Ⓝ404	Ⓝ405

**(3) 識別コード**

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

**(4) 製剤の物性**

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

**(5) その他**

該当しない

**2. 製剤の組成**

**(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤**

販売名	ラモトリギン錠小児用 2mg 「日医工」	ラモトリギン錠小児用 5mg 「日医工」
有効成分	1 錠中 ラモトリギン 2mg	1 錠中 ラモトリギン 5mg
添加剤	沈降炭酸カルシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、ポビドン、香料、ステアリン酸マグネシウム	

販売名	ラモトリギン錠 25mg 「日医工」	ラモトリギン錠 100mg 「日医工」
有効成分	1 錠中 ラモトリギン 25mg	1 錠中 ラモトリギン 100mg
添加剤	沈降炭酸カルシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、ポビドン、香料、ステアリン酸マグネシウム	

**(2) 電解質等の濃度**

該当資料なし

**(3) 熱量**

該当資料なし

**3. 添付溶解液の組成及び容量**

該当しない

**4. 力価**

該当しない

**5. 混入する可能性のある夾雑物**

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

### (1) 加速試験

試験実施期間：2016/6/28～2017/1/25

◇ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <白色の素錠>	LAM2T-1 LAM2T-2 LAM2T-3	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (HPLC、紫外可視吸光度測定 法)	LAM2T-1 LAM2T-2 LAM2T-3	適合	適合	適合	適合
純度試験 n=3 (HPLC) <※1>	LAM2T-1 LAM2T-2 LAM2T-3	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) <15.0%以下>	LAM2T-1 LAM2T-2 LAM2T-3	1.9～2.9 1.7～2.9 2.4～2.6	—	—	1.4～2.6 2.2～3.6 1.9～2.6
溶出試験 (%) n=18 <15 分、80%以上>	LAM2T-1 LAM2T-2 LAM2T-3	95.0～95.1 95.2～95.7 94.8～95.7	93.2～94.5 94.2～94.3 92.8～93.8	92.8～93.5 93.3～94.2 92.3～94.8	93.5～94.2 92.5～93.6 93.2～93.9
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	LAM2T-1 LAM2T-2 LAM2T-3	100.1 99.8 99.7	99.1 98.9 98.7	98.9 98.7 98.9	99.4 100.0 99.5

※1：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2016/6/23～2017/1/27

◇ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <白色の素錠>	LAM5T-1 LAM5T-2 LAM5T-3	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (HPLC、紫外可視吸光度測定 法)	LAM5T-1 LAM5T-2 LAM5T-3	適合	適合	適合	適合
純度試験 n=3 (HPLC) <※1>	LAM5T-1 LAM5T-2 LAM5T-3	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) <15.0%以下>	LAM5T-1 LAM5T-2 LAM5T-3	1.4～1.9 1.7～2.9 1.7～2.1	—	—	1.4～1.9 1.9～2.6 1.0～1.9
溶出試験 (%) n=18 <15 分、80%以上>	LAM5T-1 LAM5T-2 LAM5T-3	93.4～94.8 92.9～94.2 93.2～93.7	91.6～94.7 91.4～94.1 91.9～94.5	92.3～94.0 92.8～95.4 92.2～93.9	92.0～93.3 91.8～92.2 90.7～91.7
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	LAM5T-1 LAM5T-2 LAM5T-3	99.7 99.5 99.8	99.5 99.6 98.8	99.6 99.5 99.1	99.2 98.8 99.2

※1：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2016/7/11～2017/1/23

◇ラモトリギン錠 25mg「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 ＜白色の素錠＞	LAM25T-1 LAM25T-2 LAM25T-3	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (HPLC、紫外可視吸光度測定 法)	LAM25T-1 LAM25T-2 LAM25T-3	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) n=3 (質量偏差試験) ＜15.0%以下＞	LAM25T-1 LAM25T-2 LAM25T-3	1.9～3.3 1.8～2.8 1.2～2.9	—	—	2.2～2.5 1.9～2.3 2.1～2.9
溶出試験 (%) n=18 ＜15 分、75%以上＞	LAM25T-1 LAM25T-2 LAM25T-3	86.8～88.8 89.0～89.5 89.5～90.2	84.1～84.6 84.4～85.3 84.4～84.9	83.4～85.4 83.6～86.9 84.6～85.4	81.2～82.9 82.8～84.6 83.7～86.3
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	LAM25T-1 LAM25T-2 LAM25T-3	97.8 98.1 98.5	98.0 97.8 98.4	97.6 97.5 98.1	97.7 97.6 97.8

※：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2016/7/12～2017/1/25

◇ラモトリギン錠 100mg「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 ＜白色の素錠＞	LAM100T-1 LAM100T-2 LAM100T-3	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (HPLC、紫外可視吸光度測定 法)	LAM100T-1 LAM100T-2 LAM100T-3	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) n=3 (質量偏差試験) ＜15.0%以下＞	LAM100T-1 LAM100T-2 LAM100T-3	1.0～1.2 0.7～1.7 1.5～2.2	—	—	1.3～2.0 0.8～1.3 1.0～1.5
溶出試験 (%) n=18 ＜30 分、75%以上＞	LAM100T-1 LAM100T-2 LAM100T-3	87.3～90.4 87.9～91.5 89.9～91.1	86.9～90.9 88.7～91.4 88.5～90.9	85.1～89.0 84.4～90.2 86.3～88.9	84.8～86.3 87.6～88.1 85.4～87.2
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	LAM100T-1 LAM100T-2 LAM100T-3	98.5 98.7 98.0	98.4 98.3 97.6	98.8 98.8 98.2	97.9 98.4 98.2

※：表示量に対する含有率 (%)

(2) 無包装状態の安定性

試験実施期間：2017/12/13～2018/3/28

◇ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 カ月	2 カ月	3 カ月
性状 n=10 ＜白色の素錠＞	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	CV0100	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜15 分、80%以上＞	CV0100	95.9～98.6	95.5～99.3	97.4～98.5	95.7～98.8	95.8～98.1
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	101.89～ 102.56	99.32～ 100.19	100.32～ 101.37	99.01～99.83	102.27～ 102.98
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	9～15	9～12	10～11	8～11	9～11

※1：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 カ月	2 カ月	3 カ月
性状 n=10 ＜白色の素錠＞	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	CV0100	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜15 分、80%以上＞	CV0100	95.9～98.6	96.5～101.0	84.9～96.9	89.7～95.7	81.5～87.6
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	101.89～ 102.56	98.68～ 100.55	101.60～ 103.19	98.74～ 101.32	103.12～ 104.12
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	9～15	3～4	3～5	4～6	4～6

※1：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」無包装 室温、曝光 [D65 光源 (約 1600Lx)、シャーレをラップで覆う]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=10 ＜白色の素錠＞	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	CV0100	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜15 分、80%以上＞	CV0100	95.9～98.6	99.8～103.9	100.0～102.7	100.5～103.7
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	101.89～102.56	101.21～101.75	100.70～101.48	100.63～102.62
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	9～15	9～11	10～13	10～13

※1：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2017/12/13～2018/3/27

◇ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=10 ＜白色の素錠＞	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	CV0100	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜15分、80%以上＞	CV0100	95.3～97.5	100.4～101.9	94.2～96.8	94.8～96.3	92.3～95.3
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	100.30～ 102.09	99.26～ 101.57	100.18～ 101.00	98.55～ 101.06	100.58～ 103.41
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	137～175	116～141	127～151	110～142	119～134

※1：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=10 ＜白色の素錠＞	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	CV0100	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜15分、80%以上＞	CV0100	95.3～97.5	97.6～99.1	90.5～94.5	91.6～93.7	88.2～92.5
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	100.30～ 102.09	100.56～ 101.29	100.21～ 100.45	100.89～ 103.39	102.24～ 102.72
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	137～175	50～63	52～61	67～72	62～76

※1：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」無包装 室温、曝光 [D65光源 (約1600Lx)、シャーレをラップで覆う]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30万 Lx・hr	60万 Lx・hr	120万 Lx・hr
性状 n=10 ＜白色の素錠＞	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	CV0100	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜15分、80%以上＞	CV0100	95.3～97.5	100.1～101.8	99.3～101.8	99.6～102.8
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	100.30～102.09	100.67～100.79	99.24～100.68	98.99～101.89
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	137～175	137～165	137～165	135～163

※1：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2017/12/13～2018/3/29

◇ラモトリギン錠 25mg「日医工」無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=10 <白色の素錠>	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性 (%) n=6 <15分、75%以上>	CV0100	91.8～96.5	92.5～94.2	92.2～95.0	91.5～94.5	89.9～94.2
含量 (%) * n=3 <95.0～105.0%>	CV0100	98.98～99.83	97.44～99.47	98.87～ 100.27	97.57～99.35	100.82～ 102.36
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	53～66	51～68	53～65	48～61	48～64

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ラモトリギン錠 25mg「日医工」無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=10 <白色の素錠>	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性 (%) n=6 <15分、75%以上>	CV0100	91.8～96.5	87.7～93.9	89.6～91.6	86.0～90.1	86.8～89.8
含量 (%) * n=3 <95.0～105.0%>	CV0100	98.98～99.83	98.78～ 100.80	100.78～ 101.29	100.77～ 101.48	101.41～ 104.01
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	53～66	24～32	27～34	26～32	27～34

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ラモトリギン錠 25mg「日医工」無包装 室温、曝光 [D65光源 (約1600Lx)、シャーレをラップで覆う]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30万 Lx・hr	60万 Lx・hr	120万 Lx・hr
性状 n=10 <白色の素錠>	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性 (%) n=6 <15分、75%以上>	CV0100	91.8～96.5	91.2～94.4	92.0～95.1	90.8～93.4
含量 (%) * n=3 <95.0～105.0%>	CV0100	98.98～99.83	97.92～99.07	99.58～101.57	99.11～99.69
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	53～66	55～72	53～69	51～66

※：表示量に対する含有率 (%)



試験実施期間：2017/12/13～2018/3/29

◇ラモトリギン錠 100mg「日医工」無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=10 <白色の素錠>	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性 (%) n=6 <30分、75%以上>	CV0100	93.7～96.4	94.1～95.7	94.5～96.6	92.8～95.8	93.2～94.6
含量 (%) * n=3 <95.0～105.0%>	CV0100	100.08～ 100.78	100.78～ 102.21	98.64～ 100.16	97.67～99.17	99.77～ 100.05
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	134～166	135～150	136～151	127～149	129～149

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ラモトリギン錠 100mg「日医工」無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=10 <白色の素錠>	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性 (%) n=6 <30分、75%以上>	CV0100	93.7～96.4	90.1～92.9	89.0～92.2	87.8～89.4	87.2～88.7
含量 (%) * n=3 <95.0～105.0%>	CV0100	100.08～ 100.78	101.02～ 102.31	100.08～ 100.36	100.71～ 101.85	100.75～ 102.35
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	134～166	56～63	58～65	56～67	57～73

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ラモトリギン錠 100mg「日医工」無包装 室温、曝光 [D65光源、シャーレをラップで覆う]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30万 Lx・hr	60万 Lx・hr	120万 Lx・hr
性状 n=10 <白色の素錠>	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性 (%) n=6 <30分、75%以上>	CV0100	93.7～96.4	92.1～94.3	93.5～95.1	93.4～95.5
含量 (%) * n=3 <95.0～105.0%>	CV0100	100.08～100.78	97.79～98.58	96.83～99.23	96.80～98.78
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	134～166	122～152	128～160	131～151

※：表示量に対する含有率 (%)

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

## 9. 溶出性

### (1) 溶出試験<sup>2)</sup>

#### 〈ラモトリギン錠小児用 5mg 「日医工」〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

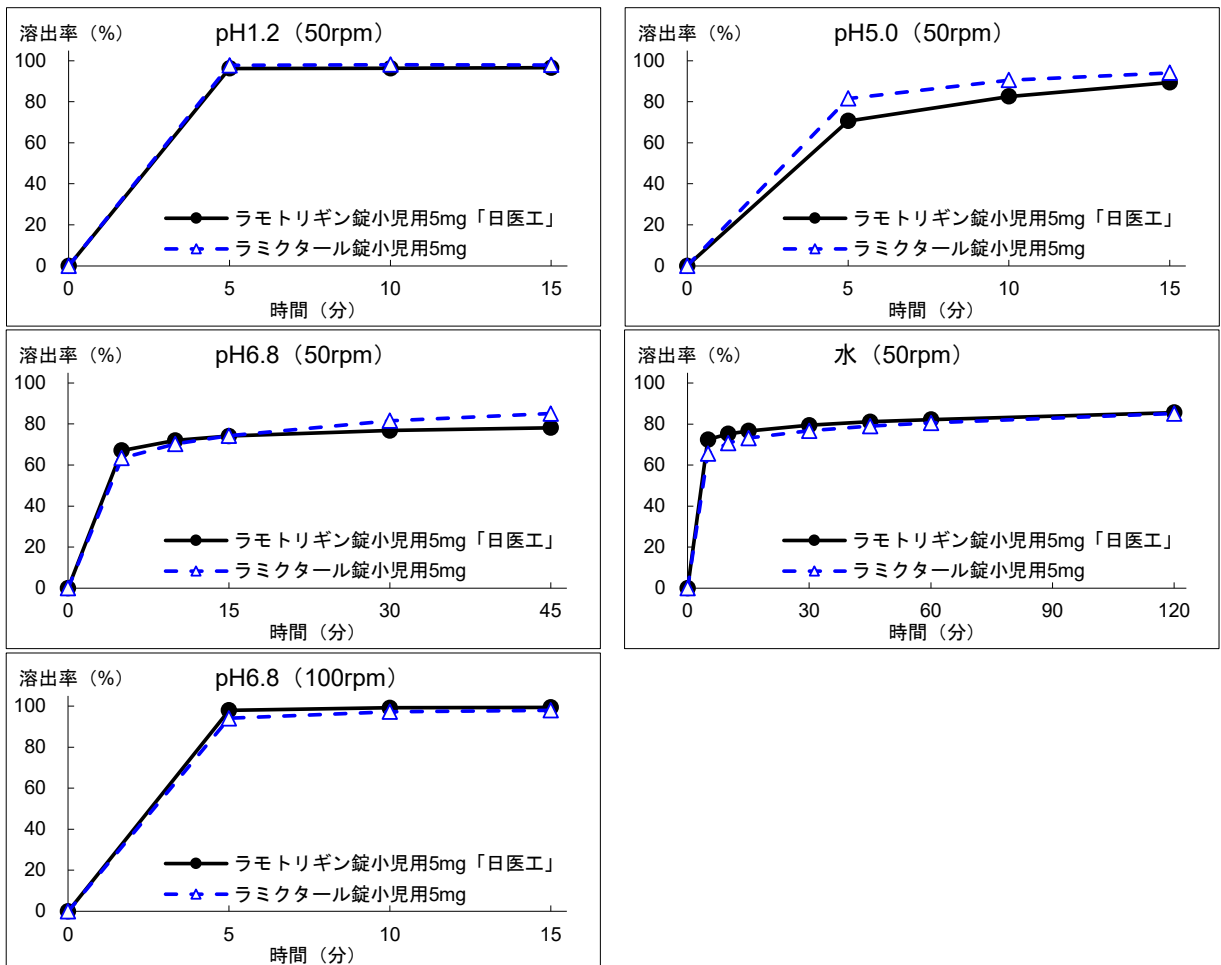
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH6.8)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH5.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤(ラミクタール錠小児用 5mg)と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

## 〈ラモトリギン錠 100mg 「日医工」〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食  
審査発 0229 第 10 号）

### 試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

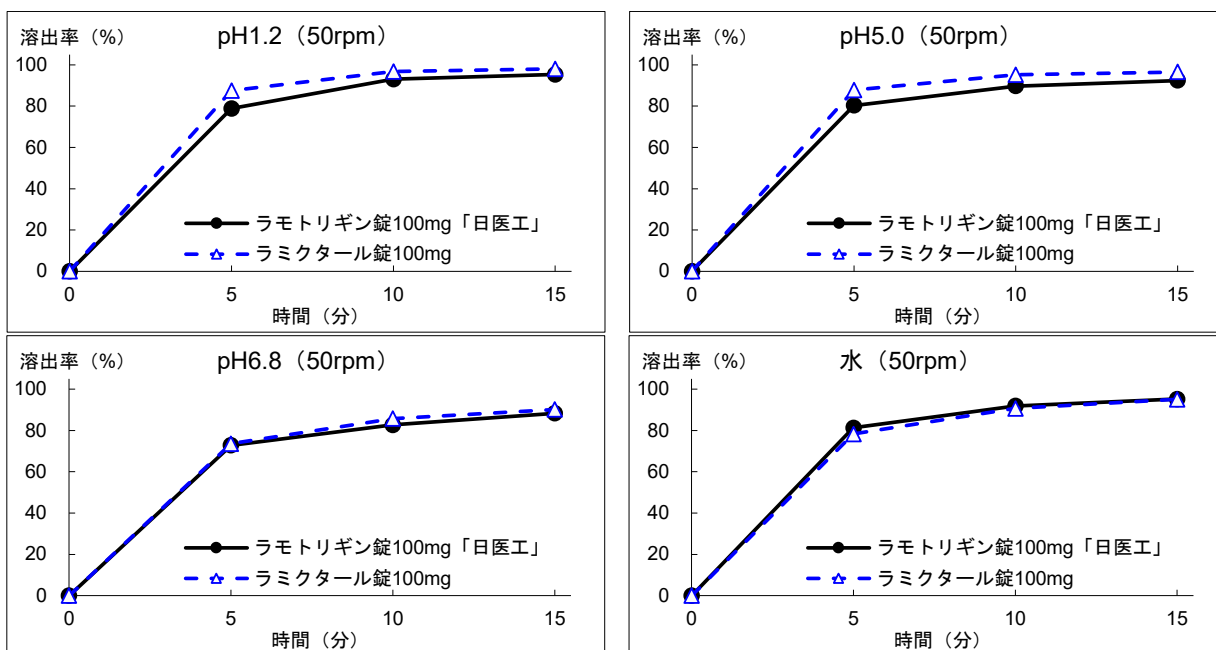
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH6.8）

### [判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH5.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8（100rpm）では、同試験液の 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（ラミクタール錠 100mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



(n=12)

(2) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験

〈ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」〉<sup>3)</sup>

ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

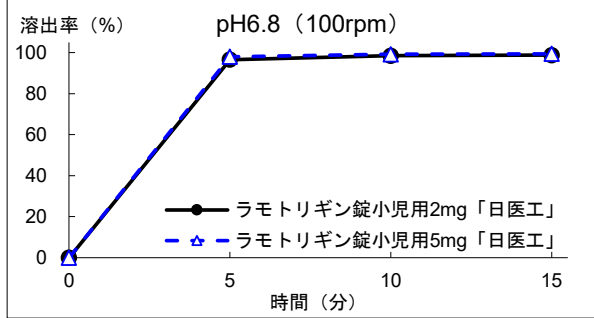
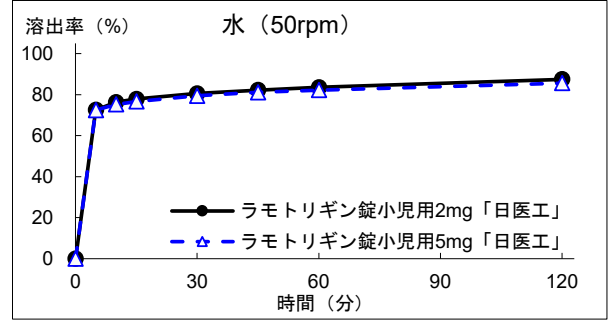
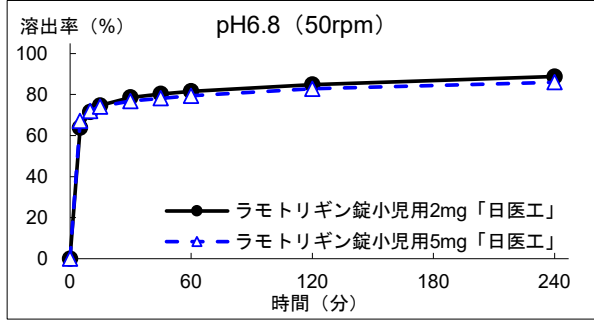
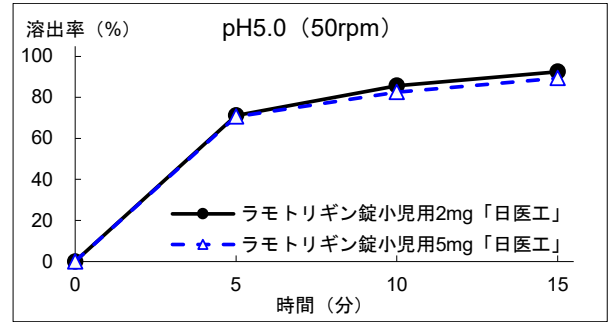
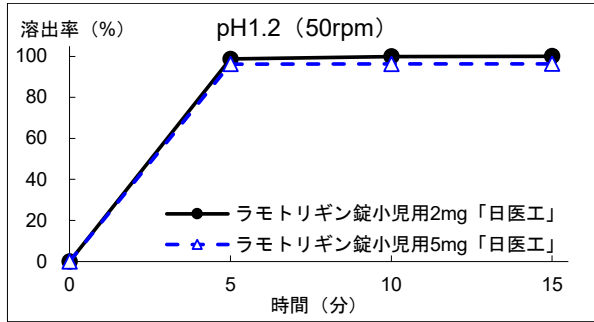
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH6.8)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH5.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点 (240 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点 (120 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH6.8 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」）と比較した結果、全ての試験液において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

#### 〈ラモトリギン錠 25mg「日医工」〉<sup>4)</sup>

ラモトリギン錠 25mg「日医工」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、ラモトリギン錠 100mg「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

#### 試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

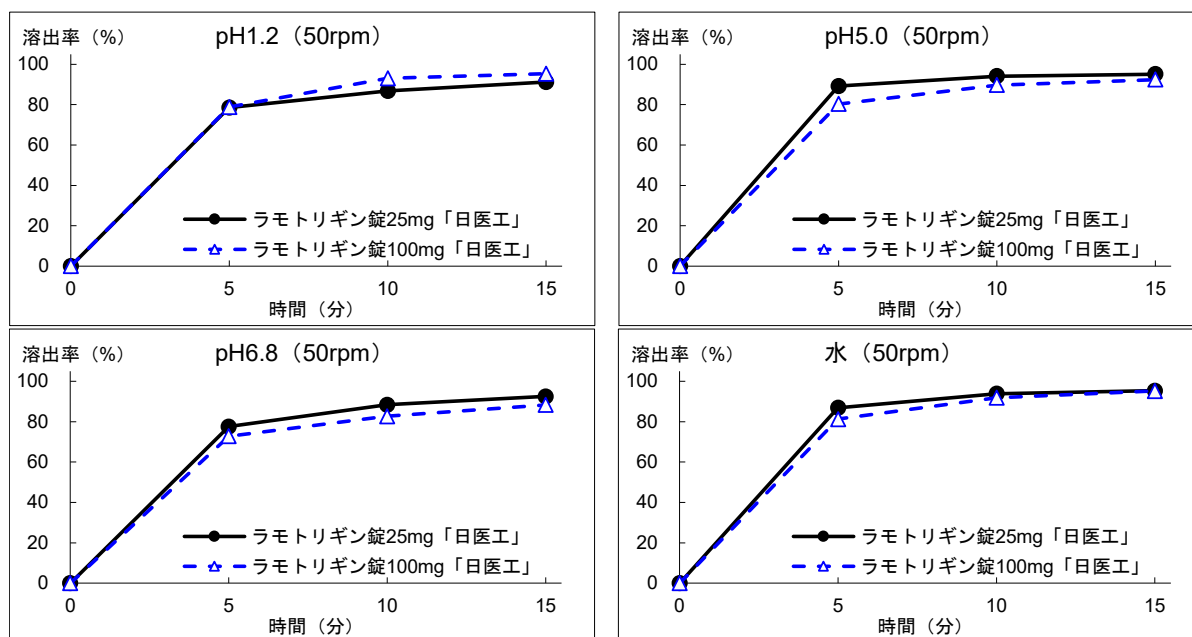
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH6.8）

#### [判定]

- pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- pH5.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- 水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- pH6.8（100rpm）では、同試験液の 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（ラモトリギン錠 100mg「日医工」）と比較した結果、全ての試験液において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



(n=12)

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

#### 〈ラモトリギン錠小児用 2mg 「日医工」〉

140 錠 [14 錠×10 ; PTP]

#### 〈ラモトリギン錠小児用 5mg 「日医工」〉

140 錠 [14 錠×10 ; PTP]

#### 〈ラモトリギン錠 25mg 「日医工」〉

140 錠 [14 錠×10 ; PTP]

#### 〈ラモトリギン錠 100mg 「日医工」〉

140 錠 [14 錠×10 ; PTP]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

ピロー : アルミニウム・ポリエチレン複合フィルム

## 11. 別途提供される資材類

医療関係者向け資材 : スターターパック、下敷き

ラモトリギン錠適正使用案内 (RMP)

(「X III. 2. その他の関連資料」の項参照)

## 12. その他

該当記載事項なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

○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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5.効能又は効果に関連する注意

##### 〈定型欠神発作〉

5.1 15歳以上の患者における有効性及び安全性については確立していないため、15歳未満で本剤の治療を開始した患者において、15歳以降も継続して本剤を使用する場合には、患者の状態を十分観察し、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。

##### 〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉

5.2 双極性障害の気分エピソードの急性期治療に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

○てんかん患者に用いる場合

成人（錠 25mg、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) パ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) パルプロ酸ナトリウムを併用しない場合<sup>注1)</sup>

#### 3)- i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注2)</sup>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<sup>注3)</sup>を併用する場合

単剤療法の場合に従う。



参考：てんかん患者に用いる場合（成人）

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法			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)
	2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 <sup>注1)</sup>	3)-ii) 3)-i)以外の薬剤 <sup>注3)</sup> を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与	50mg/日 (1日1回投与)	25mg/日 (1日1回投与)	
3・4週目	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割して投与)	50mg/日 (1日1回投与)	
5週目以降	1～2週間毎に25～50mg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。	5週目は100mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与) その後1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。	
維持用量	100～200mg/日 (1日2回に分割して投与)	200～400mg/日 (1日2回に分割して投与)	100～200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)	

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

注1) 本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法及び用量に従うこと。

注2) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤  
[7.2、10.2、16.7.1、16.7.2 参照]

注3) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド  
[7.2、16.7.1、16.7.2 参照]

## 小児（錠小児用2mg、錠小児用5mg、錠25mg、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<sup>注2)</sup>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<sup>注2)</sup>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<sup>注1)</sup>**

**3)- i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注2)</sup> 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<sup>注3)</sup> 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。

参考：てんかん患者に用いる場合（小児）

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法				1)単剤療法の場 合 (定型欠神発 作に用いる場 合)
	2)バルプロ酸ナトリウムを併用する 場合	本剤のグルク ロン酸抱合を誘 導する薬剤 <sup>注2)</sup> を併用する場 合	本剤のグルク ロン酸抱合を誘 導する薬剤 <sup>注2)</sup> を併用しない場 合	3)バルプロ酸ナトリウムを併用し ない場合 <sup>注1)</sup>	
1・2週目	0.15mg/kg/日 (1日1回投与)	0.15mg/kg/日 (1日1回投与)	0.6mg/kg/日 (1日2回に分 割して投与)	0.15mg/kg/日 (1日1回投与)	0.3mg/kg/日 (1日1回又は 2回に分割して 投与)
3・4週目	0.3mg/kg/日 (1日1回投与)	0.3mg/kg/日 (1日1回投与)	1.2mg/kg/日 (1日2回に分 割して投与)	0.3mg/kg/日 (1日1回投与)	0.6mg/kg/日 (1日1回又は 2回に分割して 投与)
5週目以降	1～2週間毎に 最大0.3mg/kg/日 ずつ漸増する。	1～2週間毎に 最大0.3mg/kg/日 ずつ漸増する。	1～2週間毎に 最大1.2mg/kg/ 日ずつ漸増す る。	1～2週間毎に 最大0.3mg/kg/日 ずつ漸増する。	1～2週間毎に 最大0.6mg/kg/ 日ずつ漸増す る。
維持用量	1～5mg/kg/日 (最大200mg/ 日) (1日2回に分 割して投与)	1～3mg/kg/日 (最大200mg/ 日) (1日2回に分 割して投与)	5～15mg/kg/日 (最大400mg/ 日) (1日2回に分 割して投与)	1～3mg/kg/日 (最大200mg/ 日) (1日2回に分 割して投与)	1～10mg/kg/日 (最大200mg/ 日) (1日1回 又は2回に分 割して投与) (増量は1週間 以上の間隔を あけて最大 0.6mg/kg/日ず つ)

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

注1) 本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法及び用量に従うこと。

注2) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤  
[7.2、10.2、16.7.1、16.7.2 参照]

注3) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド  
[7.2、16.7.1、16.7.2 参照]

○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（錠 25mg、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<sup>注1)</sup>

3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注2)</sup>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。

3)-ii) 3)-i)以外の薬剤<sup>注3)</sup>を併用する場合

単剤療法の場合に従う。

参考：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（成人）

		併用療法		1)単剤療法の 場合
本剤と併用する 薬剤の種類	2)バルプロ酸ナト リウムを併用する 場合	3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 <sup>注1)</sup>		
		3)-i) 本剤のグルクロン酸抱 合を誘導する薬剤 <sup>注2)</sup> を併用する場合	3)-ii) 3)-i)以外の薬剤 <sup>注3)</sup> を 併用する場合	
1・2週目	25mgを 隔日投与	50mg/日 (1日1回投与)	25mg/日 (1日1回投与)	
3・4週目	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割して 投与)	50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	
5週目	50mg/日 (1日1回又は2回 に分割して投与)	200mg/日 (1日2回に分割して 投与)	100mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	
6週目以降	100mg/日 (最大200mg/日) (1日1回又は2回 に分割して投与) (増量は1週間以上 の間隔をあけて最 大50mg/日ずつ)	6週目300mg/日 7週目以降300～ 400mg/日 (最大400mg/日) (1日2回に分割して 投与) (増量は1週間以上 の間隔をあけて最 大100mg/日ずつ)	200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上 の間隔をあけて 最大100mg/日ずつ)	

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

注 1) 本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法及び用量に従うこと。

注 2) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤  
[7.2、10.2、16.7.1、16.7.2 参照]

注 3) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド  
[7.2、16.7.1、16.7.2 参照]

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 7.用法及び用量に関連する注意

#### 〈効能共通〉

**7.1** 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法及び用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する薬剤の組み合わせに留意して、6.用法及び用量を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせ投与すること。[1.1.1、1.1.2、7.3、8.1、11.1.1、17.3.1、17.3.2 参照]

**7.2** 併用する薬剤については以下のとおり分類されるので留意すること。なお、本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法及び用量に従うこと。[6、10.2、16.7.1、16.7.2 参照]

・本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤

フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤

・本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤

アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド

**7.3** 本剤による発疹等の皮膚症状のために投与を中止した場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は再投与しないこと。再投与にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間（バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約65時間（いずれも外国人のデータ）、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤も併用しなかった時は約170時間）を経過している場合は、初回用量から6.用法及び用量に従って再開することが推奨される。[7.1、10.2、16.7.1、16.7.2 参照]

**7.4** 本剤投与中に、本剤のグルクロン酸抱合を阻害あるいは誘導する薬剤を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。

#### 〈各種てんかんの治療〉

**7.5** 本剤を定型欠神発作以外の小児てんかん患者に用いる場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。定型欠神発作以外の国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。[9.7.3 参照]

**7.6** 小児てんかん患者へ投与する場合に、投与初期（1～2 週）に体重換算した 1 日用量が 1～2mg の範囲内であった場合は 2mg 錠を隔日に 1 錠服用する。体重換算した 1 日用量が 1mg 未満の場合は本剤を服用してはならない。本剤投与中は、体重変化を観察し、必要に応じ適切に用量の変更を行うこと。なお、2～6 歳の小児の場合は維持用量の上限付近の用量が必要な場合がある。

（解説）

7.2 本剤は併用する薬剤の有無又は種類により、漸増方法及び維持用量が異なる。本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤、本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤について、現時点で明らかなものをすべて列挙したので、併用の際には留意すること。また、本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法（てんかん又は双極性障害の治療に用いられる薬剤が本剤以外にも併用されている場合）では、バルプロ酸ナトリウム併用時の用法及び用量に従い、最低用量から投与を開始すること。

7.4 本剤のグルクロン酸抱合に対して影響を及ぼす薬剤の投与開始又は投与中止により、本剤の血中濃度が変化することがあるので、本剤投与中に本剤のグルクロン酸抱合を阻害あるいは誘導する薬剤を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量や患者の状態に応じて用量調節を考慮すること。

7.5 小児てんかん患者に対して承認されている単剤療法は定型欠神発作のみとなる。それ以外の発作型の小児てんかん患者に対しては、他の抗てんかん薬との併用療法を行うこと。

7.6 小児てんかん患者に対して投与する場合の注意事項。承認用量（初回用量及び漸増用量）を超えて投与した場合に皮膚障害の発現率が高くなることが知られているので、小児てんかん患者に投与する場合には、患者の体重に応じて用量を適切に調節すること。

## 5. 臨床成績

### （1）臨床データパッケージ

該当資料なし

### （2）臨床薬理試験

該当資料なし

### （3）用量反応探索試験

該当資料なし

### （4）検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### 〈各種てんかんの治療〉

#### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（成人、単剤療法）

成人における部分発作又は強直間代発作を有する新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者（未治療）65 例（日本人 39 例）を対象に、日本及び韓国において非対照非盲検試験<sup>5)</sup> <sup>6)</sup>を実施した。維持用量を 200mg/日となるよう設定して実施した。発作型別の維持療法期（漸増期終了時から 24 週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった。

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率 <sup>注)</sup> (%) [95%信頼区間]
すべての発作型	65	28	43.1 [30.85, 55.96]
部分発作	55	22	40.0 [27.02, 54.09]
強直間代発作	10	8	80.0 [44.39, 97.48]

注) 維持療法期に発作消失が維持された症例数/ラモトリギン投与症例数

維持投与期を終了した後の継続投与期（24 週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった。なお、継続投与期は日本のみで実施された。

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率 <sup>注)</sup> (%) [95%信頼区間]
すべての発作型	19	16	84.2 [60.42, 96.62]
部分発作	13	12	92.3 [63.97, 99.81]
強直間代発作	6	5	83.3 [35.88, 99.58]

注) 継続投与期に発作消失が維持された症例数/ラモトリギン投与症例数

副作用発現頻度は、31% (20/65 例) であった。主な副作用は、発疹 15% (10/65 例)、頭痛、めまい、及び胃腸障害各 3% (2/65 例) であった (承認時)。

### 17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (小児、単剤療法)

小児における定型欠神発作を有する新たに診断された 4 歳から 12 歳のでんかん患者 (未治療) 20 例 (日本人 16 例) を対象に、日本及び韓国において単剤投与による非対照非盲検試験<sup>7, 8)</sup>を実施した。維持用量は発作の状態や安全性を考慮して 1.2~10.2mg/kg/日又は 400mg/日 (いずれか低い用量)<sup>注)</sup> の範囲内で増減可能とした。

維持療法期終了時 (維持療法期における 12 週時) 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数は、治験薬投与症例数 20 例中 7 例であり、その割合 (95%信頼区間) は、35.0 (15.39~59.22) %であった。

維持療法期を終了した後の継続投与期 12 週時において、HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された被験者数は、継続投与期に移行した 7 例中 6 例であり、その割合 (95%信頼区間) は 85.7 (42.13~99.64) %であった。

副作用発現頻度は、35% (7/20 例) であった。その内訳は、発疹 25% (5/20 例)、肝機能検査値異常及び頭痛各 5% (1/20 例) であった (承認時)。

注) 小児の定型欠神発作に対する承認された本剤の単剤投与の維持用量は 1 日 1~10mg/kg、最大 200mg である。

### 17.1.3 海外第Ⅲ相試験 (小児及び成人、単剤療法)

部分発作又は強直間代発作を有する新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者 (未治療) 343 例 (12~72 歳) を対象に、カルバマゼピン対照非盲検試験<sup>9, 10)</sup>を実施した。ラモトリギンの維持用量を 100mg/日又は 200mg/日と設定した。維持投与期 (漸増期終了時から 24 週間) における発作消失維持率は、下表のとおりであった。

	ラモトリギン 100mg/日群	ラモトリギン 200mg/日群	カルバマゼピン群
評価例数	115	111	117
発作消失維持例	59	67	64
発作消失維持率 <sup>注)</sup> (%) [95%信頼区間]	51.3 [41.81, 60.73]	60.4 [50.63, 69.52]	54.7 [45.23, 63.92]

注) 維持投与期に発作消失が維持された症例数/ラモトリギン投与症例数

ラモトリギン群における副作用発現頻度は、26% (58/226 例) であった。

### 17.1.4 国内第Ⅲ相試験（成人、併用療法）

成人における部分発作及び全般発作に対する Add-on 投与による第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）<sup>11)~13)</sup>を実施した。ラモトリギンの維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には 150mg、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には 300mg、維持用量期間 8 週間と設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

投与群	症例数	最終全般改善度						検定 Wilcoxon
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
ラモトリギン群	87	10 (11%)	20 (23%)	16 (18%)	26 (30%)	12 (14%)	3 (3%)	p=0.0119
プラセボ群	89	8 (9%)	13 (15%)	9 (10%)	34 (38%)	23 (26%)	2 (2%)	

発作型	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
	プラセボ群	66	6	12	7	20	20	1	18 (27%)
強直間代発作	ラモトリギン群	7	0	3	2	1	1	0	3 (43%)
	プラセボ群	11	1	1	1	7	1	0	2 (18%)
Lennox-Gastaut 症候群の全般発作	ラモトリギン群	11	1	3	3	2	2	0	4 (36%)
	プラセボ群	16	1	0	1	10	4	0	1 (6%)

ラモトリギン群における副作用発現頻度は、37%（32/87 例）であった。主な副作用は、傾眠 20%（17/87 例）、浮動性めまい 13%（11/87 例）、頭痛及び複視各 5%（4/87 例）であった。

### 17.1.5 国内第Ⅲ相試験（小児、併用療法）

小児における部分発作及び全般発作に対する Add-on 投与による第Ⅲ相試験（単盲検比較試験）<sup>14)~15)</sup>を実施した。ラモトリギンの維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 1~5mg/kg/日（バルプロ酸ナトリウムを併用し、グルクロン酸抱合を誘導する薬剤を非併用の患者には約 1~3mg/kg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 5~15mg/kg/日、維持用量期間 8 週間と設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

投与群	症例数	最終全般改善度						検定 Wilcoxon
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
ラモトリギン群	86	12 (14%)	26 (30%)	18 (21%)	18 (21%)	9 (10%)	3 (3%)	p=0.0009
ゾニサミド群	82	3 (4%)	17 (21%)	17 (21%)	22 (27%)	20 (24%)	3 (4%)	

発作型	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
部分発作	ラモトリギン群	33	5	7	7	9	5	0	12 (36%)
	ゾニサミド群	39	3	11	9	8	6	2	14 (36%)
強直間代発作	ラモトリギン群	17	3	9	1	2	1	1	12 (71%)
	ゾニサミド群	12	0	1	3	4	4	0	1 (8%)
Lennox-Gastaut 症候群の全般発作	ラモトリギン群	33	3	11	8	6	4	1	14 (42%)
	ゾニサミド群	34	0	5	6	11	12	0	5 (15%)

ラモトリギン群における副作用発現頻度は、43% (37/87 例) であった。主な副作用は、傾眠 26% (23/87 例)、浮動性めまい 7% (6/87 例) であった。

#### 17.1.6 海外臨床試験（成人、併用療法）

成人における部分発作に対する Add-on 投与による二重盲検クロスオーバー比較試験<sup>16)・20)</sup>を実施した。ラモトリギンの維持用量を 400mg/日（バルプロ酸ナトリウム非併用）、維持用量期間 9 週間と設定して実施した結果、ラモトリギン群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

ラモトリギン投与期における副作用発現頻度は、70% (66/94 例) であった。主な副作用は、浮動性めまい 30% (28/94 例)、失調 27% (25/94 例)、複視 18% (17/94 例) であった。

また、ラモトリギンの維持用量を 300mg/日（バルプロ酸ナトリウム非併用）又は 150mg/日（バルプロ酸ナトリウム併用）、維持用量期間 12 週間と設定して実施した結果、ラモトリギン群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

ラモトリギン投与期における副作用発現頻度は、71% (29/41 例) であった。主な副作用は、浮動性めまい 17% (7/41 例)、悪心 15% (6/41 例)、頭痛及び失調各 12% (5/41 例) であった。

投与量	症例数	発作頻度減少率中央値 <sup>注1)</sup>
400mg	88	25%***
150mg <sup>注2)</sup> 又は 300mg	41	26%***

注 1) プラセボとの差

注 2) バルプロ酸ナトリウム併用の場合

\*\*\* : p<0.001

#### 17.1.7 海外臨床試験（小児、併用療法）

小児における部分発作に対する Add-on 投与による二重盲検並行群間比較試験<sup>21)・22)</sup>を実施した。ラモトリギンの維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 5mg/kg/日（最大 250mg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 15mg/kg/日（最大 750mg/日）、維持用量期間 12 週間と設定して実施した結果、ラモトリギン群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	98	36%**
プラセボ群	101	7%

\*\* : p<0.01

ラモトリギン群における副作用発現頻度は、65% (64/98 例) であった。主な副作用は、傾眠 18% (18/98 例)、浮動性めまい 15% (15/98 例)、失調 10% (10/98 例) であった。



### 17.1.8 海外臨床試験（小児及び成人、併用療法）

Lennox-Gastaut 症候群（3～25 歳）における全般発作に対する Add-on 投与による二重盲検並行群間比較試験<sup>23) 24)</sup>を実施した。ラモトリギンの維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 5mg/kg/日（最大 200mg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 15mg/kg/日（最大 400mg/日）、維持用量期間 10 週間と設定して実施した結果、ラモトリギン群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	78	32%*
プラセボ群	89	9%

\* : p<0.05

ラモトリギン群における副作用発現頻度は、30%（24/79 例）であった。主な副作用は、発疹 8%（6/79 例）、嘔吐、悪心及び失調各 4%（3/79 例）であった。

### 17.1.9 海外臨床試験（小児及び成人、併用療法）

強直間代発作（2～55 歳）に対する Add-on 投与による二重盲検並行群間比較試験<sup>25)</sup>を実施した。ラモトリギンの維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者では、2～12 歳には約 3mg/kg/日（最大 200mg/日）、12 歳超には 200mg/日、バルプロ酸ナトリウム非併用患者では、2～12 歳には 12mg/kg/日（最大 400mg/日）、12 歳超には 400mg/日、維持用量期間 12 週間と設定して実施した結果、ラモトリギン群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	58	82%**
プラセボ群	59	43%

\*\* : p=0.006

ラモトリギン群における副作用発現頻度は、22%（13/58 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい、傾眠及び悪心各 5%（3/58 例）であった。

### 〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉

#### 17.1.10 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

双極Ⅰ型障害を有する患者（215 例）を対象に、第 1 期（8～16 週間）として非盲検下でラモトリギン 200mg を投与し、第 2 期（26 週間）として、症状が安定した患者を対象にプラセボ対照ランダム化治療中止試験<sup>26)</sup>を実施した。主要評価項目である第 2 期開始から治験を中止・脱落するまでの期間（Time to withdrawal from study : TWS）は、下表のとおりであり、イベント発現までの時間は、ラモトリギン群ではプラセボ群と比較して長く、統計学的な有意差が認められた（p=0.010、ログランク検定）。

第Ⅱ/Ⅲ相試験における TWS

	プラセボ群	ラモトリギン群
評価例数	58 例	45 例
イベント発現割合	74.1%（43 例）	53.3%（24 例）
TWS 中央値 [95%信頼区間]（日）	67.5 [32.0, 127.0]	169.0 [111.0, n/c]
プラセボ群との比較 <sup>注)</sup>		p=0.010

n/c : 算出不能

注) ログランク検定

第 1 期における副作用発現頻度は 32%（69/215 例）であった。主な副作用は、発疹 6.5%（14/215 例）、頭痛 4.2%（9/215 例）、傾眠 3.7%（8/215 例）、悪心 2.8%（6/215 例）であった。

### 17.1.11 国内長期投与試験（成人）

第Ⅱ/Ⅲ相試験に継続して実施した 52 週間の非盲検長期投与試験において、併用薬により調節した用法及び用量（50～400mg/日）でラモトリギンを投与した結果は、下表のとおりであった<sup>27)・28)</sup>。

評価時期	例数	CGI-S <sup>注1)</sup>		HAM-D17 <sup>注2)</sup>		YMRS <sup>注3)</sup>	
		合計点	変化量	合計点	変化量	合計点	変化量
試験開始時	92	2.9±1.1	-	9.7±8.0	-	3.0±5.5	-
6 週	84	2.2±0.9	-0.7±1.0	4.3±4.9	-4.7±7.2	2.6±4.4	-0.3±5.9
16 週	78	2.1±0.9	-0.7±1.2	5.2±6.0	-3.8±7.5	1.7±3.0	-1.3±6.1
28 週	77	2.1±1.0	-0.7±1.2	4.5±5.1	-4.5±7.7	2.0±5.2	-1.1±5.8
40 週	70	2.1±1.0	-0.6±1.2	4.7±5.5	-3.9±7.7	1.7±4.0	-1.1±6.7
52 週	68	1.8±0.8	-1.0±1.1	3.9±5.3	-4.4±6.9	0.8±1.7	-2.1±6.0
最終評価時 <sup>注4)</sup>	92	2.1±1.2	-0.8±1.2	5.5±7.3	-4.3±7.2	1.9±5.6	-1.1±7.1

平均値±標準偏差

注 1) 対象疾患の重症度

注 2) ハミルトンうつ病評価尺度（17 項目）

注 3) ヤング躁病評価尺度

注 4) LOCF（Last Observation Carried Forward）にて欠測値を補完、HAM-D17 及び YMRS については 91 例

長期投与試験に移行した症例における副作用発現頻度は、21%（19/92 例）であった。主な副作用は、胃腸障害 7.6%（7/92 例）であった（承認時）。

### 17.3.1 国内臨床試験における用量の違いによる発疹等の皮膚障害の発現率（バルプロ酸ナトリウム併用患者）

承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）より高い用量で投与した国内臨床試験（バルプロ酸ナトリウム併用患者）での発疹等の皮膚障害の発現率は 10.4%（18/173 例）であったのに対し、バルプロ酸ナトリウム併用患者において承認用量で投与した第Ⅲ相臨床試験では 2.9%（3/102 例）であった<sup>29)・30)</sup>。[7.1、8.1 参照]

試験	症例数	発疹等の皮膚障害の発現例数（発現率）
承認用量で投与した第Ⅲ相臨床試験	102	3（2.9%）
承認用量より高い用量で投与した国内臨床試験	173	18（10.4%）

### 17.3.2 国内臨床試験における皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）の発現率

成人及び小児てんかん患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、547 例中 3 例（0.5%）に皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）が認められ、いずれもバルプロ酸ナトリウムを併用し、承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）より高い用量を投与した症例であった（成人：335 例中 1 例（0.3%）、小児：212 例中 2 例（0.9%）<sup>31)</sup>。[7.1、8.1 参照]

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

#### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

**2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要**

該当しない

**(7) その他**

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

電位依存性 Na<sup>+</sup>チャンネル抑制作用を有する薬剤（抗てんかん剤、双極性障害治療薬）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

Na<sup>+</sup>チャンネルを頻度依存のかつ電位依存的に抑制することによって神経膜を安定化させ、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質の遊離を抑制することにより抗痙攣作用を示すと考えられている<sup>32)・33)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2 抗痙攣作用

各種てんかん動物モデルにおいて抗痙攣作用を示すことが報告されている。

**18.2.1** マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制する<sup>34)</sup>。

**18.2.2** 薬物（ペンチレンテトラゾール、4-アミノピリジン及び 6,7-dimethoxy-4-ethyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylate (DMCM)) によりマウスに誘発される強直性痙攣を抑制する<sup>34)・36)</sup>。

**18.2.3** ラット及びイヌの海馬における電気刺激誘発後発射を抑制する<sup>37)</sup>。

**18.2.4** 扁桃核及び海馬キンドリングラットにおいて、キンドリング発作を抑制し、後発射持続時間を短縮する<sup>38)・39)</sup>。また、扁桃核キンドリングラットにおいてはキンドリングの形成を抑制する<sup>39)</sup>。

**18.2.5** 各種遺伝的てんかん動物モデル（聴原性発作マウス及びラット、EL マウス、lethargic マウス）のてんかん様発作を抑制する<sup>40)・43)</sup>。

**18.2.6** ラットにおける協調性運動障害作用は弱く、治療係数（協調性運動障害を示す ED<sub>50</sub> 値/抗痙攣作用の ED<sub>50</sub> 値の比）は、フェニトインやジアゼパムよりも高い値を示す<sup>41)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 16.1.1 健康成人

健康成人 6 例にラモトリギン 25~200mg を単回経口投与した時、投与後 1.7~2.5 時間で Cmax に達し、 $t_{1/2}$  は約 31~38 時間であった。Cmax 及び  $AUC_{0-\infty}$  は投与量の増加に伴い増大した。また、健康成人 6 例にラモトリギン 50mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した時、血漿中ラモトリギン濃度は投与 6 日目に定常状態に達した<sup>44)</sup>。

表 1 健康成人にラモトリギン 25~200mg を単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例	Cmax ( $\mu$ g/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu$ g $\cdot$ hr/mL)	CLt/F (mL/min)	Vd/F (L)
25	6	0.338 $\pm$ 0.031	1.7 $\pm$ 0.8	37.9 $\pm$ 11.1	15.2 $\pm$ 4.9	29.77 $\pm$ 9.12	91.0 $\pm$ 8.1
50	6	0.718 $\pm$ 0.049	2.5 $\pm$ 1.2	35.0 $\pm$ 4.7	33.7 $\pm$ 5.9	25.33 $\pm$ 4.09	75.2 $\pm$ 4.8
100	6	1.488 $\pm$ 0.261	2.3 $\pm$ 1.4	30.5 $\pm$ 3.3	59.9 $\pm$ 12.1	28.79 $\pm$ 5.65	74.2 $\pm$ 9.2
200	6	3.075 $\pm$ 0.336	2.5 $\pm$ 1.0	32.4 $\pm$ 5.5	136.1 $\pm$ 33.2	25.64 $\pm$ 5.69	69.8 $\pm$ 9.3

平均値 $\pm$ 標準偏差

##### 16.1.2 てんかん患者

成人てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、ラモトリギン 200mg を投与した時の血中ラモトリギン濃度は、バルプロ酸ナトリウムを併用し、ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用しない場合は 9.6  $\mu$ g/mL、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した場合は 2.2  $\mu$ g/mL であった。

成人又は小児てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、既存の抗てんかん薬の投与を受けている患者にラモトリギンを投与した時の定常状態における血中ラモトリギン濃度を以下に示した。併用抗てんかん薬によりラモトリギンの維持用量は異なるが、同様の血中濃度が示された。また、ラモトリギンの投与前後で併用抗てんかん薬の血中濃度に顕著な差は認められなかった。

表 2 成人患者における血中濃度

併用薬剤		ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬	ラモトリギン維持用量 (mg/日)	患者数 (サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度 <sup>注2)</sup> ( $\mu$ g/mL)
バルプロ酸ナトリウム	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>注1)</sup>				
併用	併用又は非併用	併用又は非併用	100~200	5 (10)	3.25 (1.44~9.58)
非併用	併用	併用又は非併用	200~400	60 (99)	2.81 (0.32~7.28)

注 1) カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン

注 2) 中央値 (最小値~最大値)

表 3 小児患者における血中濃度

併用薬剤			ラモトリギン維持用量 (mg/kg/日)	患者数 (サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度 <sup>注2)</sup> ( $\mu$ g/mL)
バルプロ酸ナトリウム	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>注1)</sup>	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	非併用	併用又は非併用	1~3	18 (45)	3.85 (1.07~11.38)
	併用		1~5	48 (101)	2.32 (0.29~5.91)
非併用	非併用	併用	5~15	30 (54)	3.30 (0.70~9.82)
	併用	併用又は非併用			

注 1) カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン

注 2) 中央値 (最小値~最大値)

グルクロン酸転移酵素を誘導する抗てんかん薬を併用した時のラモトリギンの  $t_{1/2}$  は約 14 時間であった (外国人データ)。なお、外国人健康成人にバルプロ酸ナトリウムを併用した時のラモトリギンの  $t_{1/2}$  は約 70 時間であった<sup>45)-52)</sup>。

### 16.1.3 生物学的同等性試験

#### ①ラモトリギン錠小児用 5mg 「日医工」

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)

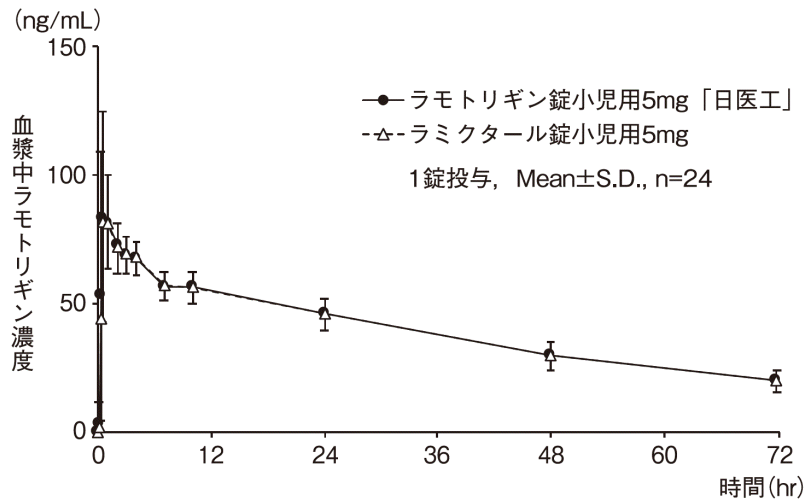
ラモトリギン錠小児用 5mg 「日医工」及びラミクタール錠小児用 5mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (ラモトリギンとして 5mg) 健康成人男性に絶食単回経口投与 (水でそのまま服用及び咀嚼後水で服用) して血漿中ラモトリギン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log (0.80) \sim \log (1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>53)</sup>。

(注意：本剤は小児用製剤である。)

表 4 薬物動態パラメータ (水でそのまま服用)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-72</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ラモトリギン錠小児用 5mg 「日医工」	2858±392	108.9±30.8	0.84±0.58	39.91±5.26
ラミクタール錠小児用 5mg	2852±405	102.3±27.2	0.97±0.72	39.86±5.79

(1 錠投与, Mean±S.D., n=24)

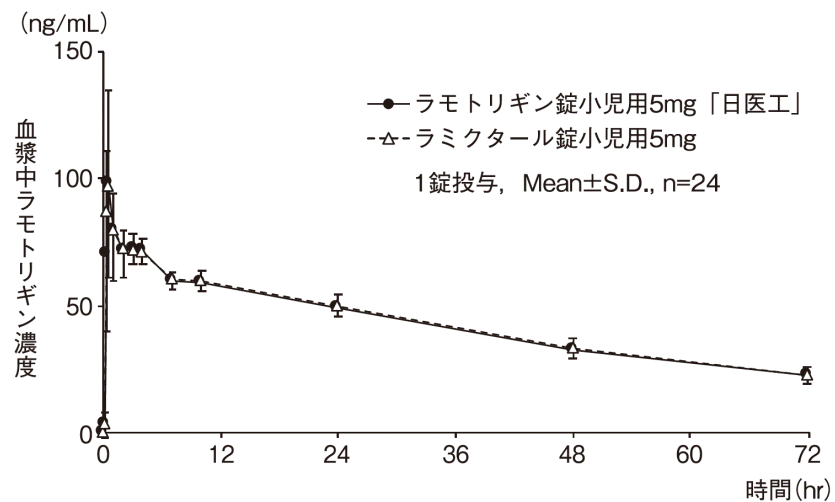


血漿中薬物濃度推移（水でそのまま服用）

表 5 薬物動態パラメータ（咀嚼後水で服用）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-72</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ラモトリギン錠小児用 5mg 「日医工」	3077±291	110.2±21.3	0.82±0.86	42.24±4.97
ラミクタール錠小児用 5mg	3102±259	114.1±24.5	0.77±0.79	42.94±6.05

(1錠投与, Mean±S.D., n=24)



血漿中薬物濃度推移（咀嚼後水で服用）

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

## ②ラモトリギン錠 100mg 「日医工」

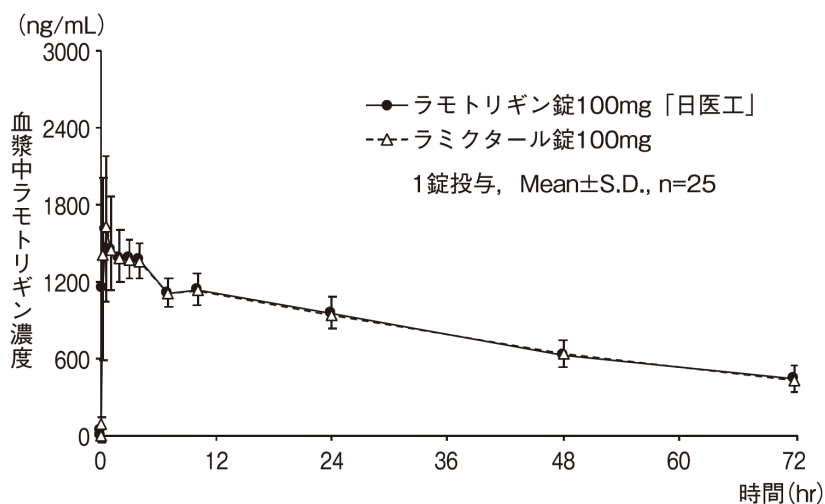
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

ラモトリギン錠 100mg 「日医工」及びラミクタール錠 100mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ラモトリギンとして 100mg）健康成人男性に絶食単回経口投与（水でそのまま服用及び咀嚼後水で服用）して血漿中ラモトリギン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>53)</sup>。

表 6 薬物動態パラメータ（水でそのまま服用）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-72</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ラモトリギン錠 100mg 「日医工」	58936±7741	1942.4±429.8	1.10±0.92	44.61±8.84
ラミクタール錠 100mg	58923±6628	1944.4±548.5	1.20±1.14	43.75±8.77

(1 錠投与, Mean±S.D., n=25)



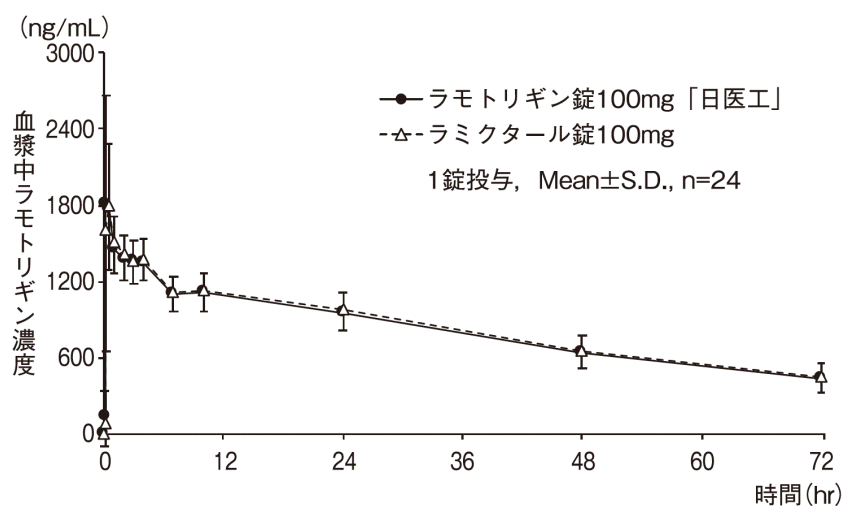
血漿中薬物濃度推移（水でそのまま服用）

表 7 薬物動態パラメータ（咀嚼後水で服用）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-72</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ラモトリギン錠 100mg 「日医工」	59154±9792	2140.2±489.6	0.63±0.69	43.33±7.87
ラミクタール錠 100mg	60656±10102	2119.7±529.8	0.89±1.08	43.97±8.31

(1 錠投与, Mean±S.D., n=24)





血漿中薬物濃度推移 (咀嚼後水で服用)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

### ③ラモトリギン錠小児用 2mg 「日医工」

ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、ラモトリギン錠小児用 5mg 「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた<sup>3)</sup>。

### ④ラモトリギン錠 25mg 「日医工」

ラモトリギン錠 25mg「日医工」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、ラモトリギン錠 100mg「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた<sup>4)</sup>。

## (3) 中毒域

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響

### 1) 食事の影響

#### 16.2.1 食事の影響

健康成人 12 例にラモトリギン 150mg を空腹時及び食後に単回経口投与した時、食後投与では空腹時に比べ血漿中ラモトリギンの Tmax は遅延したが、AUC に有意な差を認めなかった<sup>54)</sup> (外国人データ)。

## 2) 併用薬の影響

### 16.7.1 ラモトリギンのグルクロン酸抱合における併用薬剤の影響

[6.、7.2、7.3、10.2 参照]

ラモトリギンとグルクロン酸抱合が競合する薬剤	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導（促進）する薬剤	ラモトリギンのグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤
バルプロ酸ナトリウム	フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン 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 エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）	アリピプラゾール オランザピン ゾニサミド ガバペンチン シメチジン トピラマート プレガバリン リチウム レベチラセタム ペランパネル ラコサミド

### 16.7.2 他剤との併用試験

#### ①バルプロ酸ナトリウム

健康成人男性にバルプロ酸ナトリウム 500mg (1日2回) とラモトリギン 50mg、100mg 及び 150mg (1日1回) を反復併用した時のラモトリギンの薬物動態を以下に示した。健康成人にラモトリギンのみを反復経口投与した時の成績と比べ、バルプロ酸ナトリウム併用時のラモトリギンの  $t_{1/2}$  は2倍以上であり、 $CLt/F$  は 1/2 以下であった。また、血漿中バルプロ酸濃度に変動はみられたものの一定の傾向はみられず、その有効濃度域を維持していた<sup>55)</sup> (外国人データ)。[7.2、7.3、10.2 参照]

表 9 健康成人にバルプロ酸ナトリウムとラモトリギンを併用した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

ラモトリギン投与量	例	Cmax ( $\mu$ g/mL)	Cmin ( $\mu$ g/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC <sub>ss</sub> ( $\mu$ g·hr/mL)	CLt/F (mL/min/kg)	Vd/F (L/kg)
50mg	18	3.45±0.61	2.53±0.46	1.83±0.98	75.3±14.1	66.7±10.9	0.17±0.03	0.94±0.10
100mg		6.78±1.13	5.02±0.97	1.96±1.00	69.6±14.3	132.5±22.6	0.17±0.04	0.88±0.09
150mg		9.44±1.71	6.48±1.52	2.02±0.96	69.6±14.8	178.2±37.1	0.20±0.05	1.03±0.18

平均値±標準偏差

#### ②リファンピシン

健康成人男性にリファンピシン 600mg (1日1回) を5日間投与した翌日にラモトリギン 25mg を単回経口投与した時のラモトリギンのみかけのクリアランス値及び  $t_{1/2}$  はそれぞれ 5.13L/hr 及び 14.1 時間であった。ラモトリギン単独投与 (プラセボ 5日間投与の翌日にラモトリギン 25mg を単回経口投与) した時のみかけのクリアランス値及び  $t_{1/2}$  はそれぞれ 2.6L/hr 及び 23.8 時間であり、リファンピシンの前投与によりラモトリギンのみかけのクリアランス値は有意に増加し、 $t_{1/2}$  は有意に短縮した<sup>56)</sup> (外国人データ)。[6.、7.2、7.3、10.2 参照]

#### ③ロピナビル・リトナビル配合剤

健康成人を対象とした試験において、ラモトリギンとロピナビル・リトナビル配合剤との併用投与により、ラモトリギンの血中濃度が約 50%低下した<sup>57)</sup> (外国人データ)。[6.、7.2、7.3、10.2 参照]

#### ④アタザナビル+リトナビル

健康成人男性を対象とした試験において、ラモトリギン（100mg）とアタザナビル（300mg）、リトナビル（100mg）の3剤を併用投与した時のラモトリギンのAUC、C<sub>max</sub>は、ラモトリギン（100mg）を単回投与した時と比較してそれぞれ32%、6%低下した<sup>58)</sup>（外国人データ）。[10.2 参照]

#### ⑤リスペリドン

健康成人を対象とした試験において、ラモトリギン（400mg/日）の反復投与はリスペリドン単回投与時（2mg）の薬物動態に臨床的に問題となる影響を与えなかった。リスペリドン2mgとラモトリギンの併用投与後、14例中12例に傾眠がみられた。ラモトリギン単回投与例では傾眠の報告はなく、リスペリドン単回投与では20例中1例に傾眠がみられた<sup>59)</sup>（外国人データ）。[10.2 参照]

#### ⑥経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μg 及びレボノルゲストレル 150 μg 含有）

健康成人女性にラモトリギン300mgと経口避妊薬を併用した時、血清中ラモトリギンのAUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>はラモトリギンの単回投与時のそれぞれ48%及び61%であり、経口避妊薬との併用により血清中ラモトリギン濃度は明らかに低下した。経口避妊薬休薬期間（7日間）では、ラモトリギンの血中濃度が徐々に上昇し、休薬終了時には経口避妊薬服用期間と比較して平均約2倍となった。また、レボノルゲストレルのAUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>は経口避妊薬単回投与時のそれぞれ81%及び88%であった。一方、エチニルエストラジオールのAUC<sub>0-24</sub>は経口避妊薬単回投与時の93%であったが、C<sub>max</sub>に違いはみられなかった<sup>60)</sup>（外国人データ）。[10.2 参照]

#### ⑦オランザピン

健康成人男性にラモトリギン200mg（1日1回）とオランザピン15mg（1日1回）を反復投与した時の定常状態（56日目）におけるラモトリギンのAUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>はラモトリギン単回投与時のそれぞれ76%及び80%に低下した。またラモトリギン併用投与時のオランザピンのAUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>の幾何平均値はオランザピン単回投与時と同程度であった<sup>61)</sup>（外国人データ）。[6.、7.2 参照]

#### ⑧ゾニサミド

てんかん患者において、ラモトリギン（150～500mg/日）とゾニサミド（200～400mg/日）を35日間併用した時、ラモトリギンの薬物動態に影響を与えなかった<sup>62)</sup>。[6.、7.2 参照]

#### ⑨ガバペンチン

ラモトリギン単回及びラモトリギンとガバペンチンの併用投与を受けた34例のてんかん患者におけるレトロスペクティブ分析によれば、ガバペンチンはラモトリギンのみかけのクリアランスに影響を与えなかった<sup>63)</sup>（外国人データ）。[6.、7.2 参照]

#### ⑩トピラマート

てんかん患者において、ラモトリギンとトピラマート（最高：400mg/日）との併用はラモトリギンの定常状態時のAUC、C<sub>min</sub>、C<sub>max</sub>に影響を与えなかった<sup>64)</sup>（外国人データ）。[6.、7.2 参照]

#### ⑪レベチラセタム

てんかん患者において、ラモトリギンとレベチラセタム（1000～4000mg/日）との併用は、相互の薬物動態に影響を与えなかった<sup>65)、66)</sup>（外国人データ）。[6.、7.2 参照]

#### ⑫ペランパネル

てんかん患者において、ラモトリギンとペランパネル（12mg/日）を併用投与した時のラモトリギンのみかけのクリアランスは、ペランパネル非併用時と比較して9.3%の増加と推定され、顕著な差はみられなかった<sup>67)</sup>（外国人データ）。[6.、7.2 参照]

#### ⑬ラコサミド

てんかん患者において、ラモトリギンとラコサミド（200、400mg/日）との併用は、血漿中ラモトリギン濃度に影響を与えなかった<sup>68)</sup>（外国人データ）。[6.、7.2 参照]

#### ⑭ プレガバリン

ラモトリギン（100～600mg/日）を単剤で維持投与しているてんかん患者にプレガバリン 200mg（1日3回）を反復経口投与した時、プレガバリンは定常状態における血漿中ラモトリギン濃度（トーフ値）に影響を与えなかった<sup>69)</sup>（外国人データ）。[6.、7.2 参照]

#### ⑮ シメチジン

健康成人男性にシメチジン 400mg（1日2回）を5日間投与した翌日にラモトリギン 25mg を単回経口投与した時とラモトリギン単独投与（プラセボ5日間投与の翌日にラモトリギン 25mg を単回経口投与）した時のラモトリギンの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった<sup>56)</sup>（外国人データ）。[6.、7.2 参照]

#### ⑯ リチウム

健康成人男性にラモトリギン 100mg（1日1回）と無水グルコン酸リチウム 2g（1日2回）を6日間反復経口投与した時と無水グルコン酸リチウム単独投与時のリチウムの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった<sup>70)</sup>（外国人データ）。[6.、7.2 参照]

#### ⑰ アリピプラゾール

ラモトリギン 100～400mg/日を維持投与している双極性障害患者において、アリピプラゾール 10～30mg/日を併用投与した時、ラモトリギンの Cmax 及び AUC は約 10%低下した<sup>71)</sup>（外国人データ）。[6.、7.2 参照]

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

(VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

#### (5) 分布容積

(VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

#### 16.2.2 生物学的利用率

健康成人 8 例にラモトリギン 75mg を単回経口投与した時の生物学的利用率は 97.6%であった<sup>51)</sup>（外国人データ）。

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液-胎盤関門通過性

(「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照)

### (3) 乳汁への移行性

(「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### (6) 血漿蛋白結合率

*In vitro* でのラモトリギン (1~10  $\mu$ g/mL) のヒト血漿蛋白結合率は 53.1~56.2%であった<sup>72)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

#### 16.4 代謝

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。ヒト肝細胞にアミトリプチリン、クロナゼパム、ハロペリドール、もしくはロラゼパム (臨床血漿中濃度) 存在下で <sup>14</sup>C-ラモトリギンを添加した時、ラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体の生成が 17~29%低下した<sup>73)-75)</sup>。[10. 参照]

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

(「Ⅶ. 7. 排泄」の項参照)

## 7. 排泄

健康成人 6 例に <sup>14</sup>C-ラモトリギン 240mg (15  $\mu$  Ci) を単回経口投与した時、投与後 168 時間までに糞中に約 2%、尿中に約 94%が排泄された。尿中へは主にラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体 (約 71%) として排泄され、以下未変化体 (10%)、ラモトリギン-N5-グルクロン酸抱合体 (5~10%) 及びラモトリギン-N2-メチル体 (0.14%) の順であった<sup>76)</sup> (外国人データ)。

## 8. トランスポーターに関する情報

### 16.7.3 *In vitro* 試験

ラモトリギンは有機カチオントランスポーター (OCT2) を介した腎尿細管分泌を阻害する可能性が示された<sup>77)</sup>。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者 12 例（クレアチニンクリアランス：平均 13mL/min）及び透析患者 6 例（血清クレアチニン：平均 854  $\mu$ mol/L）にラモトリギン 100mg を単回経口投与した時、ラモトリギンの  $t_{1/2}$  は健康成人のそれぞれ約 1.6 倍及び約 2.2 倍に遅延し、AUC は腎機能障害患者で約 1.8 倍に増加した。また血液透析を 4 時間実施した場合、体内に存在するラモトリギンの約 20% が透析により除去された<sup>78)、79)</sup>（外国人データ）。[9.2.1 参照]

### 16.6.2 肝機能障害患者

健康成人 12 例及び肝硬変患者 24 例にラモトリギン 100mg を単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータを以下に示した。中等度肝硬変患者において  $C_{max}$  の低下がみられたものの、他のパラメータでは健康成人との間に顕著な差はみられなかった。重度肝硬変患者では健康成人と比較して  $C_{max}$  及び  $T_{max}$  以外のパラメータに差がみられ、 $AUC_{0-\infty}$  及び  $t_{1/2}$  は腹水なしで約 2 倍、腹水ありで約 4 倍増加し、 $CL/F$  は腹水なしで 2/3、腹水ありで 1/3 に減少した<sup>80)、81)</sup>（外国人データ）。[9.3 参照]

表 8 肝機能障害患者におけるラモトリギンの薬物動態パラメータ

	健康被験者 (対照群) (12 例)	中等度 肝硬変患者 (12 例)	重度肝硬変患者	
			腹水なし (7 例)	腹水あり (5 例)
Child-Pugh 分類	—	A	B	C
$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	1.61 (1.14-2.53)	1.34 (0.99-1.81)	1.48 (1.22-2.26)	1.65 (1.12-1.84)
$T_{max}$ (hr)	1.00 (1.00-8.00)	1.00 (1.00-4.00)	1.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-9.52)
$t_{1/2}$ (hr)	32.16 (22.27-49.29)	35.99 (30.16-89.08)	59.68 (34.79-145.12)	110.13 (50.11-158.14)
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu$ g·hr/mL)	69.07 (38.77-98.09)	70.60 (47.86-215.75)	110.72 (73.53-225.35)	248.86 (73.72-368.62)
$CL/F$ (mL/min/kg)	0.338 (0.267-0.593)	0.312 (0.165-0.443)	0.237 (0.114-0.356)	0.103 (0.061-0.260)

中央値（範囲）

### 16.6.3 高齢者

高齢者 12 例（65 歳以上、クレアチニンクリアランス：平均 61mL/min）にラモトリギン 150mg を単回経口投与した時、ラモトリギンの  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$  及び  $CL/F$  の平均値（標準偏差）は各々 2.35 (0.40)  $\mu$ g/mL、93.8 (21.0)  $\mu$ g·hr/mL、31.2 (5.4) 時間及び 0.396 (0.063) mL/min/kg であった<sup>82)、83)</sup>。これらは、健康成人男性にラモトリギン 150mg を単回経口投与した時の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$  及び  $CL/F$  の平均値（標準偏差）、各々 2.45 (0.18)  $\mu$ g/mL、117.30 (24.61)  $\mu$ g·hr/mL、31.2 (6.4) 時間、0.313 (0.087) mL/min/kg と顕著な差はなかった<sup>44)</sup>（外国人データ）。

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1.警告

本剤の投与により中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、以下の事項に注意すること。

1.1 用法及び用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、本剤の 6.用法及び用量を遵守すること。

1.1.1 投与開始時は定められた用法及び用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始 2 週間までは隔日投与にすること（成人のみ）。[7.1 参照]

1.1.2 維持用量までの漸増時も定められた用法及び用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。[7.1 参照]

1.2 発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止すること。[11.1.1、11.1.2 参照]

発熱（38℃以上）、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、リンパ節腫脹 等

1.3 重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されているので、特に注意すること。[8.1、9.7.1 参照]

1.4 患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導すること。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8.重要な基本的注意

##### 〈効能共通〉

8.1 本剤の投与による発疹は斑状・丘疹状にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から 8 週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。[1.3、7.1、9.7.1、11.1.1、17.3.1、17.3.2 参照]

8.2 双極性障害患者を含め、うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[8.3、8.4、9.1.1、15.1.1 参照]

**8.3** 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。[8.2、8.4、9.1.1、15.1.1 参照]

**8.4** 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[8.2、8.3、9.1.1、15.1.1 参照]

**8.5** 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

#### 〈各種てんかんの治療〉

**8.6** 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。

(解説)

**8.2** うつ症状を呈する患者では、死について何度も考える（希死念慮）ようになり、自殺企図につながるおそれがあることが臨床で知られているため、うつ症状のあるすべての時期に注意深く自殺の危険性を評価していく必要がある<sup>84)</sup>。

また、双極性障害を含む精神疾患を有する患者の治療においては、特に薬物療法の開始早期や投与量を変更する際には患者の状態や病態の変化を注意深く観察することが重要である。患者の状態及び病態の変化の症状として、自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定やこれら症状の増悪が含まれることがある。これら症状は、自殺企図の前駆症状である可能性があるため、このような症状がみられた場合には、投与量を増量することなく、患者の状態を観察しながら徐々に減量し、中止するなど、適切な処置を行うこと。

**8.3** 薬剤の大量服薬は、自殺の主な手段の一つであり、うつ症状を呈する精神疾患に対して薬剤治療を受けている患者では、処方された薬剤を自殺目的で大量服薬する可能性がある。したがって、自殺念慮や自殺企図のある患者に対しては、1 回分の処方日数を最小限にとどめ、患者に大量の薬剤が処方されないように注意すること。

**8.6** てんかん患者において本剤の投与を中止する場合の注意事項。てんかん重積状態とは、「発作がある程度の長さ以上続くか、又は短い発作でも反復しその間意識の回復がないもの」と国際抗てんかん連盟（International League Against Epilepsy ILAE）により定義されている<sup>85)</sup>。てんかん重積状態により、ときに脳に重篤な障害を残したり、死亡に至ることがある<sup>86)</sup>。

本剤連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、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。投与中止にあたっては、発疹の発現などにより直ちに中止しなければいけない場合を除き、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

治療の原則は発作の抑制とともに、低酸素による脳障害予防、脳圧亢進の予防、血圧の維持、代謝性アシドーシスの補正、長引いた場合にはビタミン B1 欠乏による Wernicke 脳症の予防が必要となる<sup>87)</sup>。双極性障害を対象とした国内外臨床試験においては、漸減することなく本剤の投与を終了したが、本剤投与終了後に安全性上問題となる事象の発現は認められなかった。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

[8.2-8.4、15.1.1 参照]

##### 9.1.2 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者

精神症状を増悪させることがある。



### 9.1.3 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者

重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になる。

### 9.1.4 Brugada 症候群の患者

Brugada 症候群に特徴的な心電図変化（右脚ブロック及び右側胸部誘導（V1～V3）の coved 型 ST 上昇）が顕在化したとの報告がある。

### 9.1.5 心不全、基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）、刺激伝導障害のある患者

刺激伝導障害を起こす又は悪化させる可能性がある。*In vitro* 試験においてヒト心筋型電位依存性 Na<sup>+</sup>チャンネル電流を抑制し、抗不整脈薬クラス Ib 群に属する薬剤と同様の特性を有することが示された。

（解説）

9.1.1 うつ症状は双極性障害やてんかん患者においてもおこる可能性があり、双極性障害患者及びてんかん患者においては、自殺関連事象（自殺念慮、自殺行動）の発現リスクが上昇することが報告されている。

自殺念慮や自殺企図の既往のある患者は、既往のない患者と比較して、一般に自殺のリスクが高いことが知られている。特に、自殺企図の既往歴は、最も重要な自殺の危険因子であり、この危険因子をもつ患者は、将来同様の行為を繰り返す可能性が高いといわれている。したがって、このような患者に対しては、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察しながら慎重に投与すること。

9.1.2 本剤はうつ症状を呈する患者に投与される可能性があることから、抗うつ薬の添付文書を参考に記載した。

9.1.3 海外において、他の抗てんかん薬で発疹の既往歴がある患者では既往歴のない患者に比べて、重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になることが示されている<sup>88)</sup>。

9.1.4 Brugada（ブルガダ）症候群は、心臓のナトリウム、カルシウムチャンネルの $\alpha$ 、 $\beta$ サブユニットのミューテーションによる電気伝導の障害により発症することが知られている。ラモトリギンは主にナトリウムチャンネルに作用すること、また、本剤投与後に Brugada 症候群に特徴的な心電図変化が顕在化したとの報告があることから記載した。

9.1.5 本剤の心室の再分極への影響を評価するために行われた健康被験者を対象とした thorough QT 試験では、本剤の治療用量（1日あたり100～400mg）において心電図パラメータへの影響（PR、QRS 及び QT 間隔への影響）は認められなかったものの、心筋 Na<sup>+</sup>電流に及ぼす影響を検討した *in vitro* 試験ではヒト心筋型電位依存性 Na<sup>+</sup>チャンネル（NaV1.5）を阻害し、抗不整脈薬 Vaughan Williams 分類のクラス Ib 群に属する薬剤と同様の特性を有することが示されたことから、心不全、基礎心疾患、刺激伝導障害を有する患者において、本剤が心室伝導を遅延（QRS 幅を延長）させることによって不整脈を誘発する可能性は否定できないと考えて追記した。

## （2）腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 腎不全患者

腎クリアランスが低下しているために、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。[16.6.1 参照]

## （3）肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

減量を考慮すること。肝機能障害の程度に応じて本剤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。[16.6.2 参照]

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

#### (5) 妊婦

##### 9.5 妊婦

**9.5.1** 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女性には、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。

- ・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。
- ・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。
- ・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、ラットでヒト最大用量である 400mg/日の 0.12 倍以上の投与量[体表面積換算 (mg/m<sup>2</sup>) に基づく]において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、胎児骨格変異の発現頻度増加、出生児における神経行動学的異常、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）の低下又は出生後の生存率低下がみられた。

**9.5.2** 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。

(解説)

**9.5.2** 妊娠期間中にラモトリギンのクリアランスの上昇、すなわち血漿ラモトリギン濃度が低下し、それに伴うラモトリギンの投与量の増量が必要である<sup>89)・91)</sup>。また、妊娠期間中に増加したラモトリギンのクリアランスは出産後速やかに低下したことが報告されている。

#### (6) 授乳婦

##### 9.6 授乳婦

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、授乳中の女性の血中濃度の最大約 50%に達したとの報告がある<sup>92)</sup>。また、授乳されている新生児、乳児において、無呼吸、傾眠、体重増加不良等を起こすことが報告されている。

(解説)

分娩後 4 日目の授乳ラットに [<sup>14</sup>C] ラモトリギンの 4mg/kg を単回経口投与した時の児動物の胃内に放射能が検出されたことから、放射能は母動物の乳汁中へ移行することが示唆されている。

また、授乳中も本剤による治療を継続した患者を対象とし、本剤の乳汁中への移行及び乳児における血中濃度を検討した試験の結果、乳児における本剤の血中濃度は母親の血中濃度の 50%にまで達することが報告がされている<sup>92)</sup>。また、母親が本剤服用中に授乳したことが確認された症例のうち、授乳した児において有害事象が発症した症例を確認した結果、本剤との関連性が否定できない無呼吸を発現した症例及び、傾眠及び体重増加不良を発現した症例が報告された。

#### (7) 小児等

##### 9.7 小児等

###### 〈効能共通〉

**9.7.1** 重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されている。[1.3、8.1 参照]

9.7.2 小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、本剤投与開始 8 週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。

**〈各種てんかんの治療〉**

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児、及び定型欠神発作以外の単剤療法に対する国内臨床試験は実施していない。[7.5 参照]

**〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉**

9.7.4 小児及び 18 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

**(8) 高齢者**

**9.8 高齢者**

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

**7. 相互作用**

**10.相互作用**

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素（主に UGT1A4）で代謝される。[16.4 参照]

**(1) 併用禁忌とその理由**

設定されていない

**(2) 併用注意とその理由**

**10.2 併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム [7.2、7.3、16.7.1、16.7.2 参照]	本剤の消失半減期が約 2 倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル配合剤 [7.2、7.3、16.7.1、16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が低下する。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
アタザナビル+リトナビル [16.7.2 参照]	アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用した場合に本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 本剤維持用量投与中にアタザナビルとリトナビルを投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
カルバマゼピン [6. 参照]	本剤とカルバマゼピンの併用により、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したという報告があり、通常、これらの症状はカルバマゼピンの減量により回復する。	機序不明
リスペリドン [16.7.2 参照]	本剤とリスペリドンの併用時には、それぞれの単独投与時に比較して、傾眠の報告が多いとの報告がある。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤） [16.7.2 参照]	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 1) 本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。 2) レボノルゲストレルの血中濃度が減少し、血中卵胞ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）が上昇し、エストラジオールが僅かに上昇したとの報告がある。	1) 肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。 2) 機序不明

## 8. 副作用

### 11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.5%）、多形紅斑（頻度不明）

発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

[1.2、7.1、8.1 参照]

##### 11.1.2 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、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）の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症症候群の徴候又は症状<sup>93)</sup>は遅発性に発現する。薬剤性過敏症症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

また、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがある。なお、過敏症の初期症状は、発疹を伴わないこともあるので、発疹以外の症状（発熱又はリンパ節腫脹等）の発現にも注意が必要である。[1.2 参照]

##### 11.1.3 再生不良性貧血（頻度不明）、汎血球減少（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）

##### 11.1.4 血球貪食症候群（頻度不明）

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、血液凝固障害等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

##### 11.1.5 肝炎、肝機能障害及び黄疸（0.1%）

### 11.1.6 無菌性髄膜炎（頻度不明）

項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う無菌性髄膜炎があらわれることがある。本剤の再投与により、さら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。

（解説）

11.1.2 薬剤過敏症候群は、皮膚粘膜眼症候群や中毒性表皮壊死症に並ぶ重症型の薬疹である。発疹を伴って全身に紅斑丘疹や多形紅斑がみられ、進行すると紅皮症になる。通常、粘膜疹は伴わないが軽度だが、ときに口腔粘膜のびらんを認める。また、全身のリンパ節腫脹、肝機能障害をはじめとする臓器障害、末梢白血球異常（白血球増多、好酸球増多、異型リンパ球の出現）がみられる。

11.1.3 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症は 11.1.2 の過敏症候群の症状として発現する場合もある。

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.5 肝炎、肝障害及び黄疸は 11.1.2 の過敏症候群の症状として発現する場合もある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.6 [参考] 無菌性髄膜炎について<sup>94)</sup>

#### ①判別が必要な疾患と判別方法

自己免疫疾患において原疾患の一症状として無菌性髄膜炎を生じる場合があり、鑑別診断の上で重要である。また、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬を服用時にはウイルスなどの感染の危険が大きく無菌性髄膜炎を生じうる場合があり、鑑別が特に困難となる。無菌性髄膜炎の発現頻度の高い薬剤がある場合は、中止あるいは他剤への変更などで可能な限り対応することが大切である。

髄液所見では、通常は無菌性髄膜炎のようにリンパ球優位の細胞増多を認めることもあるが、むしろ多くの症例では多形核白血球優位の細胞数増多が認められている点には特に注意が必要である。

一部の症例では髄液中に好酸球が増加していた。細菌性髄膜炎と考えられる場合でも、細菌性髄膜炎の診断に先行して不十分な抗生物質投与が行われた場合には細菌培養が陰性に終始してしまう場合がある。このような場合では検査所見から鑑別診断することが困難である。

ウイルス性髄膜炎、結核性髄膜炎、真菌性髄膜炎なども鑑別すべき疾患であり、PCR 検査や抗原検査、各種の培養などを検討することが必要である。細菌培養などの感染症が特定できる各種検査がいずれも陰性であり、検査所見・臨床症状から鑑別することが困難である場合には、薬剤の中止・変更にて経過観察することが重要である。

造影 MRI においても髄膜の造影効果が認められるなど細菌性髄膜炎と同様の所見を呈する場合が知られている。脳血管関門の破綻により大脳白質に T2 強調像にて高信号を認めた症例も知られている。これらの所見は可逆的である。

MRI 上、髄膜造影増強像と類似の所見を呈する疾患には、低髄圧症候群（髄液減少症候群ともいう）や肥厚性硬膜炎などの硬膜主体の造影効果を来す疾患も鑑別上重要となる。

低髄圧症候群でも髄液所見で細胞数増多・蛋白上昇が認められ、まれには髄膜刺激症状も合併することがあり、注意が必要である。

#### ②治療方法

本症を疑った場合には、可能性のある原因薬剤を同定し、速やかに中止する。原因疾患により早急な中止が難しい場合においても他剤への変更が必要である。

急性散在性脳脊髄炎が疑われる場合や重症例においてはステロイドパルス療法などの急性期治療が必要な場合がある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹		脱毛	
全身症状			発熱、疲労、疼痛	
精神神経系	傾眠（15%）、めまい	頭痛、不眠、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加	易刺激性、運動障害、失調、振戦、幻覚、眼振、攻撃性	平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞蹈病アテトーゼ、悪夢
消化器	胃腸障害（嘔気・嘔吐、下痢等）	食欲不振		
肝臓	肝機能検査値異常			
血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少、リンパ節症	低ガンマグロブリン血症
眼		複視	霧視、結膜炎	
筋骨格系			背部痛、関節痛	
その他				ループス様反応

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

QRS 延長の発現が報告されている。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。

(解説)

本剤の心筋 Na<sup>+</sup>電流に及ぼす影響を検討した *in vitro* 試験にて、臨床用量での曝露量の数倍の濃度でクラス b 群の抗不整脈薬と同様の NaV1.5 阻害作用を示した。心室の再分極への影響を評価するために行われた健康被験者を対象とした thorough QT 試験において、治療用量 1 日あたり 100~400mg では心電図パラメータへの影響（PR、QRS 及び QT 間隔への影響）は認められていないが、過量投与による QRS 延長発現が国内外で報告されたため追記した。また、海外において、本剤 15g までの過量服用が報告されており、過量投与により眼振、失調、意識障害、大発作痙攣、昏睡等の事象が発現している。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼又は少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用するよう指導すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

**15.1.1** 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。[8.2-8.4、9.1.1 参照]

**15.1.2** 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、長期投与により葉酸代謝を阻害する可能性がある。なお、ヒトにおける長期投与の成績において、投与1年目まではヘモグロビン値、平均赤血球容積、血清中及び赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められず、また、投与5年目まで赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められなかった。

(解説)

#### 15.1.1 抗てんかん薬に共通の注意事項。

自殺行動は、精神障害との強い関連があるとされており、精神障害における死亡率の高さに寄与していると考えられている。また、双極性障害患者の25～50%が生涯に一度は自殺企図の経験があるとされており、自殺既遂の発現率は20%にもものぼるとされている。この自殺企図又は自殺既遂の高い発現率は、精神障害の合併のほか、双極性障害の発現年齢の若さ、性的虐待やストレス、不幸な出来事、社会的サポートの欠如、うつ症状の発現等と関連があると考えられている<sup>95)・96)</sup>。

また、うつ症状や双極性障害はてんかん患者においてもおこる可能性があり、てんかん患者及び双極性障害患者においては、自殺関連事象（自殺念慮、自殺行動）の発現リスクが上昇することが報告されている<sup>97)・99)</sup>。てんかん患者における、自殺行動及び自殺念慮の生涯有病率はそれぞれ5%及び14%とされているが、側頭葉てんかん患者においては一般人口における有病率に比較して高く、学習障害を合併している患者においては、低いとされている。

上記のような背景があることから、海外においては本剤を含む抗てんかん薬と自殺関連事象発現との関連性について、臨床試験データ等を用いた検討が行われている。

米国食品医薬品局（FDA）は、海外で実施された本剤を含む11種類の抗てんかん薬<sup>\*</sup>のてんかんや精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験における自殺行動（自殺既遂、自殺企図、自殺準備）及び自殺念慮の発現について検討を行った。その結果、抗てんかん薬群における自殺行動及び自殺念慮のリスクは、プラセボ群と比較して約2倍高かったことを公表した（2008年1月31日及び2008年12月16日付）。

※検討対象の対象となった抗てんかん薬（\*本邦未発売、2019年10月現在）

カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、ガバペンチン、ラモトリギン、レベチラセタム、トピラマート、ゾニサミド、プレガバリン<sup>注)</sup>、felbamate\*、oxcarbazepine\*、tiagabine\*

注) 本邦においては、てんかんに対する適応を有していない。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤	ラモトリギン錠小児用 2mg 「日医工」 ラモトリギン錠小児用 5mg 「日医工」 ラモトリギン錠 25mg 「日医工」 ラモトリギン錠 100mg 「日医工」	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	ラモトリギン	毒薬

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意点

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

(「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、 「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：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

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ラモトリギン錠 小児用 2mg「日医工」	2018年 2月15日	23000AMX00242000	2018年 6月15日	2018年 6月15日
ラモトリギン錠 小児用 5mg「日医工」	2018年 2月15日	23000AMX00243000	2018年 6月15日	2018年 6月15日
ラモトリギン錠 25mg「日医工」	2018年 2月15日	23000AMX00240000	2018年 6月15日	2018年 6月15日
ラモトリギン錠 100mg「日医工」	2018年 2月15日	23000AMX00241000	2018年 6月15日	2018年 6月15日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

◇効能又は効果、用法及び用量の追加

承認年月日：2020年2月5日

販売名：ラモトリギン錠小児用 2mg/5mg「日医工」、ラモトリギン錠 25mg/100mg「日医工」

内容：「てんかん患者の定型欠神発作に対する単剤療法」に対する効能又は効果の追加

	新	旧
用法及び用量	<p>○てんかん患者に用いる場合： 成人（ラモトリギン錠 25mg「日医工」、ラモトリギン錠 100mg「日医工」）： <u>(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）：</u> （現行通り） <u>(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：</u> （現行通り） <u>(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：</u> <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> （現行通り） <u>(3) - ii) (3) - i) 以外の薬剤を併用する場合：</u> （現行通り）</p> <p>小児（ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」、ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」、ラモトリギン錠 25mg「日医工」、ラモトリギン錠 100mg「日医工」）： <u>(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）：</u> <u>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、いづれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。</u> <u>(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：</u> （現行通り） <u>(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：</u> <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> （現行通り） <u>(3) - ii) (3) - i) 以外の薬剤を併用する場合：</u> （現行通り）</p> <p>○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（ラモトリギン錠 25mg「日医工」、ラモトリギン錠 100mg「日医工」）： <u>(1)単剤療法の場合：</u> （現行通り） <u>(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：</u> （現行通り） <u>(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：</u> <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> （現行通り） <u>(3) - ii) (3) - i) 以外の薬剤を併用する場合：</u> （現行通り）</p>	<p>てんかん患者に用いる場合： 成人（ラモトリギン錠 25mg「日医工」、ラモトリギン錠 100mg「日医工」）： ・単剤療法の場合： （略） ・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合： （略） ・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合注： (1)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： （略） (2)(1)以外の薬剤を併用する場合： （略）</p> <p>小児（ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」、ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」、ラモトリギン錠 25mg「日医工」、ラモトリギン錠 100mg「日医工」）： ・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合： （略） ・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 (1)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： （略） (2)(1)以外の薬剤を併用する場合： （略）</p> <p>双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（ラモトリギン錠 25mg「日医工」、ラモトリギン錠 100mg「日医工」）： ・単剤療法の場合： （略） ・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合： （略） ・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合： (1)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： （略） (2)(1)以外の薬剤を併用する場合： （略）</p>

(\_\_：効能又は効果追加に伴う用法及び用量の変更箇所)

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**11. 再審査期間**

該当しない

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ラモトリギン錠 小児用 2mg「日医工」	1139009F1013	1139009F1056	126300801	622630001
ラモトリギン錠 小児用 5mg「日医工」	1139009F2052	1139009F2052	126301501	622630101
ラモトリギン錠 25mg「日医工」	1139009F3016	1139009F3075	126298801	622629801
ラモトリギン錠 100mg「日医工」	1139009F4071	1139009F4071	126299501	622629901

**14. 保険給付上の注意**

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験（錠小児用 5mg、錠 100mg）
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験（錠小児用 2mg）
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 25mg）
- 5) Yamamoto T., et al. : *Epilepsy & Seizure Journal of Japan Epilepsy Society*. 2014 ; 7 : 55-65
- 6) 国際共同第Ⅲ相試験（成人、単剤療法）（ラミクタール錠：2014年8月29日承認、審査報告書）
- 7) Yasumoto S., et al. : *Brain Dev.* 2016 ; 38 : 407-413 (PMID : 26518979)
- 8) 国際共同第Ⅲ相試験（小児、単剤療法）（ラミクタール錠：2015年9月24日承認、申請資料概要 2.7.6.LAM115377 試験）
- 9) Reunanen M., et al. : *Epilepsy Res.* 1996 ; 23 : 149-155 (PMID : 8964276)
- 10) 海外第Ⅲ相試験（小児及び成人、単剤療法）（ラミクタール錠：2014年8月29日承認、審査報告書）
- 11) 村崎光邦 他：臨床精神薬理. 2008 ; 11 : 117-134
- 12) 国内第Ⅲ相試験（成人、併用療法）①（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.3.1.2）
- 13) 国内第Ⅲ相試験（成人、併用療法）②（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、審査報告書）
- 14) 大田原俊輔 他：てんかん研究. 2008 ; 25 : 425-440
- 15) 国内第Ⅲ相試験（小児、併用療法）（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、審査報告書）
- 16) Messenheimer J., et al. : *Epilepsia*. 1994 ; 35 : 113-121 (PMID : 8112232)
- 17) Schapel G. J., et al. : *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1993 ; 56 : 448-453 (PMID : 8505632)
- 18) 海外臨床試験（成人、併用療法）①（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.3.1.5）
- 19) 海外臨床試験（成人、併用療法）②（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.3.1.6）
- 20) 海外臨床試験（成人、併用療法）③（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.3.3.2.2.1）
- 21) Duchowny M., et al. : *Neurology*. 1999 ; 53 : 1724-1731 (PMID : 10563619)
- 22) 海外臨床試験（小児、併用療法）（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.3.1.8）
- 23) Motte J., et al. : *N. Engl. J. Med.* 1997 ; 337 : 1807-1812 (PMID : 9400037)
- 24) 海外臨床試験（小児及び成人、併用療法）（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.3.1.9）
- 25) Biton V., et al. : *Neurology*. 2005 ; 65 : 1737-1743 (PMID : 16344515)
- 26) 小山司 他：臨床精神医学. 2011 ; 40 : 369-383
- 27) 国内長期投与試験（成人）①（ラミクタール錠：2011年7月1日承認、申請資料概要 2.7.4.7、2.7.6.SCA106052 試験）
- 28) 国内長期投与試験（成人）②（ラミクタール錠：2011年7月1日承認、審査報告書）
- 29) 国内臨床試験における皮膚障害の発現率（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.3.2.9）
- 30) 厚生労働省医薬食品局：医薬品・医療機器等安全性情報. No.287 (2012)
- 31) 重篤な有害事象（皮膚障害）（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.5.5.4）
- 32) Xie X., et al. : *Pflügers Arch.* 1995 ; 430 : 437-446 (PMID : 7491269)

- 33) Leach M. J., et al. : *Epilepsia*. 1986 ; 27 : 490-497 (PMID : 3757936)
- 34) Miller A. A., et al. : *Epilepsia*. 1986 ; 27 : 483-489 (PMID : 3757935)
- 35) Cramer C. L., et al. : *Life Sci*. 1994 ; 54 : PL271-275 (PMID : 8152336)
- 36) Dalby N. O., et al. : *Epilepsy Res*. 1997 ; 28 : 63-72 (PMID : 9255600)
- 37) Wheatley P. L., et al. : *Epilepsia*. 1989 ; 30 : 34-40 (PMID : 2492222)
- 38) Otsuki K., et al. : *Epilepsy Res*. 1998 ; 31 : 101-112 (PMID : 9714501)
- 39) Stratton S. C., et al. : *Epilepsy Res*. 2003 ; 53 : 95-106 (PMID : 12576171)
- 40) De Sarro G., et al. : *Neuropharmacology*. 1996 ; 35 : 153-158 (PMID : 8734483)
- 41) Smith S. E., et al. : *Epilepsy Res*. 1993 ; 15 : 101-111 (PMID : 8103738)
- 42) Hosford D. A., et al. : *Epilepsia*. 1997 ; 38 : 408-414 (PMID : 9118845)
- 43) 遺伝的てんかんモデル動物での評価 (EL マウス) (ラミクタール錠 : 2008 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.4)
- 44) 健康被験者における薬物動態(ラミクタール錠:2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.1)
- 45) Wolf P., et al. : *J. Epilepsy*. 1992 ; 5 : 73-79
- 46) Yuen A. W., et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1992 ; 33 : 511-513 (PMID : 1524964)
- 47) Binnie C. D., et al. : *Epilepsia*. 1986 ; 27 : 248-254 (PMID : 3698937)
- 48) Jawad S., et al. : *Epilepsy Res*. 1987 ; 1 : 194-201 (PMID : 3504397)
- 49) Anderson G. D., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther*. 1996 ; 60 : 145-156 (PMID : 8823232)
- 50) Morris R. G., et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1998 ; 46 : 547-551 (PMID : 9862243)
- 51) Yuen W. C., et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1988 ; 26 : 242P
- 52) 抗てんかん薬併用時の薬物動態(ラミクタール錠:2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 53) 田中孝典 他 : *医学と薬学*. 2018 ; 75 (5) : 515-528
- 54) 食事の影響 (ラミクタール錠 : 2008 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.1.1.2)
- 55) バルプロ酸の長期投与を受けた健康成人における薬物動態 (ラミクタール錠 : 2008 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.2.1.7)
- 56) Ebert U., et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2000 ; 56 : 299-304 (PMID : 10954343)
- 57) van der Lee M. J., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther*. 2006 ; 80 : 159-168 (PMID : 16890577)
- 58) Burger D. M., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther*. 2008 ; 84 : 698-703 (PMID : 18528434)
- 59) リスペリドン併用時の薬物動態 (ラミクタール錠 : 2008 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.2.4.4)
- 60) 経口避妊薬併用時の薬物動態(ラミクタール錠:2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.4.1)
- 61) オランザピンとの相互作用(ラミクタール錠:2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.4.2、2.7.6.2.4.2)
- 62) Levy R. H., et al. : *Ther. Drug Monit*. 2005 ; 27 : 193-198 (PMID : 15795651)
- 63) Weintraub D., et al. : *Arch. Neurol*. 2005 ; 62 : 1432-1436 (PMID : 16157751)
- 64) Doose D. R., et al. : *Epilepsia*. 2003 ; 44 : 917-922 (PMID : 12823574)
- 65) Gidal B. E., et al. : *Epilepsy Res*. 2005 ; 64 : 1-11 (PMID : 15823510)
- 66) Perucca E., et al. : *Epilepsy Res*. 2003 ; 53 : 47-56 (PMID : 12576167)
- 67) Majid O., et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2016 ; 82 : 422-430 (PMID : 27038098)
- 68) Halász P., et al. : *Epilepsia*. 2009 ; 50 : 443-453 (PMID : 19183227)
- 69) Brodie M. J., et al. : *Epilepsia*. 2005 ; 46 : 1407-1413 (PMID : 16146435)
- 70) リチウム併用時の薬物動態(ラミクタール錠:2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.4.3)
- 71) Schieber F. C., et al. : *Hum. Psychopharmacol*. 2009 ; 24 : 145-152 (PMID : 19132712)
- 72) 血漿蛋白結合 (ラミクタール錠 : 2008 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.6.4.4.3)
- 73) Magdalou J., et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1992 ; 260 : 1166-1173 (PMID : 1545383)

- 74) Green M. D., et al. : Drug Metab. Dispos. 1995 ; 23 : 299-302 (PMID : 7628292)
- 75) 肝代謝及び薬物相互作用 (ラミクタール錠 : 2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.7)
- 76) 標識体経口投与試験 (ラミクタール錠 : 2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.1.4)
- 77) *In vitro* 試験 (ラミクタール錠 : 2011年7月1日承認、申請資料概要 2.7.4.6)
- 78) Fillastre J. P., et al. : Drugs Exp. Clin. Res. 1993 ; 19 : 25-32 (PMID : 8223137)
- 79) 腎機能低下者における薬物動態 (ラミクタール錠 : 2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.3.3)
- 80) Marcellin P., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2001 ; 51 : 410-414 (PMID : 11421997)
- 81) 肝機能低下者における薬物動態 (ラミクタール錠 : 2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.3.1)
- 82) Posner J., et al. : J. Pharm. Med. 1991 ; 1 : 121-128
- 83) 健康高齢被験者における薬物動態 (ラミクタール錠 : 2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.3.5)
- 84) 高橋祥友 : 日医雑誌. 2000 ; 124 : 59- 62
- 85) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy Epilepsia .1981 ; 22 : 489- 501 (PMID : 6790275)
- 86) 大澤真木子 他 : 小児内科. 2006 ; 38 : 236- 243
- 87) 松浦雅人 : 精神科治療学. 2005 ; 20 : (suppl) : 367-369
- 88) Hirsh L et al : Epilepsia .2006 ; 47 : 318- 322 (PMID : 16499755)
- 89) Ohman I et al : Epilepsia.2000 ; 41 : 709-713 (PMID : 10840403)
- 90) Pennell PB et al : Neurology. 2004 ; 62 : 292-295 (PMID : 14745072)
- 91) Tran TA et al : Neurology. 2002 ; 59 : 251-255 (PMID : 12136066)
- 92) Newport D. J., et al. : Pediatrics. 2008 ; 122 : e223-231 (PMID : 18591203)
- 93) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 94) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 無菌性髄膜炎
- 95) Harris EC et al : Br J Psychiatry. 1997 ; 170 : 205-228 (PMID : 9229027)
- 96) Perroud N et al : Bipolar Disord. 2007 ; 9 : 713-721 (PMID : 17988361)
- 97) Kanner AM : Biol Psychiatry. 2003 ; 54 : 388-398 (PMID : 12893113)
- 98) Ettinger AB et al : Neurology. 2005 ; 65 : 535-540 (PMID : 16116112)
- 99) Pompili M et al : Epilepsy Behav. 2005 ; 7 : 305-310 (PMID : 15996526)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は「V. 治療に関する項目」のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

<DailyMed (USA)、2024年3月検索>

国名	米国
会社名	GlaxoSmithKline LLC
販売名	LAMICTAL
剤形・規格	tablets : 25mg、100mg、150mg、200mg tablets for oral suspension : 2mg、5mg、25mg ODT (orally disintegrating tablets) : 25mg、50mg、100mg、200mg
<b>INDICATIONS AND USAGE</b>	
<b>1.1 Epilepsy</b>	
<u>Adjunctive Therapy</u>	
LAMICTAL is indicated as adjunctive therapy for the following seizure types in patients aged 2 years and older:	
·partial-onset seizures. ·primary generalized tonic-clonic (PGTC) seizures. ·generalized seizures of Lennox-Gastaut syndrome.	
<u>Monotherapy</u>	
LAMICTAL is indicated for conversion to monotherapy in adults (aged 16 years and older) with partial-onset seizures who are receiving treatment with carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or valproate as the single antiepileptic drug (AED).	
Safety and effectiveness of LAMICTAL have not been established (1) as initial monotherapy; (2) for conversion to monotherapy from AEDs other than carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or valproate; or (3) for simultaneous conversion to monotherapy from 2 or more concomitant AEDs.	
<b>1.2 Bipolar Disorder</b>	
LAMICTAL is indicated for the maintenance treatment of bipolar I disorder to delay the time to occurrence of mood episodes (depression, mania, hypomania, mixed episodes) in patients treated for acute mood episodes with standard therapy.	
<u>Limitations of Use</u>	
Treatment of acute manic or mixed episodes is not recommended. Effectiveness of LAMICTAL in the acute treatment of mood episodes has not been established.	
<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b>	
<b>2.1 General Dosing Considerations</b>	
<u>Rash</u>	
There are suggestions, yet to be proven, that the risk of severe, potentially life-threatening rash may be increased by (1) coadministration of LAMICTAL with valproate, (2) exceeding the	

recommended initial dose of LAMICTAL, or (3) exceeding the recommended dose escalation for LAMICTAL. However, cases have occurred in the absence of these factors. Therefore, it is important that the dosing recommendations be followed closely.

The risk of nonserious rash may be increased when the recommended initial dose and/or the rate of dose escalation for LAMICTAL is exceeded and in patients with a history of allergy or rash to other AEDs.

LAMICTAL Starter Kits and LAMICTAL ODT Patient Titration Kits provide LAMICTAL at doses consistent with the recommended titration schedule for the first 5 weeks of treatment, based upon concomitant medications, for patients with epilepsy (older than 12 years) and bipolar I disorder (adults) and are intended to help reduce the potential for rash. The use of LAMICTAL Starter Kits and LAMICTAL ODT Patient Titration Kits is recommended for appropriate patients who are starting or restarting LAMICTAL .

It is recommended that LAMICTAL not be restarted in patients who discontinued due to rash associated with prior treatment with lamotrigine unless the potential benefits clearly outweigh the risks. If the decision is made to restart a patient who has discontinued LAMICTAL, the need to restart with the initial dosing recommendations should be assessed. The greater the interval of time since the previous dose, the greater consideration should be given to restarting with the initial dosing recommendations. If a patient has discontinued lamotrigine for a period of more than 5 half-lives, it is recommended that initial dosing recommendations and guidelines be followed. The half-life of lamotrigine is affected by other concomitant medications.

#### LAMICTAL Added to Drugs Known to Induce or Inhibit Glucuronidation

Because lamotrigine is metabolized predominantly by glucuronic acid conjugation, drugs that are known to induce or inhibit glucuronidation may affect the apparent clearance of lamotrigine. Drugs that induce glucuronidation include carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, rifampin, estrogen-containing oral contraceptives, and the protease inhibitors lopinavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir. Valproate inhibits glucuronidation. For dosing considerations for LAMICTAL in patients on estrogen-containing contraceptives and atazanavir/ritonavir, see below and TABLE 13. For dosing considerations for LAMICTAL in patients on other drugs known to induce or inhibit glucuronidation, see Tables 1, 2, 5-6, and 13.

#### Target Plasma Levels for Patients with Epilepsy or Bipolar Disorder

A therapeutic plasma concentration range has not been established for lamotrigine. Dosing of LAMICTAL should be based on therapeutic response.

#### Women Taking Estrogen-Containing Oral Contraceptives

Starting LAMICTAL in Women Taking Estrogen-Containing Oral Contraceptives: Although estrogen-containing oral contraceptives have been shown to increase the clearance of lamotrigine, no adjustments to the recommended dose-escalation guidelines for LAMICTAL should be necessary solely based on the use of estrogen-containing oral contraceptives. Therefore, dose escalation should follow the recommended guidelines for initiating adjunctive therapy with LAMICTAL based on the concomitant AED or other concomitant medications (see Tables 1, 5, and 7). See below for adjustments to maintenance doses of LAMICTAL in women taking estrogen-containing oral contraceptives.



### Adjustments to the Maintenance Dose of LAMICTAL in Women Taking Estrogen-Containing Oral Contraceptives:

(1) Taking Estrogen-Containing Oral Contraceptives: In women not taking carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or other drugs such as rifampin and the protease inhibitors lopinavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir that induce lamotrigine glucuronidation, the maintenance dose of LAMICTAL will in most cases need to be increased by as much as 2-fold over the recommended target maintenance dose to maintain a consistent lamotrigine plasma level.

(2) Starting Estrogen-Containing Oral Contraceptives: In women taking a stable dose of LAMICTAL and not taking carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or other drugs such as rifampin and the protease inhibitors lopinavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir that induce lamotrigine glucuronidation, the maintenance dose will in most cases need to be increased by as much as 2-fold to maintain a consistent lamotrigine plasma level. The dose increases should begin at the same time that the oral contraceptive is introduced and continue, based on clinical response, no more rapidly than 50 to 100 mg/day every week. Dose increases should not exceed the recommended rate (see Tables 1 and 5) unless lamotrigine plasma levels or clinical response support larger increases. Gradual transient increases in lamotrigine plasma levels may occur during the week of inactive hormonal preparation (pill-free week), and these increases will be greater if dose increases are made in the days before or during the week of inactive hormonal preparation. Increased lamotrigine plasma levels could result in additional adverse reactions, such as dizziness, ataxia, and diplopia. If adverse reactions attributable to LAMICTAL consistently occur during the pill-free week, dose adjustments to the overall maintenance dose may be necessary. Dose adjustments limited to the pill-free week are not recommended. For women taking LAMICTAL in addition to carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or other drugs such as rifampin and the protease inhibitors lopinavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir that induce lamotrigine glucuronidation, no adjustment to the dose of LAMICTAL should be necessary.

(3) Stopping Estrogen-Containing Oral Contraceptives: In women not taking carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or other drugs such as rifampin and the protease inhibitors lopinavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir that induce lamotrigine glucuronidation, the maintenance dose of LAMICTAL will in most cases need to be decreased by as much as 50% in order to maintain a consistent lamotrigine plasma level. The decrease in dose of LAMICTAL should not exceed 25% of the total daily dose per week over a 2-week period, unless clinical response or lamotrigine plasma levels indicate otherwise. In women taking LAMICTAL in addition to carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or other drugs such as rifampin and the protease inhibitors lopinavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir that induce lamotrigine glucuronidation, no adjustment to the dose of LAMICTAL should be necessary.

### Women and Other Hormonal Contraceptive Preparations or Hormone Replacement Therapy

The effect of other hormonal contraceptive preparations or hormone replacement therapy on the pharmacokinetics of lamotrigine has not been systematically evaluated. It has been reported that ethinylestradiol, not progestogens, increased the clearance of lamotrigine up to 2-fold, and the progestin-only pills had no effect on lamotrigine plasma levels. Therefore, adjustments to the dosage of LAMICTAL in the presence of progestogens alone will likely not be needed.

### Patients Taking Atazanavir/Ritonavir

While atazanavir/ritonavir does reduce the lamotrigine plasma concentration, no adjustments to the recommended dose-escalation guidelines for LAMICTAL should be necessary solely based on the

use of atazanavir/ritonavir. Dose escalation should follow the recommended guidelines for initiating adjunctive therapy with LAMICTAL based on concomitant AED or other concomitant medications (see Tables 1, 2, and 5). In patients already taking maintenance doses of LAMICTAL and not taking glucuronidation inducers, the dose of LAMICTAL may need to be increased if atazanavir/ritonavir is added or decreased if atazanavir/ritonavir is discontinued.

#### Patients with Hepatic Impairment

Experience in patients with hepatic impairment is limited. Based on a clinical pharmacology study in 24 subjects with mild, moderate, and severe liver impairment, the following general recommendations can be made. No dosage adjustment is needed in patients with mild liver impairment. Initial, escalation, and maintenance doses should generally be reduced by approximately 25% in patients with moderate and severe liver impairment without ascites and 50% in patients with severe liver impairment with ascites. Escalation and maintenance doses may be adjusted according to clinical response.

#### Patients with Renal Impairment

Initial doses of LAMICTAL should be based on patients' concomitant medications (see Tables 1-3 and 5); reduced maintenance doses may be effective for patients with significant renal impairment. Few patients with severe renal impairment have been evaluated during chronic treatment with LAMICTAL. Because there is inadequate experience in this population, LAMICTAL should be used with caution in these patients.

#### Discontinuation Strategy

**Epilepsy:** For patients receiving LAMICTAL in combination with other AEDs, a re-evaluation of all AEDs in the regimen should be considered if a change in seizure control or an appearance or worsening of adverse reactions is observed.

If a decision is made to discontinue therapy with LAMICTAL, a step-wise reduction of dose over at least 2 weeks (approximately 50% per week) is recommended unless safety concerns require a more rapid withdrawal.

Discontinuing carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or other drugs such as rifampin and the protease inhibitors lopinavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir that induce lamotrigine glucuronidation should prolong the half-life of lamotrigine; discontinuing valproate should shorten the half-life of lamotrigine.

**Bipolar Disorder:** In the controlled clinical trials, there was no increase in the incidence, type, or severity of adverse reactions following abrupt termination of LAMICTAL. In the clinical development program in adults with bipolar disorder, 2 patients experienced seizures shortly after abrupt withdrawal of LAMICTAL. Discontinuation of LAMICTAL should involve a step-wise reduction of dose over at least 2 weeks (approximately 50% per week) unless safety concerns require a more rapid withdrawal.

### **2.2 Epilepsy—Adjunctive Therapy**

This section provides specific dosing recommendations for patients older than 12 years and patients aged 2 to 12 years. Within each of these age-groups, specific dosing recommendations are provided depending upon concomitant AEDs or other concomitant medications (see TABLE 1 for patients older than 12 years and TABLE 2 for patients aged 2 to 12 years). A weight-based dosing guide for

patients aged 2 to 12 years on concomitant valproate is provided in TABLE 3.

### Patients Older than 12 Years

Recommended dosing guidelines are summarized in TABLE 1.

**Table 1. Escalation Regimen for LAMICTAL in Patients Older than 12 Years with Epilepsy**

	<b>In Patients TAKING Valproate<sup>a</sup></b>	<b>In Patients NOT TAKING Carbamazepine, Phenytoin, Primidone,<sup>b</sup> or Valproate<sup>a</sup></b>	<b>In Patients TAKING Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, or Primidone<sup>b</sup> and NOT TAKING Valproate<sup>a</sup></b>
Weeks 1 and 2	<b>25 mg every other day</b>	<b>25 mg every day</b>	<b>50 mg/day</b>
Weeks 3 and 4	<b>25 mg every day</b>	<b>50 mg/day</b>	<b>100 mg/day</b> (in 2 divided doses)
Week 5 onward to maintenance	Increase by 25 to 50 mg/day every 1 to 2 weeks.	Increase by 50 mg/day every 1 to 2 weeks.	Increase by 100 mg/day every 1 to 2 weeks.
Usual maintenance dose	<b>100 to 200 mg/day with valproate alone</b> <b>100 to 400 mg/day with valproate and other drugs that induce glucuronidation</b> (in 1 or 2 divided doses)	<b>225 to 375 mg/day</b> (in 2 divided doses)	<b>300 to 500 mg/day</b> (in 2 divided doses)

<sup>a</sup> Valproate has been shown to inhibit glucuronidation and decrease the apparent clearance of lamotrigine.

<sup>b</sup> Drugs that induce lamotrigine glucuronidation and increase clearance, other than the specified antiepileptic drugs, include estrogen-containing oral contraceptives, rifampin, and the protease inhibitors lopinavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir. Dosing recommendations for oral contraceptives and the protease inhibitor atazanavir/ritonavir can be found in General Dosing Considerations. Patients on rifampin and the protease inhibitor lopinavir/ritonavir should follow the same dosing titration/maintenance regimen used with antiepileptic drugs that induce glucuronidation and increase clearance.

### Patients Aged 2 to 12 Years

Recommended dosing guidelines are summarized in TABLE 2.

Lower starting doses and slower dose escalations than those used in clinical trials are recommended because of the suggestion that the risk of rash may be decreased by lower starting doses and slower dose escalations. Therefore, maintenance doses will take longer to reach in clinical practice than in clinical trials. It may take several weeks to months to achieve an individualized maintenance dose. Maintenance doses in patients weighing <30 kg, regardless of age or concomitant AED, may need to be increased as much as 50%, based on clinical response.

The smallest available strength of LAMICTAL tablets for oral suspension is 2 mg, and only whole tablets should be administered. If the calculated dose cannot be achieved using whole tablets, the dose should be rounded down to the nearest whole tablet.

**Table 2. Escalation Regimen for LAMICTAL in Patients Aged 2 to 12 Years with Epilepsy**

	<b>In Patients TAKING Valproate<sup>a</sup></b>	<b>In Patients NOT TAKING Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Primidone,<sup>b</sup> or Valproate<sup>a</sup></b>	<b>In Patients TAKING Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, or Primidone<sup>b</sup> and NOT TAKING Valproate<sup>a</sup></b>
Weeks 1 and 2	<b>0.15 mg/kg/day</b> in 1 or 2 divided doses, rounded down to the nearest whole tablet (see Table 3 for weight-based dosing guide)	<b>0.3 mg/kg/day</b> in 1 or 2 divided doses, rounded down to the nearest whole tablet	<b>0.6 mg/kg/day</b> in 2 divided doses, rounded down to the nearest whole tablet
Weeks 3 and 4	<b>0.3 mg/kg/day</b> in 1 or 2 divided doses, rounded down to the nearest whole tablet (see Table 3 for weight-based dosing guide)	<b>0.6 mg/kg/day</b> in 2 divided doses, rounded down to the nearest whole tablet	<b>1.2 mg/kg/day</b> in 2 divided doses, rounded down to the nearest whole tablet
Week 5 onward to maintenance	The dose should be increased every 1 to 2 weeks as follows: calculate 0.3 mg/kg/day, round this amount down to the nearest whole tablet, and add this amount to the previously administered daily dose.	The dose should be increased every 1 to 2 weeks as follows: calculate 0.6 mg/kg/day, round this amount down to the nearest whole tablet, and add this amount to the previously administered daily dose.	The dose should be increased every 1 to 2 weeks as follows: calculate 1.2 mg/kg/day, round this amount down to the nearest whole tablet, and add this amount to the previously administered daily dose.
Usual maintenance dose	<b>1 to 5 mg/kg/day</b> (maximum 200 mg/day in 1 or 2 divided doses) <b>1 to 3 mg/kg/day</b> with valproate alone	<b>4.5 to 7.5 mg/kg/day</b> (maximum 300 mg/day in 2 divided doses)	<b>5 to 15 mg/kg/day</b> (maximum 400 mg/day in 2 divided doses)
Maintenance dose in patients <30 kg	May need to be increased by as much as 50%, based on clinical response.	May need to be increased by as much as 50%, based on clinical response.	May need to be increased by as much as 50%, based on clinical response.

**Note: Only whole tablets should be used for dosing.**

<sup>a</sup> Valproate has been shown to inhibit glucuronidation and decrease the apparent clearance of lamotrigine.

<sup>b</sup> Drugs that induce lamotrigine glucuronidation and increase clearance, other than the specified antiepileptic drugs, include estrogen-containing oral contraceptives, rifampin, and the protease inhibitors lopinavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir. Dosing recommendations for oral contraceptives and the protease inhibitor atazanavir/ritonavir can be found in General Dosing Considerations. Patients on rifampin and the protease inhibitor lopinavir/ritonavir should follow the same dosing titration/maintenance regimen used with antiepileptic drugs that induce glucuronidation and increase clearance.

**Table 3. The Initial Weight-Based Dosing Guide for Patients Aged 2 to 12 Years Taking Valproate (Weeks 1 to 4) with Epilepsy**

<b>If the patient's weight is</b>		<b>Give this daily dose, using the most appropriate combination of LAMICTAL 2- and 5-mg tablets</b>	
<b>Greater than</b>	<b>And less than</b>	<b>Weeks 1 and 2</b>	<b>Weeks 3 and 4</b>
6.7 kg	14 kg	2 mg every <i>other</i> day	2 mg every day
14.1 kg	27 kg	2 mg every day	4 mg every day
27.1 kg	34 kg	4 mg every day	8 mg every day
34.1 kg	40 kg	5 mg every day	10 mg every day

Usual Adjunctive Maintenance Dose for Epilepsy

The usual maintenance doses identified in Tables 1 and 2 are derived from dosing regimens employed in the placebo-controlled adjunctive trials in which the efficacy of LAMICTAL was established. In patients receiving multidrug regimens employing carbamazepine, phenytoin,

phenobarbital, or primidone without valproate, maintenance doses of adjunctive LAMICTAL as high as 700 mg/day have been used. In patients receiving valproate alone, maintenance doses of adjunctive LAMICTAL as high as 200 mg/day have been used. The advantage of using doses above those recommended in Tables 1-4 has not been established in controlled trials.

### 2.3 Epilepsy—Conversion from Adjunctive Therapy to Monotherapy

The goal of the transition regimen is to attempt to maintain seizure control while mitigating the risk of serious rash associated with the rapid titration of LAMICTAL.

The recommended maintenance dose of LAMICTAL as monotherapy is 500 mg/day given in 2 divided doses.

To avoid an increased risk of rash, the recommended initial dose and subsequent dose escalations for LAMICTAL should not be exceeded.

#### Conversion from Adjunctive Therapy with Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, or Primidone to Monotherapy with LAMICTAL

After achieving a dose of 500 mg/day of LAMICTAL using the guidelines in TABLE 1, the concomitant enzyme-inducing AED should be withdrawn by 20% decrements each week over a 4-week period. The regimen for the withdrawal of the concomitant AED is based on experience gained in the controlled monotherapy clinical trial.

#### Conversion from Adjunctive Therapy with Valproate to Monotherapy with LAMICTAL

The conversion regimen involves the 4 steps outlined in TABLE 4.

**Table 4. Conversion from Adjunctive Therapy with Valproate to Monotherapy with LAMICTAL in Patients Aged 16 Years and Older with Epilepsy**

	<b>LAMICTAL</b>	<b>Valproate</b>
Step 1	Achieve a dose of 200 mg/day according to guidelines in Table 1.	Maintain established stable dose.
Step 2	Maintain at 200 mg/day.	Decrease dose by decrements no greater than 500 mg/day/week to 500 mg/day and then maintain for 1 week.
Step 3	Increase to 300 mg/day and maintain for 1 week.	Simultaneously decrease to 250 mg/day and maintain for 1 week.
Step 4	Increase by 100 mg/day every week to achieve maintenance dose of 500 mg/day.	Discontinue.

#### Conversion from Adjunctive Therapy with Antiepileptic Drugs other than Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Primidone, or Valproate to Monotherapy with LAMICTAL

No specific dosing guidelines can be provided for conversion to monotherapy with LAMICTAL with AEDs other than carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or valproate.

### 2.4 Bipolar Disorder

The goal of maintenance treatment with LAMICTAL is to delay the time to occurrence of mood episodes (depression, mania, hypomania, mixed episodes) in patients treated for acute mood episodes with standard therapy.

Patients taking LAMICTAL for more than 16 weeks should be periodically reassessed to determine the need for maintenance treatment.

## Adults

The target dose of LAMICTAL is 200 mg/day (100 mg/day in patients taking valproate, which decreases the apparent clearance of lamotrigine, and 400 mg/day in patients not taking valproate and taking either carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or other drugs such as rifampin and the protease inhibitor lopinavir/ritonavir that increase the apparent clearance of lamotrigine). In the clinical trials, doses up to 400 mg/day as monotherapy were evaluated; however, no additional benefit was seen at 400 mg/day compared with 200 mg/day. Accordingly, doses above 200 mg/day are not recommended.

Treatment with LAMICTAL is introduced, based on concurrent medications, according to the regimen outlined in TABLE 5. If other psychotropic medications are withdrawn following stabilization, the dose of LAMICTAL should be adjusted. In patients discontinuing valproate, the dose of LAMICTAL should be doubled over a 2-week period in equal weekly increments (see TABLE 6). In patients discontinuing carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or other drugs such as rifampin and the protease inhibitors lopinavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir that induce lamotrigine glucuronidation, the dose of LAMICTAL should remain constant for the first week and then should be decreased by half over a 2-week period in equal weekly decrements (see TABLE 6). The dose of LAMICTAL may then be further adjusted to the target dose (200 mg) as clinically indicated.

If other drugs are subsequently introduced, the dose of LAMICTAL may need to be adjusted. In particular, the introduction of valproate requires reduction in the dose of LAMICTAL.

To avoid an increased risk of rash, the recommended initial dose and subsequent dose escalations of LAMICTAL should not be exceeded.

**Table 5. Escalation Regimen for LAMICTAL in Adults with Bipolar Disorder**

	<b>In Patients TAKING Valproate<sup>a</sup></b>	<b>In Patients NOT TAKING Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Primidone,<sup>b</sup> or Valproate<sup>a</sup></b>	<b>In Patients TAKING Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, or Primidone<sup>b</sup> and NOT TAKING Valproate<sup>a</sup></b>
Weeks 1 and 2	25 mg every <i>other</i> day	25 mg daily	50 mg daily
Weeks 3 and 4	25 mg daily	50 mg daily	100 mg daily, in divided doses
Week 5	50 mg daily	100 mg daily	200 mg daily, in divided doses
Week 6	100 mg daily	200 mg daily	300 mg daily, in divided doses
Week 7	100 mg daily	200 mg daily	up to 400 mg daily, in divided doses

<sup>a</sup> Valproate has been shown to inhibit glucuronidation and decrease the apparent clearance of lamotrigine.

<sup>b</sup> Drugs that induce lamotrigine glucuronidation and increase clearance, other than the specified antiepileptic drugs, include estrogen-containing oral contraceptives, rifampin, and the protease inhibitors lopinavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir. Dosing recommendations for oral contraceptives and the protease inhibitor atazanavir/ritonavir can be found in General Dosing Considerations. Patients on rifampin and the protease inhibitor lopinavir/ritonavir should follow the same dosing titration/maintenance regimen used with antiepileptic drugs that induce glucuronidation and increase clearance.

**Table 6. Dosage Adjustments to LAMICTAL in Adults with Bipolar Disorder following Discontinuation of Psychotropic Medications**

	Discontinuation of Psychotropic Drugs (excluding Valproate, <sup>a</sup> Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, or Primidone <sup>b</sup> )	After Discontinuation of Valproate <sup>a</sup>	After Discontinuation of Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, or Primidone <sup>b</sup>
		Current Dose of LAMICTAL (mg/day) 100	Current Dose of LAMICTAL (mg/day) 400
Week 1	Maintain current dose of LAMICTAL	150	400
Week 2	Maintain current dose of LAMICTAL	200	300
Week 3 onward	Maintain current dose of LAMICTAL	200	200

<sup>a</sup> Valproate has been shown to inhibit glucuronidation and decrease the apparent clearance of lamotrigine.

<sup>b</sup> Drugs that induce lamotrigine glucuronidation and increase clearance, other than the specified antiepileptic drugs, include estrogen-containing oral contraceptives, rifampin, and the protease inhibitors lopinavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir. Dosing recommendations for oral contraceptives and the protease inhibitor atazanavir/ritonavir can be found in General Dosing Considerations. Patients on rifampin and the protease inhibitor lopinavir/ritonavir should follow the same dosing titration/maintenance regimen used with antiepileptic drugs that induce glucuronidation and increase clearance.

### **2.5 Administration of LAMICTAL Tablets for Oral Suspension**

LAMICTAL tablets for oral suspension may be swallowed whole, chewed, or dispersed in water or diluted fruit juice. If the tablets are chewed, consume a small amount of water or diluted fruit juice to aid in swallowing.

To disperse LAMICTAL tablets for oral suspension, add the tablets to a small amount of liquid (1 teaspoon, or enough to cover the medication). Approximately 1 minute later, when the tablets are completely dispersed, swirl the solution and consume the entire quantity immediately. No attempt should be made to administer partial quantities of the dispersed tablets.

### **2.6 Administration of LAMICTAL ODT Orally Disintegrating Tablets**

LAMICTAL ODT orally disintegrating tablets should be placed onto the tongue and moved around in the mouth. The tablet will disintegrate rapidly, can be swallowed with or without water, and can be taken with or without food.

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	lamotrigine	D

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category D：

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.



### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### 本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉砕

##### 粉砕物の安定性試験

##### ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。

試験実施期間：2017/12/13～2018/3/28

- 粉砕物 25℃・75%RH [遮光、開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10	CV0100	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	CV0100	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	CV0100	101.89 ～102.56	100.47 ～100.80	99.27 ～100.34	102.97 ～104.15	101.15 ～102.97
(参考値) 重量変化 (%)	CV0100	—	+2.5	+2.4	+2.5	+2.4

※1：個々の類縁物質 0.2%以下、総類縁物質 0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

##### ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。

試験実施期間：2017/12/13～2018/3/27

- 粉砕物 25℃・75%RH [遮光、開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10	CV0100	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	CV0100	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	CV0100	100.30 ～102.09	103.21 ～104.59	98.18 ～100.97	98.81 ～101.48	101.84 ～103.10
(参考値) 重量変化 (%)	CV0100	—	+2.6	+2.7	+2.7	+2.8

※1：個々の類縁物質 0.2%以下、総類縁物質 0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

### ラモトリギン錠 25mg「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。

試験実施期間：2017/12/13～2018/3/29

- 粉砕物 25℃・75%RH [遮光、開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10	CV0100	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	CV0100	98.98 ～99.83	98.27 ～99.93	99.41 ～102.27	98.69 ～99.19	101.22 ～103.60
(参考値) 重量変化 (%)	CV0100	—	+3.3	+3.4	+3.5	+3.4

※：表示量に対する含有率 (%)

### ラモトリギン錠 100mg「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。

試験実施期間：2017/12/13～2018/3/29

- 粉砕物 25℃・75%RH [遮光、開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10	CV0100	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	CV0100	100.08 ～100.78	101.05 ～101.95	99.54 ～101.77	98.19 ～98.72	100.05 ～102.91
(参考値) 重量変化 (%)	CV0100	—	+3.8	+3.9	+3.9	+3.8

※：表示量に対する含有率 (%)

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

### ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」

#### 1) 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

##### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2018/1/11~2018/1/12

ロット番号：CV0100

#### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ラモトリギン錠 小児用 2mg「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

### ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」

#### 1) 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

##### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2018/1/11~2018/1/12

ロット番号：CV0100

#### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ラモトリギン錠 小児用 5mg「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

## ラモトリギン錠 25mg「日医工」

### 1) 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

#### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2018/1/11~2018/1/12

ロット番号：CV0100

### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ラモトリギン錠 25mg「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

## ラモトリギン錠 100mg「日医工」

### 1) 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

#### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2018/1/11~2018/1/12

ロット番号：CV0100

### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ラモトリギン錠 100mg「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

## 2. その他の関連資料

### 医療関係者向け資料

**RMP**  
ラモトリギン錠「日医工」の適正使用のお願い

医療関係者の先生方へ  
日医工株式会社

**ラモトリギン錠「日医工」の適正使用のお願い**  
—重症皮膚障害と用法・用量の厳守、早期発見に関して—

本剤の投与により、中毒性表皮剥離症候群（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）及び皮膚剥離症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬物誘発性皮膚アレルギー等の重症皮膚障害の発症リスクが認められることがあり、死に至る例も報告されています。

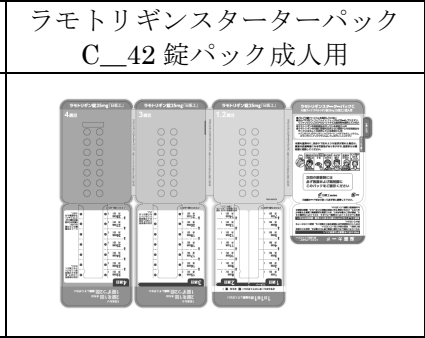
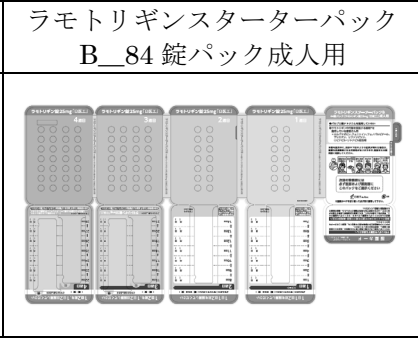
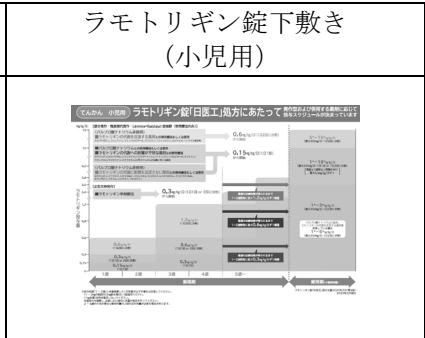
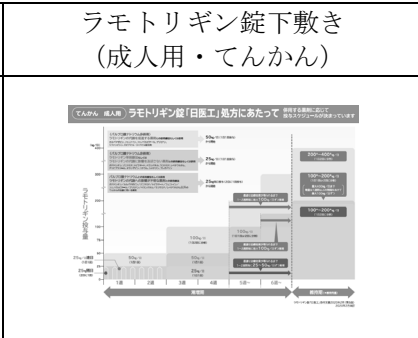
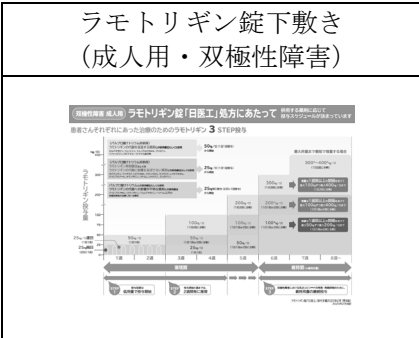
本剤の投与による重症皮膚障害発症候群（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、重症薬物アレルギー（Severe-Johnson 症候群）、薬物誘発性皮膚アレルギー等の発症リスクを軽減する目的で、以下の事項に注意すること（「用法・用量」、「用法・用量に関連する事項」、「重症皮膚障害」及び「副作用」の欄参照）。

- 用法・用量を従えて本剤を投与した場合には皮膚障害の発症リスクが低いことから、本剤の「用法・用量」を遵守すること。
  - 重症皮膚障害の発症リスクを低減させるために、用法・用量を従えて投与した場合には、パルブロシドトリウム併用の患者は必ず投与中に観察を行うこと（成人のみ）。
  - 重症皮膚障害の発症リスクを低減させるために、用法・用量を従えて投与すること。また、投与開始が早ければ早いほど重症皮膚障害の発症リスクが低減する可能性がある。
- 投与開始後3日以上経過した患者に対しては、適切な処置を行うこと。また、投与開始後3日以上経過した患者に対しては重症皮膚障害の発症リスクが低減する可能性があるため、投与開始後3日以上経過した患者に対しては、投与中の上記の症状が認められた場合には直ちに投与を中止すること。
- 重症皮膚障害の発症リスクは、投与中の上記の症状が認められた場合には直ちに投与を中止すること。
- 投与中は家族に対して、投与中の上記の症状が認められた場合には直ちに投与を中止すること。

本剤の投与にあたっては、以下の注意事項を厳守してください。

投与開始時には下記の事項にご注意下さい。

- 投与開始後の重症皮膚障害の発症リスクは、定められた用法・用量を従えて投与した場合には低いことが経験されています。併用する薬剤の組み合わせに留意して「用法・用量」を遵守してください。
- 重症皮膚障害の発症リスクを低減させるために、定められた用法・用量より投与開始時の投与量を増やさないでください。
- 用法・用量が異なる患者に対して投与する場合において、併用薬などにより投与した用量に一致する発症リスクがない場合には、投与した用量に最も近く、かつ投与しない用量になるよう投与量を調整してください。
- 患者または家族に対して、以下の事項を十分に説明してください。
  - 本剤投与に伴う皮膚障害などの有害事象
  - 用法・用量を遵守すること



患者向け指導箋

RMP	RMP
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ラモトリギン錠「日医工」を服用される方とご家族の方へ（てんかん用）</li> <li>・ラモトリギン錠「日医工」を服用される方とご家族の方へ（双極性障害用）</li> </ul>	<p>ラモトリギン錠小児用「日医工」を服用されるお子様と保護者の方へ</p>
<div style="text-align: center;"> <p><b>ラモトリギン錠「日医工」</b> を服用される方とご家族の方へ</p> <p>ラモトリギン錠「日医工」を 安全に服用していただくために、 処方を受けた方は、 必ず最後までお読みください。</p> </div>	<div style="text-align: center;"> <p><b>ラモトリギン錠小児用「日医工」</b> を服用されるお子様と保護者の方へ</p> <p>ラモトリギン錠小児用「日医工」を 安全に服用していただくために、 処方を受けた方は、 必ず最後までお読みください。</p> </div>

ラモトリギン錠「日医工」服薬カード

**服薬カード**

※このカードは必ず常に携帯してください。

**ラモトリギン錠「日医工」を服薬する患者さんへ**

ラモトリギンを飲んでいながら発疹に気づいた場合は、医師または薬剤師に連絡し、医師の指示に従ってください。  
かかりつけの病院以外で診察を受ける場合にも、医師にこのカードを見せてください。

**患者さんより本カードの提示を受けた医師・薬剤師の先生へ**

患者さんはラモトリギンを服薬しています。ラモトリギンを服薬すると、発疹が起こる場合があります。まれに重篤な皮膚障害に進展する場合があります。いかなる発疹であれ発現が確認されましたら、裏面の医師または薬剤師に連絡してください。

2018年8月9日現在 N201802030