

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

抗てんかん剤
ラモトリギン錠抗てんかん剤、双極性障害治療薬
ラモトリギン錠ラモトリギン錠小児用 2mg 「トローワ」
ラモトリギン錠小児用 5mg 「トローワ」ラモトリギン錠 25mg 「トローワ」
ラモトリギン錠 100mg 「トローワ」LAMOTRIGINE TABLETS FOR PEDIATRIC 2mg "TOWA" /
TABLETS FOR PEDIATRIC 5mg "TOWA"LAMOTRIGINE TABLETS 25mg "TOWA" /
TABLETS 100mg "TOWA"

剤形	素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 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（JAN） 洋名：Lamotrigine（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年2月15日 薬価基準収載年月日：2018年6月15日 販売開始年月日：2018年6月15日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：東和薬品株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社 学術部 DIセンター TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

本 IF は 2024 年 2 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

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。

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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（<http://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I F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I F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、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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I F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、I F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。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 透析等による除去率	38
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	38
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	39
3. 製品の製剤学的特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	40
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 警告内容とその理由	40
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 禁忌内容とその理由	40
6. RMP の概要	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	40
II. 名称に関する項目	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	40
1. 販売名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	40
2. 一般名	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	41
3. 構造式又は示性式	3	7. 相互作用	42
4. 分子式及び分子量	3	8. 副作用	43
5. 化学名（命名法）又は本質	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	44
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	10. 過量投与	45
III. 有効成分に関する項目	4	11. 適用上の注意	45
1. 物理化学的性質	4	12. その他の注意	45
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	IX. 非臨床試験に関する項目	46
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 薬理試験	46
IV. 製剤に関する項目	5	2. 毒性試験	46
1. 剤形	5	X. 管理的事項に関する項目	47
2. 製剤の組成	6	1. 規制区分	47
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	2. 有効期間	47
4. 力価	6	3. 包装状態での貯法	47
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	4. 取扱い上の注意	47
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	5. 患者向け資材	47
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	6. 同一成分・同効薬	47
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	7. 国際誕生年月日	47
9. 溶出性	11	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	47
10. 容器・包装	17	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	47
11. 別途提供される資材類	18	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
12. その他	18	11. 再審査期間	47
V. 治療に関する項目	19	12. 投薬期間制限に関する情報	47
1. 効能又は効果	19	13. 各種コード	48
2. 効能又は効果に関連する注意	19	14. 保険給付上の注意	48
3. 用法及び用量	19	XI. 文献	49
4. 用法及び用量に関連する注意	23	1. 引用文献	49
5. 臨床成績	23	2. その他の参考文献	51
VI. 薬効薬理に関する項目	29	XII. 参考資料	51
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	29	1. 主な外国での発売状況	51
2. 薬理作用	29	2. 海外における臨床支援情報	51
VII. 薬物動態に関する項目	30	XIII. 備考	52
1. 血中濃度の推移	30	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	52
2. 薬物速度論的パラメータ	37	2. その他の関連資料	53
3. 母集団（ポピュレーション）解析	37		
4. 吸収	37		
5. 分布	37		
6. 代謝	38		
7. 排泄	38		
8. トランスポーターに関する情報	38		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラモトリギンは、本邦では抗てんかん剤として 2008 年から製造販売され、その後双極性障害治療薬（成人のみ）としての効能が 2011 年に追加された。東和薬品株式会社が後発医薬品として、ラモトリギン錠小児用 2mg/5mg・錠 25mg/100mg「トーワ」の開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2018 年 2 月に承認を取得、2018 年 6 月に発売した。

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抗てんかん剤、双極性障害治療薬（成人のみ）であり「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作及び定型欠神発作に対する単剤療法」「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部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群における全般発作に対する抗てんかん薬との併用療法」「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」の効能又は効果を有する。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- (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

- 東和薬品独自の OD 錠製造技術である RACTAB 技術をベースに処方設計した、風味のない（香料を使用していない）チュアブル・ディスパーシブル錠
少量の水と共にそのまま服用、あるいは咀嚼して服用、又は錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用することができる。
- 錠剤両面に製品名と含量を印刷
- 全規格に割線を付与。分割後の錠剤にそれぞれ「ラモトリ 2」「5 ラモトリ」「ラモトリ 25」「ラモトリ 100」の表示が残る
(IV.1.(2)製剤の外観及び性状の項参照)
- PTP シートに服用時の注意点「必ず医師または薬剤師の指示通りに飲んでください」（裏面）を表示
- PTP シートに GS1 コードを表示（裏面）。専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、最新の電子添文等を参照可能

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有
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

21. 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

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症症候群	なし	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材の作成及び配布 患者向け資材の作成及び配布

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。

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 「トーワ」
ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」
ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」
ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」

(2) 洋 名

LAMOTRIGINE TABLETS FOR PEDIATRIC 2mg “TOWA”
LAMOTRIGINE TABLETS FOR PEDIATRIC 5mg “TOWA”
LAMOTRIGINE TABLETS 25mg “TOWA”
LAMOTRIGINE TABLETS 100mg “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名+剤形+規格(含量)+「トーワ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づく〕

2. 一般名

(1) 和 名(命名法)

ラモトリギン (JAN)

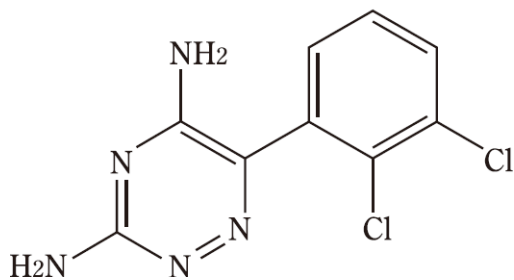
(2) 洋 名(命名法)

Lamotrigine (JAN)
lamotrigine (INN)

(3) ステム

sodium channel blockers, signal transduction modulators (Na⁺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



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)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

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

エタノール（99.5）又は酢酸（100）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

(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

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）

定量法

電位差滴定法







IV. 製剤に関する項目







1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠 (チュアブル・ディスパーシブル錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ラモトリギン錠小児用 2mg 「トーワ」	ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」
性状・剤形		淡黄白色の割線入りの素錠	淡黄白色の楕円形の 割線入りの素錠
本体 表示	表	ラモトリ 2	ラモトリ 5
	裏	ラモトリギン トーワ 2	ラモトリギン 5 トーワ
外形	表		
	裏		
	側面		
直径 (mm)		5.0	8.0/4.0 (長径/短径)
厚さ (mm)		2.0	2.6
質量 (mg)		40	80

販売名		ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」	ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」
性状・剤形		白色の割線入りの素錠	
本体 表示	表	ラモトリ 25	ラモトリ 100
	裏	ラモトリギン トーワ 25	ラモトリギン トーワ 100
外形	表		
	裏		
	側面		
直径 (mm)		6.0	8.5
厚さ (mm)		2.8	4.2
質量 (mg)		85	252

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	ラモトリギン錠 小児用 2mg「トーワ」	ラモトリギン錠 小児用 5mg「トーワ」	ラモトリギン錠 25mg「トーワ」	ラモトリギン錠 100mg「トーワ」
硬度	36N	64N	55N	92N
摩損度	0.07%	0.15%	0.14%	0.08%

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	ラモトリギン錠小児用 2mg「トーワ」	ラモトリギン錠小児用 5mg「トーワ」
1錠中の 有効成分	ラモトリギン 2mg	ラモトリギン 5mg
添加剤	D-マンニトール、黄色三二酸化鉄、軽質無水ケイ酸、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、ステアリン酸マグネシウム、その他3成分	

販売名	ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」	ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」
1錠中の 有効成分	ラモトリギン 25mg	ラモトリギン 100mg
添加剤	D-マンニトール、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、ステアリン酸マグネシウム、その他3成分	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

ラモトリギン錠小児用 2mg 「トーワ」

(1) 加速試験⁸²⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	淡黄白色の 割線入りの素錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	97.1~106.0	94.3~101.0
含量(%)	100.3~101.5	99.0~100.1

(2) 長期保存試験⁸³⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	5 年 6 箇月
性状	淡黄白色の 割線入りの素錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	97.1~106.0	94.7~99.6
含量(%)	100.3~101.5	99.5~100.3

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、5 年 6 箇月)の結果、ラモトリギン錠小児用 2mg 「トーワ」は通常の市場流通下において 5 年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性⁸⁴⁾

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH)		光 (120 万 lx・hr)
			1 箇月	3 箇月	
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	硬度が 低下した*	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

*：36N（開始時）→24N（規格内、1 箇月）→17N（規格外、3 箇月）

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーフ」

(1) 加速試験 ⁸⁵⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	淡黄白色の楕円形の 割線入りの素錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	95.8～102.5	95.6～104.7
含量(%)	100.1～101.1	99.4～100.5

(2) 長期保存試験 ⁸⁶⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	5 年 6 箇月
性状	淡黄白色の楕円形の 割線入りの素錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	95.8～102.5	92.5～99.7
含量(%)	100.1～101.1	99.4～100.7

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、5 年 6 箇月)の結果、ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーフ」は通常の市場流通下において 5 年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性 ⁸⁷⁾

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (120 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注) 「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

ラモトリギン錠 25mg 「トーフ」

(1) 加速試験⁸⁸⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入りの素錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	96.4～101.7	92.9～100.4
含量(%)	99.3～99.9	99.8～101.0

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入りの素錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	96.4～101.7	95.2～101.7
含量(%)	99.3～99.9	99.3～101.1

(2) 長期保存試験⁸⁹⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	5 年 6 箇月
性状	白色の割線入りの素錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	96.4～101.7	96.4～102.7
含量(%)	99.3～99.9	100.0～101.6

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	5 年 6 箇月
性状	白色の割線入りの素錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	96.4～101.7	96.7～101.5
含量(%)	99.3～99.9	99.2～101.2

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、5 年 6 箇月)の結果、ラモトリギン錠 25mg 「トーフ」は通常の市場流通下において 5 年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性⁹⁰⁾

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (120 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

ラモトリギン錠 100mg「トーワ」

(1) 加速試験⁹¹⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入りの素錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	94.2~99.9	90.8~97.7
含量(%)	100.1~100.7	100.8~101.5

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入りの素錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	94.2~99.9	92.9~100.8
含量(%)	100.1~100.7	100.2~100.8

(2) 長期保存試験⁹²⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	5 年 6 箇月
性状	白色の割線入りの素錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	94.2~99.9	92.0~97.3
含量(%)	100.1~100.7	100.9~102.7

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品
 試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	5年6箇月
性状	白色の割線入りの素錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	94.2～99.9	92.9～98.6
含量(%)	100.1～100.7	101.2～102.0

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、5年6箇月)の結果、ラモトリギン錠 100mg「トーワ」は通常の市場流通下において5年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性⁹³⁾

試験項目	開始時	温度 (40℃、3箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3箇月)	光 (120万lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日」に準じて試験を実施した。

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)

該当資料なし

9. 溶出性

(1) 規格及び試験方法⁹⁴⁾⁹⁵⁾⁹⁶⁾⁹⁷⁾

ラモトリギン錠小児用 2mg/5mg・錠 25mg/100mg「トーワ」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

方法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規格：15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。(小児用 2mg/5mg・錠 25mg)

15分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。(錠 100mg)

(2) 生物学的同等性試験

16.8 その他

〈ラモトリギン錠小児用 2mg 「トーワ」〉

ラモトリギン錠小児用 2mg 「トーワ」は、ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。⁴⁴⁾

ラモトリギン錠小児用 2mg 「トーワ」⁴⁴⁾

ラモトリギン錠小児用 2mg 「トーワ」について、「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」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) (以下、ガイドライン) に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

<測定条件>

試験液: pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

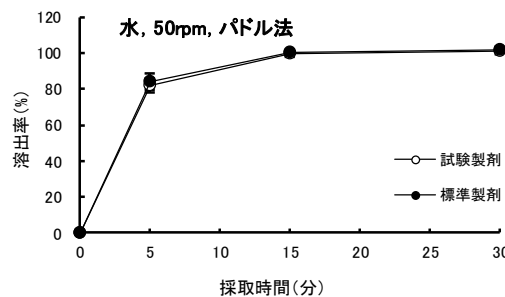
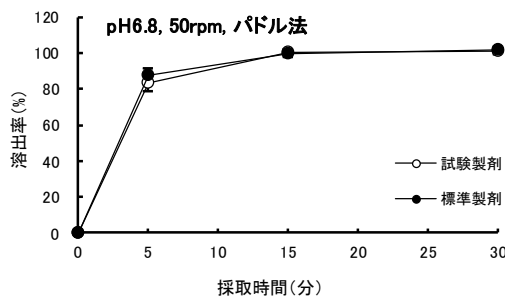
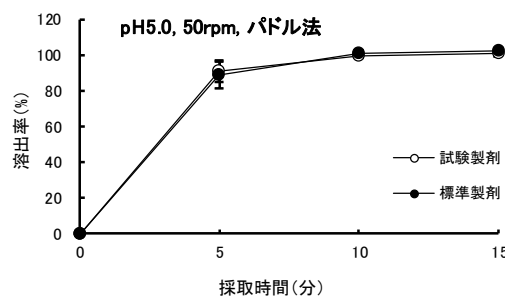
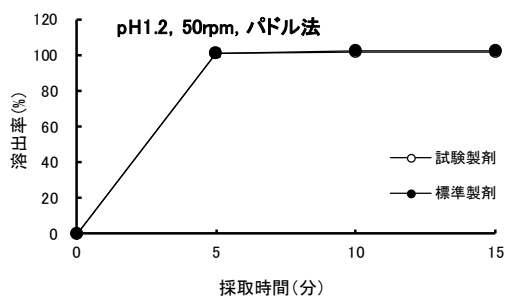
回転数: 50rpm

試験製剤: ラモトリギン錠小児用 2mg 「トーワ」

検体数: n=12

試験法: パドル法

標準製剤: ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」



平均溶出率(%)±S.D.

①同等性の判定基準及び判定結果 (平均溶出率)

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤		
パドル法 50rpm	pH1.2	15	101.6	102.6	15 分以内に平均 85%以上 溶出	適
	pH5.0	15	100.8	102.1		適
	pH6.8	15	100.1	100.0		適
	水	15	99.6	100.5		適

②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件		判定時間 (分)	(a) 最小値～ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±15%の 範囲(%)	(a)が (b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	15	99.8～103.5	86.6～116.6	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±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い	適
	pH5.0	15	98.2～102.8	85.8～115.8	0		適
	pH6.8	15	96.4～103.5	85.1～115.1	0		適
	水	15	95.8～102.8	84.6～114.6	0		適

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。従って、ラモトリギン錠小児用 2mg「トーワ」と、標準製剤（ラモトリギン錠小児用 5mg「トーワ」）は、生物学的に同等とみなされた。

ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」⁹⁸⁾

ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」について、「後発医薬品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) (以下、ガイドライン) に従い溶出試験を行った。

<測定条件>

試験液: pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

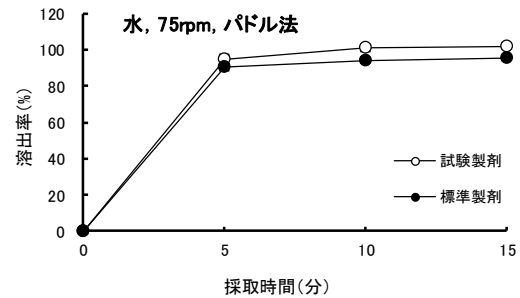
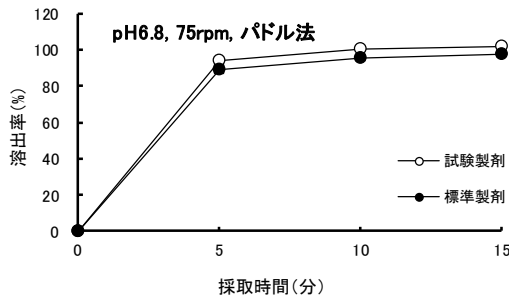
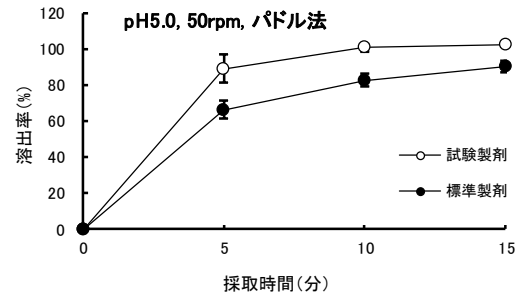
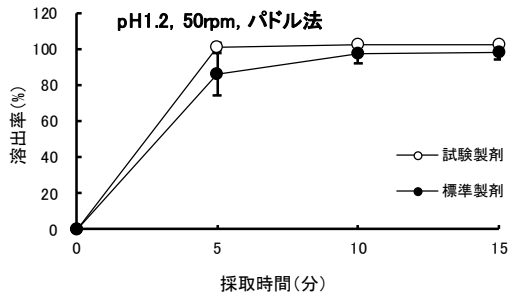
回転数: 50rpm、75rpm

試験製剤: ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」

検体数: n=12

試験法: パドル法

標準製剤: ラミクタール錠小児用 5mg



平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤		
パドル法 50rpm	pH1.2	15	102.6	98.2	15分以内に平均85%以上溶出	適
	pH5.0	15	102.1	90.2		適
パドル法 75rpm	pH6.8	15	102.0	97.7		適
	水	15	102.1	95.6		適

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

16.8 その他

〈ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」〉

ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」は、ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。⁴⁵⁾

ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」⁴⁵⁾

ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」について、「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」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) (以下、ガイドライン) に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたラモトリギン錠 100mg 「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより D 水準に該当した。

<測定条件>

試験液： pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

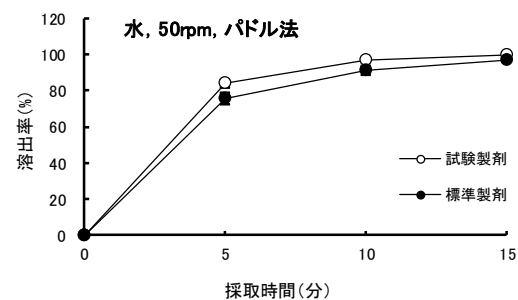
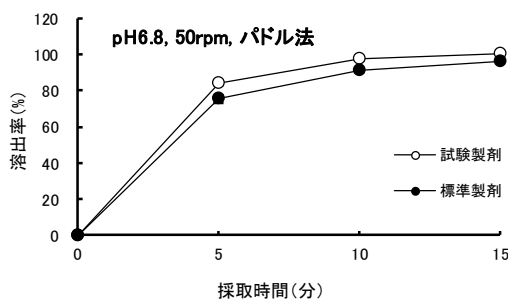
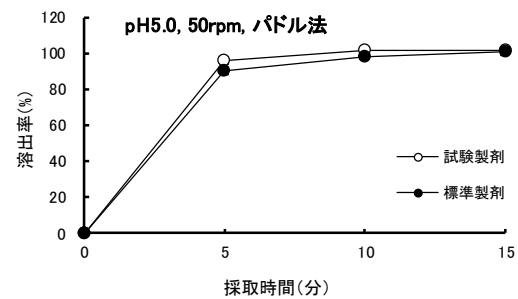
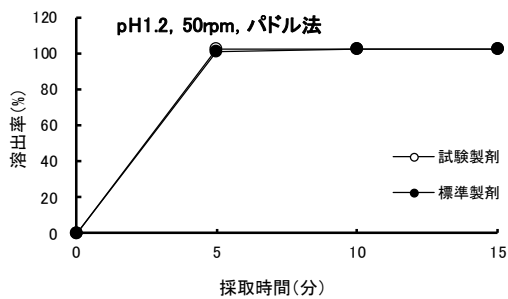
回転数： 50rpm

試験製剤： ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」

検体数： n=12

試験法： パドル法

標準製剤： ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」



平均溶出率(%)±S.D.

①同等性の判定基準及び判定結果 (平均溶出率)

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤		
パドル法 50rpm	pH1.2	15	102.4	102.7	15 分以内に平均 85%以上 溶出	適
	pH5.0	15	101.9	100.9		適
	pH6.8	15	100.1	96.1		適
	水	15	100.0	96.5		適

②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件		判定時間 (分)	(a) 最小値～ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±15%の 範囲(%)	(a)が (b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	15	100.5～104.7	87.4～117.4	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±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い	適
	pH5.0	15	99.2～103.1	86.9～116.9	0		適
	pH6.8	15	99.1～101.6	85.1～115.1	0		適
	水	15	98.7～101.7	85.0～115.0	0		適

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。従って、ラモトリギン錠 25mg「トーワ」と、標準製剤（ラモトリギン錠 100 mg「トーワ」）は、生物学的に同等とみなされた。

ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」⁹⁹⁾

ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」について、「後発医薬品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) (以下、ガイドライン) に従い、溶出試験を行った。

<測定条件>

試験液： pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

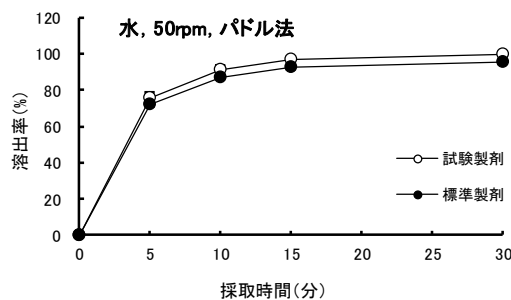
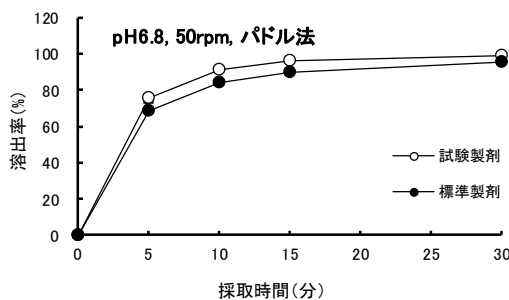
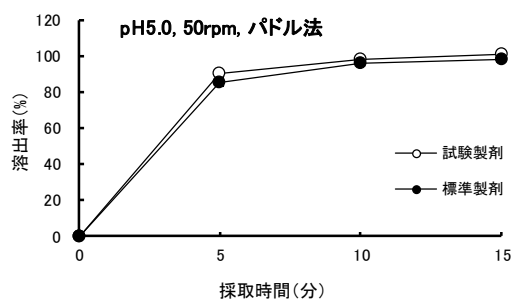
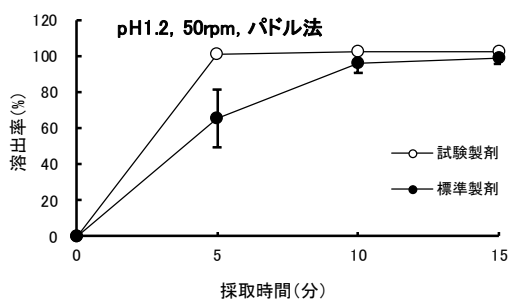
回転数： 50rpm

試験製剤： ラモトリギン錠100mg 「トーワ」

検体数： n=12

試験法： パドル法

標準製剤： ラミクタール錠100mg



平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤		
パドル法 50rpm	pH1.2	15	102.7	98.7	15 分以内に平均 85%以上 溶出	適
	pH5.0	15	100.9	97.9		適
	pH6.8	15	96.1	90.0		適
	水	15	96.5	92.4		適

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

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
該当資料なし

(2) 包装

<ラモトリギン錠小児用 2mg 「トーワ」>
140 錠 [14 錠×10 : PTP]

〈ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」〉

140 錠 [14 錠×10 : PTP]

〈ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」〉

140 錠 [14 錠×10 : PTP]

100 錠 [バラ]

〈ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」〉

140 錠 [14 錠×10 : PTP]

100 錠 [バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

販売名	包装形態	材質
ラモトリギン錠小児用 2mg/5mg 「トーワ」	PTP 包装	PTP : ポリプロピレン、アルミ箔
		ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネート
ラモトリギン錠 25mg/100mg 「トーワ」	PTP 包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
	バラ包装	瓶、蓋 : ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

6. 用法及び用量

○てんかん患者に用いる場合

成人（ラモトリギン錠 25mg「トーワ」及びラモトリギン錠 100mg「トーワ」）

(1) 単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日25mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日50mgを1日1回経口投与し、5週目は1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200mgとし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

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

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}

(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}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^{注3)}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 ^{注1)}	(3)-ii (3)-i以外の薬剤 ^{注3)} 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（ラモトリギン錠小児用 2mg「トーワ」、ラモトリギン錠小児用 5mg「トーワ」、ラモトリギン錠 25mg「トーワ」及びラモトリギン錠 100mg「トーワ」）

(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^{注2)}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2)}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^{注1)}

(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}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^{注3)}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	(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注1)}	(3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注2)} を併用する場合	(3)-ii)以外の薬剤 ^{注3)} を併用する場合	
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（ラモトリギン錠25mg「トローワ」及びラモトリギン錠100mg「トローワ」）

(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^{注1)}

(3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}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^{注3)}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）

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	併用療法		(1)単剤療法の場合
		(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注1)}	(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤 ^{注3)} 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

・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。

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 ^{注)} (%) [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 ^{注)} (%) [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)。^{46),47)}

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歳のてんかん患者(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)^{注)}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)。^{48),49)}

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 ^{注)} (%) [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。^{50),51)}

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）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
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%)

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。^{52),53),54)}

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）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。^{55),56)}

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。^{57),59)} 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。^{58),59)}

投与量	症例数	発作頻度減少率中央値 ^{注1)}
400mg	88	25%***
150mg ^{注2)} 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。^{60),61)}

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。^{62),63)}

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。⁶⁴⁾

〈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)。

表 1 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 ^{注)}		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)、傾眠各 3.7% (8/215 例)、悪心 2.8% (6/215 例) であった。⁶⁵⁾

2) 安全性試験

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。

評価時期	例数	CGI-S ^{注1)}		HAM-D17 ^{注2)}		YMRS ^{注3)}	
		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 ^{注4)}	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)。^{66),67)}

(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
該当資料なし

(7) その他

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。⁶⁸⁾ [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%)）。⁶⁹⁾ [7.1、8.1 参照]

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

抗てんかん剤／双極性障害治療剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

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。^{70),71)}

(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。⁷²⁾

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-β-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。^{72),73),74)}

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。⁷⁵⁾

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。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。^{76),77)}

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。⁷⁸⁾⁻⁸¹⁾

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 ED₅₀ 値/抗痙攣作用の ED₅₀ 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。⁷⁹⁾

(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-∞} 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。³⁾

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 (μg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	CLt/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

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 μg/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 μg/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 ^{注2)} (μg/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 ^{注1)}	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)

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 ^{注2)} (μ 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 ^{注1)}	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。^{4)・11)}

16.1.3 生物学的同等性試験

〈ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」〉

ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」と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) 健康成人男子に絶食単回経口投与 (かみくだいて水で服用及びそのまま水で服用) して血漿中未変化体濃度を測定し、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。¹²⁾

(1) かみくだいて水で服用

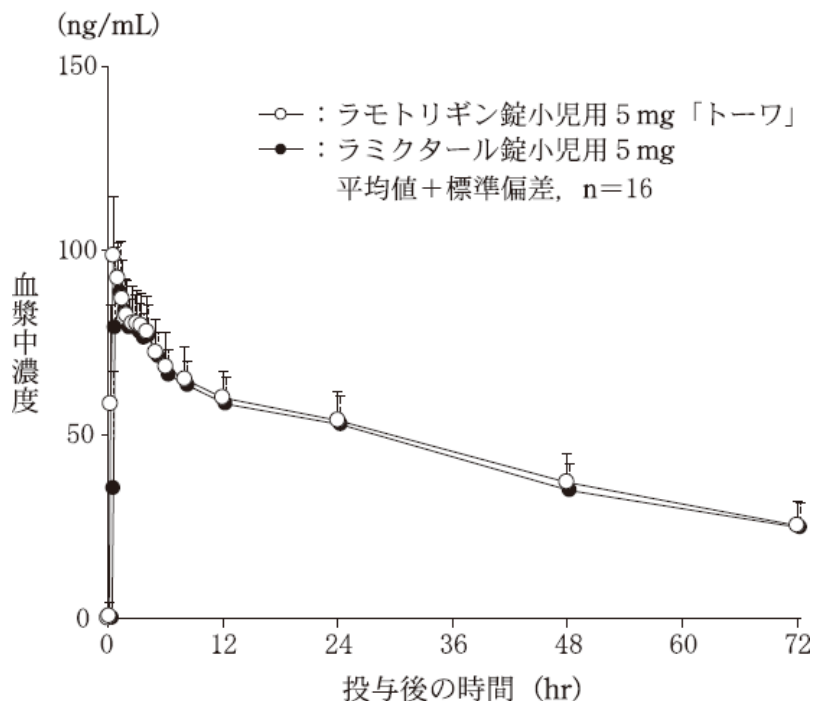


表 4 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ラモトリギン錠小児用 5mg「トーワ」	3374±534	102.6±11.9	0.66±0.30	44.50±9.29
ラミクタール錠小児用 5mg	3254±499	94.7±14.4	0.98±0.50	44.96±7.97

平均値±標準偏差, n=16

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。

両剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₀₋₇₂	Cmax
平均値の差	log(1.0366)	log(1.0858)
平均値の差の 90%信頼区間	log(1.0180)~log(1.0556)	log(1.0164)~log(1.1599)

(2) そのまま水で服用

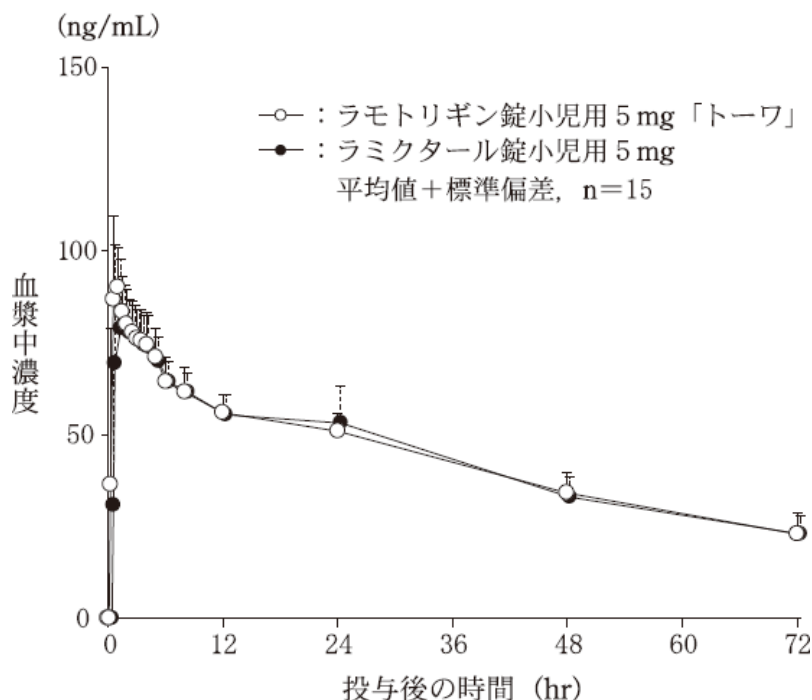


表 5 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ラモトリギン錠小児用 5mg「トーワ」	3157±361	98.83±18.73	0.78±0.34	43.89±10.84
ラミクタール錠小児用 5mg	3159±368	92.91±19.30	1.18±0.94	42.81±11.17

平均値±標準偏差, n=15

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。

両剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₀₋₇₂	Cmax
平均値の差	log(0.9988)	log(1.0664)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9716)~log(1.0269)	log(0.9905)~log(1.1482)

〈ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」〉

ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」とラミクタール錠 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）健康成人男子に絶食単回経口投与（かみくだいて水で服用及びそのまま水で服用）して血漿中未変化体濃度を測定し、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。¹²⁾

(1) かみくだいて水で服用

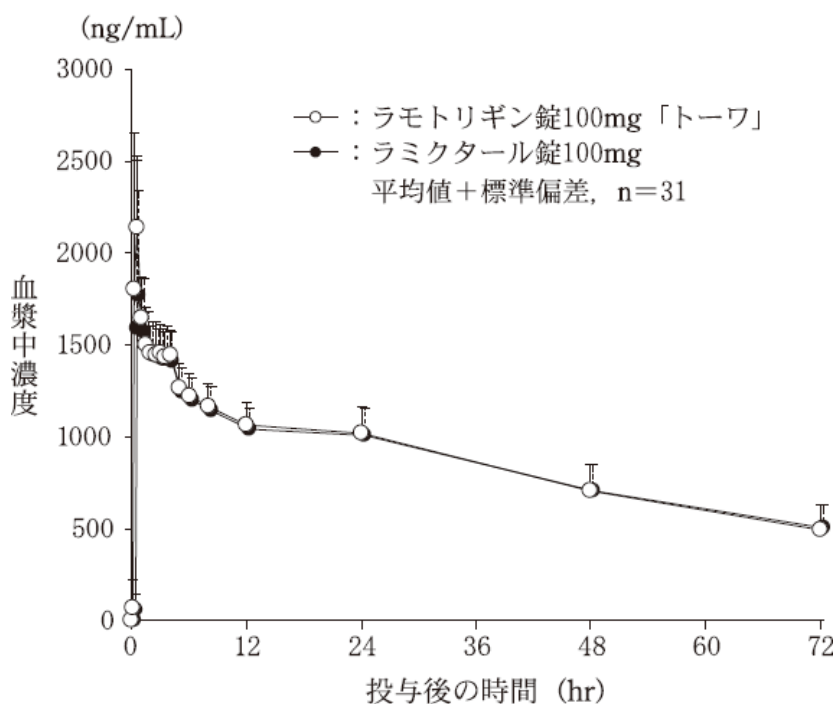


表 6 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」	63295±9171	2380±477	0.51±0.49	47.92±12.90
ラミクタール錠 100mg	62411±9492	2111±473	0.73±0.77	48.31±10.99

平均値±標準偏差, n=31

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。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₀₋₇₂	Cmax
平均値の差	$\log(1.0146)$	$\log(1.1338)$
平均値の差の 90%信頼区間	$\log(1.0007) \sim \log(1.0286)$	$\log(1.0447) \sim \log(1.2305)$

(2) そのまま水で服用

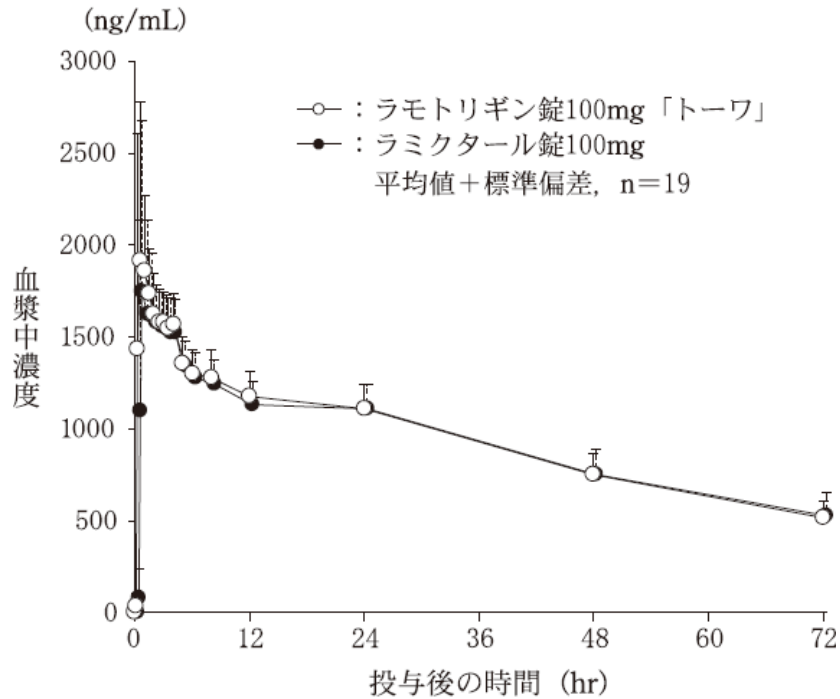


表 7 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ラモトリギン錠 100mg「トーワ」	67890±7901	2536±521	0.67±0.41	43.68±6.58
ラミクタール錠 100mg	67176±9003	2305±498	0.99±0.96	46.00±8.49

平均値±標準偏差, n=19

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。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₀₋₇₂	Cmax
平均値の差	log(1.0124)	log(1.0959)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9928)~log(1.0323)	log(1.0062)~log(1.1935)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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 (外国人データ)¹³⁾

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]

本剤とグルクロン酸抱合が競合する薬剤	本剤のグルクロン酸抱合を誘導（促進）する薬剤	本剤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）	アリピプラザール 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、 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（外国人データ）。²⁶⁾

[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 ($\mu\text{g/mL}$)	Cmin ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	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（外国人データ）。²⁷⁾ [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（外国人データ）。²⁸⁾ [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、Cmax 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（外国人データ）。²⁹⁾ [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（外国人デー

- タ)。³⁰⁾ [10.2 参照]
- (6) 経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 30 μ g 及びレボノルゲストレル 150 μ g 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 AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} はラモトリギン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、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 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。一方、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 (外国人データ)。³¹⁾ [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 AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} はラモトリギン単独投与時のそれぞれ 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 AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の幾何平均値はオランザピン単独投与時と同程度であった (外国人データ)。³²⁾ [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。³³⁾ [6.、7.2 参照]
- (9) ガバペンチン
ラモトリギン単独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 (外国人データ)。³⁴⁾ [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_{min}、C_{max} に影響を与えなかった (外国人データ)。³⁵⁾ [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 (外国人データ)。^{36)、37)} [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 (外国人データ)。³⁸⁾ [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 (外国人データ)。³⁹⁾ [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 (トラフ値) に影響を与えなかった (外国人データ)。⁴⁰⁾ [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 (外国人データ)。²⁷⁾ [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 (外国人データ)。⁴¹⁾ [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 C_{max} 及び AUC は約 10%低下した (外

国人データ)。⁴²⁾ [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

販売名	kel	
	かみくだいて水で服用	そのまま水で服用
ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」 ¹²⁾	0.01613±0.00290hr ⁻¹ (健康成人男子、絶食単回経口投与)	0.01662±0.00378hr ⁻¹ (健康成人男子、絶食単回経口投与)
ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」 ¹²⁾	0.01539±0.00373hr ⁻¹ (健康成人男子、絶食単回経口投与)	0.01623±0.00257hr ⁻¹ (健康成人男子、絶食単回経口投与)

(4) クリアランス

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」及び「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」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（外国人データ）。⁵⁾

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

16.3 分布

*In vitro*でのラモトリギン (1~10 μ g/mL) のヒト血漿蛋白結合率は 53.1~56.2%であった。¹⁴⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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 Amitriptyline、Clonazepam、Haloperidol、もしくは Lorazepam (臨床血漿中濃度) 存在下で ¹⁴C-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。^{15),16),17)} [10.参照]

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(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

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

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。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 (外国人データ)。¹⁸⁾

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。⁴³⁾

9. 透析等による除去率

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

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 μ 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 (外国人データ)。^{19),20)} [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 (外国人データ)^{21),22)} [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
Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	1.61 (1.14-2.53)	1.34 (0.99-1.81)	1.48 (1.22-2.26)	1.65 (1.12-1.84)
Tmax (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-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	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 61 mL/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 Cmax、AUC_{0-∞}、 $t_{1/2}$ 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、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 Cmax、AUC_{0-∞}、 $t_{1/2}$ 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 (外国人データ)^{23),24),25)}

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。

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⁺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。

(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/m²）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。

(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¹⁾。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。

(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
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²⁾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。

(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。

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。

(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

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

(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：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：毒薬

2. 有効期間

5年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

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：ラモトリギン錠「トーワ」を服用される患者さんご家族の方へ【RMP資材】
（「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/5mg・錠 25mg/100mg

7. 国際誕生年月日

1990年11月

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「トーワ」	2018年2月15日	23000AMX00305000	2018年6月15日	2018年6月15日
ラモトリギン錠小児用 5mg「トーワ」	2018年2月15日	23000AMX00304000	2018年6月15日	2018年6月15日
ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」	2018年2月15日	23000AMX00300000	2018年6月15日	2018年6月15日
ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」	2018年2月15日	23000AMX00301000	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

2020年2月5日 てんかん患者における単剤療法 定型欠神発作

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（あるいは投与）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「トーワ」	1139009F1013	1139009F1048	126277301	622888000 (統一名) 622627701 (個別)
ラモトリギン錠小児用 5mg「トーワ」	1139009F2010	1139009F2044	126278001	622956500 (統一名) 622627801 (個別)
ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」	1139009F3067	1139009F3067	126279701	622627901
ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」	1139009F4063	1139009F4063	126280301	622628001

14. 保険給付上の注意

ラモトリギン錠小児用 2mg「トーワ」

本剤は診療報酬上の後発医薬品に該当しない。

ラモトリギン錠小児用 5mg・錠 25mg/100mg「トーワ」

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

電子添文の主要文献

- 1) Newport DJ,et al. : Pediatrics. 2008 ; 122 : e223-231
- 2) 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
- 3) 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)
- 4) Wolf P,et al. : J Epilepsy. 1992 ; 5 : 73-79
- 5) Yuen AW,et al. : Br J Clin Pharmacol. 1992 ; 33 : 511-513
- 6) Binnie CD,et al. : Epilepsia. 1986 ; 27 : 248-254
- 7) Jawad S,et al. : Epilepsy Res. 1987 ; 1 : 194-201
- 8) Anderson GD,et al. : Clin Pharmacol Ther. 1996 ; 60 : 145-156
- 9) Morris RG,et al. : Br J Clin Pharmacol. 1998 ; 46 : 547-551
- 10) Yuen WC,et al. : Br J Clin Pharmacol. 1988 ; 26 : 242P
- 11) 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)
- 12) 原中美環ほか : 臨床薬理. 2018 ; 34 : 199-215
- 13) 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)
- 14) 薬物動態試験 : 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)
- 15) Magdalou J,et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1992 ; 260 : 1166-1173
- 16) Green MD,et al. : Drug Metab Dispos. 1995 ; 23 : 299-302
- 17) 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)
- 18) 外国人健康成人を対象とした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)
- 19) Fillastre JP,et al. : Drugs Exp Clin Res. 1993 ; 19 : 25-32
- 20) 腎機能低下者における検討 (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)
- 21) Marcellin P,et al. : Br J Clin Pharmacol. 2001 ; 51 : 410-414
- 22) 肝機能が低下した成人における検討 (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)
- 23) Posner J,et al. : J Pharm Med. 1991 ; 1 : 121-128
- 24) 高齢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)
- 25) 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 2.7.2.2)
- 26) 他剤との併用試験(バルプロ酸ナトリウム) (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)
- 27) Ebert U,et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2000 ; 56 : 299-304
- 28) van der Lee MJ,et al. : Clin Pharmacol Ther. 2006 ; 80 : 159-168
- 29) Burger DM,et al. : Clin Pharmacol Ther. 2008 ; 84 : 698-703
- 30) 他剤との併用試験(リスペリドン) (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)
- 31) 他剤との併用試験(経口避妊薬) (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)
- 32) 他剤との併用試験(オランザピン) (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)
- 33) Levy RH,et al. : Ther Drug Monit. 2005 ; 27 : 193-198
- 34) Weintraub D,et al. : Arch Neurol. 2005 ; 62 : 1432-1436
- 35) Doose DR,et al. : Epilepsia. 2003 ; 44 : 917-922
- 36) Gidal BE,et al. : Epilepsy Res. 2005 ; 64 : 1-11
- 37) Perucca E,et al. : Epilepsy Res. 2003 ; 53 : 47-56
- 38) Majid O,et al. : Br J Clin Pharmacol. 2016 ; 82 : 422-430
- 39) Halász P,et al. : Epilepsia. 2009 ; 50 : 443-453
- 40) Brodie MJ,et al. : Epilepsia. 2005 ; 46 : 1407-1413

-
- 41) 他剤との併用試験(リチウム)(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)
 - 42) Schieber FC,et al. : Hum Psychopharmacol. 2009 ; 24 : 145-152
 - 43) *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)
 - 44) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (錠小児用 2mg)
 - 45) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (錠 25mg)
 - 46) Yamamoto T,et al. : Epilepsy&Seizure Journal of Japan Epilepsy Society. 2014 ; 7 : 55-65
 - 47) 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)
 - 48) Yasumoto S,et al. : Brain Dev. 2016 ; 38 : 407-413
 - 49) 国際共同第Ⅲ相試験 : LAM115377 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)
 - 50) Reunanen M,et al. : Epilepsy Res. 1996 ; 23 : 149-155
 - 51) 海外カルバマゼピン対照固定用量比較試験 (ラミクタール錠 : 2014年8月29日承認、審査報告書)
 - 52) 村崎光邦ほか : 臨床精神薬理. 2008 ; 11 : 117-134
 - 53) 国内第Ⅲ相試験(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)
 - 54) 国内第Ⅲ相試験(成人、併用療法) (ラミクタール錠 : 2008年10月16日承認、審査報告書)
 - 55) 大田原俊輔ほか : てんかん研究. 2008 ; 25 : 425-440
 - 56) 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)
 - 57) Messenheimer J,et al. : Epilepsia. 1994 ; 35 : 113-121
 - 58) Schapel GJ,et al. : J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993 ; 56 : 448-453
 - 59) 海外臨床試験(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 2.7.3.3、2.7.6.3)
 - 60) Duchowny M,et al. : Neurology. 1999 ; 53 : 1724-1731
 - 61) 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)
 - 62) Motte J,et al. : N Engl J Med. 1997 ; 337 : 1807-1812
 - 63) 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)
 - 64) Biton V,et al. : Neurology. 2005 ; 65 : 1737-1743
 - 65) 小山司ほか : 臨床精神医学. 2011 ; 40 : 369-383
 - 66) 国内長期投与試験 : SCA106052 試験(成人) (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)
 - 67) 国内長期投与試験(成人) (ラミクタール錠 : 2011年7月1日承認、審査報告書)
 - 68) 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)
 - 69) 安全性の概括評価.(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)
 - 70) Xie X,et al. : Pflügers Arch. 1995 ; 430 : 437-446
 - 71) Leach MJ,et al. : Epilepsia. 1986 ; 27 : 490-497
 - 72) Miller AA,et al. : Epilepsia. 1986 ; 27 : 483-489
 - 73) Cramer CL,et al. : Life Sci. 1994 ; 54 : PL271-275
 - 74) Dalby NO,et al. : Epilepsy Res. 1997 ; 28 : 63-72
 - 75) Wheatley PL,et al. : Epilepsia. 1989 ; 30 : 34-40
 - 76) Otsuki K,et al. : Epilepsy Res. 1998 ; 31 : 101-112
 - 77) Stratton SC,et al. : Epilepsy Res. 2003 ; 53 : 95-106
 - 78) De Sarro G,et al. : Neuropharmacology. 1996 ; 35 : 153-158
 - 79) Smith SE,et al. : Epilepsy Res. 1993 ; 15 : 101-111
 - 80) Hosford DA,et al. : Epilepsia. 1997 ; 38 : 408-414
 - 81) 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)

その他の引用文献

- 82) 社内資料 : 加速試験 (錠小児用 2mg)
- 83) 社内資料 : 長期保存試験 (錠小児用 2mg)

-
- 84) 社内資料：無包装状態における安定性試験（錠小児用 2mg）
 - 85) 社内資料：加速試験（錠小児用 5mg）
 - 86) 社内資料：長期保存試験（錠小児用 5mg）
 - 87) 社内資料：無包装状態における安定性試験（錠小児用 5mg）
 - 88) 社内資料：加速試験（錠 25mg）
 - 89) 社内資料：長期保存試験（錠 25mg）
 - 90) 社内資料：無包装状態における安定性試験（錠 25mg）
 - 91) 社内資料：加速試験（錠 100mg）
 - 92) 社内資料：長期保存試験（錠 100mg）
 - 93) 社内資料：無包装状態における安定性試験（錠 100mg）
 - 94) 社内資料：製品試験；溶出試験（錠小児用 2mg）
 - 95) 社内資料：製品試験；溶出試験（錠小児用 5mg）
 - 96) 社内資料：製品試験；溶出試験（錠 25mg）
 - 97) 社内資料：製品試験；溶出試験（錠 100mg）
 - 98) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（錠小児用 5mg）
 - 99) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（錠 100mg）
 - 100) 社内資料：粉碎後の安定性試験
 - 101) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験
 - 102) 社内資料：自動分包機落下試験（湯山製作所製）

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

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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。

掲載根拠：「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する Q&A について(その3)」
(令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉砕¹⁰⁰⁾

■ 保存条件

粉砕した検体を以下の条件で保存した。

・ 散光

条件：25℃、60%RH、1000lx（累積照度は3箇月時点で120万lx・hr以上）

保存形態：シャーレ（ラップで覆う）

■ 結果

販売名	試験項目	粉砕直後	1箇月後	3箇月後
ラモトリギン錠 小児用 2mg 「トーワ」	外観	淡黄白色の粉末	同左	同左
	含量(%)	100.5	99.7	99.1
	残存率(%)	100.0	99.2	98.6
ラモトリギン錠 小児用 5mg 「トーワ」	外観	淡黄白色の粉末	同左	同左
	含量(%)	99.2	98.3	97.8
	残存率(%)	100.0	99.1	98.6
ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」	外観	白色の粉末	同左	同左
	含量(%)	100.3	99.9	99.2
	残存率(%)	100.0	99.6	98.9
ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」	外観	白色の粉末	同左	同左
	含量(%)	100.7	100.1	99.5
	残存率(%)	100.0	99.4	98.8

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性¹⁰¹⁾

■ 方法

- ①ディスペンサーのプランジャーを抜き取り、ディスペンサー内に製剤 1 個を入れてプランジャーを戻し、お湯 (55℃) あるいは室温水を 20mL 吸い取る。
- ②5 分間放置後、ディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し、同様の操作を行う。
- ③崩壊しない場合は、錠剤を軽くつぶしたものについて①～②の作業を行う。
- ④チューブに取り付け、流速約 2～3mL/秒で懸濁液を全て押し込んだ後、さらに水 20mL をシリンジで注入し洗いこみ後の残留物の有無を確認する。

■ 試験器具・機器

チューブ：ニューエンテラルフィーディングチューブ (長さ：120cm)

ディスペンサー：Exacta-Med オーラルディスペンサー (透明) 60mL サイズ

■ 結果

販売名	試験項目	結果	
		水(55℃)	室温水
ラモトリギン錠小児用 2mg 「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した	
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)	
	残存	ほとんどなし	
	懸濁液 pH	pH 7.3	pH 7.5
ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した	
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)	
	残存	ほとんどなし	
	懸濁液 pH	pH 7.5	
ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した	
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)	
	残存	ほとんどなし	
	懸濁液 pH	pH 7.6	pH 7.4
ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した	
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)	
	残存	ほとんどなし	
	懸濁液 pH	pH 7.3	pH 7.1

2. その他の関連資料

東和薬品株式会社 医療関係者向けサイト

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/>

自動分包機落下試験

1) 湯山製作所製 全自動錠剤分包機(YS-TR-260FDS II) ¹⁰²⁾

検 体：ラモトリギン錠小児用 2mg/5mg・錠 25mg/100mg 「トーワ」を Initial(開封直後)及び加湿条件(25°C75%RH、7日間)下で保存したもの

試験方法：各検体について、ローターカセットで一番負荷がかかると考えられる最上段(5段目)及び負荷のかかりにくいと考えられる最下段(1段目)に装着した。

判 定：目視による割れ・欠けの有無

結 果：

ラモトリギン錠小児用 2mg「トーワ」	1包あたり1錠包装		1包あたり5錠包装	
	最上段	最下段	最上段	最下段
Initial	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包
25°C75%RH・7日間	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包
ラモトリギン錠小児用 5mg「トーワ」	1包あたり1錠包装		1包あたり5錠包装	
	最上段	最下段	最上段	最下段
Initial	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包
25°C75%RH・7日間	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包
ラモトリギン錠 25mg「トーワ」	1包あたり1錠包装		1包あたり5錠包装	
	最上段	最下段	最上段	最下段
Initial	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包
25°C75%RH・7日間	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包
ラモトリギン錠 100mg「トーワ」	1包あたり1錠包装		1包あたり5錠包装	
	最上段	最下段	最上段	最下段
Initial	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包
25°C75%RH・7日間	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包

(1包中割れ・欠けが目視で認められた錠剤数/分包数)

ラモトリギン錠小児用 2mg/5mg・錠 25mg/100mg 「トーワ」は加湿の有無に関わらず、全ての条件で割れ・欠けを認める検体はなかった。

各自動分包機における留意事項：

わずかではあるが粉立ちが避けられない。定期的なローターカセット内外の清掃が必要と考えられ、落下の衝撃を少なくするためにも、ローターカセット位置は下段を使用することが望ましい。

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号