

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2008に準拠して作成

劇薬 処方せん医薬品	抗てんかん剤
	ラミクタール錠[®] 小児用 2mg
	ラミクタール錠[®] 小児用 5mg
	抗てんかん剤、双極性障害治療薬
	ラミクタール錠[®] 25mg
	ラミクタール錠[®] 100mg
	Lamictal [®] Tablets ラモトリギン錠

剤形	チュアブル・ディスパーシブル錠
製剤の規制区分	ラミクタール錠小児用2mg、錠小児用5mg、錠25mg、錠100mg 劇薬、処方せん医薬品(注意—医師等の処方せん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 錠小児用5mg： 1錠中ラモトリギン 5mg 錠25mg： 1錠中ラモトリギン25mg 錠100mg： 1錠中ラモトリギン100mg
一般名	和名：ラモトリギン(JAN) 洋名：lamotrigine(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日： 2008年 10月 16日 薬価基準収載年月日： 2008年 12月 12日 発売年月日： 2008年 12月 12日
開発・製造販売・提携・ 販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ先	グラクソ・スミスクライン株式会社 〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 TEL：0120-561-007(9:00～18:00／土日祝日及び当社休業日を除く) FAX：0120-561-047(24時間受付) http://glaxosmithkline.co.jp

本IFは2011年7月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「IF記載要領2008」により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ① 「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」と略す)は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8
14. その他	8
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名 (命名法)	3
(2) 洋名 (命名法)	3
(3) ステム	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名 (命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
(1) 外観・性状	4
(2) 溶解性	4
(3) 吸湿性	4
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	4
(6) 分配係数	4
(7) その他の主な示性値	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	6
(1) 剤形の区別、規格及び性状	6
(2) 製剤の物性	6
(3) 識別コード	6
2. 製剤の組成	7
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	7
(2) 添加物	7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	7
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	15
(1) 臨床データパッケージ	15
(2) 臨床効果	15
(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	17
(4) 探索的試験：用量反応探索試験	17
(5) 検証的試験	18
1) 無作為化並行用量反応試験	18
2) 比較試験	18
3) 安全性試験	19
4) 患者・病態別試験	19
(6) 治療的使用	19
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	20
2. 薬理作用	20
(1) 作用部位・作用機序	20
(2) 薬効を裏付ける試験成績	20
1) 抗痙攣作用	20
2) 双極性障害治療薬を評価するための薬理試験	21
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移、測定法	22
(1) 治療上有効な血中濃度	22
(2) 最高血中濃度到達時間	22
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	22
1) 健康成人	22
2) てんかん患者	23
3) 腎機能障害患者における薬物動態	23
4) 肝機能障害患者における薬物動態	24
5) 高齢者における薬物動態	24
(4) 中毒域	24
(5) 食事・併用薬の影響	24
2. 薬物速度論的パラメータ	24
(1) コンパートメントモデル	24
(2) 吸収速度定数	24
(3) バイオアベイラビリティ	24
(4) 消失速度定数	25
(5) クリアランス	25

(6) 分布容積	25	9. 高齢者への投与	46
(7) 血漿蛋白結合率	25	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	47
3. 吸収	25	11. 小児等への投与	49
4. 分布	25	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
(1) 血液 - 脳関門通過性	25	13. 過量投与	49
(2) 血液 - 胎盤通過性	25	14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必要事項等）	49
(3) 乳汁への移行性	25	15. その他の注意	50
(4) 髄液への移行性	25		
(5) その他の組織への移行性	26		
5. 代謝	26	IX. 非臨床試験に関する項目	
(1) 代謝部位及び代謝経路	26	1. 薬理試験	52
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	26	(1) 薬効薬理試験	52
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	26	(2) 副次的薬理試験	52
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	26	(3) 安全性薬理試験	52
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	26	2. 毒性	53
6. 排泄	27	(1) 単回投与毒性試験	53
(1) 排泄部位及び経路	27	(2) 反復投与毒性試験	53
(2) 排泄率	27	(3) 生殖発生毒性試験	53
(3) 排泄速度	27	(4) その他の特殊毒性	54
7. 透析等による除去率	27	1) 依存性	54
(1) 腹膜透析	27	2) 抗原性	54
(2) 血液透析	27	3) 遺伝毒性	54
(3) 直接血液灌流	27	4) がん原性試験	54
		X. 管理的事項に関する項目	
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目		1. 規制区分	55
1. 警告内容とその理由	28	2. 有効期間又は使用期限	55
2. 禁忌内容とその理由	28	3. 貯法・保存条件	55
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	29	4. 薬剤取り扱い上の注意点	55
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	29	5. 承認条件	55
5. 慎重投与内容とその理由	29	6. 包装	55
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	31	7. 容器の材質	55
7. 相互作用	33	8. 同一成分・同効薬	55
(1) 併用禁忌とその理由	33	9. 国際誕生年月	55
(2) 併用注意とその理由	33	10. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	56
8. 副作用	35	11. 薬価基準収載年月日	56
(1) 副作用の概要	35	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	56
(2) 重大な副作用と初期症状	36	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	56
(3) その他の副作用	38	14. 再審査期間	56
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	39	15. 投与期間制限医薬品に関する情報	56
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	46	16. 各種コード	56
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	46	17. 保険給付上の注意	56
		XI. 文献	57
		XII. 参考資料	59
		主な外国での発売状況	59

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラモトリギンは、英国 Wellcome Foundation 社（現 GlaxoSmithKline 社）が開発したトリアジン骨格を有する新規抗てんかん薬である。

1950～60年代に抗てんかん薬治療を受けている患者で葉酸欠乏が見られたことなどから、1970年代に入って Wellcome Foundation 社は抗葉酸作用を持つ化合物が抗てんかん薬と成り得るとの仮説を基に、新規抗てんかん薬を探索し、ラモトリギンを見出した。

本剤は1990年にアイルランドで成人部分てんかん患者に対する add-on 療法薬として承認を取得して以来、現在までに世界中で500万人以上のてんかん患者に投与されてきた。

また、抗てんかん薬としての臨床開発の過程において、一部の患者にて気分障害を改善することが認められ、本剤は双極性障害の治療薬としての特性も備えていることが考えられた。そこで、双極性障害の有効性、安全性を評価するための臨床試験計画を立案し、1995年より臨床試験を開始した。さらに、双極性障害に対する本剤の効力を裏付ける薬理試験を実施した。その結果、成人を対象とした本邦臨床試験において、双極性障害に対する有効性および安全性が確認されたことから、成人双極性障害の効能を追加するための承認事項一部変更承認申請を行い、2011年7月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

てんかん患者において成人および小児の部分発作（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への併用療法の適応を取得している。

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない成人および小児（2歳以上）のてんかん患者に対する適応が認められている。

てんかんの部分発作および全般発作における様々な発作型に効果を有する。

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に効果を示す。

双極性障害の気分エピソードの再発・再燃を抑制する。

双極 I 型障害患者において、ラミクタールは試験を中止・脱落するまでの期間（Time to withdrawal from study : TWS）および気分エピソードの再発・再燃のために治療が行われるまでの期間（Time to intervention for mood episode : TIME）をプラセボに比べ有意に延長した（各々 $p=0.010$, $p=0.013$ Log-rank 検定）。

双極性障害のうつ病エピソードの再発・再燃を抑制する。

双極 I 型障害患者において、ラミクタールはうつ病エピソードの再発・再燃のために治療が行われるまでの期間（Time to intervention for depressive episode : TIDep）をプラセボに比べ有意に延長した（ $p=0.044$ Log-rank 検定）。

患者の状況に合わせて服用方法を選択できる。

チュアブル・ディスパーシブル錠であり、水とともに服用、咀嚼して服用、水に懸濁して服用と状況に合わせて服用方法が選択できる。

てんかんを対象とした国内開発試験（承認時までの短期試験）における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、成人で 55.2%（335 例中 185 例）、小児で 50.5%（212 例中 107 例）であった。

成人での主な副作用は、傾眠 62 例（18.5%）、めまい 51 例（15.2%）、肝機能障害 26 例（7.8%）、発疹 21 例（6.3%）、複視 18 例（5.4%）等であった。小児では、傾眠 47 例（22.2%）、肝機能障害 21 例（9.9%）、めまい 12 例（5.7%）、発疹 11 例（5.2%）等であった。

双極性障害を対象とした国内開発試験における承認時までの副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、34.4%（74/215 例）であった。その主なものは、発疹 15 例（7.0%）、頭痛 9 例（4.2%）、胃腸障害 8 例（3.7%）、傾眠 8 例（3.7%）等であった。また、第 II / III 相試験から長期投与試験に移行

I. 概要に関する項目

した症例 92 例中 19 例 (20.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、胃腸障害 5 例 (5.4%) 等であった (承認時)。

なお、重大な副作用として、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、過敏症症候群、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、肝炎、肝機能障害及び黄疸、無菌性髄膜炎が現れることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ラミクタール 錠小児用 2 mg、錠小児用 5 mg、錠 25mg、錠 100mg

(2) 洋名

Lamictal® Tablets 2mg、5mg、25mg、100mg

(3) 名称の由来

一般名 lamotrigine に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ラモトリギン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

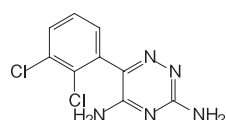
Lamotrigine (JAN)

lamotrigine (INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₉H₇Cl₂N₅

分子量：256.09

5. 化学名 (命名法)

和名：3,5-ジアミノ-6-(2,3-ジクロロフェニル)-1,2,4-トリアジン (JAN)

洋名：3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

BW430C、430C78

7. CAS 登録番号

84057-84-1

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

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性

溶 媒	溶解度 (%)	溶解性
水 25℃	0.017	極めて溶けにくい
水 37℃	0.026	極めて溶けにくい
0.01mol/L 水酸化ナトリウム 25℃	0.016	極めて溶けにくい
0.1mol/L 塩酸 25℃	0.41	溶けにくい
クロロホルム 25℃	0.11	溶けにくい
1 - オクタノール 25℃	0.28	溶けにくい
エタノール (99.5) 25℃	0.41	溶けにくい

(3) 吸湿性

20℃ /92% RH で7日間保存したときの吸湿量は0.025%とわずかであったことから、吸湿性はないと判断した。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 217℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：5.7 (25℃、吸光度法)

(6) 分配係数

分配係数 (1 - オクタノール / 水系)：0.4 (pH1.2)、8.0 (pH6.0)

(7) その他の主な示性値

測定していない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃ /60%RH 暗所	60 ヶ月	プラスチック袋 (密閉)、 ダンボール容器 ¹	変化を認めなかった。	
加速試験	40℃ /75%RH 暗所	6 ヶ月	プラスチック袋 (密閉)、 ダンボール容器 ¹	変化を認めなかった。	
苛酷試験	温度	60℃ 暗所	3 ヶ月	褐色ガラス瓶 (開栓)	変化を認めなかった。
	湿度	40℃ /75%RH 暗所	6 ヶ月	褐色ガラス瓶 (開栓)	変化を認めなかった。
	光	25℃ / 白色蛍光ランプ + 近紫外線 ランプ	白色蛍光ランプ 総照射 120 万 Lux・hr 以上を 照射後、近紫外 蛍光ランプで総 近紫外放射エネ ルギー 200W・ h/m ² 以上を照 射	無包装 (無色透明ガラス シャーレ ²)	変化を認めなかった。

試験項目：性状、確認試験 4、乾燥減量、類縁物質、含量

1. プラスチック袋 (ポリエチレン) に入れ、封をしたものをダンボール容器に入れて保存した。
2. 無色透明ガラスシャーレに本剤を入れ、ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆ったもの (曝光)。

3. 有効成分の確認試験法

赤外線吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目




1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

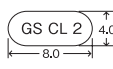


剤形の区別：錠剤（チュアブル・ディスパーシブル錠）

性状：白色の素錠であり、特異なおいがある。

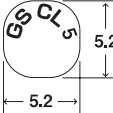


錠小児用 2mg

販売名	表面	裏面	側面	質量
ラミクタール 錠小児用 2 mg				40mg
直径：4.8mm, 厚さ：1.6mm				

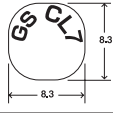


錠小児用 5mg

販売名	表面	裏面	側面	質量
ラミクタール 錠小児用 5 mg				101mg
長径：8.0mm, 短径：4.0mm, 厚さ：2.6mm				

錠 25mg

販売名	表面	裏面	側面	質量
ラミクタール錠 25 mg				63mg
直径：5.2mm, 厚さ：2.0mm				

錠 100mg

販売名	表面	裏面	側面	質量
ラミクタール錠 100 mg				253mg
直径：8.3mm, 厚さ：3.2mm				

(2) 製剤の物性

該当資料なし。

(3) 識別コード

錠小児用 2 mg：LTG 2

錠小児用 5 mg：GS CL2

錠 25mg：GS CL5

錠 100mg：GS CL7

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

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

(2) 添加物

沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、
 デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、サッカリンナトリウム水和物、香料、ステアリン酸
 マグネシウム

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない。

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分	剤形	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
加速試験	2mg	40℃ /75%RH 暗所	6 ヶ月	PTP 包装	変化を認めなかった。
	5mg				
	25mg				
	100mg				

試験項目：性状、確認試験（開始時のみ）、溶出試験、類縁物質、含量、乾燥減量、硬度

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない。

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない。

7. 溶出性

2mg 錠・5mg 錠

試験法：日局「回転バスケット法」

試験条件：毎分 100 回転

試験液 水 900mL

25mg 錠・100mg 錠

試験法：日局「パドル法」

試験条件：毎分 50 回転

試験液 水 900mL

IV. 製剤に関する項目

結果：

- ラミクタール錠小児用 2mg 30 分間の溶出率は 80%以上であった。
- ラミクタール錠小児用 5mg 30 分間の溶出率は 80%以上であった。
- ラミクタール錠 25mg 30 分間の溶出率は 80%以上であった。
- ラミクタール錠 100mg 30 分間の溶出率は 80%以上であった。

8. 生物学的試験法

該当しない。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外線吸収スペクトル測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程における中間体、副生成物または分解物の混在が予想される。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない。

14. その他

特になし。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

効能・効果に関連する使用上の注意

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。

<解説>双極性障害に関する本剤の効能・効果は「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」であり、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。

2. 用法及び用量

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合：

成人（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）：

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回 25mg を隔日に経口投与し、次の2週間は1日 25mg を1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に25～50mg ずつ漸増する。維持用量は1日 100～200mg とし、2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}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回経口投与し、次の2週間は1日 100mg を2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大 100mg ずつ漸増する。維持用量は1日 200～400mg とし、2回に分割して経口投与する。

(2) (1) 以外の抗てんかん薬^{注2)}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：てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合（成人）>

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	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 ^{注1)} を併用する場合	(2) (1) 以外の抗てんかん薬 ^{注2)} を併用する場合
1・2週目	12.5mg/日 (25mgを隔日投与)	50mg/日 (1日1回投与)	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。
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)	
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。	
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)	

V. 治療に関する項目

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

・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 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.3mg/kg を 1 回経口投与する。その後は、1～2 週間毎に最大 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^{注1)}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^{注1)}を併用していない場合は 1 日 1～3mg/kg とし、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。

・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^{注1)}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 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 1.2mg/kg を 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に最大 1.2mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 5～15mg/kg とし、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。

(2) (1) 以外の抗てんかん薬^{注2)}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：てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合（小児）>

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合		バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合	
	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注1)} 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 ^{注1)} 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 ^{注1)} を併用する場合	(2) (1) 以外の抗てんかん薬 ^{注2)} を併用する場合
1・2 週目	0.15mg/kg/日 (1 日 1 回投与)		0.6mg/kg/日 (1 日 2 回投与)	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。
3・4 週目	0.3mg/kg/日 (1 日 1 回投与)		1.2mg/kg/日 (1 日 2 回投与)	
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 1.2mg/kg/日ずつ漸増する。	
維持用量	1～5mg/kg/日 (最大 200mg) (1 日 2 回に分割して投与)	1～3mg/kg/日 (最大 200mg) (1 日 2 回に分割して投与)	5～15mg/kg/日 (最大 400mg) (1 日 2 回に分割して投与)	

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

・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 回経口投与、次の 2 週間は 1 日 50mg を 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 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 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。

・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 回経口投与し、5 週目は 1 日 50mg を 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 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最大 50mg ずつ、1 日用量は最大 200mg までとし、い

いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注3)}：

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}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回経口投与、次の2週間は1日100mgを2回に分割して経口投与し、5週目は1日200mgを2回に分割して経口投与する。6週目は1日300mgを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。

(2) (1) 以外の薬剤^{注4)}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）>

	単剤療法の場合	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注3)}	
			(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注1)} を併用する場合	(2) (1) 以外の抗てんかん薬 ^{注4)} を併用する場合
1・2週目	25mg/日 (1日1回投与)	12.5mg/日 (25mgを隔日投与)	50mg/日 (1日1回投与)	単剤療法の場合に従う。
3・4週目	50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割して投与)	
5週目	100mg/日 (1日1回又は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)	200mg/日 (1日2回に分割して投与)	
6週目以降	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ずつ)	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ずつ)	

注1) 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、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤（「相互作用」の項参照）

注2) ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない又は影響が明らかでない薬剤（「薬物動態」の項参照）

注3) 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を投与されている患者は、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。

注4) リチウム、オランザピン、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤（「薬物動態」の項参照）

V. 治療に関する項目

用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 本剤をてんかんに用いる場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔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。〕

＜解説＞てんかん患者を対象とした国内臨床試験は本剤と他の抗てんかん薬との併用で実施されたため、てんかん患者における本剤単独投与の経験はない。

(2) 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法・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、「用法・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ることを（「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。

＜解説＞承認用量（初回用量および漸増用量）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¹⁾ので、併用薬の組み合わせに留意し、「用法・用量」を遵守すること。また、体重換算等により用量を調節した場合、その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ることを。

[参考] 国内において実施された臨床試験の成績（添付文書「臨床成績」の項より抜粋）

1. てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法

(3) 国内臨床試験における皮膚障害の発現率

1) 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。

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%）

(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（(2)参照）。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「用法・用量」に従って再開することが推奨される（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。

＜解説＞本剤の再投与に関する注意事項。

本剤による皮膚症状のために投与を中止した場合は、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。また、再投与時の用量については、承認用量（初回用量および漸増用量）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ため、投与中止の理由に関わらず、維持用量より低い用量から再開し漸増すること。

なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間を経過している場合には、初回用量から「用法・

用量」に従って再開することが推奨される。

[参考] 各併用薬別の消失半減期とその5倍の期間の目安（添付文書「薬物動態」の項参照）

■バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

外国人健康成人にバルプロ酸ナトリウム 500mg（1日2回）と本剤を併用したときの本剤の $t_{1/2}$ は約 70 時間であった。したがって、 $t_{1/2}$ の5倍の期間は約 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する場合

グルクロン酸抱合の誘導作用を有する抗てんかん薬を服用している外国人の成人患者に本剤を漸増的に add-on 投与（1日2回反復経口投与）した時の $t_{1/2}$ は約 13 時間であった。したがって、 $t_{1/2}$ の5倍の期間は約 65 時間。

■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い場合

日本人健康成人に本剤 25～200mg を単回経口投与したときの $t_{1/2}$ は約 31～38 時間であった。したがって、 $t_{1/2}$ の5倍の期間は約 170 時間。

(4) 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>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（初回用量および漸増用量）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) 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。

<解説>本剤は併用する薬剤の有無または種類により、維持用量が異なる。

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または投与中止により、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また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。

(6) 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」及び「薬物動態」の項参照）。

<解説>経口避妊薬やロピナビル・リトナビル配合剤等の併用により、本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える場合がある。

併用する場合には、本剤の用量調節を適切に行うこと。

(7) 肝機能障害患者では、肝機能障害の程度に応じて、本剤のクリアランスが低下するため、本剤の投与にあたっては減量を考慮すること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。

<解説>海外の臨床試験²⁾において、健康成人12例および肝硬変患者24例に本剤100mgを単回経口投与し、肝機能の低下がラモトリギンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果、重度肝硬変患者では健康成人と比較してCL/F値の低下が認められた（腹水なしの患者で約2/3、腹水あ

V. 治療に関する項目

りの患者で約 1/3)。本剤の投与にあたっては、肝機能障害の程度に応じて減量を考慮すること。

肝機能障害患者における本剤の薬物動態パラメータ

	健康被験者 (対照群) (n=12)	中等度 肝硬変患者 (n=12)	重度肝硬変患者	
			腹水なし (n=7)	腹水あり (n=5)
Child-Pugh 分類*	–	A	B	C
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	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)
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	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 ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)	0.338 (0.267-0.593)	0.312 (0.165-0.443)	0.237 (0.114-0.356)	0.103 (0.061-0.260)

* Child-Pugh 分類：肝硬変の重症度分類。以下のスコアの合計点により GradeA ~ C と診断する。

Grade A : 5 ~ 6 点、Grade B : 7 ~ 9 点、Grade C : 10 ~ 15 点

スコア	1 点	2 点	3 点
肝性脳症	なし	Grade1 ~ 2	Grade3 ~ 4
腹水	なし	軽度	中等度
ビリルビン (mg/dL)	<2	2 ~ 3	3<
アルブミン (mg/dL)	3.5<	2.8 ~ 3.5	<2.8
プロトロンビン時間 (秒)	1 ~ 4 秒延長	4 ~ 6 秒延長	6 秒延長<

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2) 臨床効果

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法

<国内において実施された臨床試験の成績>

1) 成人における部分発作及び全般発作に対する Add-on 投与による第三相試験

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となるよう設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度^{3)*}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。

*最終全般改善度：維持用量期の発作頻度改善度、発作の強さ・長さの改善度などを総合的に勘案して投与開始前と比較し5段階で判定。

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
部分発作	ラモトリギン群	66	6	17	9	22	10	2	23 (35%)
	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%)

2) 小児における部分発作及び全般発作に対する Add-on 投与による第三相試験

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/日となるよう設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度^{4)*}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。

*最終全般改善度：臨床発作、行動異常および精神症状、脳波所見などを投与開始前と比較し、5段階で判定。

V. 治療に関する項目

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%)

3) 国内臨床試験における皮膚障害の発現率

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。

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

国内で実施された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%））。

<海外において実施された臨床試験の成績>

1) 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^{5), 6)}

維持用量を 400mg/日（バルプロ酸ナトリウム非併用）となるよう設定して実施した結果、本剤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。また、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）となるよう設定して実施した結果、本剤群の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。

2) 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⁷⁾

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）となるよう設定して実施した結果、本剤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。

3) 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⁸⁾

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）となるよう設定して実施した結果、本剤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。

4) 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⁹⁾

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/日となるよう設定して実施した結果、本剤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。

5) 海外臨床試験における重篤な皮膚障害の発現率

海外で実施されたてんかん患者を対象とした Add-on 投与による二重盲検比較試験 8 試験^{5)～12)}において、成人では 678 例中 4 例（0.6%）、小児では 189 例中 5 例（2.6%）に重篤な皮膚障害の発現が認められたが、いずれも、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。

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

<国内において実施された臨床試験の成績>

1) 第Ⅱ / Ⅲ相試験

双極Ⅰ型障害患者に対して、第Ⅰ期として非盲検下で本剤 200mg を投与し、第Ⅱ期として、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を実施した。主要評価項目である第Ⅱ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）の中央値はラモトリギン群で 169.0 日、プラセボ群で 67.5 日であり、ラモトリギン群で有意に延長した（ $p=0.010$ 、ログランク検定）。

2) 長期投与試験

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・用量で本剤を投与した結果、最終評価時の CGI-S^{a)}、HAM-D17^{b)} および YMRS^{c)} の変化量 ± 標準偏差は、それぞれ -0.8 ± 1.2 、 -4.3 ± 7.2 および -1.1 ± 7.1 であった。

- a) 対象疾患の重症度
- b) ハミルトンうつ病評価尺度（17 項目）
- c) ヤング躁病評価尺度

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」を参照すること

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法

グルクロン酸抱合を誘導する薬剤を含む既存の治療法ではコントロール不良の成人部分てんかん及び全般てんかん患者 41 例を対象に、本剤を既存の治療に追加して 50mg/日（1日2回に分割）から開始し、維持用量 200mg/日または 400mg/日まで増量し、それぞれの維持用量を 8 週間投与した（非盲検）。主要評価項目である最終全般改善度の改善率（「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合）は、48%（11/23 例）であり、既存の抗てんかん薬で効果不十分の成人てんかん患者において、本剤の有効性が示唆された。

(5) 検証的試験¹³⁾

1) 無作為化並行用量反応試験

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法

グルクロン酸抱合を誘導する薬剤を含む既存の治療法ではコントロール不良の成人難治てんかん患者 132 例を無作為に 100mg/日群または 300mg/日群に割付け、本剤を既存の治療に追加して 50mg/日 (1 日 2 回に分割) から開始し、維持用量 100mg/日または 300mg/日まで増量し、それぞれの維持用量を 8 週間投与した (非盲検)。最終全般改善度の判定分布は 300mg/日群が 100mg/日群に比べて有意に優れていた。部分発作の発作頻度減少率、発作日数の 50% 減少率、発作頻度改善度、発作の強さ・長さの改善度も 300mg/日群が有意に優れていた。以上より本剤の用量反応性が示唆された。

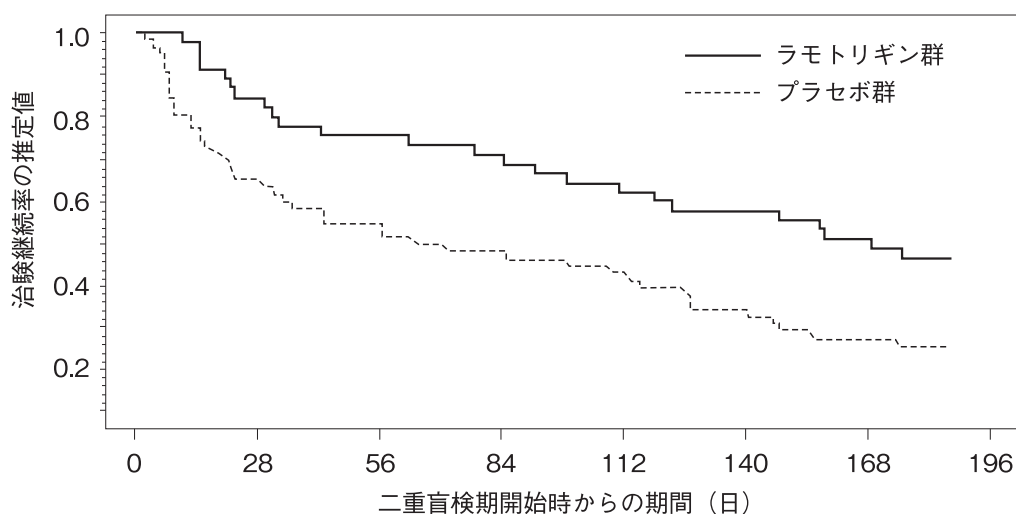
2) 比較試験

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法

(2) 臨床試験の項参照

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制¹⁴⁾

双極 I 型障害患者に対して、第 1 期として非盲検下で本剤 200mg を投与し、第 2 期として、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、下図表のとおりであり、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)。



プラセボ群	58	38	32	28	25	20	16	0
ラモトリギン群	45	38	34	32	28	26	23	0

図. 第 II / III 相試験における TWS の Kaplan-Meier 曲線

表. 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 ^{a)}		p=0.010

n/c: 算出不能

a) ログランク検定

3) 安全性試験

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法
成人¹⁵⁾

前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験で本剤の有用性が認められ、長期投与に移行した134例を1年間観察した。最終全般改善度の改善率は40%であった。本剤との因果関係が否定できない有害事象発現率は35例26%に46件発現し、最も高頻度に発現した事象は傾眠11例(8%)、ついで浮動性めまい10例(7%)であった。

小児¹⁶⁾

第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験で本剤の有用性が認められ、長期投与に移行した92例を1年間観察した。最終全般改善度の改善率は48%であった。本剤との因果関係が否定できない有害事象発現率は22例24%に32件発現し、最も高頻度に発現した事象は傾眠5例(5%)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

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・用量で本剤を投与した結果は、下表のとおりであった。

評価時期	例数	CGI-S ^{a)}		HAM-D17 ^{b)}		YMRS ^{c)}	
		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 ^{d)}	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

a) 対象疾患の重症度

b) ハミルトンうつ病評価尺度 (17項目)

c) ヤング躁病評価尺度

d) 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

4) 患者・病態別試験¹⁷⁾

バルプロ酸ナトリウム服用中の成人および小児のてんかん患者102例を対象に、本剤を成人は12.5mg/日(25mg隔日)、小児は0.15mg/kg/日を初期用量として、漸増法を用いて各維持用量まで増量後、8週間投与した。本剤との因果関係を否定できない発疹の発現率は軽微なものを含めて2.9%(3/102例)であり、投与開始後8週以降に発疹の発現はみられなかった。本剤との因果関係を否定できない発疹の発現率は、承認用量を超える初期用量および増量で実施された国内臨床試験での発現率よりも低下した。本剤との因果関係が否定できない有害事象発現率は45%(46/102例)に発現し、主なものは傾眠17%(17例)、浮動性めまい11%(11例)であった。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

再審査期間に実施。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

抗てんかん剤／双極性障害治療剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{18), 19)}

Na⁺チャネルを頻度依存的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。なお、双極性障害に対して効果を示す機序は明らかになっていない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗痙攣作用

最大電撃痙攣に対する作用

部分発作、強直間代発作の動物モデルとして知られている最大電撃痙攣に対する作用を検討するため、マウス (n=10) にラモトリギンイセチオン酸塩 10mg/kg を静脈内投与し、15分後に最大電撃刺激を与えたところ、全例で強直性伸展痙攣の発現が抑制された。

ペンチレンテトラゾール (PTZ) 誘発痙攣に対する作用²⁰⁾

PTZによって誘発される全身性間代性痙攣は、強直間代発作のモデルとして知られている。マウスにラモトリギン 3～30mg/kg を腹腔内投与し、60分後にPTZを静脈内に持続注入した。ラモトリギンは全身性間代性痙攣の発現潜時を10mg/kgで61%、30mg/kgで86%延長し、そのED₅₀は8mg/kgであった。

扁桃核キンドリングラットに対する作用^{21), 22)}

複雑部分発作および二次性全般化発作の動物モデルとして知られている扁桃核キンドリングラットにおいて、扁桃核電気刺激によって誘発されるキンドリング発作および後発射持続時間を測定した。ラモトリギンは経口投与により、投与2時間後におけるキンドリング発作を抑制し、後発射持続時間を短縮した (ED₅₀ : 14.1mg/kg)。

また、ラットの扁桃核を1日1回電気刺激すると、16日目にキンドリングが形成されるが、刺激の2時間前にラモトリギン 20mg/kg を腹腔内投与するとキンドリングの形成は抑制された。

ELマウスのでんかん様発作に対する作用

複雑部分発作の動物モデルとして知られるELマウスにおける抗痙攣作用を検討するため、ラモトリギンを腹腔内投与し60分後に放り投げ刺激を加えたところ、ELマウスの痙攣は用量依存的に抑制され、そのED₅₀は6.3mg/kgであった。

てんかん様バーストに対する作用¹⁸⁾

ラット海馬スライスのSchaffer側枝-交連線維を電気刺激し、CA1錐体細胞に誘発される活動電位を測定した。ラモトリギン (50 μM) は通常のシナプス後電位 (EPSP および IPSP) に影響を示さなかった。

また、グルタミン酸による興奮性シナプス伝達系が増強された条件下で、電気刺激した際に誘発されるてんかん様バーストに対する作用を検討した。ラモトリギン (50 μM) は活動電位およびてんかん様バーストの前半部分には影響せず、後半部分 (後発射) を抑制した。

2) 双極性障害治療薬を評価するための薬理試験

d- アンフェタミン+クロルジアゼポキシド併用投与誘発過活動に対する作用

げっ歯類に d- アンフェタミンおよび抗不安作用誘発用量のクロルジアゼポキシドを併用投与すると、双極性障害における躁状態に類似した過活動が誘発される。

[方法] 雄 ICR マウスに硫酸 d- アンフェタミン 1.25mg/kg および塩酸クロルジアゼポキシド 6.25mg/kg を腹腔内投与して過活動を誘発した。硫酸 d- アンフェタミンおよび塩酸クロルジアゼポキシド投与の 90 分前にラモトリギン 5、10 および 20mg/kg を経口投与し、陽性対照であるバルプロ酸 150mg/kg は 30 分前に投与して評価した。

[結果] ラモトリギン 10mg/kg により過活動の抑制傾向を示し、20mg/kg では正常マウスのレベルまでの有意な抑制作用を示した。20mg/kg 投与群での抑制作用はバルプロ酸 150mg/kg 投与群と同程度であった。

ケタミン誘発プレパルス抑制障害に対する作用

プレパルス抑制は突然の強い知覚刺激に対する驚愕反応が、わずかな刺激を先行させることにより大幅に抑制される生理反応である。げっ歯類にフェンシクリジンおよびケタミンを投与するとプレパルス抑制障害が惹起されることから、統合失調症および双極性障害の躁状態でみられる情報処理障害のモデルとして広く用いられている。

[方法] 雄 129SvPasIco マウスにラモトリギンイセチオン酸塩 27mg/kg を腹腔内投与し、その 20 分後にケタミン 100mg/kg を腹腔内投与した。マウスを無拘束下で透明なシリンダーに入れ、65dB の背景雑音下でプレパルスを与え、その 100ms 後に驚愕音を与えたときに驚愕反射の大きさを測定した。

[結果] ラモトリギンの前投与により、ケタミンによるプレパルス抑制の減弱がプレパルスの条件にかかわらず、正常マウスと同程度にまで軽減された。

フェンシクリジン誘発認知障害に対する作用

動物に一定の学習を獲得させた（原学習）のち、これまで学習した行為では報酬が得られないように条件を変えて試験を続けると、次第にその行為では報酬が与えられないことを学習し、新たに報酬と直結する行動を見出そうとする（逆転学習）。ラットにフェンシクリジンを投与すると逆転学習障害が誘発されることから、精神疾患患者における認知障害および実行機能障害のモデルになると考えられている。

[方法] 雄 Hooded Lister ラットにラモトリギンイセチオン酸塩 5、10 および 20mg/kg を腹腔内投与し、その 60 分後にフェンシクリジン 1.5mg/kg を腹腔内投与し、逆転学習障害を誘発した。

[結果] ラモトリギン 10mg/kg 投与によりフェンシクリジンによる逆転学習の正答率低下に対して改善傾向を示し、20mg/kg では有意に改善させ、フェンシクリジンによって誘発される認知障害を改善させた。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移、測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし。

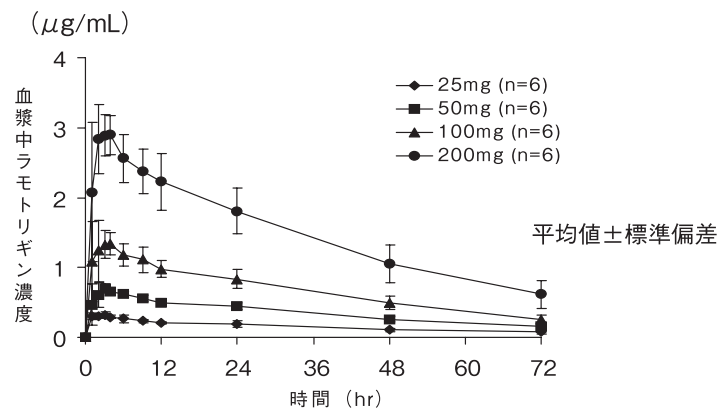
(2) 最高血中濃度到達時間

次項参照 (t_{max})

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

日本人健康成人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 C_{max} に達し、 $t_{1/2}$ は約 31～38 時間であった。 C_{max} 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。また、単回投与時の $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は最終投与時と明らかな違いは認められなかった。



健康成人にラモトリギン 25～200mg を単回経口投与した場合の血漿中濃度推移

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

平均値 ± 標準偏差

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、本剤 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、本剤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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、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場合は 2.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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（「用法・用量」の項参照）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。

成人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/日)	患者数 (サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度 ^b ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
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 ^a	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	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) ^c

a: 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

b: 中央値 (最小値~最大値)

c: 検出下限未満であった 1 サンプルを除く

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 ^b ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
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 ^a	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		
非併用	非併用	併用		5 ~ 15	48 (101)
	併用	併用又は非併用	30 (54)		

a: 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

b: 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 13 時間であった (外国人のデータ)。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。

3) 腎機能障害患者における薬物動態 (外国人のデータ)²³⁾

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 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 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 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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

4) 肝機能障害患者における薬物動態（外国人のデータ）²⁾

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。

	健康被験者（対照群） (n=12)	中等度肝硬変患者 (n=12)	重度肝硬変患者	
			腹水なし (n=7)	腹水あり (n=5)
Child-Pugh 分類	-	A	B	C
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	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)
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	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 ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)	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）

5) 高齢者における薬物動態（外国人のデータ）²⁴⁾

高齢者 12 例（65 歳以上、クレアチニークリアランス：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) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、93.8 (21.0) $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、31.2 (5.4) 時間及び 0.396 (0.063) mL/min/kg であった。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) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、117.30 (24.61) $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、31.2 (6.4) 時間、0.313 (0.087) mL/min/kg と顕著な差はなかった。

(4) 中毒域

該当資料なし。

(5) 食事・併用薬の影響（外国人のデータ）

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 t_{max} は遅延したが、AUC に有意な差を認めなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし。

(3) バイオアベイラビリティ（外国人のデータ）²⁵⁾

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バイオアベイラビリティは 97.6% であった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし。

(5) クリアランス

0.40 ~ 0.48mL/min/kg (日本人健康成人経口投与)

(6) 分布容積

1.15 ~ 1.49L/kg (日本人健康成人経口投与)

(7) 血漿蛋白結合率

53.1 ~ 56.2% (*in vitro*、ヒト血漿、濃度 1 ~ 10 $\mu\text{g/mL}$)

3. 吸収

吸収

サルに [^{14}C] ラモトリギン 10mg/kg を単回経口投与したときの血漿未変化体及び放射能から推定したバイオアベイラビリティはそれぞれ約 98 及び 94%であったことから、吸収は良好であると考えられた。

腸肝循環

ラットに [^{14}C] ラモトリギン 4mg/kg を単回経口投与したときの投与 46 時間後までに 15.8%が胆汁中に排泄された。胆汁中に排泄された放射能を別ラット (n=2) の十二指腸内に投与した際には放射能の 12 及び 19%が胆汁中に排泄されたことから、経口投与された放射能の 1.2%以上は腸肝循環すると考えられた。

4. 分布

(1) 血液 - 脳関門通過性 (外国人のデータ) ²⁶⁾

脳神経外科手術を実施するてんかん患者 11 例を対象に、脳および腫瘍組織内ラモトリギン濃度を測定した結果、血清中ラモトリギン濃度は平均 3.7 $\mu\text{g/mL}$ (範囲 1.1-9.8 $\mu\text{g/mL}$)、脳内濃度は平均 6.8 $\mu\text{g/g}$ (範囲 1.0-14.9 $\mu\text{g/g}$)、腫瘍組織内濃度は平均 4.4 $\mu\text{g/g}$ (範囲 2.0-8.3 $\mu\text{g/g}$) であった。

(2) 血液 - 胎盤通過性 (外国人のデータ) ²⁷⁾

てんかん患者である妊婦 9 例 (うち 5 例は本剤単剤投与) の出産時の臍帯血中濃度 / 母体の血漿中濃度比 (中央値) は 0.9 (範囲 0.6-1.3) であり、本剤の胎盤通過性は高いことが示唆された。出産 72 時間後での新生児の血漿中濃度は臍帯血中濃度 (中央値) の 75% (範囲 50-100%) であり、新生児における本剤の血中からの消失は緩やかであった。

(3) 乳汁への移行性 (外国人のデータ) ²⁷⁾

てんかん患者である妊婦 9 例 (うち 5 例は本剤単剤投与) の分娩 2 ~ 3 週間後の乳汁中濃度 / 母体血漿中濃度比 (中央値) は 0.61 (範囲 0.50-0.77) であった。すなわち、本剤は乳汁中に移行し、乳児に対する投与量は約 0.2 ~ 1mg/kg/日に相当した。また、乳児の血漿中濃度は母体血漿中濃度の約 30% (範囲 23-50%) であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

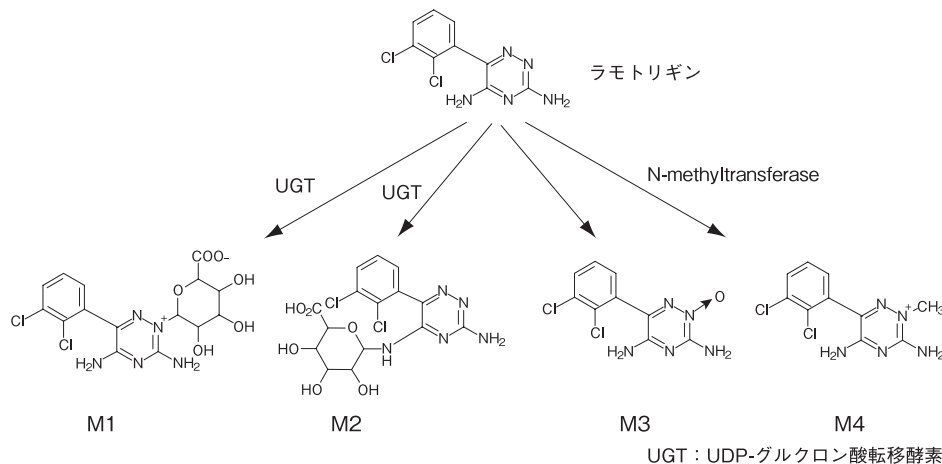
ラットに [^{14}C] ラモトリギン 4mg/kg を単回投与したときの放射能の組織内分布は広範であった。放射能は腎臓で最も高く、以下、肝臓、肺の順であった。放射能は投与 24 時間後、それ以外の組織では投与 3～5 時間後に最高となり、その後、緩やかに体内から消失した。投与 168 時間後には大部分の組織で放射能は検出されなかった。

有色ラットにおいて、投与 8 時間後の眼球および有色部皮膚で放射能はそれぞれ約 24.4 及び 5.5 $\mu\text{g eq./g}$ と高かったことから、メラニン含有組織への移行が示された。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ラモトリギンは経口吸収された後に主にグルクロン酸転移酵素で代謝され、そのほとんどが β -グルクロニダーゼ加水分解性の N2-グルクロン酸抱合体 (M1) として尿中に排泄される。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種^{28), 29)}

ラモトリギンは主にグルクロン酸転移酵素 (主に UGT1A4) で代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 (外国人のデータ)²⁵⁾

健康成人 8 例に本剤のカプセル 75mg および本剤のイセチオン酸塩を 30 分間点滴静脈内投与したときのバイオアベイラビリティが 97.6% であったことから、本剤の経口吸収性は良好であり、初回通過効果の影響はほとんど受けないものと考えられた。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体 (M1) の抗痙攣作用をマウスの最大痙攣モデルで検討したところ、170mg/kg でも強直性伸展痙攣の発現を抑制しなかった。

外国人健康成人 6 例に [^{14}C] ラモトリギン 240mg (15 μCi) 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。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中および糞中。

(2) 排泄率

日本人健康成人 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の未変化体 +M1 の排泄率は、投与 6 日目を以降ほぼ一定となり、約 77% であり、採尿期間を通じて未変化体の尿中排泄率は未変化体 +M1 の尿中排泄率の約 10% 程度であった。

外国人健康成人 6 例に [¹⁴C] ラモトリギン 240mg (15 μ 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。

(3) 排泄速度

該当資料なし。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし。

(2) 血液透析（外国人のデータ）

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。

(3) 直接血液灌流

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

本剤の投与により皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。

本剤投与による皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）等の重篤な皮膚障害が報告されている。これらの事象の初期症状として、発熱、眼の充血、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、全身けん怠感などが知られている。本剤の投与にあたってはこれらの症状の発現に十分に注意し、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。また、これらの重篤な皮膚障害を含めた本剤における皮膚障害の発現には以下の危険因子の関与が示唆されている（「用法・用量に関連する使用上の注意」および「重要な基本的注意」の項の解説参照）^{30), 31)}。

- ・バルプロ酸ナトリウムの併用
- ・承認用量（初回用量および漸増用量）を超えて投与された場合
- ・小児

また、本剤投与による皮膚障害の発現傾向として以下が示唆されている「重要な基本的注意」の項の解説参照）。

- ・投与開始 8 週間以内に多く発現する。
- ・斑状丘疹状にあらわれることが多い。

[発現状況]

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いた場合：

承認時までに実施した国内臨床試験では、皮膚粘膜眼症候群は 547 例中 3 例（0.5%）に認められたが、中毒性表皮壊死症の報告はなかった。皮膚粘膜眼症候群が認められた 3 例はいずれも、バルプロ酸ナトリウムを併用し、承認用量（初回用量およびその後の漸増用量）より高い用量を投与した症例だった（成人：335 例中 1 例（0.3%）、小児：212 例中 2 例（0.9%））。

（添付文書「臨床成績」の項参照）

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いた場合：

承認時までに、双極 I 型障害患者（成人）を対象に実施した国内臨床試験では、皮膚粘膜眼症候群および中毒性表皮壊死症の報告はなかった。

2. 禁忌内容とその理由

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

医薬品全般に対する一般的な注意事項。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により更に重篤な過敏症状が発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を行わないこと。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

(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〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕

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、双極性障害患者およ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、患者の状態およ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。

(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。〕

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。

(3) 肝機能障害のある患者〔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。〕
（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）

「用法・用量に関連する使用上の注意（6）」参照。

(4) 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。〕（「薬物動態」の項参照）

海外において外国人腎機能障害患者12例（クレアチニンクリアランス：平均13mL/min）および透析患者6例（血清クレアチニン：平均854 μ mol/L）に本剤100mgを単回経口投与した時、本剤の $t_{1/2}$ は健康成人のそれぞれ約1.6倍および約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²³⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤 100mg 単回経口投与時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

被験者	健康成人	腎機能障害患者 (透析不要)	腎機能障害患者	
			非透析時	透析中
n	6	12	6	
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.51 \pm 0.41	1.54 \pm 0.51	–	–
t_{max} (hr)	1.08 \pm 0.66	1.75 \pm 1.01	–	–
$t_{1/2}$ (hr)	26.2 \pm 6.4	42.9 \pm 22.8	57.4 \pm 32.5	13.0 \pm 10.4
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	45.3 \pm 11.6	82.5 \pm 45.8	–	–
Vd/F (L/kg)	1.23 \pm 0.22	1.20 \pm 0.23	1.17 \pm 0.17	–
CL/F (mL/min/kg)	0.576 \pm 0.195	0.423 \pm 0.290	0.332 \pm 0.224	1.571 \pm 0.943
CL _R (mL/min)	3.32 \pm 1.07	2.09 \pm 0.98	–	–

外国人健康成人および腎機能低下者（透析を要さない慢性腎不全患者）を対象とし、本剤 200mg を単回経口投与したときのラモトリギンおよび M1 の薬物動態を検討した。その結果、腎機能低下者における M1 の C_{max} および AUC は健康成人と比べて有意に高く、それぞれ健康成人の約 4 倍および約 8 倍であった³²⁾。

腎機能低下者におけるラモトリギンの主代謝物（M1）の薬物動態パラメータ

パラメータ	平均値 \pm 標準偏差	
	健康成人	腎機能低下者
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.87 \pm 0.24	3.37 \pm 0.82
$t_{1/2}$ (hr)	23.1 \pm 5.5	36.7 \pm 9.2
AUC ($\mu\text{g/mL/hr}$)	32.7 \pm 5.5	273.1 \pm 105.5
CL _R (mL/min/kg)	1.534 \pm 0.259	0.177 \pm 0.087

(5) 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。]

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³³⁾。

発疹既往歴有無による発疹発現率の違い

年齢	発疹既往歴 (+)	発疹既往歴 (-)	計
13 歳未満	4/22 (18.2%)	19/193 (9.8%)	23/215 (10.7%)
13 歳以上	12/93 (12.9%)	21/680 (3.1%)	33/773 (4.3%)
計	16/115 (13.9%)	40/873 (4.6%)	56/988 (5.7%)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤の投与による発疹は斑状丘疹性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（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。

本剤における皮膚障害は、これまでの海外での臨床試験や市販後の発現状況からその形状は斑状丘疹性の発疹として発現することが多いとされている。また、皮膚障害の発現率は本剤投与開始から8週間以内に高いことが示されている³⁴⁾。さらに小児に投与した場合やバルプロ酸ナトリウムを併用した場合にも発現率が高いことが示されている。

[参考_添付文書「臨床成績」の項]

<海外において実施された臨床試験の成績>

1. てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法

(5) 海外臨床試験における重篤な皮膚障害の発現率

海外で実施されたてんかん患者を対象とした Add-on 投与による二重盲検比較試験8試験における重篤な皮膚障害の発現率は以下のとおりであった。

試験		重篤な皮膚障害の発現例数（発現率）		
		バルプロ酸ナトリウム併用	バルプロ酸ナトリウム非併用	合計
承認用量 ^{注)} で投与した海外臨床試験 ⁹⁾	成人	0/16 (0%)	0/30 (0%)	0/46 (0%)
	小児	0/8 (0%)	0/4 (0%)	0/12 (0%)
承認用量より高い用量で投与した海外臨床試験 ^{5)~8), 10)~12)}	成人	0/27 (0%)	4/605 (0.7%)	4/632 (0.6%)
	小児	3/95 (3.2%)	2/82 (2.4%)	5/177 (2.8%)
合計	成人	0/43 (0%)	4/635 (0.6%)	4/678 (0.6%)
	小児	3/103 (2.9%)	2/86 (2.3%)	5/189 (2.6%)

注) 国内承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）

(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。

小児において皮膚障害が発現した場合には、その初期症状が感染と誤診されやすいため、十分に注意すること。

(3) 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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上知られているため、うつ症状のある全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³⁵⁾。

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。

患者の状態およ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。

(4) 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。

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。

(5) 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。

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および基礎疾患悪化があらわれるリスクについて、患者の家族等にも十分説明を行い、患者の病態の変化を注意深く観察することが重要である。治療中に患者の病態の変化がみられた場合には必ず医師に連絡するなど、患者の状態について医師と緊密に連絡を取り合うよう家族等を指導すること。

(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等慎重に行うこと。

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、また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³⁶⁾。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³⁷⁾。

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また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³⁸⁾。

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。

(7) 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注意すること。

一般的に抗てんかん薬は中枢神経抑制作用がある。本剤においても国内臨床試験において、眠気、めまいの報告があるため、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

7. 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^{28), 29)}。

(1) 併用禁忌とその理由

なし。

(2) 併用注意とその理由

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	本剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	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・リトナビル合剤	本剤の血中濃度が低下する（「用法・用量」及び「薬物動態」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。
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（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」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。
カルバマゼピン	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	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（「薬物動態」の項参照）。	機序不明

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン合剤）	<p>本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル製剤との併用において、以下の報告がある。</p> <p>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（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。</p> <p>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（「薬物動態」の項参照）。</p> <p>なお、他の経口避妊薬及び高用量のエストロゲンとの併用は検討されていないが、同様の影響が考えられる。</p>	<p>1) 肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。</p> <p>2) 機序不明</p>
------------------------	--	--

理由

◆バルプロ酸ナトリウム³⁹⁾

健康成人男性 18 例にバルプロ酸ナトリウム 500mg (1 日 2 回) と本剤 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。健康成人に本剤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、CL/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。

外国人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

本剤投与量	n	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{ss} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	CL/F ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)	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

◆本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤

本剤はグルクロン酸抱合により代謝され、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬（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）との併用では、本剤の CL/F は単剤投与時に比べて約 2 倍となり、 $t_{1/2}$ は約 1/2 となった。

健康成人を対象とした試験において、リファンピシンを 5 日間投与した翌日に、本剤を投与した時の本剤の薬物動態を検討した結果、本剤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⁴⁰⁾。

また、健康成人を対象とした試験において、ロピナビル・リトナビル合剤との併用投与により、本剤の血中濃度が約 50% 低下した⁴¹⁾。

◆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、本剤 100mg とアタザナビル 300mg およびリトナビル 100mg の 3 剤を併用投与した時のラモトリギンの AUC、 C_{max} は、本剤 100mg を単回投与した時と比較してそれぞれ 32%、6% 低下した⁴²⁾。

なお、本剤とアタザナビルの 2 剤を併用した場合にはラモトリギンの薬物動態に影響はみられなかった。（外国人のデータ）

◆カルバマゼピン

機序は不明だが、海外の文献報告より、本剤とカルバマゼピンを併用した際に、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したとの報告がある^{43)～45)}。

◆リスペリドン

外国人健康成人を対象とした試験において、本剤（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が、リスペリドン2mgと本剤の併用投与後、14例中12例に傾眠がみられた。本剤単独投与例では傾眠の報告はなく、リスペリドン単独投与では20例中1例に傾眠がみられた。

◆経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン合剤）

外国人健康成人女性に本剤300mgと経口避妊薬を併用した時、血清中ラモトリギンのAUC₀₋₂₄及びC_{max}は本剤の単独投与時のそれぞれ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、血清中ラモトリギン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AUC₀₋₂₄及びC_{max}は経口避妊薬単独投与時のそれぞれ81及び88%であった。エチニルエストラジオールのAUC₀₋₂₄は経口避妊薬単独投与時の93%であったが、C_{max}に違いはみられなかった⁴⁶⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いた場合：

成人：承認時までの成人を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例335例中、185例(55.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠62例(18.5%)、めまい51例(15.2%)、肝機能障害26例(7.8%)、発疹21例(6.3%)、複視18例(5.4%)等であった。

また、短期試験から長期試験に移行した症例149例中、65例(43.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害19例(12.8%)、めまい12例(8.1%)、傾眠11例(7.4%)等であった（承認時）。

小児：承認時までの小児を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例212例中、107例(50.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠47例(22.2%)、肝機能障害21例(9.9%)、めまい12例(5.7%)、発疹11例(5.2%)等であった。

また、短期試験から長期試験に移行した症例92例中、36例(39.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害14例(15.2%)、傾眠5例(5.4%)等であった（承認時）。

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いた場合：

承認時までの成人を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験において、本剤が投与された総症例215例中74例(34.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、発疹15例(7.0%)、頭痛9例(4.2%)、胃腸障害8例(3.7%)、傾眠8例(3.7%)等であった。

また、第Ⅱ/Ⅲ相試験から長期投与試験に移行した症例92例中19例(20.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、胃腸障害5例(5.4%)等であった（承認時）。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副作用と初期症状

1) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.4%）及び中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）**（頻度不明^{注1}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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、全身けん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。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照）

「警告」の項参照。

2) **過敏症症候群**（発疹、発熱、リンパ節症、顔面浮腫、血液障害及び肝障害等の種々の全身症状を伴う）（頻度不明^{注1}）があらわれることがあるので、過敏症症候群の徴候又は症状が発現し、本剤との関連性が否定されない限りは、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。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（発熱又はリンパ節症等）の発現にも注意が必要である。

薬剤過敏症症候群は、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、粘膜疹は伴わないか軽度だが、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）が見られる。これらの症状を認めた場合には、本剤との関連性が否定されない限りは本剤の投与を中止すること。なお、承認時までの国内臨床試験では報告されていないが、海外において過敏症症候群が報告されている。

3) **再生不良性貧血**（頻度不明^{注1}）、**汎血球減少**（頻度不明^{注1}）、**無顆粒球症**（頻度不明^{注1}）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。

再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症は2)の過敏症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。なお、承認時までの国内臨床試験においては、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症は報告されていない。

4) **肝炎、肝機能障害及び黄疸**（頻度不明^{注1}）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。

肝炎、肝障害および黄疸は2)の過敏症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。なお、承認時までの国内臨床試験においては、肝炎および黄疸は報告されていない。

5) **無菌性髄膜炎**（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）（頻度不明^{注1}）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。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。

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。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。

また、海外において、本剤による無菌性髄膜炎を発現した症例の多くは、本剤を投与中止することにより回復している。しかしながら、無菌性髄膜炎が回復した後に本剤を再投与した場合に、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症例が報告されている。なお、承認時までの国内臨床試験においては、無菌性髄膜炎は報告されていない。

[参考] 無菌性髄膜炎について⁴⁷⁾

(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は知られている。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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5% 以上	1～5% 未満	1% 未満	頻度不明 ^{注)}
皮膚	発疹			
全身症状			発熱、疲労、疼痛	
精神神経系	傾眠、めまい	頭痛、不安・焦燥・興奮、不眠、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、舞踏病アテトーゼ
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
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

注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（副作用の種類及び発生件数）

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いた場合：

	成人				小児			
	短期試験 (N=335)		長期試験 (N=149)		短期試験 (N=212)		長期試験 (N=92)	
副作用発現例数（発現頻度 %）	185 (55.2)		65 (43.6)		107 (50.5)		36 (39.1)	
副作用	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
神経系障害	101	30.1	21	14.1	61	28.8	12	13.0
傾眠	62	18.5	11	7.4	47	22.2	5	5.4
めまい	51	15.2	12	8.1	12	5.7	3	3.3
頭痛	9	2.7	1	0.7	2	0.9	0	0
失調	2	0.6	0	0	4	1.9	0	0
てんかん発作回数の増加	2	0.6	0	0	3	1.4	3	3.3
運動障害	2	0.6	0	0	3	1.4	0	0
鎮静	2	0.6	0	0	1	0.5	0	0
感覚鈍麻	2	0.6	0	0	0	0	0	0
眼振	2	0.6	0	0	0	0	0	0
振戦	1	0.3	0	0	1	0.5	0	0
睡眠期リズム障害	0	0	0	0	2	0.9	0	0
注意力障害	2	0.6	0	0	0	0	0	0
よだれ	0	0	0	0	1	0.5	0	0
意識レベルの低下	0	0	0	0	1	0.5	0	0
会話障害	0	0	0	0	1	0.5	0	0
構音障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0
味覚減退	0	0	0	0	0	0	1	1.1
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0	1	1.1
麻痺	1	0.3	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	0	0	1	0.7	0	0	0	0
臨床検査	42	12.5	28	18.8	33	15.6	9	9.8
血清葉酸（上昇）	1	0.3	0	0	7	3.3	1	1.1
血清葉酸（減少）	5	1.5	4	2.7	1	0.5	1	1.1
単球（上昇）	7	2.1	1	0.7	1	0.5	0	0
単球（減少）	0	0	0	0	1	0.5	0	0
リンパ球（上昇）	4	1.2	0	0	3	1.4	0	0
リンパ球（減少）	4	1.2	0	0	0	0	0	0
総蛋白（減少）	2	0.6	2	1.3	5	2.4	2	2.2
白血球数（上昇）	2	0.6	2	1.3	4	1.9	1	1.1
Ca（減少）	3	0.9	3	2.0	2	0.9	0	0
好酸球（上昇）	3	0.9	0	0	2	0.9	1	1.1
好酸球（減少）	1	0.3	0	0	1	0.5	0	0
蛋白	2	0.6	2	1.3	3	1.4	0	0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	成人				小児			
	短期試験 (N=335)		長期試験 (N=149)		短期試験 (N=212)		長期試験 (N=92)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
臨床検査（つづき）	42	12.5	28	18.8	33	15.6	9	9.8
好中球（上昇）	3	0.9	1	0.7	1	0.5	0	0
薬物濃度増加	2	0.6	0	0	2	0.9	0	0
ウロビリノーゲン	2	0.6	0	0	1	0.5	0	0
クレアチニン（上昇）	1	0.3	1	0.7	0	0	0	0
クレアチニン（減少）	3	0.9	0	0	0	0	1	1.1
好塩基球（上昇）	3	0.9	1	0.7	0	0	0	0
潜血	0	0	0	0	3	1.4	0	0
総コレステロール(上昇)	1	0.3	1	0.7	2	0.9	0	0
総コレステロール(減少)	1	0.3	0	0	1	0.5	2	2.2
総ビリルビン（減少）	2	0.6	0	0	1	0.5	0	0
A/G（上昇）	1	0.3	2	1.3	0	0	0	0
A/G（減少）	2	0.6	0	0	0	0	0	0
BUN（上昇）	0	0	0	0	2	0.9	1	1.1
BUN（減少）	1	0.3	1	0.7	1	0.5	0	0
Cl（上昇）	2	0.6	2	1.3	0	0	0	0
Cl（減少）	0	0	0	0	0	0	1	1.1
K（上昇）	2	0.6	0	0	0	0	0	0
K（減少）	0	0	2	1.3	0	0	0	0
LDH（減少）	2	0.6	1	0.7	0	0	0	0
P（上昇）	1	0.3	1	0.7	1	0.5	0	0
P（減少）	6	1.8	12	8.1	0	0	0	0
体重増加	0	0	0	0	0	0	1	1.1
体重（減少）	2	0.6	0	0	0	0	0	0
沈渣赤血球	2	0.6	0	0	0	0	0	0
MCH（上昇）	1	0.3	0	0	0	0	0	0
MCV（上昇）	1	0.3	0	0	0	0	0	0
MCV（減少）	0	0	1	0.7	0	0	0	0
MCHC（減少）	0	0	1	0.7	0	0	0	0
Na（減少）	1	0.3	0	0	0	0	0	0
アンモニア増加	0	0	1	0.7	0	0	0	0
アルブミン（減少）	0	0	0	0	1	0.5	0	0
血小板数（上昇）	0	0	0	0	1	0.5	0	0
収縮期血圧（上昇）	1	0.3	0	0	0	0	0	0
沈渣白血球	1	0.3	0	0	0	0	0	0
沈渣上皮細胞	0	0	1	0.7	0	0	0	0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	成人				小児			
	短期試験 (N=335)		長期試験 (N=149)		短期試験 (N=212)		長期試験 (N=92)	
副作用	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
肝胆道系障害	26	7.8	19	12.8	21	9.9	14	15.2
肝機能障害	26	7.8	19	12.8	21	9.9	14	15.2
精神障害	24	7.2	1	0.7	13	6.1	4	4.3
易刺激性	7	2.1	1	0.7	6	2.8	1	1.1
不眠	8	2.4	0	0	0	0	0	0
激越	5	1.5	0	0	1	0.5	0	0
不機嫌	2	0.6	0	0	2	0.9	0	0
恐怖	0	0	0	0	0	0	1	1.1
攻撃性	0	0	0	0	0	0	1	1.1
幻覚	1	0.3	1	0.7	1	0.5	0	0
落ち着きのなさ	2	0.6	0	0	0	0	1	1.1
気力低下	0	0	0	0	1	0.5	0	0
自殺念慮	1	0.3	0	0	0	0	0	0
社会逃避行動	1	0.3	0	0	0	0	0	0
衝動行為	1	0.3	0	0	0	0	0	0
情動障害	0	0	0	0	1	0.5	0	0
精神症状	1	0.3	0	0	0	0	0	0
独語	1	0.3	0	0	0	0	0	0
躁病	0	0	0	0	1	0.5	0	0
皮膚および皮下組織障害	24	7.2	6	4.0	12	5.7	1	1.1
発疹	21	6.3	5	3.4	11	5.2	1	1.1
皮膚粘膜眼症候群	1	0.3	0	0	2	0.9	0	0
脱毛症	1	0.3	1	0.7	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	1	0.7	0	0	0	0
皮膚びらん	1	0.3	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	19	5.7	4	2.7	13	6.1	3	3.3
胃腸障害	13	3.9	2	1.3	9	4.2	2	2.2
便秘	2	0.6	1	0.7	1	0.5	0	0
血便排泄	0	0	1	0.7	0	0	0	0
口内炎	2	0.6	0	0	0	0	0	0
流涎過多	0	0	0	0	2	0.9	1	1.1
口唇炎	0	0	0	0	1	0.5	0	0
口唇腫脹	0	0	0	0	1	0.5	0	0
口唇上皮剥脱	0	0	0	0	1	0.5	0	0
歯肉出血	1	0.3	0	0	0	0	0	0
歯肉障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	成人				小児			
	短期試験 (N=335)		長期試験 (N=149)		短期試験 (N=212)		長期試験 (N=92)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
胃腸障害（つづき）	26	7.8	5	3.4	6	2.8	3	3.3
舌障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0
眼障害	26	7.8	5	3.4	6	2.8	3	3.3
複視	18	5.4	1	0.7	5	2.4	3	3.3
光視症	4	1.2	0	0	1	0.5	0	0
霧視	3	0.9	2	1.3	0	0	0	0
結膜炎	1	0.3	0	0	1	0.5	0	0
眼精疲労	1	0.3	0	0	0	0	0	0
視覚障害	0	0	1	0.7	0	0	0	0
視力低下	0	0	1	0.7	0	0	0	0
涙器障害	0	0	0	0	1	0.5	0	0
血液およびリンパ系障害	20	6.0	5	3.4	10	4.7	3	3.3
白血球減少	16	4.8	2	1.3	1	0.5	1	1.1
好中球減少	3	0.9	1	0.7	5	2.4	1	1.1
血小板減少	1	0.3	0	0	4	1.9	1	1.1
貧血	3	0.9	3	2.0	1	0.5	1	1.1
全身障害および投与局所様態	6	1.8	1	0.7	4	1.9	1	1.1
無力症	2	0.6	0	0	2	0.9	0	0
発熱	1	0.3	0	0	2	0.9	0	0
疲労	2	0.6	0	0	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	0	0	0	1	1.1
胸痛	0	0	1	0.7	0	0	0	0
胸部不快感	1	0.3	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1	0.7	7	3.3	2	2.2
食欲不振	0	0	1	0.7	6	2.8	2	2.2
食欲亢進	0	0	0	0	1	0.5	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2	0.6	0	0	1	0.5	0	0
治療薬毒性	2	0.6	0	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	1	0.5	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2	1.3	0	0	0	0
関節痛	0	0	1	0.7	0	0	0	0
筋力低下	0	0	1	0.7	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	2	0.9	2	2.2
鼻出血	0	0	0	0	0	0	2	2.2

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	成人				小児			
	短期試験 (N=335)		長期試験 (N=149)		短期試験 (N=212)		長期試験 (N=92)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害（つづき）	0	0	0	0	2	0.9	2	2.2
咽頭紅斑	0	0	0	0	1	0.5	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0	1	0.5	0	0
腎および尿路障害	1	0.3	0	0	1	0.5	1	1.1
遺尿	1	0.3	0	0	1	0.5	1	1.1
失禁	0	0	0	0	1	0.5	0	0
尿失禁	1	0.3	0	0	0	0	0	0
頻尿	1	0.3	0	0	0	0	0	0
血管障害	1	0.3	1	0.7	0	0	0	0
低血圧	0	0	1	0.7	0	0	0	0
ほてり	1	0.3	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0
動悸	1	0.3	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0
女性化乳房	1	0.3	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	1	0.7	0	0	0	0
甲状腺腫	0	0	1	0.7	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.3	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	1	0.3	0	0	0	0	0	0

・ N= 安全性評価対象例数

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いた場合：

副作用	第Ⅱ / Ⅲ相試験 (n=215)		長期投与試験 (n=92)	
	例数	%	例数	%
副作用発現例数 (発現頻度%)	74 (34.4)		19 (20.7)	
血液およびリンパ系障害	2	0.9	1	1.1
貧血	2	0.9	1	1.1
代謝および栄養障害	1	0.5	—	—
食欲減退	1	0.5	—	—
精神障害	6	2.8	4	4.4
双極Ⅰ型障害	2	0.9	—	—
うつ病	—	—	1	1.1
幻聴	1	0.5	—	—

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用発現例数 (発現頻度%)	第Ⅱ / Ⅲ相試験 (n=215)		長期投与試験 (n=92)	
	74 (34.4)		19 (20.7)	
副作用	例数	%	例数	%
不眠症	1	0.5	1	1.1
躁病	—	—	1	1.1
睡眠障害	1	0.5	—	—
自殺念慮	1	0.5	—	—
自殺企図	1	0.5	—	—
抜毛癖	1	0.5	—	—
精神緩慢	—	—	1	1.1
自傷行動	—	—	1	1.1
神経系障害	27	12.6	5	5.4
意識変容状態	1	0.5	—	—
健忘	1	0.5	—	—
浮動性めまい	5	2.3	1	1.1
味覚異常	3	1.4	—	—
頭痛	9	4.2	2	2.2
知覚過敏	—	—	1	1.1
精神的機能障害	1	0.5	—	—
傾眠	8	3.7	1	1.1
振戦	2	0.9	1	1.1
耳および迷路障害	2	0.9	—	—
耳鳴	1	0.5	—	—
回転性めまい	1	0.5	—	—
心臓障害	—	—	1	1.1
洞不全症候群	—	—	1	1.1
血管障害	1	0.5	—	—
高血圧	1	0.5	—	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	0.9	1	1.1
咳嗽	—	—	1	1.1
あくび	2	0.9	—	—
胃腸障害	13	6.1	7	7.6
上腹部痛	1	0.5	1	1.1
便秘	3	1.4	—	—
下痢	1	0.5	—	—
消化不良	—	—	1	1.1
歯肉痛	1	0.5	—	—
歯肉炎	—	—	1	1.1

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用発現例数 (発現頻度%)	第Ⅱ / Ⅲ相試験 (n=215)		長期投与試験 (n=92)	
	74 (34.4)		19 (20.7)	
副作用	例数	%	例数	%
舌炎	1	0.5	—	—
悪心	6	2.8	3	3.3
逆流性食道炎	1	0.5	—	—
口内炎	1	0.5	1	1.1
嘔吐	—	—	1	1.1
肝胆道系障害	5	2.3	—	—
胆汁うっ滞	1	0.5	—	—
肝機能異常	2	0.9	—	—
肝障害	2	0.9	—	—
皮膚および皮下組織障害	25	11.6	1	1.1
ざ瘡	1	0.5	—	—
薬疹	8	3.7	—	—
湿疹	1	0.5	—	—
紅斑	1	0.5	—	—
多汗症	3	1.4	—	—
寝汗	1	0.5	—	—
そう痒症	4	1.9	—	—
発疹	6	2.8	1	1.1
中毒性皮疹	1	0.5	—	—
筋骨格系および結合組織障害	5	2.3	2	2.2
背部痛	1	0.5	1	1.1
筋固縮	—	—	1	1.1
筋肉痛	1	0.5	—	—
頸部痛	1	0.5	—	—
筋骨格硬直	2	0.9	—	—
腎および尿路障害	1	0.5	—	—
夜間頻尿	1	0.5	—	—
一般・全身障害および投与部位の状態	9	4.2	3	3.3
胸部不快感	1	0.5	—	—
疲労	1	0.5	—	—
異常感	2	0.9	—	—
熱感	1	0.5	—	—
歩行障害	1	0.5	1	1.1
倦怠感	1	0.5	—	—
浮腫	—	—	1	1.1

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用発現例数 (発現頻度%)	第Ⅱ / Ⅲ相試験 (n=215)		長期投与試験 (n=92)	
	74 (34.4)		19 (20.7)	
副作用	例数	%	例数	%
発熱	1	0.5	1	1.1
口渇	2	0.9	—	—
臨床検査	8	3.7	6	6.5
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.5	1	1.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.9	—	—
血中乳酸脱水素酵素増加	2	0.9	—	—
心電図 QT 延長	1	0.5	—	—
心電図 T 波逆転	1	0.5	—	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	—	1	1.1
体重減少	2	0.9	1	1.1
体重増加	—	—	2	2.2
白血球数減少	2	0.9	1	1.1
心電図 2 相性 T 波	1	0.5	—	—
傷害、中毒および処置合併症	2	0.9	—	—
過量投与	1	0.5	—	—
肋骨骨折	1	0.5	—	—

n：安全性評価対象例数

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法
該当資料なし。

9. 高齢者への投与

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

一般的に高齢者においては生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら投与すること。なお、外国人健康高齢者 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) $\mu\text{g/mL}$ 、93.8 (21.0) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、31.2 (5.4) 時間及び 0.396 (0.063) mL/min/kg であった。これらは、外国人健康成人男性 6 例にラモトリギン 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) $\mu\text{g/mL}$ 、117.30 (24.61) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、31.2 (6.4) 時間、0.313 (0.087) mL/min/kg と顕著な差はなかった²⁵⁾。

高齢者におけるラモトリギンの薬物動態パラメータ

	n	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{\max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	CL/F (mL/min/kg)	Vd/F (L/kg)
高齢者	12	2.35 ± 0.40	1.38 ± 0.79	31.2 ± 5.4	93.8 ± 21.0	0.396 ± 0.063	1.05 ± 0.11

平均値 ± 標準偏差

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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婦人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。

承認時までに実施した国内臨床試験では、妊婦、産婦、授乳婦等を対象とした試験は実施しておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠中の本剤投与に関し、1) ~ 3) の報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。

1) 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剤投与された総計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。

本剤を含めた抗てんかん薬に関しては海外で複数の妊娠調査が実施されている。そのなかのいくつかの調査において、本剤投与により孤発性の口蓋口唇裂の発現リスクの上昇が報告されている。North American Antiepileptic Drug (NAAED) 妊娠調査において、1997年2月から2006年3月1日までに登録された妊娠第1三半期に本剤が単剤で投与された妊婦が出産した564例の新生児において、孤発性の口蓋口唇裂奇形の有病率が8.9/1000（分母を1000人として換算した値）であり、米国、豪州および欧州における地域住民を対象にした研究報告における一般の妊婦が出産した新生児の有病率の範囲（0.50-2.16/1000）も上回ることが示された⁴⁸⁾。この結果について、2006年9月に米国FDAより医療関係者に注意喚起された⁴⁹⁾。

しかし、the European Network of Congenital Anomaly and Twin (EUROCAT、<http://www.eurocat.ulster.ac.uk/>) に1995年から2005年までに集積された症例を検討したケースコントロール研究では、他の奇形に対する本剤の使用に伴い発現した孤発性の口腔奇形発現のオッズ比は0.80（95%信頼区間：0.11-2.85）であり、口蓋口唇裂奇形の発現リスクが高いといった結果は得られていない⁵⁰⁾。

2) 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、ラットで高用量投与による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、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）の低下並びに出生後の生存率低下がみられた。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ラットの受胎能、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（以下、I + II + III 試験）、および胚・胎児発生に関する試験（以下、II 試験）において、12.5mg/kg/日以上の群で胎児に体重の低値あるいは骨格変異の発現頻度の増加がみられた。しかし、いずれの試験においても催奇形性は認められなかった。これらの変化は母動物の一般状態悪化に基づくものと考えられた^{51), 52)}。I + II + III 試験では高用量群において黄体数及び着床痕数の低値に関連した出生児数及び4日生存児数の低値並びに母動物の一般状態悪化及びそれに関連した哺育行動の低下によると考えられる出生後生存率の低値や出生児回収率の低下もみられた。さらに、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（以下、III 試験）では、着床後胚・胎児死亡率、死産児数（大部分は母動物により喰殺）の高値並びに出生児数の低値がみられた。

ラットを用いた各生殖試験におけるラモトリギンの胎児への影響

試験の種類	I + II + III 試験		II 試験		III 試験	
	対照群	20mg/kg/日	対照群	25mg/kg/日	対照群	20mg/kg/日
生存胎児数	13.7 ± 3.6	11.8 ± 3.9	12.9 ± 1.5	13.0 ± 2.5		
着床後胚・胎児死亡率	16.1 ± 24.2	18.8 ± 27.8	5.4 ± 6.5	6.3 ± 7.2	3.8 ± 7.6	48.5 ± 44.7 ↑
出生児数	13.4 ± 4.3	10.9 ± 3.8 ↓	13.8 ± 1.0	12.2 ± 2.4	14.7 ± 2.7	7.9 ± 7.2 ↓
死産児数（合計）	6	12			2	100

↑：高値、↓：低値（Mann-Whitney U 検定 p<0.05） 平均値±標準偏差

3) 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。

単回及び反復投与試験の結果、ラモトリギンは妊娠ラットで胎盤を通過し、胎児に移行することが示唆されている。

■単回投与試験

妊娠16日目のWistar及びPVG/Cラットに¹⁴Cラモトリギンの4mg/kgを単回経口投与したときの放射能は投与1時間後から胎盤・胎児内に確認され、時間の経過に伴い緩やかに低下した。投与72時間後の胎盤・胎児内に放射能はほとんど検出されなかった。

■反復投与試験

妊娠Wistarラットに¹⁴Cラモトリギンの2.4mg/kg/日を妊娠6日目から15日間経口投与したときの妊娠13日目（投与8日目）以降の胎盤内濃度は母動物の血漿中濃度よりも高かった。一方、胎児内濃度は母動物の血漿中濃度と同程度であった。

(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。

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^{27), 53), 54)}。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。

授乳中の婦人には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、授乳中の婦人の血中濃度の最大約50%に達したとの報告がある。]

分娩後4日目の授乳ラットに¹⁴Cラモトリギンの4mg/kgを単回経口投与したとき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およ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⁵⁵⁾。

11. 小児等への投与

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法について、低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内臨床試験において使用経験はない）。双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制について、小児及び18歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法については、低出生体重児、新生児、乳児または2歳未満の幼児を対象とした国内臨床試験は実施されておらず、安全性は確立されていない。双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制については、小児および18歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、有効性及び安全性は確立されていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし。

13. 過量投与

徴候、症状：過量投与（用量上限の10～20倍量）により眼振、失調、意識障害、昏睡等の症状の発現が報告されている。
処置：必要に応じて患者を入院させ、輸液などの支持療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄を行うこと

海外において、本剤15gまでの過量服用が報告されている。過量投与により、眼振、失調、意識障害、昏睡等の事象が発現している。

過量投与が疑われた場合には、必要に応じ患者を入院させること。また、バイタルサインを頻回チェックし、患者の状態をよく観察し、輸液を行うなど一般的な支持療法が必要となる。さらに、必要に応じ、胃洗浄を実施すること。

血中からの本剤の除去方法として、血液透析の有効性は明確ではない。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必要事項等）

(1) **薬剤交付時：**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に刺入し、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報告されている。]

PTP包装の誤飲対策として、薬剤交付時の注意を記載した。

(2) 服用時：本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼また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。

本剤はチュアブル・ディスパーシブル錠（以下C/D錠）である。外国人の健康成人男女12例を対象に、非盲検、無作為化、4期クロスオーバー法で100mgカプセル（初期の海外臨床試験で使用）を標準製剤として100mgC/D錠を水に懸濁して服用、咀嚼して服用、そのまま水と共に服用したときの薬物動態を検討した。その結果、100mgC/D錠を水と共にそのまま服用した時の t_{max} 値は、水に懸濁及び咀嚼して服用した時の t_{max} 値と比較して中央値で1時間の遅延が認められたものの、いずれの服用方法においてもラモトリギンの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移に明らかな違いは認められなかった。したがって、C/D錠のバイオアベイラビリティはその服用方法（そのまま服用、水に懸濁、咀嚼）による影響を受けないものと考えられている。

15. その他の注意

(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。

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。この自殺企図また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^{56), 57)}。

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、てんかん患者およ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^{58)～60)}。てんかん患者における、自殺行動および自殺念慮の生涯有病率はそれぞれ5%および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^{*}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）およ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およ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日および2008年12月16日付）。

[FDAにより公表された結果の概要]⁶¹⁾

自殺行動および自殺念慮の推定発現率は、抗てんかん薬群に無作為化された27,863例では0.43%であったのに対し、プラセボ群に無作為化された16,029例では0.24%であった。この自殺念慮および自殺行動のリスクの増加は、530例が抗てんかん薬の治療を受ける毎に自殺念慮または自殺行動が約1例発現することを示している。

また、精神疾患やその他の疾患の患者を対象とした臨床試験と比較して、てんかん患者を対象とした臨床試験において、自殺念慮および自殺行動のリスクが高いことが示された（下表）。自殺念慮および自殺行動のリスクの増加は、抗てんかん薬の投与開始1週間後から認められ、試験の投与期間にわたって続いていた。この検討に含まれた臨床試験における投与期間の中央値は12週間であった。ほとんどの臨床試験の試験期間が24週以下であったため、24週以降における自殺念慮および自殺行動のリスクについては、信頼性の高い評価ができなかった。

対象疾患別の自殺関連事象の絶対リスクと相対リスク

対象疾患	患者 1,000 人あたりの発現件数			相対リスク
	プラセボ群	抗てんかん薬群	リスク差	
てんかん	1.0	3.4	2.4	3.5
精神疾患	5.7	8.5	2.9	1.5
その他	1.0	1.8	0.9	1.9
全体	2.4	4.3	1.9	1.8

自殺既遂は抗てんかん薬群で4例認められたが、プラセボ群では認められなかった。自殺既遂の例数が非常に少ないため、自殺既遂に対する抗てんかん薬の影響については結論を出すことができなかった。

※ 検討対象の対象となった抗てんかん薬（*本邦未発売、2011年6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^注、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) 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。

ヒト肝ホモジネートにおけるジヒドロ葉酸還元酵素に対する結合阻害を検討した結果、本剤はトリメトプリムと同程度の弱い阻害作用を示した。

ジヒドロ葉酸還元酵素に対する³H-メトトレキサートの結合阻害作用（I₅₀値）

薬剤名	I ₅₀ 値
ラモトリギン	5.2 × 10 ⁻⁵
トリメトプリム	1.8 × 10 ⁻⁵
ピリメタミン	4.0 × 10 ⁻⁷
メトトレキサート	2.1 × 10 ⁻⁹

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なかった。また、投与5年目まで赤血球中の葉酸濃度に有意な変化を示さなかった⁶²⁾。

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし。

(3) 安全性薬理試験

ラモトリギンの一般薬理作用を、マウス、ラット、モルモット及びカニクイザルを用いて検討した。

試験の種類	試験方法 / 観察項目		動物種	投与方法	投与量 (mg/kg)	所見
一般症状及び中枢神経系	一般症状及び行動に及ぼす影響		マウス	経口	3, 10, 30	30mg/kg で自発運動の減少
	自発運動量に対する作用					作用なし
	睡眠増強作用（チオペンタール誘発睡眠）					作用なし
	鎮痛作用（酢酸 writhing 法）					作用なし
	体温に対する作用		ラット			作用なし
自律神経系及び平滑筋 [#]	摘出回腸に対する作用	自発運動	モルモット	<i>in vitro</i>	0.67, 6.7, 67 $\mu\text{g}/\text{mL}$	6.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で静止張力の軽度な低下、67 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で静止張力の低下、自動運動の減少
		ACh 収縮				67 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で軽度な収縮抑制
		His 収縮				67 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で軽度な収縮抑制
		BaCl ₂ 収縮				67 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で軽度な収縮抑制
	摘出輸精管に対する作用	静止張力	ラット			作用なし
		NE 収縮	作用なし			
	摘出血管に対する作用	静止張力	ラット			作用なし
		NE 収縮				6.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で収縮抑制
		K ⁺ 収縮				6.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で収縮抑制
	摘出気管に対する作用	静止張力	モルモット			6.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で静止張力の低下
		ACh 収縮				作用なし
	摘出胃に対する作用	静止張力	ラット			作用なし
		5-HT 収縮				作用なし
	呼吸・循環器系 [#]	呼吸、血圧、心拍数、血流量、心電図に及ぼす影響				カニクイザル

消化器系	生体位胃運動に対する作用	ラット	経口	3, 10, 30	作用なし
	生体位小腸運動に対する作用	モルモット		3, 10, 30	作用なし
	消化管輸送能に及ぼす影響 (炭末法)	マウス		4.5, 11, 55	11mg/kg 以上で炭末輸送を抑制
		ラット		5, 10, 20, 40	作用なし
水及び電解質代謝	尿量、Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 排泄量	ラット	経口	3, 10, 30	作用なし

ACh：アセチルコリン，His：ヒスタミン，NE：ノルエピネフリン，5-HT：セロトニン
#：ラモトリギンイセチオン酸塩を用いて実施し，投与量は遊離塩基換算量として示した。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与方法	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ラット	経口	0, 140, 200, 300, 450, 675, 1000	雄：約 205* 雌：163*
カニクイザル	経口	0, 5, 20, 80 (1～2日投与後3日休薬、引き続き10, 20, 30mg/kg/日を5日間投与)	雄：30 雌：>80

*LD₅₀ 値

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	経口	3ヵ月 6ヵ月	0, 1, 5, 15, 25	5
カニクイザル	経口	3ヵ月 6ヵ月 12ヵ月	0, 5, 10, 20	10

(3) 生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
受胎能、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体機能	ラット	経口	雄：交配73日前～交配期間 雌：交配14日前～妊娠19日 あるいは交配14日前～分娩20日	0, 5, 10, 20	雄親生殖能：20 雌親生殖能：10 次世代：5
	ラット		妊娠6～16日	0, 6.25, 12.5, 25	雌親生殖能：25 次世代：6.25 (催奇形性なし)
胚・胎児発生	ラット (行動機能発達)				0, 5, 25

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

胚・胎児発生	ウサギ	経口	妊娠 6～18 日	0, 5, 12, 30	雌親生殖能：30 次世代：30 (催奇形性なし)
出生前及び出生後の発生並びに母体機能	ラット		妊娠 15 日～分娩 20 日	0, 5, 10, 20	雌親生殖能：<5 次世代：<5
新生児	ラット		生後 7～62 日	0, 5, 15, 30	5

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

実施していない。

2) 抗原性

試験の種類	動物種	投与方法	投与期間	投与量	成績
皮内反応 能動的全身性アナフィラキシー反応 同種受身皮膚アナフィラキシー反応	モルモット	経口 筋肉内	隔日で3回投与 隔日で3回投与	1.2, 6.0mg/匹 5.0mg/匹	陰性
皮膚感作性		皮内 (一次感作) 経皮 (二次感作)		0.5%, 0.05mL/匹 25%, 0.4g/匹	陰性

3) 遺伝毒性

試験の種類	動物種など	投与量 / 処置濃度	成績
復帰突然変異	サルモネラ菌	10～10000 μg /plate (\pm S9)	陰性
	大腸菌	1.22～5000 μg /plate (\pm S9)	陰性
染色体異常	ヒト末梢血培養リンパ球	25～1000 μg /mL ($-$ S9) 30～1500 μg /mL ($+$ S9)	陰性
遺伝子突然変異	マウスリンパ腫細胞	60～1000 μg /mL (\pm S9)	陰性
骨髄染色体異常	ラット	25, 50, 100, 200mg/kg (単回経口投与)	陰性

S9：代謝活性化系

4) がん原性試験

動物種	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg/日)	成績
マウス	経口	2年	0, 10, 20, 30	がん原性なし
ラット	経口	2年	0, 1, 5, 10	がん原性なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

ラミクタール錠小児用 2mg、錠小児用 5mg、錠 25mg、錠 100mg
劇薬、処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（包装に使用期限を表示）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取り扱い上の注意点

なし。

5. 承認条件

なし。

6. 包装

ラミクタール錠小児用 2mg：140錠（14錠×10）PTP
ラミクタール錠小児用 5mg：140錠（14錠×10）PTP
ラミクタール錠 25mg：140錠（14錠×10）PTP
ラミクタール錠 100mg：140錠（14錠×10）PTP
ラミクタールスターターパック A：21錠パック（ラミクタール錠 25mg）
ラミクタールスターターパック B：84錠パック（ラミクタール錠 25mg）
ラミクタールスターターパック C：42錠パック（ラミクタール錠 25mg）

7. 容器の材質

PTPシート：ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム
スターターパック：紙、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

なし。

9. 国際誕生年月

1990年11月

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：2008年10月16日

承認番号：ラミクタール錠小児用 2mg 22000AMX02362000
ラミクタール錠小児用 5mg 22000AMX02363000
ラミクタール錠 25mg 22000AMX02364000
ラミクタール錠 100mg 22000AMX02365000

11. 薬価基準収載年月日

2008年12月12日

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

2011年7月1日 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

13. 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。

14. 再審査期間

8年（2008年10月16日～2016年10月15日）

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）で定められた「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT 番号（9桁）	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ラミクタール錠小児用 2mg	118864601	1139009F1021	620008562
ラミクタール錠小児用 5mg	118865301	1139009F2028	620008563
ラミクタール錠 25mg	118862201	1139009F3024	620008564
ラミクタール錠 100mg	118863901	1139009F4020	620008565

17. 保険給付上の注意

なし。

XI. 文 献

- 1) Wong I, et al. *Ann Pharmacother* 1999 ; 33 : 1037-1042.
- 2) Marcellin P, et al. *Br J Clin Pharmacol* 2001 ; 51 : 410-414.
- 3) 村崎光邦ほか. *臨床精神薬理* 2008 ; 11 : 117-134.
- 4) 大田原俊輔ほか. *てんかん研究* 2008 ; 25 : 425-440.
- 5) Messenheimer J.A., et al. *Epilepsia* 1994 ; 35 : 113-121.
- 6) Schapel G. J., et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993 ; 56 : 448-453.
- 7) Duchowny M., et al. *Neurology* 1999 ; 53 : 1724-1731.
- 8) Motte J., et al. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1807-1812.
- 9) Biton V., et al. *Neurology* 2005 ; 65 : 1737-1743.
- 10) Matsuo F., et al. *Neurology* 1993 ; 43 : 2284-2291.
- 11) Schachter S.C., et al. *J Epilepsy* 1995 ; 8 : 201-209.
- 12) Sander J.W.A.S., et al. *Epilepsy Res* 1990 ; 6 : 221-226.
- 13) 村崎光邦ほか. *臨床精神薬理* 2008 ; 11 : 99-115.
- 14) 小山司ほか. *臨床精神医学* 2011 ; 40 (3) : 369-383.
- 15) 八木和一ほか. *新薬と臨床* 2009 ; 58 (11) : 1931-1946.
- 16) 大田原俊輔ほか. *小児科臨床* 2010 ; 63 (1) : 169-181.
- 17) 大田原俊輔ほか. *新薬と臨床* 2008 ; 57 : 1442-1453.
- 18) Xie X, et al. *Pflügers Arch* 1995 ; 430 : 437-446.
- 19) Leach MJ, et al. *Epilepsia* 1986 ; 27 : 490-497.
- 20) Miller AA, et al. *Epilepsia* 1986 ; 27 : 483-489.
- 21) Otsuki K, et al. *Epilepsy Res* 1998 ; 31 : 101-112.
- 22) Stratton SC, et al. *Epilepsy Res* 2003 ; 53 : 95-106.
- 23) Fillastre J.P., *Drugs Exp Clin Res* 1993 ; 19 : 25-32.
- 24) Posner J, et al. *J Pharm Med* 1991 ; 1 : 121-128.
- 25) Yuen WC, et al. *Br J Clin Pharmacol* 1988 ; 26 : 242.
- 26) Meyer FP, et al. *Epilepsia* 1999 ; 40 : 68-73.
- 27) Ohman I, et al. *Epilepsia* 2000 ; 41 : 709-713.
- 28) Magdalou J, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 1992 ; 260 : 1166-1173.
- 29) Green M.D, et al. *Drug Metab Dispos* 1995 ; 23 : 299.
- 30) Messenheimer J, et al. *Drug Safety* 1998 ; 18 : 281-296.
- 31) Messenheimer J, et al. *Drug Safety* 2000 ; 22 : 303-312.
- 32) Wootton R, et al. *Br J Clin Pharmacol* 1997 ; 43 : 23-27.
- 33) Hirsh L, et al. *Epilepsia* 2006 ; 47 : 318-322.
- 34) Guberman A, et al. *Epilepsia* 1999 ; 40 : 985-991.
- 35) 高橋祥友. *日医雑誌* 2000 ; 124 (1) : 59-62.
- 36) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981 ; 22 : 489-501.
- 37) 大澤真木子ほか. *小児内科* 2006 ; 38 : 236-243.
- 38) 松浦雅人. *精神科治療学* 2005 ; 20 (suppl) : 367-369.
- 39) Anderson GD, et al. *Clin Pharmacol Ther* 1996 ; 60 : 145-156.
- 40) Ebert U., et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2000 ; 56 : 299-304.
- 41) van der Lee MJ, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2006 ; 80 : 159-168.

- 42) Burger DM, et al. Clin Pharmacol Ther 2008 ; 84 (6) : 698-703.
- 43) Warner T, et al. Epilepsy Res 1992 ; 11 : 147-150.
- 44) Wolf P. J, Epilepsy 1992 ; 5 : 73-79.
- 45) Graves NM, et al. Epilepsia 1991 ; 32 (Suppl.3) : 13.
- 46) Sidhu J, et al. Br J Clin Pharmacol 2006 ; 61 : 191-199.
- 47) 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. 平成 23 年 3 月
- 48) Holmes LB, et al. Neurology 2008 ; 70 : 2152-2158.
- 49) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucml26225.htm>
- 50) Dolk H, et al. Neurology 2008 ; 71 : 714-722.
- 51) DeSesso JM, et al. Teratog Carcinog Mutagen 1987 ; 7 : 225-240.
- 52) Ariyuki F, et al. Teratology 1982 ; 26 : 263-237.
- 53) Pennell PB, et al. Neurology 2004 ; 62 : 292-295.
- 54) Tran TA, et al. Neurology 2002 ; 59 : 251-255.
- 55) Newport DJ, et al. Pediatrics 2008 ; 122 (1) : e223-e231.
- 56) Harris EC, et al. Br J Psychiatry 1997 ; 170: 205-228.
- 57) Perroud N, et al. Bipolar Disord 2007 ; 9 (7) : 713-721.
- 58) Kanner AK, Biol Psychiatry 2003 ; 54 : 388-398.
- 59) Ettinger AB, et al. Neurology 2005 ; 65 : 535-540.
- 60) Pompili M, et al. Epilepsy Behav 2005 ; 7 : 305-310.
- 61) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucml00192.htm>
- 62) Sander JW, Patsalos PN. Epilepsy Res 1992 ; 13 : 89-92.

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

本邦における効能・効果および用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】

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

効能・効果に関連する使用上の注意

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。

【用法・用量】

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合：

成人（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）：

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回 25mg を隔日に経口投与し、次の2週間は1日 25mg を1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に25～50mg ずつ漸増する。維持用量は1日 100～200mg とし、2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}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回経口投与し、次の2週間は1日 100mg を2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大 100mg ずつ漸増する。維持用量は1日 200～400mg とし、2回に分割して経口投与する。

(2) (1) 以外の抗てんかん薬^{注2)}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。

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

・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回経口投与し、次の2週間は1日 0.3mg/kg を1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大 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^{注1)}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^{注1)}を併用していない場合は1日 1～3mg/kg とし、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。

・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^{注1)}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2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日 1.2mg/kg を2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大 1.2mg/kg ずつ漸増する。維持用量は1日 5～15mg/kg とし、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。

(2) (1) 以外の抗てんかん薬^{注2)}を併用する場合：

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

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

・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回経口投与、次の2週間は1日50mgを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。

・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回経口投与し、5週目は1日50mgを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。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注3)}：

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}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回経口投与、次の2週間は1日100mgを2回に分割して経口投与し、5週目は1日200mgを2回に分割して経口投与する。6週目は1日300mgを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。

(2) (1) 以外の薬剤^{注4)}を併用する場合：

単剤療法の場合に従う。

注1) 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、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤（「相互作用」の項参照）

注2) ゴニサミド、ガバペンチン、トピラマート、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない又は影響が明らかでない薬剤（「薬物動態」の項参照）

注3) 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を投与されている患者は、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。

注4) リチウム、オランザピン、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤（「薬物動態」の項参照）

用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 本剤を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。[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。]

(2) 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法・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、「用法・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（「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。

(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（(2)参照）。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「用法・用量」に従って再開することが推奨される（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 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」及び「薬物動態」の項参照）。
- (7) 肝機能障害患者では、肝機能障害の程度に応じて、本剤のクリアランスが低下するため、本剤の投与にあたっては減量を考慮すること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。

米国及び英国の効能・効果、用法・用量を以下に示す

〔効能・効果〕

米国	英国
<p>てんかん 2 歳以上の患者における併用療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・部分発作 ・全般性強直間代発作 ・Lennox-Gastaut 症候群における全般性発作 <p>16 歳以上の成人の部分発作におけるカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドンまたはバルプロ酸による単剤療法からの切り替え</p> <p>双極性障害 急性期の気分エピソードに標準的治療が行われている 18 歳以上の成人における双極 I 型障害における維持療法としての気分エピソード（うつ、躁、軽躁、混合エピソード）の発現抑制</p>	<p>てんかん 成人及び 13 歳以上の小児</p> <ul style="list-style-type: none"> ・部分発作、全般性発作（強直間代発作を含む）に対する併用または単剤療法 ・Lennox-Gastaut 症候群による発作 <p>2 歳以上 12 歳までの小児</p> <ul style="list-style-type: none"> ・部分発作、全般性発作（強直間代発作を含む）および Lennox-Gastaut 症候群による発作に対する併用療法 ・欠神発作に対する単剤療法 <p>双極性障害 18 歳以上の成人</p> <ul style="list-style-type: none"> ・うつエピソードが優勢の双極 I 型障害におけるうつエピソードの抑制 ・躁またはうつエピソードの急性治療は適応とならない

XII. 参考資料

〔用法・用量：てんかん 成人〕

併用抗てんかん薬		米国（12歳を超える患者）	英国（成人及び12歳を超える小児）
バルプロ酸ナトリウム併用 ¹ （他剤併用は問わない）	1～2週	12.5mg/日（1回25mg/日を隔日）	12.5mg/日（1回25mg/日を隔日）
	3～4週	25mg/日（1日1回）	25mg/日（1日1回）
	維持用量	100～400mg/日（1日1又は2回に分割） 1～2週ごとに25～50mgずつ増量する バルプロ酸単剤投与に本剤を追加投与する場合は100～200mg/日（1日1又は2回に分割）	100～200mg/日（1日1又は2回に分割） 1～2週ごとに25～50mg/日ずつ増量する
バルプロ酸ナトリウム非併用 （グルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ² を併用）	1～2週	50mg/日（1日1回）	50mg/日（1日1回）
	3～4週	100mg/日（1日2回に分割）	100mg/日（1日2回に分割）
	維持用量	300～500mg/日（1日2回に分割） 1～2週ごとに100mg/日ずつ増量する	200～400mg/日（1日2回に分割） 1～2週ごとに100mg/日ずつ増量する
バルプロ酸ナトリウム非併用 （グルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ² を非併用、グルクロン酸抱合を誘導しないあるいは阻害しない薬剤 ³ のみを併用）	1～2週	25mg/日（1日1回）	25mg/日（1日1回）
	3～4週	50mg/日（1日1回）	50mg/日（1日1回）
	維持用量	225～375mg/日（1日2回に分割） 1～2週ごとに50mg/日ずつ増量する	100～200mg/日（1日1又は2回に分割） 1～2週ごとに50～100mg/日ずつ増量する

1. 本剤との薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬のみを併用する場合はバルプロ酸ナトリウム併用の用法・用量に準じる
2. 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、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤
3. ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導しないあるいは阻害しない薬剤

〔用法・用量：てんかん 小児〕

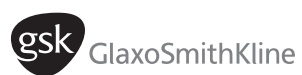
併用抗てんかん薬		米国 (2～12歳 of 患者)	英国 (2～12歳までの小児)
バルプロ酸ナトリウム併用 ¹ (他剤併用は問わない)	1～2週	0.15mg/kg/日 (1日1又は2回に分割)	0.15mg/kg/日 (1日1回)
	3～4週	0.3mg/kg/日 (1日1又は2回に分割)	0.3mg/kg/日 (1日1回)
	維持用量	1～5mg/kg/日又は1～3mg/kg/日 ⁴ (1日1又は2回に分割) 1～2週ごとに最大0.3mg/kg/日ずつ増量する (最高1日200mg)	1～5mg/kg/日 (1日1又は2回に分割) 1～2週ごとに最大0.3mg/kg/日ずつ増量する
バルプロ酸ナトリウム非併用 (グルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ² を併用)	1～2週	0.6mg/kg/日 (1日2回に分割)	0.6mg/kg/日 (1日2回に分割)
	3～4週	1.2mg/kg/日 (1日2回に分割)	1.2mg/kg/日 (1日2回に分割)
	維持用量	5～15mg/kg/日 (1日2回に分割) 1～2週ごとに最大1.2mg/kg/日ずつ増量する (最高1日400mg)	5～15mg/kg/日 (1日2回に分割) 1～2週ごとに最大1.2mg/kg/日ずつ増量する
バルプロ酸ナトリウム非併用 (グルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ² を非併用、グルクロン酸抱合を誘導しないあるいは阻害しない薬剤 ³ のみを併用)	1～2週	0.3mg/kg/日 (1日1又は2回に分割)	0.3mg/kg/日 (1日1又は2回に分割)
	3～4週	0.6mg/kg/日 (1日2回に分割)	0.6mg/kg/日 (1日1又は2回に分割)
	維持用量	4.5～7.5mg/kg/日 (1日2回に分割) 1～2週ごとに最大0.6mg/kg/日ずつ増量する (最高1日300mg)	1～10mg/kg/日 (1日1又は2回に分割) 1～2週ごとに最大0.6mg/kg/日ずつ増量する (最高1日200mg)

1. 本剤との薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬のみを併用する場合はバルプロ酸ナトリウム併用の用法・用量に準じる
2. 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、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤
3. ゴキサミド、ガバペンチン、トピラマート、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導しないあるいは阻害しない薬剤
4. 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、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤と併用せずにバルプロ酸ナトリウムのみを併用する場合

XII. 参考資料

〔用法・用量：双極性障害〕

併用薬		米国	英国
バルプロ酸ナトリウム併用	1～2週	25mgを隔日	12.5mg/日 (25mgを隔日)
	3～4週	25mg/日	25mg/日、1日1回
	5週	50mg/日	50mg/日、 1日1回又は2回
	6週	100mg/日	100mg/日、 1日1回又は2回 最高200mg/日まで
	7週	100mg/日	
バルプロ酸ナトリウム非併用 および グルクロン酸抱合を誘導する 薬剤を併用	1～2週	50mg/日	50mg/日、1日1回
	3～4週	100mg/日、分割投与	100mg/日、1日2回
	5週	200mg/日、分割投与	200mg/日、1日2回
	6週	300mg/日、分割投与	300mg/日、1日2回
	7週	最高400mg/日まで、 分割投与	400mg/日、1日2回
バルプロ酸ナトリウム非併用 および グルクロン酸抱合を誘導する 薬剤を非併用	1～2週	25mg/日	25mg/日、1日1回
	3～4週	50mg/日	50mg/日、 1日1回又は2回
	5週	100mg/日	100mg/日、 1日1回又は2回
	6週	200mg/日	200mg/日、 1日1回又は2回 維持量は100-400mg/日
	7週	200mg/日	



[資料請求・問い合わせ先]

グラクソ・スミスクライン 株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル

TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00 / 土日祝日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)

<http://glaxosmithkline.co.jp>