

用法・用量、使用上の注意改訂のお知らせ

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」

ラモトリギン錠

製造販売元 日医工株式会社

富山市総曲輪 1 丁目 6 番 21

この度，上記製品の【用法・用量】【使用上の注意】に関して，現行の添付文書ではご理解いただくことが難しいと考えられる記載がありましたため，関連の記載を改訂いたしました。

なお，改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数が必要ですので，今後のご使用に際しましては下記内容をご高覧くださいますようお願い申し上げます。

<改訂内容> 自主改訂（-----：追記，~~~~~：削除）

改訂後	現行
<p>【用法・用量】</p> <p><参考：てんかん患者に用いる場合（成人）>、 <参考：てんかん患者に用いる場合（小児）>、 <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）> （表省略） 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)：現行どおり 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（「相互作用」の項参照） 注 3)：現行どおり</p>	<p>【用法・用量】</p> <p><参考：てんかん患者に用いる場合（成人）>、 <参考：てんかん患者に用いる場合（小児）>、 <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）> （表省略） 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)：略 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，<u>アタザナビル／リトナビル</u>，<u>エチニルエストラジオール・レボノルゲステレル配合剤（経口避妊薬）</u>（「相互作用」の項参照） 注 3)：略</p>

改 訂 後	現 行																																				
<p style="text-align: center;"><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>(1)： 現行どおり</p> <p>(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・用量に従うこと（「相互作用」の項参照）。</p> <p>1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェントイン、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</p> <p>2) 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</p> <p>(3)～(6)： 現行どおり</p> <p>(7) 経口避妊薬等の本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること（「相互作用」の項参照）。</p> <p>(8)： 現行どおり</p>	<p style="text-align: center;"><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>(1)： 現行どおり</p> <p>(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・用量に従うこと（「相互作用」の項参照）。</p> <p>1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェントイン、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、<u>アタザナビル／リトナビル</u>、<u>エチニルエストラジオール・レボノルゲステレル配合剤</u>（<u>経口避妊薬</u>）</p> <p>2) 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</p> <p>(3)～(6)： 略</p> <p>(7) 経口避妊薬等の本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること（「相互作用」の項参照）。</p> <p>(8)： 略</p>																																				
<p>3. 相互作用</p> <p>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。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">薬剤名等</th> <th style="width: 40%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 40%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">（現行どおり）</td> </tr> <tr> <td>アタザナビル／リトナビル</td> <td>アタザナビル及びリトナビル両剤とラモトリギン製剤を併用した場合にラモトリギン製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（「用法・用量に関連する使用上の注意(7)」の項参照）。</td> <td>肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">（現行どおり）</td> </tr> <tr> <td>経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤）</td> <td>ラモトリギン製剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲステレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 1) ラモトリギン製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（「用法・用量に関連する使用上の注意(7)」の項参照）。 以下省略</td> <td>1) 肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">（現行どおり）</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	（現行どおり）			アタザナビル／リトナビル	アタザナビル及びリトナビル両剤とラモトリギン製剤を併用した場合にラモトリギン製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（「用法・用量に関連する使用上の注意(7)」の項参照）。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。	（現行どおり）			経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤）	ラモトリギン製剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲステレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 1) ラモトリギン製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（「用法・用量に関連する使用上の注意(7)」の項参照）。 以下省略	1) 肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。	（現行どおり）			<p>3. 相互作用</p> <p>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。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">薬剤名等</th> <th style="width: 40%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 40%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">（略）</td> </tr> <tr> <td>アタザナビル／リトナビル</td> <td>アタザナビル及びリトナビル両剤とラモトリギン製剤を併用した場合にラモトリギン製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（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。</td> <td>肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">（略）</td> </tr> <tr> <td>経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤）</td> <td>ラモトリギン製剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲステレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 1) ラモトリギン製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（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。 以下省略</td> <td>1) 肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">（略）</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	（略）			アタザナビル／リトナビル	アタザナビル及びリトナビル両剤とラモトリギン製剤を併用した場合にラモトリギン製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（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。	（略）			経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤）	ラモトリギン製剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲステレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 1) ラモトリギン製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（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。 以下省略	1) 肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。	（略）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																			
（現行どおり）																																					
アタザナビル／リトナビル	アタザナビル及びリトナビル両剤とラモトリギン製剤を併用した場合にラモトリギン製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（「用法・用量に関連する使用上の注意(7)」の項参照）。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。																																			
（現行どおり）																																					
経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤）	ラモトリギン製剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲステレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 1) ラモトリギン製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（「用法・用量に関連する使用上の注意(7)」の項参照）。 以下省略	1) 肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。																																			
（現行どおり）																																					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																			
（略）																																					
アタザナビル／リトナビル	アタザナビル及びリトナビル両剤とラモトリギン製剤を併用した場合にラモトリギン製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（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。																																			
（略）																																					
経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤）	ラモトリギン製剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲステレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 1) ラモトリギン製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（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。 以下省略	1) 肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。																																			
（略）																																					

<改訂理由>

「アタザナビル/リトナビル」及び「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）」は共に本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤ではありますが、「アタザナビル/リトナビル」は他のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤に比し、本剤の薬物動態への影響が軽度であり、また、「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）」は休業期間において本剤の血中濃度が上昇します。そのため、これらの薬剤とラモトリギンを併用する際は、皮膚障害の発現率が高まるリスクを回避するために、維持用量期に到達するまでは、「本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤」としての用量調節を行う必要はありません。

しかしながら、これまでの添付文書の「用法・用量」とその注釈の記載のみからでは、本剤とこれらの薬剤を併用する際に、より高用量となる用法・用量を選択される恐れがありましたことから、この度「アタザナビル/リトナビル」及び「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）」はグルクロン酸抱合を誘導する薬剤としての記載を削除することといたしました。

今回の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE (DSU) 医薬品安全対策情報 No.272」（2018年8月発行）に掲載の予定です。

また、改訂後の添付文書は医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）ならびに弊社ホームページ「医療関係者の皆さまへ」（<https://www.nichiiko.co.jp/medicine/>）に掲載いたします。

資材改訂のお知らせ

今回の添付文書改訂に伴い、医療従事者向け資材「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—」の一部を改訂（下線部分）いたしましたので、お知らせ申し上げます。

ラモトリギンの「用法・用量」に関しては、医療従事者向け資材「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—」の5頁～7頁にも記載しており、「アタザナビル/リトナビル」及び「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）」は成人の場合は50mg/日（1日1回）、小児の場合は0.6mg/kg/日（1日2回に分割）から開始する薬剤（以下赤枠内）に含まれておりません。

<改訂内容>（ ：追記， ：削除）

改訂後	現行
(2頁～3頁) 投与中には下記の事項にご注意下さい。 1. ～7. : 現行どおり <u>8. 経口避妊薬</u> <u>経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤）を併用開始または中止する場合は、ラモトリギンの用量調節が必要になります。</u> <u>経口避妊薬は、ラモトリギンの代謝を促進します。ラモトリギンの代謝を促進する薬剤を併用していない場合は、患者の状態を確認しながら、以下のとおりにラモトリギンの用量を調節してください。</u> 1) <u>経口避妊薬の併用開始時</u> <u>ラモトリギンの維持用量の増量を検討してください。</u> <u>患者によっては、経口避妊薬の併用開始前における維持用量の2倍程度（最高400mg）まで増量が必要となる場合があります。</u> 2) <u>経口避妊薬の中止時</u> <u>ラモトリギンの維持用量の減量を検討してください。</u> <u>患者によっては、経口避妊薬の併用期間における維持用量の半量程度まで減量が必要となる場合があります。</u>	(2頁～3頁) 投与中には下記の事項にご注意下さい。 1. ～7. : 略 ← 記載なし

改訂後	現行
(5頁～7頁) 「処方にあたって」 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #e0f0e0;"> <p>■ ラモトリギンの代謝を促進する薬剤との併用療法もしくは併用（バルプロ酸ナトリウム非併用） 主な薬剤（一般名）</p> <ul style="list-style-type: none"> ● カルバマゼピン ● フェニトイン ● 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 </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #e0f0e0;"> <p>〈バルプロ酸ナトリウム非併用〉 ラモトリギンの代謝を促進する薬剤との併用療法もしくは併用 カルバマゼピン、フェニトイン、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</p> </div>	(5頁～7頁) 「処方にあたって」 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #e0f0e0;"> <p>■ ラモトリギンの代謝を促進する薬剤との併用療法もしくは併用（バルプロ酸ナトリウム非併用） 主な薬剤（一般名）</p> <ul style="list-style-type: none"> ● カルバマゼピン ● フェニトイン ● フェノバルビタール ● プリミドン ● アタザナビル/リトナビル ● エチニルエストラジオール・レボノルゲステル配合剤（経口避妊薬） ● リファンピシン ● ロピナビル・リトナビル配合剤 </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #e0f0e0;"> <p>〈バルプロ酸ナトリウム非併用〉 ラモトリギンの代謝を促進する薬剤との併用療法もしくは併用 カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、<u>アタザナビル/リトナビル</u>、 <u>エチニルエストラジオール・レボノルゲステル配合剤（経口避妊薬）</u>、リファンピシン、 ロピナビル・リトナビル配合剤</p> </div>

(5頁～7頁)「処方にあたって」〈例：てんかん（成人用）〉

※ てんかん（小児用）および双極性障害（成人用）につきましても同様の改訂となります。

てんかん 成人用 ラモトリギン錠 「日医工」 処方にあたって

下記事項を確認し、処方・調剤をお願い申し上げます。

	1週、2週	3週、4週	5週～	維持期（1～維持増量）
<p>■ バルプロ酸ナトリウムとの併用療法もしくは併用 ラモトリギンの代謝への影響が不明な薬剤との併用療法 主な薬剤（一般名） ● ガバペンチン/カルバマゼピン/ニサジド/ピリマート/ フェニトイン/フェノバルビタール/グリフィン/バルボ/ クロキサシメチン/ベキサメチン以外のものの治療に用いる薬剤</p>	1日25mg/日 (2回に分服)	25mg/日 (1回分服)	増量が必要な場合があるまで 25～50mg/日ずつ増量	100～200mg/日 (1回2回に分服)
<p>■ ラモトリギンの代謝を促進する薬剤との併用療法もしくは併用 （バルプロ酸ナトリウム非併用） 主な薬剤（一般名） ● カルバマゼピン ● フェニトイン ● 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</p>	50mg/日 (1回分服)	100mg/日 (1回2回に分服)	増量が必要な場合があるまで 1～2週間毎に 最大100mg/日ずつ増量	200～400mg/日 (1回2回に分服)
<p>■ 併用療法</p>	25mg/日 (1回分服)	50mg/日 (1回分服)	増量が必要な場合があるまで 1～2週間毎に	100～200mg/日 (1回2回に分服)

アタザナビル/リトナビル及びエチニルエストラジオール・レボノルゲステル配合剤（経口避妊薬）は、上記赤枠で示している薬剤には含まれません。

投与中に以下の事項にご注意ください。

1. ラモトリギン維持用量投与中にアタザナビル/リトナビルを投与開始または投与中止する場合には、ラモトリギンの用量調節を考慮すること。
2. ラモトリギン維持用量投与中に経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤）を投与開始または中止する場合は、ラモトリギンの用量調節が必要になります。

経口避妊薬は、ラモトリギンの代謝を促進します。ラモトリギンの代謝を促進する薬剤を併用していない場合は、患者の状態を確認しながら、以下のとおりにラモトリギンの用量を調節してください。

1) 経口避妊薬の併用開始時

ラモトリギンの維持用量の増量を検討してください。

患者によっては、経口避妊薬の併用開始前における維持用量の2倍程度（最高400mg）まで増量が必要となる場合があります。

2) 経口避妊薬の中止時

ラモトリギンの維持用量の減量を検討してください。

患者によっては、経口避妊薬の併用期間における維持用量の半量程度まで減量が必要となる場合があります。