

PMDAからの医薬品適正使用のお願い

(独) 医薬品医療機器総合機構



No.12 2019年 10月

ラモトリギンの重篤皮膚障害と 用法・用量の遵守について

ラモトリギンは、定められた用法・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示されており、2012年1月にPMDAからの医薬品適正使用のお願い、2015年2月には安全性速報(ブルーレター)を発出するなど、様々な方法で注意喚起されています。

ラモトリギンの用法・用量では、効能・効果や併用する薬剤により投与量や増量間隔が細かく規定されています。ラモトリギンを使用する際は、添付文書を十分に確認し、「用法・用量」を遵守する等、下記にご留意ください。

◎用法・用量を遵守してください

- ・**投与開始時に定められた用量を超えないこと**
- ・定められた**増量の時期を早めないこと**

◎添付文書に準じて、患者さんへ重篤な皮膚障害について服薬指導を行ってください

- ・**重篤な皮膚障害などの副作用が出る場合があること**
- ・**皮膚障害の初期症状が出たらすぐに受診すること**
- ・**用法・用量を守る**こと

2017年11月から2018年10月までに報告されたラモトリギンの重篤皮膚障害は104件でした。用法・用量の遵守状況を確認できる症例は58件であり、そのうち19件は用法・用量が遵守されていませんでした。

用法・用量を遵守せずに重篤な皮膚障害を生じた症例などは、基本的に医薬品副作用被害救済制度においても適正な使用とは認められず、救済の支給対象になりません。本剤使用後に副作用を生じたとして医薬品副作用被害救済制度に請求されたものの、不適正使用と判断される事例が、未だに後を絶ちません。2014～2018年度に、医薬品副作用被害救済制度において、不適正使用による不支給事例は235件でしたが、このうち、ラモトリギンの事例が92件を占めていました。(医薬品・医療機器等安全性情報No.367参照)

用法・用量を遵守せず使用され、重篤な皮膚障害が生じた事例

症例1：開始用量が定められた用法・用量を超えていた事例

10代、女性。

ラミクタール錠(ラモトリギン)をてんかんに用い、バルプロ酸ナトリウムを併用する処方において、**1日50mg連日投与から開始**され、薬剤性過敏症症候群を発症した。

※ てんかんに、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量：

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。

(医薬品・医療機器等安全性情報No.357から一部改変)

症例2：開始用量が定められた用法・用量を超えており、増量時期を早めて投与された事例

40代、男性。

ラミクタール錠(ラモトリギン)を双極性感情障害に用い、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、かつ、グルクロン酸抱合を誘導する薬剤以外の薬剤を併用する処方において、**1日50mg連日投与から開始され、7日後に1日100mgへ増量、その7日後に1日150mgへ増量され、さらに7日後に1日200mgへ増量**され、薬剤性過敏症症候群を発症した。

※ 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、かつグルクロン酸抱合を誘導する薬剤以外を併用する場合の用法・用量：

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。**

(医薬品・医療機器等安全性情報No.367から一部改変)

スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症(中毒性表皮壊死症)等の重篤な皮膚障害の早期発見・治療については、重篤副作用疾患別対応マニュアルもご参照ください

(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/manuals-for-hc-pro/0001.html>)

本情報の留意点

- ※ 「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」は、医薬品医療機器法に基づき報告された副作用感染症例等の中から、既に添付文書等で注意喚起しているものの、同様の報告の減少が見られない事例などについて、医薬品の適正使用推進の観点から医療関係者により分かりやすい形で情報提供を行うものです。
- ※ この情報の作成に当たり、作成時における正確性については万全を期しておりますが、その内容を将来にわたり保証するものではありません。
- ※ この情報は、医療従事者の裁量を制限したり、医療従事者に義務や責任を課すものではなく、医薬品の適正使用を推進するための情報として作成したものです。

どこよりも早く「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」を入手できます！
登録はこちらから。





薬生安発 1111 第 1 号
令和元年 11 月 11 日

(別記) 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長

「ラモトリギンの重篤皮膚障害と用法・用量の遵守について」
の周知について（依頼）

ラモトリギンは、定められた用法・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示されており、これまで、平成 24 年 1 月に「PMDA からの医薬品適正使用のお願い」、平成 27 年 2 月には安全性速報（ブルーレター）を発出するなど、様々な方法で注意喚起を行ってきました。

このような注意喚起にも関わらず、現在も不適正使用と考えられる事例が報告されていることから、別添のとおり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）において「PMDA からの医薬品適正使用のお願い」を作成し、周知したところです。

つきましては、貴会におかれましても、今回の内容をご了知いただくとともに、併せて貴会会員への周知につきご配慮いただきますようお願いいたします。

なお、「PMDA からの医薬品適正使用のお願い」については、PMDA のホームページ (<https://www.pmda.go.jp/files/000231981.pdf>) からダウンロードすることができますので、ご活用ください。

(別記)

公益社団法人 日本医師会 担当理事

公益社団法人 日本薬剤師会 会長

一般社団法人 日本病院薬剤師会 会長

公益社団法人 日本精神神経学会 理事長

一般社団法人 日本臨床精神神経薬理学会 理事長

一般社団法人 日本神経精神薬理学会 理事長

日本うつ病学会 理事長

一般社団法人 日本てんかん学会 理事長

一般社団法人 日本神経学会 代表理事

規制区分:

劇薬、処方箋医薬品
 (注意-医師等の処方箋
 により使用すること)

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



	小児用 2 mg	小児用 5 mg	25mg	100mg
承認番号	22000AMX02362	22000AMX02363	22000AMX02364	22000AMX02365
薬価収載	2008年12月			
販売開始	2008年12月			
※再審査結果	2018年6月			
効能追加	2015年9月			
国際誕生	1990年11月			

貯法: 室温保存
 使用期限: 包装に表示

【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(「用法・用量」、「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)。

- 用法・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「用法・用量」を遵守すること。**
 - 投与開始時は定められた用法・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)。
 - 維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。
- 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。**
 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
- 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。
- 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。

【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

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ラミクタール錠小児用 2 mg	ラミクタール錠小児用 5 mg	ラミクタール錠25mg	ラミクタール錠100mg
成分・含量	1錠中 ラモトリギン 2 mg	1錠中 ラモトリギン 5 mg	1錠中 ラモトリギン 25mg	1錠中 ラモトリギン 100mg
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			

2. 性状

白色の素錠であり、特異なおいがある。識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	形状(mm)			質量(mg)
		表	裏	側面	
ラミクタール錠小児用 2 mg	LTG 2				40
ラミクタール錠小児用 5 mg	GS CL2				101
ラミクタール錠 25mg	GS CL5				63
ラミクタール錠 100mg	GS CL7				253

【効能・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

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 定型欠神発作に用いる場合：
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のみ投与すること。
2. 双極性障害に用いる場合：
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】

○てんかん患者に用いる場合：

成人(ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg)：

- (1) 単剤療法の場合(部分発作(二次性全般化発作を含む)及び強直間代発作に用いる場合)：
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日25mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日50mgを1日1回経口投与し、5週目は1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200mgとし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。
- (2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与し、次の2週間は1日25mgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として25～50mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200mgとし、1日2回に分割して経口投与する。
- (3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{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)-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) (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・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(「相互作用」及び「薬物動態8.」の項参照)

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(「薬物動態8.」の項参照)

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

- (1) 単剤療法の場合(定型欠神発作に用いる場合)：
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.3mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日0.6mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.6mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日1～10mg/kgとし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大0.6mg/kgずつ、1日用量は最大200mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。
- (2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15mg/kgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日0.3mg/kgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.3mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{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) (3)-i)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	1～5 mg/kg/日 (最大200mg/日) (1日2回に分割して投与)	1～3 mg/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)	1～3 mg/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・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(「相互作用」及び「薬物動態8.」の項参照)

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、ベランパネル、ラコサミド(「薬物動態8.」の項参照)

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

(1) 単剤療法の場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日25mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日50mgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、5週目は1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日200mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与、次の2週間は1日25mgを1日1回経口投与し、5週目は1日50mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大50mgずつ、1日用量は最大200mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{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。

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法			(1)単剤療法の場合
	(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) (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・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(「相互作用」及び「薬物動態8.」の項参照)

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(「薬物動態8.」の項参照)

※ 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 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)。
- (2) 併用する薬剤については以下のとおり分類されるので留意すること。なお、本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと(「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)。
 - 1) 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
 - 2) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド
- (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((1)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

用」及び「薬物動態」の項参照)。

- (4) 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。]
- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) 経口避妊薬等の本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること(「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)。
- (8) 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)。

【使用上の注意】

※※1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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。]
- (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。]
- (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)
- (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可能性がある。](「薬物動態」の項参照)

- (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。〕
- (6) 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。〕

2. 重要な基本的注意

- (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（「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）。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。

※3. 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。

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	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・リトナビル配合剤	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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(7)）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
リスベリドン	本剤とリスベ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
経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤）	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（「用法・用量」に関連する使用上の注意(7)）及び「薬物動態」の項参照）。 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）。 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。	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

※※4. 副作用

てんかん患者における単剤療法に用いた場合：

成人：承認時までの成人を対象とした日韓共同試験において、本剤が投与された総症例65例中20例（30.8%）に副作用が発現した。その主なものは、発疹10例（15.4%）、頭痛2例（3.1%）、めまい2例（3.1%）、胃腸障害2例（3.1%）等であった（承認時）。

小児：承認時までの小児を対象とした日韓共同試験において、本剤が投与された総症例20例中7例（35.0%）に副作用が発現した。その内訳は、発疹5例（25.0%）、肝機能検査値異常1例（5.0%）、頭痛1例（5.0%）であった（承認時）。

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)。

(1) 重大な副作用

- 1) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明^{注)})及び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.5%)**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(「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)。
- 2) **薬剤性過敏症症候群¹⁾(頻度不明^{注)})**の症状として、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。
- 3) **再生不良性貧血(頻度不明^{注)})、汎血球減少(頻度不明^{注)})、無顆粒球症(頻度不明^{注)})**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。
- 4) **血球貪食症候群(頻度不明^{注)})**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 5) **肝炎、肝機能障害及び黄疸(0.1%)**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。
- 6) **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)})**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。

(2) 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		脱毛	
全身症状			発熱、疲労、疼痛	
精神神経系	傾眠、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	
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。

5. 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。

6. 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。
 - 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。
 - 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。
- (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。

- (3) 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²⁾。]

7. 小児等への投与

てんかんについて、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有効性及び安全性は確立していない。

また、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。)

8. 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、大発作痙攣、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、輸液等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。

9. 適用上の注意

- (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炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

- (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。

10. 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。
- (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。

【薬物動態】

1. 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。

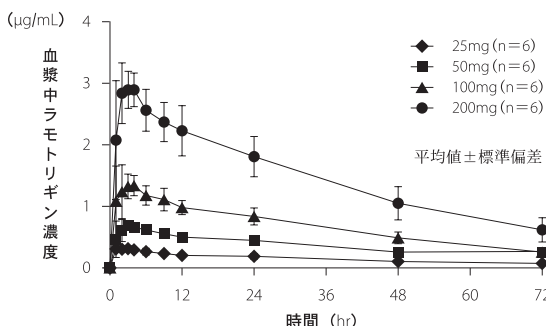


図1：健康成人にラモトリギン25~200mgを単回経口投与した場合の血漿中濃度推移

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)	n	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

(2) てんかん患者^{3)~9)}

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9.6µg/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2.2µg/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、並びに成人及び小児てんかん患者を対象とした日韓共同試験において、抗てんかん薬を併用しなかった時の日本人患者で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。

表2：成人患者における血中濃度

併用薬剤	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)} (µg/mL)
	ラモトリギンと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)}
非併用	非併用	非併用	100~400	25(25)	4.12 (2.0~13.3)

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

表3：小児患者における血中濃度

併用薬剤	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)} (µg/mL)
	ラモトリギンと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	併用	1~5	48(101)	2.32 (0.29~5.91)
非併用	併用	併用又は非併用	5~15	30(54)	3.30 (0.70~9.82)
非併用	非併用	非併用	2~10	12(12)	6.53 (2.70~13.90)

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) 生物学的利用率(外国人のデータ)
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。
- (4) 食事の影響(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と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。

2. 血漿蛋白結合率

53.1~56.2% (in vitro、ヒト血漿、濃度1~10µg/mL)

3. 代謝・排泄(外国人のデータ)

ラモトリギンは主にグルクロン酸抱合により代謝される。健康成人6例に¹⁴C-ラモトリギン240mg(15µCi)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。

4. 代謝酵素^{(10),(11)}

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素(主にUGT1A4)で代謝される。ヒト肝細胞にアミトリプチリン、クロナゼパム、ハロペリドール、もしくはロラゼパム(臨床血漿中濃度)存在下で¹⁴C-ラモトリギンを添加した際、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。

5. 腎機能障害患者における薬物動態(外国人のデータ)⁽¹²⁾

腎機能障害患者12例(クレアチニクリアランス：平均13mL/min)及び透析患者6例(血清クレアチニン：平均854µmol/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。

表6：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

(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は、下表のとおりであった。

評価時期	例数	CGI-S ^{b)}		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) にて欠測値を補充、HAM-D17及びYMRSについては91例

【薬効薬理】

1. 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。

- マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制する⁴¹⁾。
- 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^{41)~43)}。
- ラット及びビヌの海馬における電気刺激誘発後発射を抑制する⁴⁴⁾。
- 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^{45),46)}。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⁴⁶⁾。
- 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^{47)~49)}。
- 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⁴⁸⁾。

2. 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^{50),51)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

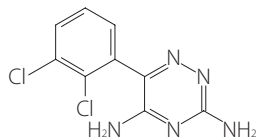
一般名：ラモトリギン (Lamotrigine)

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

分子式：C₉H₇Cl₂N₅

分子量：256.09

構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末である。

分配係数 (logP)：0.4 (pH1.2, 1-オクタノール/水系)

8.0 (pH6.0, 1-オクタノール/水系)

【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。

【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)

【主要文献】

- 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症候群
- Newport DJ, et al. : Pediatrics, **122**, e223-231 (2008)
- Wolf P, et al. : J Epilepsy, **5**, 73-79 (1992)

- Yuen AW, et al. : Br J Clin Pharmacol, **33**, 511-513 (1992)
- Binnie CD, et al. : Epilepsia, **27**, 248-254 (1986)
- Jawad S, et al. : Epilepsy Res, **1**, 194-201 (1987)
- Anderson GD, et al. : Clin Pharmacol Ther, **60**, 145-156 (1996)
- Morris RG, et al. : Br J Clin Pharmacol, **46**, 547-551 (1998)
- Yuen WC, et al. : Br J Clin Pharmacol, **26**, 242P (1988)
- Magdalou J, et al. : J Pharmacol Exp Ther, **260**, 1166-1173 (1992)
- Green MD, et al. : Drug Metab Dispos, **23**, 299 (1995)
- Fillastre JP, et al. : Drugs Exp Clin Res, **19**, 25-32 (1993)
- Marcellin P, et al. : Br J Clin Pharmacol, **51**, 410-414 (2001)
- Posner J, et al. : J Pharm Med, **1**, 121-128 (1991)
- Ebert U, et al. : Eur J Clin Pharmacol, **56**, 299-304 (2000)
- van der Lee MJ, et al. : Clin Pharmacol Ther, **80**, 159-168 (2006)
- Burger DM, et al. : Clin Pharmacol Ther, **84**, 698-703 (2008)
- Levy RH, et al. : Ther Drug Monit, **27**, 193-198 (2005)
- Weintraub D, et al. : Arch Neurol, **62**, 1432-1436 (2005)
- Doose DR, et al. : Epilepsia, **44**, 917-922 (2003)
- Gidal BE, et al. : Epilepsy Res, **64**, 1-11 (2005)
- Perucca E, et al. : Epilepsy Res, **53**, 47-56 (2003)
- Majid O, et al. : Br J Clin Pharmacol, **82**, 422-430 (2016)
- Halász P, et al. : Epilepsia, **50**, 443-453 (2009)
- Brodie MJ, et al. : Epilepsia, **46**, 1407-1413 (2005)
- Schieber FC, et al. : Hum Psychopharmacol, **24**, 145-152 (2009)
- Yamamoto T, et al. : Epilepsy & Seizure Journal of Japan Epilepsy Society, **7**, 55-65 (2014)
- Yasumoto S, et al. : Brain Dev, **38**, 407-413 (2016)
- Reunanen M, et al. : Epilepsy Res, **23**, 149-155 (1996)
- 村崎光邦ほか：臨床精神薬理, **11**, 117-134 (2008)
- 大田原俊輔ほか：てんかん研究, **25**, 425-440 (2008)
- Messenheimer J, et al. : Epilepsia, **35**, 113-121 (1994)
- Schapel GJ, et al. : J Neurol Neurosurg Psychiatry, **56**, 448-453 (1993)
- Duchowny M, et al. : Neurology, **53**, 1724-1731 (1999)
- Motte J, et al. : N Engl J Med, **337**, 1807-1812 (1997)
- Biton V, et al. : Neurology, **65**, 1737-1743 (2005)
- Matsuo F, et al. : Neurology, **43**, 2284-2291 (1993)
- Schachter SC, et al. : J Epilepsy, **8**, 201-209 (1995)
- Sander JW, et al. : Epilepsy Res, **6**, 221-226 (1990)
- 小山 司ほか：臨床精神医学, **40**, 369-383 (2011)
- Miller AA, et al. : Epilepsia, **27**, 483-489 (1986)
- Cramer CL, et al. : Life Sci, **54**, PL271-275 (1994)
- Dalby NO, et al. : Epilepsy Res, **28**, 63-72 (1997)
- Wheatley PL, et al. : Epilepsia, **30**, 34-40 (1989)
- Otsuki K, et al. : Epilepsy Res, **31**, 101-112 (1998)
- Stratton SC, et al. : Epilepsy Res, **53**, 95-106 (2003)
- De Sarro G, et al. : Neuropharmacology, **35**, 153-158 (1996)
- Smith SE, et al. : Epilepsy Res, **15**, 101-111 (1993)
- Hosford DA, et al. : Epilepsia, **38**, 408-414 (1997)
- Xie X, et al. : Pflügers Arch, **430**, 437-446 (1995)
- Leach MJ, et al. : Epilepsia, **27**, 490-497 (1986)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00~17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

http://jp.gsk.com