

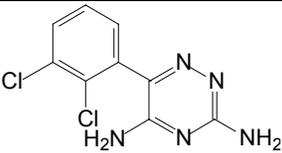
ラミクタール錠小児用2mg  
ラミクタール錠小児用5mg  
ラミクタール錠25mg  
ラミクタール錠100mg  
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

## 第 1 部の略号等一覧

### 化学名及び構造式

名称	化学名	構造式
ラモトリギン/Lamotrigine (JAN) 略号：LTG	3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine	

### 略号及び略称

略語 (略称)	内容
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-N</sub>	投与後 N 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (N は任意の数字)
C/D 錠	チュアブル/ディスペーシブル (Chewable Dispersible) 錠
CL/F	経口投与時の総血漿クリアランス
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度
DHFR	ジヒドロ葉酸還元酵素
DMCM	6,7-dimethoxy-4-ethyl-β-carboline-3-carboxylate
ED <sub>50</sub> 値	50%有効用量
EIAEDs	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬
FAS	最大の解析対象集団
GEP ラット	Genetically Epilepsy-Prone ラット
LD <sub>50</sub> 値	50%致死量
LGS	Lennox-Gastaut 症候群
PTZ	ペンチレンテトラゾール
SJS	Stevens-Johnson/スティーブンス・ジョンソン症候群
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
t <sub>max</sub>	最高血漿中濃度到達時間
TRH	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン
UGT1A4	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (グルクロン酸転移酵素) 1A4

### 抗てんかん薬の略号

略号	一般名
APT	アセチルフェネトライド (Acetylpheneturide)
AZA	アセタゾラミド (Acetazolamide)
CBZ	カルバマゼピン (Carbamazepine)
CLB	クロバザム (Clobazam)
CZP	クロナゼパム (Clonazepam)
DZP	ジアゼパム (Diazepam)
ESM	エトスクシミド (Ethosuximide)
FBM	フェルバメート (Felbamate)
GBP	ガバペンチン (Gabapentin)
LEV	レベチラセタム (Levetiracetam)

### 抗てんかん薬の略号（続き）

略号	一般名
NZP	ニトラゼパム (Nitrazepam)
OCBZ	オキシカルバゼピン (Oxcarbazepine)
PB	フェノバルビタール (Phenobarbital)
PHT	フェニトイン (Phenytoin)
PRM	プリミドン (Primidone)
ST	スルチアム (Sultiame)
TGB	タイアガビン (Tiagabine)
TMO	トリメタジオン (Trimethadione)
TPM	トピラマート (Topiramate)
VPA	バルプロ酸ナトリウム (Sodium Valproate)
ZNS	ゾニサミド (Zonisamide)

### 併用する抗てんかん薬の組み合わせ (Inhibited group, Balanced group, Induced group) と本剤推奨維持用量について

ラモトリギンの薬物動態は併用される抗てんかん薬の種類により顕著な影響を受ける。これに基づき、ラモトリギンと併用する抗てんかん薬の組み合わせは Inhibited group、Balanced group、Induced group に分けられ、グループ毎に用法・用量が異なる。

- **Inhibited group**  
ラモトリギンの代謝を拮抗阻害する抗てんかん薬との組み合わせ
- **Balanced group**  
ラモトリギンの代謝を拮抗阻害する抗てんかん薬およびラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬との組み合わせ
- **Induced group**  
ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬との組み合わせ

下表に、これらの併用抗てんかん薬の組み合わせとラモトリギンの推奨維持用量との関係を示す。

### 併用抗てんかん薬の組み合わせとラモトリギンの推奨維持用量との関係

併用抗てんかん薬グループ	ラモトリギンと併用する抗てんかん薬			成人での推奨維持用量 (mg/日)	小児での推奨維持用量 (mg/kg/日)
	ラモトリギンの代謝を拮抗阻害する薬剤	ラモトリギンへの影響が明らかではない薬剤	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤		
	VPA	ZNS, ESM etc.	PHT, CBZ, PB, PRM		
Inhibited group	○			100~200	1~3
Balanced group	○	○	○		1~5
		○			1~10
Induced group		○	○	200~400	5~15

○：該当する抗てんかん薬を1剤又は複数併用した場合

1.4. 特許状況

1.4.1

[Redacted content]

## 1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

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。その作用は電位依存性 Na<sup>+</sup>チャネルの遅い不活性化に作用して、不活性化からの回復を遅延させることにより Na<sup>+</sup>チャネルを抑制し、神経細胞膜を安定化してグルタミン酸などの興奮性神経伝達物質遊離を抑制する結果、神経細胞のてんかん様バーストを抑制することによると考えられている。

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（2008 年 3 月）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おり、2008 年 1 月時点で成人については 104 ヶ国で、小児については 93 ヶ国で承認を取得している。また、欧州を中心に単剤療法薬として市販されている国もあり、特に小児領域の難治てんかんとして知られている Lennox-Gastaut 症候群のてんかん発作に対する治療薬としても 50 ヶ国で承認されている。今回、本邦において本剤を承認申請するにあたり、以下に本剤開発の背景及び承認申請に至るまでの経緯を述べる。

### 1.5.1. 本剤開発の意義

#### 1.5.1.1. てんかんの臨床的／病態的側面

##### 1.5.1.1.1. てんかんの定義及び分類

WHO の定義では、てんかんとは、「さまざまな原因により起こる慢性の脳の疾患であり、大脳の神経細胞の過剰な興奮に由来する反復性の発作（てんかん発作）を主徴とし、それに変化に富んだ臨床及び検査上の異常を伴うもの」とされている<sup>1)</sup>。神経疾患の中では最も頻度の高い疾患であり、年齢、人種、性別、社会的あるいは地域的な違いはない<sup>2)</sup>とされているものの、その実態については、まだ不明な点が多い。

てんかんの主な症状は、発作性に反復出現する痙攣及び意識消失であり、通常、その診断の際には、①痙攣及び発作症状を引き起こす他の疾患（低血糖、発熱など）ではないこと、②反復発作を示すこと、及び③脳波（発作間欠期）に、てんかん性発作発射が認められること、などを確認する。

てんかんは、その病因から脳に器質病変を証明することのできない機能的（本態性、特発性あるいは原発性）てんかん群、及び脳に何らかの病変を見出しうる器質性（症候性あるいは続発性）てんかん群の二つに大別される。また、てんかん発作の分類（発作型）には、国際抗てんかん連盟（ILAE：International League Against Epilepsy）の作成した「てんかん発作の国際分類」<sup>3)</sup>が汎用されているが、この分類では、臨床発作症状、発作時脳波像及び発作間欠期脳波所見の 3 つの基準に基づき、I：部分（焦点、局所）発作、II：全般発作（痙攣性又は非痙攣性）に大きく二分され、更に細分類されている（表 1.5.1-1）。てんかん患者は、これらの発作型を単独又は複数有しており、同じ発作を反復し、脳波に棘（徐）波が現れるという共通した特徴を有する。

表 1.5.1-1 てんかん発作の国際分類

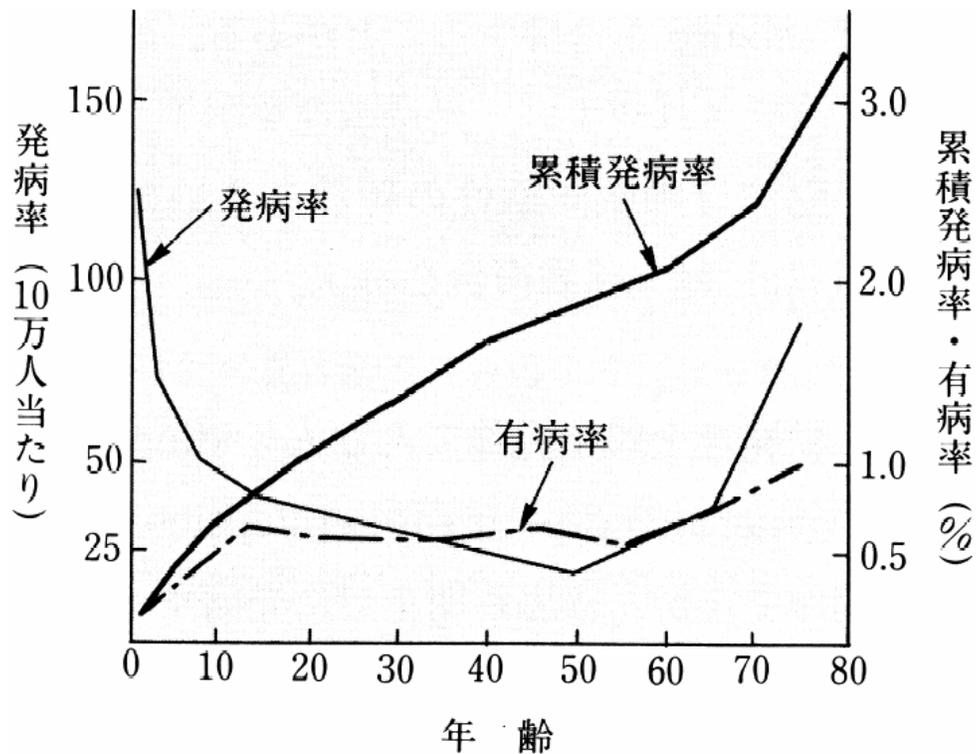
引用文献 3) を一部改変

I. 部分（焦点、局所）発作	A.単純部分発作（意識消失がない）
	B.複雑部分発作（意識消失がある）
	C.二次性全般発作
II. 全般発作（痙攣性又は非痙攣性）	A.欠伸発作
	B.ミオクローニー発作
	C.間代発作
	D.強直発作
	E.強直間代発作
	F.脱力発作（失立発作）
III. 上記の分類に含まれない分類不能てんかん発作	
IV. 付記	

1.5.1.1.2. てんかんの疫学

てんかん患者数は、世界人口の0.4～1.0%、約5,000万人とされており<sup>4,5)</sup>、本邦においても、有病率は0.82%、約100万人のてんかん患者がいると推測されている<sup>6)</sup>。

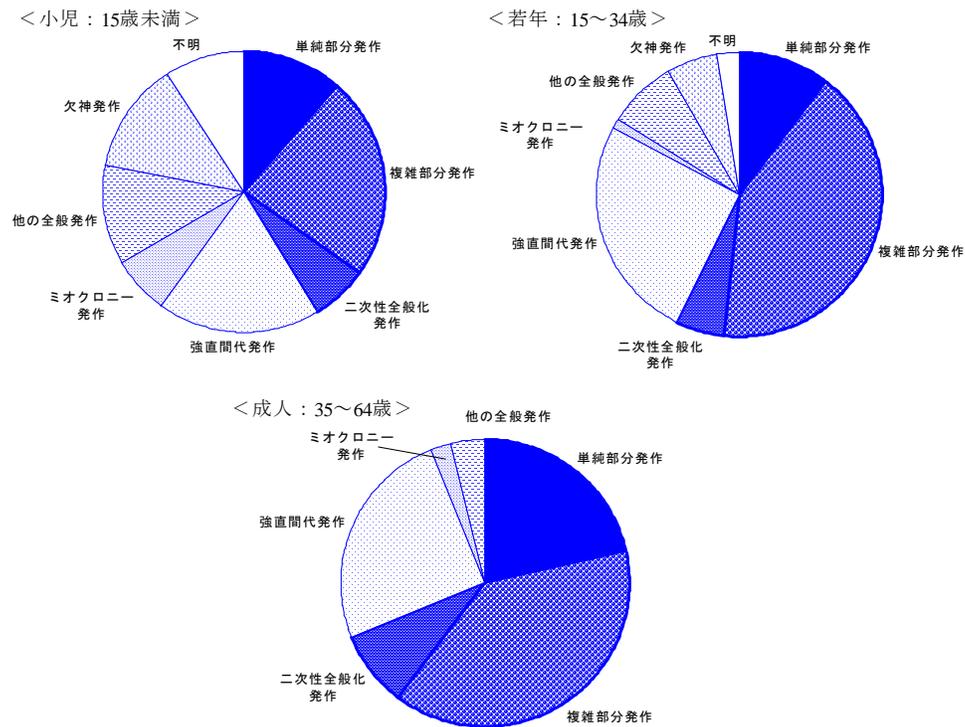
てんかんの発病年齢は、1歳未満が最も多く、50歳頃まで徐々に減少するが、50歳代では増加に転じ、60歳以上では増加が目立つ。一方、有病率は10歳代まで増加し、その後50歳代まで、ほぼ横ばいに推移し、60歳代から再び増加する<sup>7)</sup>（図1.5.1-1）。



引用文献 8) 図 29 を転載

図 1.5.1-1 てんかん（反復性発作）の発病率、累積発病率及び有病率：年齢別

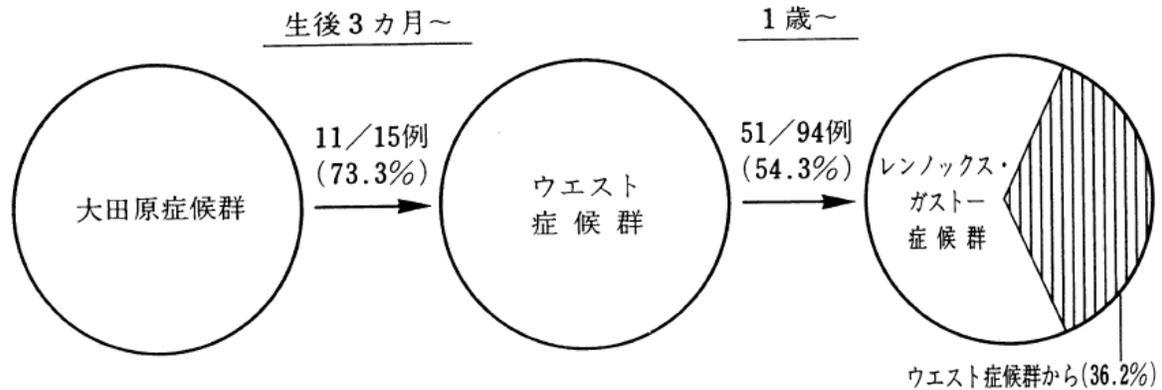
成年期に見られるてんかんは、幼児期から思春期に発病し、成年期に至っても発作が持続している患者及び成年期に発病する患者に分けられる。成年期に発病するてんかん患者は、幼児期及び思春期に発病する患者より少なく、全てんかん患者の20～25%を占める<sup>8)</sup>。なお、図1.5.1-2に示すように、てんかんの発作型は、年齢とともに全般発作から部分発作の割合が高まっていき、その性質が成長に伴って変化してくる<sup>9)</sup>。



引用文献9)を一部改変

図 1.5.1-2 成人と小児における部分発作及び全般発作の割合の違い

一方、小児てんかんは、年齢層に特異的な症状と脳波像を示すこと（以下、年齢依存性）が注目される。乳幼児期に見られる極めて悪性のてんかんの特殊型として、大田原症候群（Suppression-burstを伴う乳児早期てんかん性脳症）、West症候群（點頭てんかん）及びLennox-Gastaut症候群が知られており、年齢依存性てんかん性脳症として総括されている。これら3型は、①特定の好発年齢がある、②原因が多彩である、③特有の短い全般発作（小型全般発作）が発現する、④発作頻度が高い、⑤激的な脳波異常を呈する、⑥高率に知的障害を伴う、⑦難治であり予後不良である、といった共通した特徴を有しており、図1.5.1-3に示したように年齢が進むにつれて、大田原症候群→West症候群→Lennox-Gastaut症候群へと移行することが多い。Lennox-Gastaut症候群は、年齢依存性てんかん性脳症の最終産物といえるが、更に、思春期以降には、severe epilepsy with multiple independent spike foci（多焦点性皮質発射をもつ重症てんかん）に移行することが比較的多い。これらの病型は現在の難治てんかんの大半を占めることが特に注目される。



引用文献 10) 図 6-3 を転載

図 1.5.1-3 年齢依存性てんかん性脳症に認められる経年的変容

年齢依存性てんかん性脳症のような難治てんかん発作及び激烈な脳波異常が継続すると、発作による転倒などで単に身体に危険が及ぶだけでなく、てんかん性脳波（発作波）が脳機能低下を引き起こし、精神運動面の発達が著しく障害される。放置すると、回復不可能なまでに脳機能が低下していくという、極めて深刻な状況を伴う。そのため、種々の治療法を用いて、可及的速やかにてんかん発作の克服を目指しているものの、①難治全般発作の治療薬に限られていること、②治療抵抗性が高い患者群が存在すること、③行動異常、知的障害を併有していることが多いこと、などの問題がある。

以下に、年齢依存性てんかん性脳症の病態の一つであり、その治療に有効な薬剤が求められている Lennox-Gastaut 症候群の病態について示した。

#### <Lennox-Gastaut 症候群>

幼児期（主として、1～6歳）に好発し、まれに思春期に発現する悪性てんかんの特殊型として知られており、原因不明の年齢依存性てんかん性脳症の一つである。

「臨床脳波学的に複数の全般発作（主体は強直発作と非定型欠神発作）と脳波上の全般性の遅棘徐波複合を特徴とし、極めて難治で頻回にてんかん発作重積状態に陥り、疾患の進行とともに知的機能の荒廃を示す年齢依存性てんかん性脳症」と定義されている<sup>11)</sup>。その徴候には、①強直発作、脱力発作と非定型欠神発作（これらを単独又は同時、時には他の発作型を合併）、②発作間欠期の脳波には、“slow spike-and-wave”が広汎性に出現、③知能障害及び脳萎縮の神経画像的所見、の組み合わせが認められる。臨床症状としては、短い強直発作及び非定型欠神発作が中核であるが、その他、ミオクロニー発作、失立発作などいろいろな小型発作を持ち、多彩な発作を併有すること（複数発作型）が一つの特徴である。発作頻度は高く1日数回以上、数十回を超えることも稀ではなく、また、発作は睡眠中、覚醒時を問わず出現し、夜間の発作が非常に多い。更に知的障害を高率に伴うことも特徴的であり、発作の存続は知的荒廃を促進するため、早期診断、早期治療が重視される。

### 1.5.1.2. てんかん治療の現状及びその問題点

#### 1.5.1.2.1. てんかん患者の現状

現在、てんかんの治療成績は向上し、約70%の症例では発作が抑制されている。

てんかん患者の多くは自立した生活を営んでいるものの、中等度～重度の病態を有し、何らかの介助を必要とする患者も30%程度存在し、てんかん発作による転倒のため身体に危害が及んだり、意識障害又は知的障害、更には特有の性格変化などにより、就労及び日常生活において各種制限を余儀なくされている。そのため、偏見、差別に悩まされ<sup>12,13,14)</sup>、てんかんと診断されることは、家族及び社会的な関係のみならず、教育及び雇用の機会にまで影響を及ぼしている。

例えば、てんかんを持つ就学児の親がてんかんであることを学校へ告知するかどうかで悩んだり、自分の子供がてんかんが原因でいじめられることをおそれたり<sup>15)</sup>、一方では患者自身も成長の過程でてんかんという疾患のために悩むことになる。特に、転倒を伴うような全身発作が外出中に発現することは患者にとって不安なことである。偏見をおそれ、学校でも職場でもてんかんであることを隠し、それが露呈することに怯えながら生活している患者も多く、周囲の理解不足により、発作を起こしたことがその後の人生に大きな影響を与えるような場合があることも大きな現状の問題であると考えられる。

これらの解消には、発作の抑制又は軽減が第一義的に必要である。

#### 1.5.1.2.2. てんかんに対する現在の治療法及びその問題点

##### 1.5.1.2.2.1. てんかんに対する現在の治療法

本邦におけるてんかんに対する現在の治療法には、薬物治療（抗てんかん薬による治療）、外科的治療及びその他の治療が知られており、以下に3つの治療法について示した。

#### 1. 薬物治療（抗てんかん薬による治療）

てんかんの治療は、前述した「てんかん発作の国際分類」に示した各発作型に有効な抗てんかん薬を投与する薬物治療が基本になる。薬物治療においては、各発作型に有効な抗てんかん薬の組み合わせ、また、逆に無効又は悪化させる抗てんかん薬の組み合わせが経験的に知られているため、発作型の正確な把握が極めて重要である。

一般的には、カルバマゼピン（以下、CBZ）、バルプロ酸ナトリウム（以下、VPA）、フェニトイン（以下、PHT）が汎用されており、部分発作に対しては主としてCBZ、PHTが、全般発作に対してはVPAが第一選択薬とされており、これらの抗てんかん薬を単剤又は併用投与することにより、約70%の患者でてんかん発作をコントロールすることができる。なお、各発作を治療するにあたり選択される既存の抗てんかん薬を表1.5.1-2に示した。

表 1.5.1-2 発作型による抗てんかん薬の選択

引用文献 16) 表 2 を一部改変

発作型		第一選択薬	第二選択薬・その他	無効薬
部分発作	単純部分発作	PHT, CBZ	PB, VPA, PRM, ZNS, ST, CZP	ESM, TMO
	複雑部分発作	PHT, CBZ	PB, VPA, CZP, PRM, ST APT, ZNS, NZP, AZA	ESM, TMO
	二次的性全般化発作	PHT, CBZ	ZNS, PB, VPA, CZP, ST PRM, AZA, 芍薬, 甘草	ESM
全般発作	定型欠神発作	VPA, ESM	AZA, TMO	PHT, PB CBZ, PRM
	非定型欠神発作	VPA	CZP, CBZ, AZA, ESM	TMO, PB PRM, PHT
	ミオクローニー発作	VPA, ESM, CZP	PB, PHT, DZP, NZP	CBZ
	強直間代発作	PB, PHT, VPA	CBZ, CZP, PRM, ZNS, ST, AZA	ESM
	脱力発作	VPA, CZP	PB, PHT, CBZ, ESM, ZNS, DZP, NZP	—

APT：アセチルフェネトライド, AZA：アセタゾラミド, CBZ：カルバマゼピン, CZP：クロナゼパム, DZP：ジアゼパム, ESM：エトスクシミド, NZP：ニトラゼパム, PB：フェノバルビタール, PHT：フェニトイン, PRM：プリミドン, ST：スルチアム, TMO：トリメタジオン, VPA：バルプロ酸ナトリウム, ZNS：ゾニサミド

## 2. 外科的治療

近年、発作をもたらず過剰な興奮の起始部位（てんかん原性焦点）を除去する外科的治療も進歩を遂げつつある。側頭葉てんかんにおける選択的扁桃核海馬切除術、広範囲にてんかん原性が存在する症例に対する大脳半球切除術、又は脳梁離断術などが実施されており、特に社会生活に支障を来す発作が頻発するような場合は、外科的治療を考慮する必要がある。

しかしながら、外科的治療の適用は、機能障害の可能性及び発作消失の不確実性はあるものの、発作焦点部位が特定でき、かつ主要な領域に損傷を与えることなく外科的治療が可能な場合であり、抗てんかん薬による効果が得られないコントロール不良の難治例といった少数例に限定されると考えられる。

多数例の成績では良好な結果が得られているものの、切除すべき領域の機能が完全に廃絶するとは限らない、あるいは予測しない合併症が起こる可能性があり、個々の症例での有効性がどの程度かなどを前もって確約することは難しい。

なお、外科的治療を行う場合でも、抗てんかん薬による薬物治療の術後併用が必要である。

## 3 その他の治療

抗てんかん薬が無効な場合は、ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）療法、ビタミン B6 大量療法、TRH（甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン）療法、免疫グロブリン（IgG）大量療法、ケトン食療法、漢方薬などが抗てんかん薬との併用又は単独で用いられるが、ある特定の病態に対する一部の治療法（West 症候群に対する ACTH 療法）以外は、高率の有効性が示されていない。各療法には特色もあり、その基礎的研究が進展した場合には、抗痙攣作用のみならず、てんかん脳の細胞組織障害の予防治療法として使用される可能性もあるが、現時点においては、従来の治療の無効例に試みる程度の意義しかない。

### 1.5.1.2.3. てんかんに対する薬物治療における今後の課題

てんかん治療の最終的な到達点は、発作が完全に抑制され、発作による精神的社会的ハンディキャップから患者が解放されることであるが、本邦におけるてんかんの薬物治療には、以下の3つの課題がある。

#### 1. 抗てんかん薬の選択肢の充実

薬物治療により約70%の患者のてんかん発作がコントロールでき、良好な抑制効果が得られるものの、残りの約30%の患者では発作抑制が困難といわれており<sup>17)</sup>、これらのてんかん発作は、「難治てんかん発作」と呼ばれている。

一部の難治てんかん発作に対しては外科的治療を考慮する必要があるが、外科的治療が施せない患者に対しては、薬物治療に頼らざるを得ない。薬物治療においては、治療の早期から新規薬剤を使用することにより、てんかん発作の早期コントロールが可能になる場合もあり、難治てんかんへの発展を防止しうるものと推察されるが、本邦においては海外で既に市販されている新規の薬剤の多くが未だ上市されておらず、限られた既存の抗てんかん薬を用いた治療を余儀なくされているのが現状である。

米国においては、新規抗てんかん薬が医療現場に導入されない空白の時期が長く続いたが、20世紀最後の10年間は、ラモトリギンを含む複数の新しい抗てんかん薬が上市され、患者の治療に用いられ効果を発揮している。しかし、本邦において最も汎用されている抗てんかん薬はCBZ及びVPAの2剤で、いずれも1970年代までに上市（CBZ：1966年、VPA：1975年）されたもので、それ以降は1989年にゾニサミド（以下、ZNS）、2000年にクロバザム（以下、CLB）の2剤が承認されたに過ぎない状況であった。近年になり、ガバペンチン（以下、GBP）およびトピラマート（以下、TPM）が承認されたものの米国にて承認されている多くの新規抗てんかん薬は本邦では未だ上市されていない。

日米において最近17～18年間に承認された抗てんかん薬の一覧を表1.5.1-3に示した。

表 1.5.1-3 日米における最近17-18年間の主な抗てんかん薬の承認状況の比較

	日本	米国
1989年	ZNS	
1993年		GBP、FBM
1994年		ラモトリギン
1996年		TPM、フォスフェニトイン
1997年		注射用VPA、TGB
1999年		LEV
2000年	CLB	OCBZ、ZNS
2005年		プレガバリン
2006年	GBP	
2007年	TPM	

GBP：ガバペンチン、FBM：フェルバメート、TPM：トピラマート、TGB：タイアガビン、LEV：レベチラセタム、OCBZ：オキシカルバゼピン、VPA：バルプロ酸ナトリウム、CLB：クロバザム、ZNS：ゾニサミド

#### 2. 小児期における治療の徹底

大多数のてんかん患者は小児期に発病するが、小児におけるてんかん発作の持続（特にLennox-Gastaut症候群を中心とする年齢依存性てんかん性脳症）が、二次的に脳の発達障害

を引き起こす可能性がある。したがって、早期診断、早期治療が重要視されるが、確実な治療法がないのが現状である。

### 3. 長期治療における副作用の軽減

抗てんかん薬により発作がコントロールされ、良好な抑制効果が得られた患者においても、抗てんかん薬を長年にわたり服用することが多く、生涯投与を継続する患者も存在する。

既存の抗てんかん薬の投与では、当該薬剤の有効性を最大限に発揮させるために増量することが必要となり、そのために日常生活に深刻な影響を及ぼす副作用の発現がみられる場合もある。このように、副作用発現と発作の抑制のバランスをとりながら生活することを余儀なくされている患者には、長期投与時に良好な忍容性を有し、簡便に使用できる薬剤が望まれる。

これらの状況を踏まえ、医療現場ではてんかん発作を抑制し、かつ副作用の発現をコントロールでき、あるいは長期投与時の忍容性を有し、更には、既存薬でコントロール不良の難治てんかん発作を有する患者に対しても効果を示す新しい抗てんかん薬の登場が強く望まれている。しかし、本邦では、海外で既に標準薬になっている新薬が使用できず、かなり以前に承認された抗てんかん薬が未だに薬物治療の主流を担っている。海外における新しい抗てんかん薬の目覚ましい開発・承認状況と比較すると、本邦での状況は、欧米のみならずアジア諸国に比べても遅れをとっている観が否めない。

現時点では、既存薬による治療が、てんかん患者及びその家族、更には治療に携わる医療従事者を十分満足させていないと考えられ、難治てんかん患者の治療の選択肢を拡げる目的で、2005年5月26日付で日本てんかん学会及び日本小児神経学会の連名で「新抗てんかん薬“ラモトリジン”に関する要望書」<sup>18)</sup>が厚生労働省医薬品食品局審査管理課長宛てに、また、同年6月3日付で社団法人日本てんかん協会から「抗てんかん薬の早期承認への要望書」<sup>19)</sup>が厚生労働大臣宛てに、各々提出されている。日本てんかん学会及び日本小児神経学会からの要望書は、2006年2月13日付で「抗てんかん薬の早期承認への要望書」<sup>20)</sup>が、また2007年に入り6月28日付で「小児てんかん治療薬の早期承認の要望書」<sup>21)</sup>として再度厚生労働大臣、医薬品食品局長及び審査管理課長宛てに提出されている。一方、日本てんかん協会からも2007年7月2日付で「抗てんかん薬の承認審査推進に関する要望書」<sup>22)</sup>が学会要望書同様に厚生労働大臣、医薬品食品局長及び審査管理課長宛てに提出されている。なお、日本てんかん協会からの同内容の要望書は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）及びグラクソ・スミスクライン株式会社宛てにも提出されている。2007年に提出された要望書は、いずれもラモトリジン1剤のみを対象とした要望書であるが、この理由として近年承認されたガバペンチン及びトピラマートがいずれも成人部分てんかんに対する適応しか取得しておらず小児てんかん患者の治療薬が未だ限定されていることが述べられている。

なお、日本神経治療学会が作成した「てんかん治療ガイドライン」<sup>23)</sup>において、ラモトリジンは「本邦では発売されていないため、将来発売されれば使用すべき根拠があることか

ら、以降（ ）をつけて記載する。」との注意書きの下に、部分発作の第一選択薬及び全般発作の第二選択薬として紹介されている。

### 1.5.1.3. ラモトリギンの特徴及び有用性

以下に本剤の特徴及び有用性を非臨床及び臨床試験成績に基づき示した。

#### 1.5.1.3.1. 非臨床試験成績から見た特徴及び有用性

- (1) 部分発作及び全般発作に対応すると考えられる各種てんかん動物モデルにおいて抗痙攣作用を示し、キンドリングの形成も抑制する（2.6.2.2.1 参照）。
- (2) 電位依存性 Na<sup>+</sup>チャネルの遅い不活性化に作用して、不活性化からの回復を遅延させることにより Na<sup>+</sup>チャネルを抑制し、神経細胞膜を安定化してグルタミン酸などの興奮性神経伝達物質遊離を抑制する結果、神経細胞のてんかん様バーストを抑制することによると考えられている（2.6.2.2.2 参照）。

#### 1.5.1.3.2. 臨床試験成績から見た特徴及び有用性

本邦では後述する EMEA 及び FDA における抗てんかん（抗痙攣）薬の臨床評価ガイドライン<sup>24, 25)</sup>（1.5.2.2.2 参照）に従って、既存の抗てんかん薬でコントロール不良の難治てんかん患者を対象に、ラモトリギンを add-on 投与した際の有効性及び安全性について検討することから開始した。実施した各臨床試験の成績から、前述した既存の抗てんかん薬における今後の課題（1.5.1.2.3 参照）に対して、ラモトリギンの add-on 投与は、以下の寄与をもたらすものと考えられる。

なお、本邦においてラモトリギン単剤投与についての検討は、現時点で行っていない。

### 1. ラモトリギンの add-on 投与は、コントロール不良の成人難治てんかんに対し

**良好な有効性を示す。**

本邦でプラセボ対照、二重盲検、並行群間比較により検討した成人第Ⅲ相比較試験（以下、LTG-2-03 試験 [対象：コントロール不良の成人難治てんかん患者]：5.3.5.1.2 参照）において、既存の抗てんかん薬にラモトリギンを 1 日 300mg（VPA 併用例では 150mg）の維持用量で add-on 投与した結果、改善率（「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合）はラモトリギン群 34%、プラセボ群 24%であり、最終全般改善度の判定分布において、プラセボ投与と比べて有意に優れた改善効果が認められた（p=0.0119）。

更に、ラモトリギンの 1 年継続投与例における有効性データを集計した成人長期試験（以下、LTG-2-05 試験：5.3.5.2.3 参照）において、改善率は 40%を示した。

### 2. ラモトリギンの add-on 投与は、コントロール不良の小児難治てんかんに対しても

**良好な有効性を示す。**

本邦で ZNS 対照、単盲検、並行群間比較により検討した小児第Ⅲ相比較試験（以下、LTG-1-02 試験 [対象：コントロール不良の小児難治てんかん患者]：5.3.5.1.3 参照）におい

て、既存の抗てんかん薬にラモトリギンを1日5～15mg/kg（VPA併用例では、1～3又は2～5mg/kg）の維持用量で add-on 投与した結果、最終全般改善度の判定分布において、両群間に有意な差が認められた（ $p=0.0009$ ）。改善率はラモトリギン群 44%、ZNS 群 24%であり、ラモトリギン add-on 投与の有効性は、既存薬である ZNS と同程度もしくはそれ以上であることが検証され、更に有意に優れていることが示された（改善率の差の 90%CI：7～33%、 $p=0.0092$ ）。

なお、LTG-1-02 試験には、幼児期に好発する悪性てんかんの特殊型である Lennox-Gastaut 症候群の患者も組み入れられたが、当該患者を抽出して集計した結果、本剤の add-on 投与は、Lennox-Gastaut 症候群に対し良好な発作抑制効果を示した（2.5.4.7.3 参照）。

### 3. 既存の抗てんかん薬にラモトリギンを add-on 投与した際の安全性プロファイルは、本邦及び海外で同様であり、高い忍容性を有する。

1.で前述した LTG-2-03 試験（5.3.5.1.2 参照）において、ラモトリギンの add-on 投与に起因すると考えられ高頻度（以下、5%以上が該当）に発現した有害事象は、傾眠、浮動性めまい、頭痛及び複視であり、いずれもプラセボ投与に比べて2倍以上の頻度で発現した。本邦における非盲検下での投与を含む短期間投与の4試験併合成績では、ラモトリギンの add-on 投与に起因すると考えられ高頻度に発現した有害事象は、傾眠、浮動性めまい、複視及び発疹であり同様の傾向を示した（2.7.4.2.1.1.1 参照）。また、ラモトリギン継続投与例における安全性の1年時評価結果では、ラモトリギンの add-on 投与に起因すると考えられる有害事象の種類及び発現率は、短期間投与の4試験併合成績と比べて増加する傾向は認められず、ラモトリギンの add-on 投与は良好な忍容性を示した（LTG-2-05 試験：5.3.5.2.3 参照）。

2.で前述した LTG-1-02 試験（5.3.5.1.3 参照）において、ラモトリギンの add-on 投与に起因すると考えられ高頻度に発現した有害事象は、傾眠及び浮動性めまいであったが、対照とした既存薬である ZNS 投与時と同程度の発現頻度であった。また、本邦における非盲検下での投与を含む短期間投与の2試験併合成績でも、ラモトリギンの add-on 投与に起因すると考えられ高頻度に発現した有害事象は、成人患者を対象とした臨床試験成績と同様、傾眠、浮動性めまい及び発疹であった（2.7.4.2.1.1.1 参照）。ラモトリギン継続投与例における安全性の1年時評価結果では、ラモトリギンの add-on 投与に起因すると考えられる有害事象の種類及び発現率は、短期間投与の2試験併合成績と比べて増加する傾向は認められず、ラモトリギンの add-on 投与は良好な忍容性を示した（LTG-1-03 試験：5.3.5.2.6 参照）。

以上のように、本邦の臨床試験において、成人及び小児患者に発現した有害事象は、おおむね海外では既知のものであり、本邦におけるラモトリギンの安全性プロファイルは海外と同様のものと考えた。

海外でも、ラモトリギンを6ヵ月長期投与した時の安全性を主として検討した P42-16 試験（対照：プラセボ）を実施したが、有害事象による投与中止率は、ラモトリギン群、プラセボ群ともに8%であり、ラモトリギンが高い忍容性を有する薬剤であることが確認されている（5.3.5.1.7 参照）。

なお、ラモトリギンの投与開始後おおむね8週までに、まれに重篤な皮膚障害が発現することが本邦及び海外の臨床試験において確認されており、投与初期はその発現に注意する必要がある。ラモトリギンが英国で承認された後に実施した H34-105-C88 試験 (5.3.5.2.7/ref 参照) では、初期用量を下げ、緩やかな漸増を行うことにより、重篤な皮膚障害の発現を低減させられることが確認され、ドイツにおけるラモトリギン投与例での皮膚反応調査結果<sup>26)</sup> においても、同様の結果が示唆されている (2.7.4.2.1.4.1.6 参照)。また、小児難治てんかん患者においても、本邦及び海外の各試験において、ラモトリギン投与による重篤な皮膚障害の発現が確認されているが、成人てんかん患者と同様に安全性を確保する観点から、ラモトリギンの薬物動態特性に基づき、米国では審議過程で初期用量が変更され、英国では既に承認されていたが、それを受けて初期用量が変更されている (2.7.4.2.1.4.1.6 参照)。英国及び米国においては、本剤投与初期における重篤な発疹の発現を未然に防止するために、初期用量及び漸増方法を遵守させる目的で投与4又は5週目までに服薬する錠剤を1セットにしたものを医療現場に提供している。

### 1.5.1.3.3. 海外におけるラモトリギンの評価

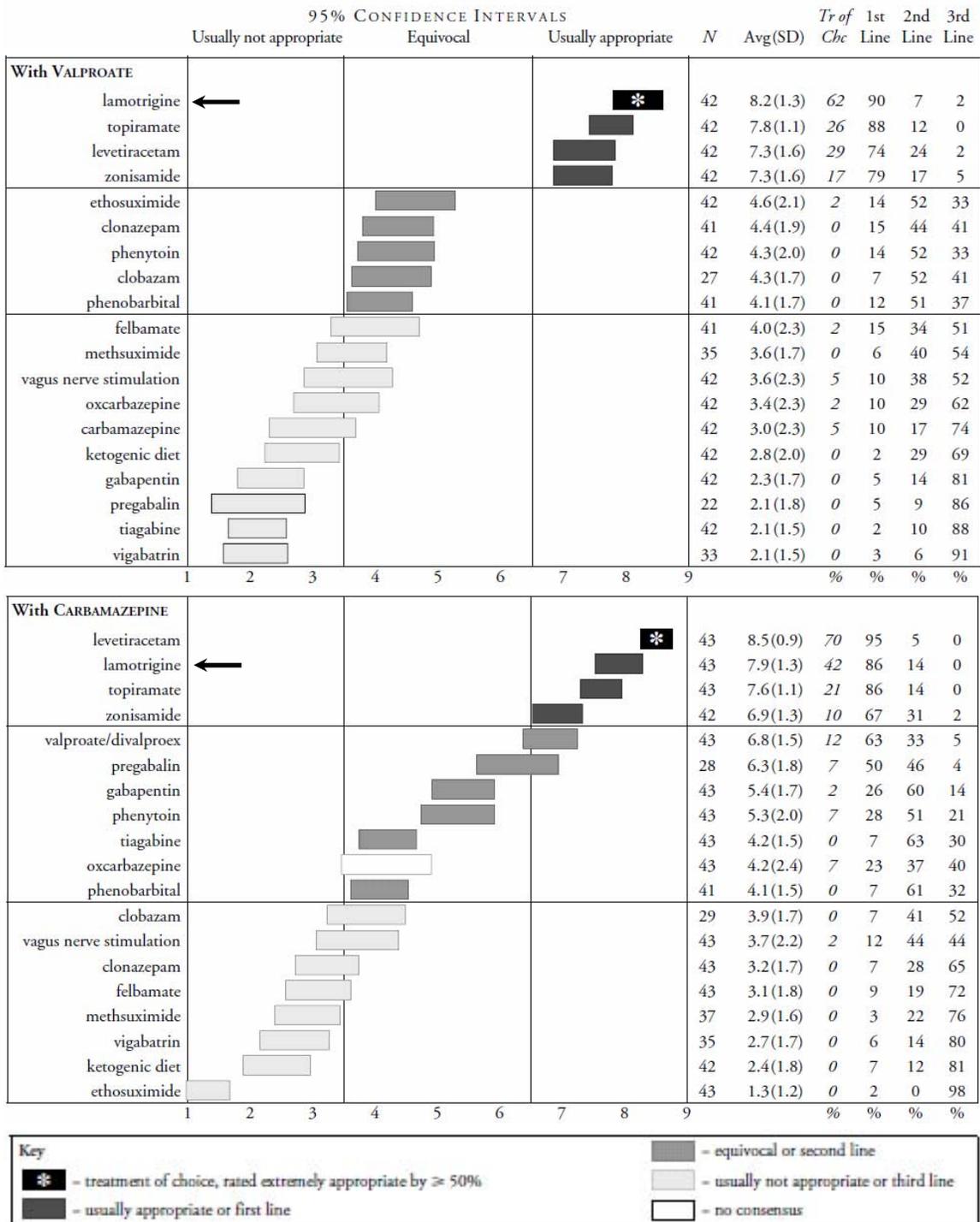
海外においても EMEA 及び FDA における抗てんかん (抗痙攣) 薬の臨床評価ガイドライン (1.5.2.2.2 参照) に従って、①add-on 投与→②併用投与から単剤投与への切り替え→③単剤投与と段階的に開発を行ってきた。本剤は、海外で上市されて既に十数年経過しており、てんかん治療における使用経験に基づいた有用性が認められている。また、現在では以下のように高い評価を受けており、てんかん治療の第一又は第二選択薬に位置付けられている (2.5.1.4 参照)。

#### ①米国におけるエキスパートコンセンサスガイドライン

エキスパートコンセンサスガイドライン<sup>27)</sup> では、部分発作及び全般発作である強直間代発作、欠神発作及びミオクロニー発作に対する第一選択薬の一つとしてラモトリギンは評価され、更に、部分発作及び強直間代発作に対して選択しやすい治療薬として評価されている (2.5.1.4 図 2.5.1-6～図 2.5.1-9 参照)。

米国ではラモトリギンを新規てんかん患者に対して単剤投与することはできず、単剤投与されている他の抗てんかん薬からの切り替え投与が承認されているが、本ガイドラインでは新規てんかん患者への単剤投与が推奨されるなど、てんかん治療の専門家からは、高く評価されていることが伺える。

ラモトリギンは、先行使用された抗てんかん薬の有効性が認められない場合に、次に単剤で投与する治療薬として選択される傾向にあり、また、抗てんかん薬による単剤治療時に更に他の抗てんかん薬の併用を考える際に、ラモトリギンが選択される傾向にある (図 1.5.1-4)。更に、妊婦、授乳婦、妊娠する可能性がある女性、高齢者又は臨床的にうつ症状を有する患者に対しては、ラモトリギンの使用が推奨されている。



引用文献 27) S36 及び S39 掲載の図を一部修飾

**図 1.5.1-4 VPA 及び CBZ との併用療法において選択される薬剤：  
米国におけるてんかん治療専門家への使用意識調査結果  
(図上：特発性全般発作、図下：症候性部分発作、矢印：ラモトリギン)**

## ②数多くの海外臨床報告に基づくラモトリギンの有益性

てんかん治療では、発作の完全抑制、副作用の軽減による患者の QOL 向上が最終目標であると考えられるが、発作発現に対するてんかん患者の不安をなくし、一般の健常人と同様の生活を送ることができるようにすることが重要である。

海外における数多くの臨床報告から、てんかん患者にラモトリギンを単剤投与することにより、良好な有益性が認められているが、それらの代表的な報告を以下に示した。

### a. てんかん患者の QOL を改善させる。

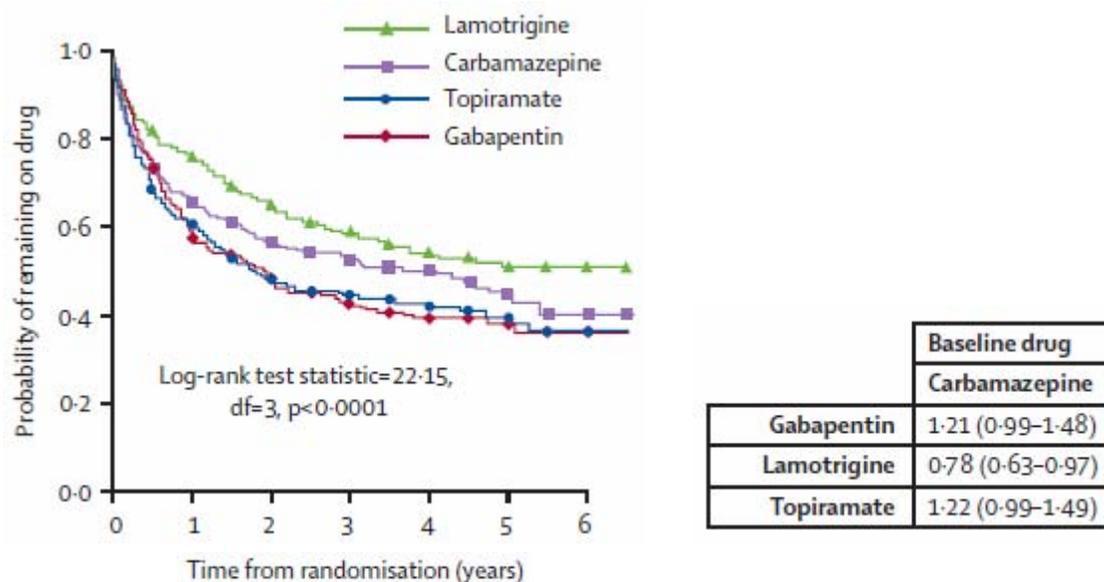
海外では新規てんかん患者に対してラモトリギンを単剤投与することが可能であり（米国は他の抗てんかん薬からの切り替えによる単剤投与が可能）、QOL 評価に用いた SEALS スコアを改善させるなど、既存の抗てんかん薬に比べて患者の QOL を改善させることが報告されている<sup>28, 29, 30, 31, 32, 33</sup>（2.5.1.4 参照）。

### b. 認知機能への影響が少ない。

抗てんかん薬は発作を抑制する一方、中枢神経系を抑制することにより認知機能を障害する場合があります<sup>34</sup>、患者の日常生活に支障を来すものがあるが、ラモトリギンは他の抗てんかん薬に比べて認知機能への障害が少ないことが示されている<sup>35, 36, 37</sup>（2.5.1.4 参照）。

### c. 高い治療継続率等により、部分発作（単剤療法）への第一選択薬として推奨される。

部分発作の治療（単剤療法）において、従来第一選択薬とされてきた CBZ と、より近年に承認された新規抗てんかん薬（ラモトリギン、GBP、OCBZ 及び TPM）との間で治療継続率（図 1.5.1-5）、有害事象発現率、QOL 等が総合的に評価された結果、ラモトリギンを第一選択薬とすべきであるとの結論が示された<sup>38</sup>。



引用文献 38) の Figure2 を一部改変

図 1.5.1-5 全試験期間における治療継続率及びハザード比（対 CBZ）

### 1.5.2. 起原又は発見の経緯

1950年代から抗てんかん薬の治療を受けている患者に葉酸欠乏が原因と考えられる巨赤芽球貧血が起こることが知られていたが、1966年、Reynoldsらがフェノバルビタール（以下、PB）、PHT及びPRM（以下、プリミドン）の投与を受けている54例のてんかん患者に葉酸欠乏症がみられることを報告した<sup>39)</sup>。

1970年に入り、英国 Wellcome Foundation 社（現 GlaxoSmithKline 社）において、葉酸がてんかん発作の発症に関わっており、抗葉酸作用を有する化合物が抗てんかん薬となり得るのではないかとの仮説のもとに、葉酸生合成阻害作用を有する化合物をリード化合物として新規抗てんかん薬の探索に着手した。その中からジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）阻害作用を有するピリメサミンに強力な抗痙攣作用を見出し、更に、その副作用を改善するために化学構造を検討した結果、ピリメサミンよりも DHFR 阻害作用が弱く、てんかん発作抑制作用が強力であるトリアジン骨格を有するラモトリギンを見出した。その後、神経化学的検討の結果、ラモトリギンの抗痙攣作用は DHFR 阻害作用によるものではなく、電位依存性 Na<sup>+</sup>チャネルを抑制することにより神経細胞膜を安定化させ、興奮性神経伝達物質の過剰遊離を抑制することにより発現することが示された。

その後、動物を用いた各種毒性試験によりラモトリギンの安全性について確認し、更に、薬効薬理試験及び薬物動態試験の結果から経口抗てんかん薬としての有用性を期待し、ヒトへの投与を開始した。

#### 1.5.2.1. 海外における開発の経緯

19■年よりヒトへの投与が開始された。ラモトリギンは経口投与後速やかに吸収され、 $t_{1/2}$ が24.1時間であることが示された<sup>40)</sup>。主として腎よりグルクロン酸抱合体として排泄され、バイオアベイラビリティは静脈内投与と同程度の97.6%であった（2.7.2.2.2.1.3参照）。

その後、光過敏性発作及び発作間欠期棘波をサロゲートエンドポイントとした初期臨床試験の結果、抗てんかん作用を期待できる効果が認められたため、英国にて承認申請を目指して、既存の抗てんかん薬で発作が十分にコントロールできないてんかん患者を対象に臨床試験を開始した。

ラモトリギンは、1990年11月、アイルランドにおいて初めて承認を取得し、その後、英国においては1991年10月、米国においては1994年12月に最初の承認を取得した。それ以降、表1.5.2-1に示すとおり承認事項の拡大を行ってきた。

表 1.5.2-1 英国、米国における開発の経緯

承認事項		承認時期		
		英国	米国	
add-on 療法	成人	部分発作	1991年10月	1994年12月
		強直間代発作	1997年2月	2006年9月
	小児	部分発作	1994年5月	2003年1月
		強直間代発作	1997年2月	2006年9月
	Lennox-Gastaut 症候群	1997年2月	1998年8月	
単剤療法	成人	部分発作	1995年2月	1998年12月, 2004年1月 <sup>2</sup>
		強直間代発作	1995年2月	—
	小児	部分発作	1995年2月 <sup>1</sup>	—
		強直間代発作	1995年2月 <sup>1</sup>	—

1. 12歳を超える小児

2. CBZ、PHT、PB、PRM又はVPAのいずれか1剤を服用している成人患者における単剤療法への切り替え

現在の英国及び米国における効能・効果を表 1.5.2-2 に示す。また、推奨維持用量について表 1.5.2-3 に示す。

表 1.5.2-2 英国及び米国における効能・効果

英国	米国
Add-on 療法（成人及び2歳を超える小児） 単純部分発作 複雑部分発作 二次性全般化発作 強直間代発作 Lennox-Gastaut 症候群における発作	Add-on 療法（成人及び2歳以上の小児） 部分発作 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 強直間代発作
単剤療法（成人及び12歳を超える小児） 単純部分発作 複雑部分発作 二次性全般化発作 強直間代発作	単剤療法 部分発作におけるCBZ、PHT、PB、PRM又はVPAのいずれか1剤を服用している成人患者における単剤療法への切り替え

表 1.5.2-3 併用抗てんかん薬の組み合わせによるラモトリギンの成人及び小児での推奨維持用量

併用抗てんかん薬グループ <sup>注)</sup>	ラモトリギンと併用する抗てんかん薬			成人での推奨維持用量 (mg/日)	小児での推奨維持用量 (mg/kg/日)
	ラモトリギンの代謝を拮抗阻害する薬剤	ラモトリギンへの影響が明らかではない薬剤	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤		
	VPA	ZNS, ESM など	PHT, CBZ, PB, PRM		
Inhibited group	○	—	—	100~200	1~3
	○	○	—		
Balanced group	○	—	○	200~400	1~5
	—	○	—		
Induced group	—	—	○	200~400	5~15
	—	○	○		

注) 併用抗てんかん薬グループ:

Induced group: ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬との併用

Balanced group: ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬及びVPAとの併用又はラモトリギンへの影響が明らかではない抗てんかん薬のみの併用

Inhibited group: VPA 単剤併用

○: 該当する抗てんかん薬を1剤又は複数併用した場合

ラモトリギンと他の抗てんかん薬を併用した時、ラモトリギンのCL/F（経口投与時の総血漿クリアランス）及び $t_{1/2}$ は併用する抗てんかん薬の種類により変動する。すなわち、ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬（EIAEDs）とラモトリギンを併用した時の $t_{1/2}$ は約17時間であり、EIAEDsとVPAの両者とラモトリギンを併用した時の $t_{1/2}$ （約34時間）の約1/2であった（2.7.2.2.2.2.1参照）。一方、健康被験者にVPAとラモトリギンを併用した時のラモトリギンの $t_{1/2}$ はおよそ70時間と顕著に延長した（2.7.2.2.2.2.3参照）。したがって、他の抗てんかん薬との併用下で適切な血中濃度を保つには、併用する抗てんかん薬の種類に応じて、ラモトリギンの用量を設定する必要がある。

なお、米国では他の国々で承認された用法・用量とは異なり、P42-05、P42-06及びH34-035-C86試験（5.3.5.1.4, 5.3.5.1.5及び5.3.5.1.6参照）の成績から、成人での推奨維持用量をInduced groupでは1日300～500mg、Balanced groupでは1日100～400mg及びInhibited groupでは1日100～200mgとして承認されていたが、強直間代発作の効能取得時に成人・小児とも表1.5.2-4のように変更された。

表 1.5.2-4 米国における成人及び小児での推奨維持用量

		成人（12歳以上）での 推奨維持用量 （mg/日）	小児（2～12歳）での 推奨維持用量 （mg/Kg/日）
VPA 併用		100～400 又は 100～200 <sup>1</sup>	1～5 又は 1～3 <sup>1</sup>
VPA 非併用	CBZ、PHT、PB、PRM 以外の抗 てんかん薬を併用している場合	225～375	4.5～7.5
	CBZ、PHT、PB、PRM を 併用している場合	300～500	5～15

1. VPA単剤にラモトリギンを add-on 投与する場合

英国及び米国での開発の経緯を 1.5.2.1.1、1.5.2.1.2 に各々記載した。

#### 1.5.2.1.1. 英国での開発の経緯

##### （1）成人の部分発作及び二次性全般化発作に対する add-on 療法の承認取得（1991年10月）

1991年から、既存の抗てんかん薬でコントロール不良（部分発作が月4回以上）の成人難治てんかん患者にラモトリギンを add-on 投与するプラセボ対照、二重盲検、クロスオーバー比較による4試験を実施した。3試験<sup>41, 42, 44)</sup>では、プラセボ投与時に比べてラモトリギン投与時に有意な発作頻度の減少が認められ、残りの1試験<sup>43)</sup>においても、解析対象例数は少ないものの（18例）、ラモトリギンの発作抑制効果を示す傾向が認められた。また、非盲検下でラモトリギンを投与した27試験を併合した成績では、既存の抗てんかん薬ではコントロール不良の成人難治てんかん患者の32%において、全般発作の頻度が50%以上減少した（5.3.5.3.1/ref参照）。

これらの成績に基づき、1991年10月、「他の抗てんかん薬で効果不十分な成人の部分発作及び二次性全般化発作に対する add-on 療法」について表 1.5.2-5 に示す用法・用量で承認を取得した。

表 1.5.2-5 英国での成人における用法・用量

	1～2週	維持用量
VPA 併用時	50mg/日 (1日1回)	100～200mg/日 (1日2回)
VPA 非併用時	100mg/日 (1日2回)	200～400mg/日 (1日2回)

### (2) 初期用量の変更に関する承認取得 (1993年9月)

本剤発売後、VPA 併用患者において、VPA 非併用患者に比べて投与中止に至る発疹の発現頻度が高いことが明らかになった。VPA がラモトリギンの代謝を阻害することにより VPA 併用時の最初の1ヵ月間のラモトリギンの血漿中濃度が高いのではないかとの仮説の基に、初期用量を 50mg/日 1日 1回投与よりも低い用量 (25mg 隔日投与) も含めて発疹の発現を検討する H34-105-C88 試験 (5.3.5.2.7/ref 参照) を行った。H34-105-C88 試験の中間解析結果から、ラモトリギンの初期用量と VPA 併用時の投与中止に至る発疹の発現率との間に相関があるという結論に達し、1993年9月、VPA 併用時のラモトリギンの初期用量を 50mg/日 1日 1回から 1回 25mg を隔日投与に変更した。更に VPA 非併用時の初期用量も 100mg/日 1日 2回から 50mg/日 1日 1回に変更した (表 1.5.2-6)。

表 1.5.2-6 英国での成人における用量変更

		1～2週	3～4週	維持用量
VPA 併用時	1991年承認時	50mg/日 (1日1回)	—	100～200mg/日 (1日2回)
	1993年変更時	12.5mg/日 (1日1回) (1回 25mg を隔日投与)	25mg/日 (1日1回)	100～200mg/日 (1日1又は2回)
VPA 非併用時	1991年承認時	100mg/日 (1日2回)	—	200～400mg/日 (1日2回)
	1993年変更時	50mg/日 (1日1回)	100mg/日 (1日2回)	

### (3) 小児の部分発作に対する add-on 療法の承認取得 (1994年5月)

小児てんかん領域において、当時の抗てんかん薬による治療が効果及び副作用の観点から必ずしも満足のいくものではなかったことから、ラモトリギンが小児てんかん患者にも成人領域と同様の効果を示すことを期待して、臨床試験を開始した。

1994年から、既存の抗てんかん薬ではコントロール不良の小児難治てんかん患者に、ラモトリギンを非盲検下で add-on 投与する 5 試験 (322 例 [13 歳未満 : 285 例]、H34-061-C87、H34-098-C88/H34-102-C88 及び H34-073-C87/H34-092-C87 試験 : 5.3.5.2.8/ref, 5.3.5.3.1/ref 及び 5.3.5.3.2/ref 参照) を実施した。5 試験の試験デザイン、用法・用量及び患者背景が類似していたことから併合解析を行い 12 歳以下、5 歳以下、6～7 歳のグループについて解析した結果、32% から 35% の患者に 50% 以上の発作頻度減少が見られ、ラモトリギンは小児の部分発作及び強直間代発作の add-on 療法薬として有効であることが示された。

これらの成績に基づき、1994年5月、「小児の部分発作に対する add-on 療法」の適応症に対する承認を表 1.5.2-7 に示す用法・用量で取得した。

表 1.5.2-7 英国での小児における用法・用量

	1～2週	3～4週	5週以降	維持用量
VPA 併用時	0.2mg/kg/日 (1日1回)	0.5mg/kg/日 (1日1回)	1～2週毎に 0.5-1mg/kg/日ずつ増量	1-5mg/kg/日 (1日1又は2回) 最大 200mg/日
VPA 非併用時	2mg/kg/日 (1日2回)	5mg/kg/日 (1日2回)	1～2週毎に 2-3mg/kg/日ずつ増量	5-15mg/kg/日 (1日2回) 最大 400mg/日

#### (4) 単剤療法の承認取得 (1995年2月)

当時単剤療法で用いられていた抗てんかん薬が主に安全性の観点から必ずしも満足のいくものではなかったことから、add-on 投与での使用経験を踏まえて、ラモトリギンの単剤療法を目指した開発を開始した。成人においては、新規てんかん患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験による2試験<sup>45)</sup> (対照薬は各々CBZ、PHT) 及び非盲検下でラモトリギンを投与した1試験 (ラモトリギン100mg群、200mg群及びCBZ群) において、投与24週後、40週後に発作が消失した患者の割合及び投与開始6週以降初めて発作が発現するまでの時間を比較し、対照薬と同程度の効果が認められた。更に、成人における併用療法からラモトリギンの単剤療法への切り替え試験及び13歳以下の小児を対象として非盲検下でラモトリギンを投与した5試験の結果に基づき、1995年2月、単剤療法の効能を表 1.5.2-8 に示す用法・用量で追加取得した。

表 1.5.2-8 英国における単剤療法の用法・用量

	1～2週	3～4週	維持用量
12歳を超える 成人	25mg/日 (1日1回)	50mg/日 (1日1回)	100～200mg/日 (1日1回又は2回)
2歳から12歳 の小児	0.5mg/kg/日 (1日2回)	1mg/kg/日 (1日1回)	2～10mg/kg/日 (1日1回又は2回)

#### (5) Lennox-Gastaut 症候群による発作及び強直間代発作に対する add-on 療法の承認取得 (1997年2月)

1997年から年齢3～25歳のLennox-Gastaut症候群 (以下、LGS) 患者を対象に、既存の抗てんかん薬にラモトリギンを16週間 add-on 投与するプラセボ対照、二重盲検、並行群間比較による105-123試験 (5.3.5.1.9参照) を実施した結果、主要発作 (強直間代発作、脱力発作、強直発作及びミオクロニー発作) の発作頻度減少率の中央値はラモトリギン群で31.7% (最小値-692.3%、最大値96.2%) であり、プラセボ群 (8.8% [最小値-934.6%、最大値83.8%]) に比べて有意に発作を減少させた (p=0.013)。

この成績に基づき、「LGSによる発作及び強直間代発作に対する add-on 療法」の適応症を1997年2月に追加取得した。

**(6) 小児における初期用量及び漸増法の変更（1999年10月）**

1998年8月の米国におけるLGSの適応追加時、重篤な皮疹の発現頻度を抑える目的で、小児の初期用量及び漸増法をより低く変更したことに基づき、英国においても同様の変更を行った（表1.5.2-9）。

**表 1.5.2-9 小児の初期用量及び漸増法の変更前後の比較**

		1～2週	3～4週	5週以降	維持用量
VPA 併用 <sup>1</sup>	1994年英国承認時	0.2mg/kg/日 (1日1回)	0.5mg/kg/日 (1日1回)	1～2週ごとに 0.5～1mg/kg/日ずつ増 量	1～5mg/kg/日 (1日1又は2回) 最大200mg/日
	1998年米国承認 1999年英国変更	0.15mg/kg/日 (1日1回 <sup>2</sup> )	0.3mg/kg/日 (1日1回 <sup>2</sup> )	1～2週ごとに 0.3mg/kg/日ずつ増量	1～5mg/kg/日 (1日1又は2回) 最大200mg/日
	2003年米国変更				1～5mg/kg/日 又は1～3mg/kg/日 <sup>3</sup> (1日1又は2回) 最大200mg/日
VPA 非併 用	1994年英国承認時	2mg/kg/日 (1日2回)	5mg/kg/日 (1日2回)	1～2週ごとに 2～3mg/kg/日ずつ増量	5～15mg/kg/日 (1日2回) 最大400mg/日
	1998年米国承認 1999年英国変更	0.6mg/kg/日 (1日2回)	1.2mg/kg/日 (1日2回)	1～2週ごとに 1.2mg/kg/日ずつ増量	5～15mg/kg/日 (1日2回) 最大400mg/日

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のみを併用する場合はVPA併用の用法・用量に準じる

2. 米国においては1日1又は2回

3. 米国におけるVPA単剤併用時の通常維持用量

**(7) 部分発作に対する add-on 療法の一部変更承認申請**

**(20■年■月申請：審議中)**

生後1～24ヵ月の部分発作患者を対象として実施された2つの試験（二重盲検比較試験および長期投与試験）の結果に基づき、部分発作に対する add-on 療法を従前の2歳以上から生後1ヵ月以上へと対象範囲を拡大するための一部変更承認申請を実施中である。

**1.5.2.1.2. 米国での開発の経緯****(1) 成人の部分発作に対する add-on 療法の承認取得（1994年12月）**

1.5.2.1.1に示した英国での臨床試験成績に基づいて、19■年から部分発作を有するてんかん患者を対象にラモトリギンを add-on 投与するプラセボ対照、二重盲検、クロスオーバー比較による2試験（P42-06及びH34-035-C86試験：5.3.5.1.5及び5.3.5.1.6参照）及びプラセボ対照、二重盲検、並行群間比較による1試験（P42-05試験：5.3.5.1.4参照）を実施し、英国での申請に用いた4試験<sup>41, 42, 43, 44</sup>を含め計7試験を主要な臨床試験の成績としてFDAに提出した。

審議の過程で、1993年に英国で変更した用法・用量に合わせて、初期用量を下げ、緩やかな漸増を行う変更（表1.5.2-6）を行った上で1994年12月、「成人の部分発作に対する add-on 療法」の適応で承認を取得した。

## **(2) Lennox-Gastaut 症候群 (LGS) の全般発作に対する add-on 療法の承認取得 (1998 年 8 月)**

1998年8月、英国と同様にラモトリギンを非盲検下で add-on 投与した 5 試験 (H34-061-C87、H34-098-C88/H34-102-C88 及び H34-073-C87/H34-092-C87 試験 : 5.3.5.2.8/ref, 5.3.5.3.1/ref 及び 5.3.5.3.2/ref 参照) の成績に基づいて、小児てんかん患者に対する適応追加を申請したが、FDA より盲検性のあるデータではないため、小児てんかん患者への適応を承認するには不十分であるとの見解が示された。

その後、LGS を対象にしたプラセボ対照、二重盲検比較試験 (105-123 試験 : 5.3.5.1.9 参照) を利用した LGS に対する適応取得についての FDA からの助言に従い申請を行った。

その審議の過程で、スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) などの重篤な皮疹の発現頻度が当初の予測よりも高いことに関する議論が行われた。小児における重篤な皮疹の発現頻度が成人に比べて高いことも指摘されたことから、薬物動態学的根拠に基づいて (5.3.3.5.2 参照)、初期用量及び漸増法をより低く変更し (表 1.5.2-9 参照)、1998 年 8 月、「LGS の全般発作に対する add-on 療法」の承認を取得した。

## **(3) 部分発作における CBZ、PHT、PB、PRM 又は VPA との併用から単剤療法への切り替えの承認取得 (1998 年 12 月、2004 年 1 月)**

多剤併用療法による副作用、薬物相互作用及び服薬コンプライアンスの観点から、医療現場では抗てんかん薬の単剤療法が望まれていたことから、成人部分発作に対する単剤療法の開発を開始した。1995 年 2 月に英国で単剤療法の承認取得時に用いた試験は投与群間の有意差ではなく、非劣性を示したもので、FDA の要求を満たす試験ではなかったため、1994 年 4 月から米国において PHT 又は CBZ で十分な効果を示さない成人部分発作患者を対象に、ラモトリギン (500mg/日) 又は低用量 VPA (1000mg/日) を 4 週間併用し、次の 4 週間で PHT 又は CBZ を漸減し、ラモトリギンの単剤療法へ切り替える二重盲検比較試験を行った。本試験成績を、有効性を示す主たる根拠とし、英国での承認に用いられた新規てんかん患者を対象とした 4 試験の成績を用法・用量及び安全性を評価するための根拠として用い、「成人てんかん患者に対する単剤療法」の適応症で申請を行った。結果的に、1998 年 12 月に「部分発作における CBZ、PHT、PB、PRM との併用から単剤療法への切り替え」として承認を取得し、また 2004 年 1 月には「VPA との併用から単剤療法への切り替え」についても承認を取得したが、英国のような未治療の患者に対する単剤療法の適応は取得できなかった。

## **(4) 小児の部分発作に対する add-on 療法の承認取得 (2003 年 1 月)**

既存の抗てんかん薬ではコントロール不良 (部分発作を月 4 回以上) の小児難治てんかん患者に、ラモトリギンを add-on 投与するプラセボ対照、二重盲検比較による 105-040 試験 (5.3.5.1.8 参照) の成績に基づき、2003 年 1 月、「2 歳以上の小児の部分てんかん患者に対する add-on 療法」の適応症に対する承認を追加取得した。

**(5) 成人及び小児の強直間代発作に対する add-on 療法の承認申請****(2006 年 9 月)**

成人及び2歳以上の小児強直間代発作を有する患者に、ラモトリギンを add-on 投与するプラセボ対照、二重盲検、並行群間比較による LAM40097 試験 (5.3.5.1.10 参照) が実施された。本試験においては強直間代発作の減少率中央値は LTG 群及びプラセボ群で各々 81.90% 及び 42.97% であり、両群間に有意差が認められ、LTG の有効性が示された。この成績に基づき、2006 年 9 月、「2 歳以上の強直間代発作に対する add-on 療法」の適応症に対する承認を追加取得した。なお、本承認取得時に、VPA 非併用時の用法・用量が更に詳細に規定された (1.6 参照)。

当該試験成績は、成人及び小児強直間代発作に対する LTG の優れた有効性を示すものであったことから、本申請資料中に提示した (2.7.6.3.1.10 参照)。

**(6) 部分発作に対する add-on 療法の一部変更承認申請****(20■■年■■月申請：審議中)**

生後 1～24 ヶ月の部分発作患者を対象として実施された 2 つの試験 (二重盲検比較試験および長期投与試験) の結果に基づき、部分発作に対する add-on 療法を従前の 2 歳以上から生後 1 ヶ月以上へと対象範囲を拡大するための一部変更承認申請を実施した。審査の結果、20■■年■■月■■日付で FDA より not approvable letter が発行され、1～24 ヶ月の児における有効性および安全性は確認できなかったとの結論の他、同レターに示される懸念事項に適切な回答が得られれば承認の可能性はあるとの留保が示された。本効能追加申請が不承認とされた理由は、データセットの構造および結果の解析にかかわるものであり、当該年齢層の患者群に特有の安全性上の懸念があった、あるいは、当該年齢層の患者群ではリスク・ベネフィットのバランスが悪いと判断されたためではない。米国 GSK 社は本一部変更申請資料の修正案を将来のいずれかの時点で提出する意思がある旨を FDA へ伝えているが、同レターに記載された個々の懸念事項に対しては回答しておらず、今後、積極的に承認を追求する可能性は非常に小さい。

**1.5.2.1.3. 初期用量及び漸増法の変更及び市販後の安全対策**

1.5.2.1.1 及び 1.5.2.1.2 に記載のとおり、重篤な発疹の発現を抑える目的で、成人 (表 1.5.2-10) 及び小児 (表 1.5.2-11) において初期用量及び漸増法の変更が行われた。

なお、米国及び英国における最新の用法・用量は 1.6 項に示した。

表 1.5.2-10 成人の初期用量及び漸増法変更前後の比較

		1～2週	3～4週	維持用量
VPA 併用 <sup>1</sup>	1991年英国承認時	50mg/日(1日1回)	—	100～200mg/日(1日2回)
	1993年英国変更	12.5mg/日 (1回25mgを隔日投与)	25mg/日(1日1回)	100～200mg/日 (1日1又は2回)
	1994年米国承認			100～150mg/日 (1日2回)
	1998年米国変更			100～200mg/日 <sup>2</sup> 又は100～400mg/日 (1日1又は2回)
VPA非 併用	1991年英国承認時	100mg/日(1日2回)	—	200～400mg/日(1日2回)
	1993年英国変更	50mg/日(1日1回)	100mg/日(1日2回)	200～400mg/日(1日2回)
	1994年米国承認			300～500mg/日(1日2回)

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のみを併用する場合はVPA併用の用法・用量に準じる
2. 米国におけるVPA単剤併用時の維持用量

表 1.5.2-11 小児の初期用量及び漸増法変更前後の比較

		1～2週	3～4週	5週以降	維持用量
VPA 併用 <sup>1</sup>	1994年英国承認時	0.2mg/kg/日 (1日1回)	0.5mg/kg/日 (1日1回)	1～2週ごとに 0.5～1mg/kg/日ずつ増量	1～5mg/kg/日 (1日1又は2回) 最大200mg/日
	1998年米国承認 1999年英国変更	0.15mg/kg/日 (1日1回 <sup>2</sup> )	0.3mg/kg/日 (1日1回 <sup>2</sup> )	1～2週ごとに 0.3mg/kg/日ずつ増量	1～5mg/kg/日 (1日1又は2回) 最大200mg/日
	2003年米国変更				1～5mg/kg/日 又は1～3mg/kg/日 <sup>3</sup> (1日1又は2回) 最大200mg/日
VPA 非併 用	1994年英国承認時	2mg/kg/日 (1日2回)	5mg/kg/日 (1日2回)	1～2週ごとに 2～3mg/kg/日ずつ増量	5～15mg/kg/日 (1日2回) 最大400mg/日
	1998年米国承認 1999年英国変更	0.6mg/kg/日 (1日2回)	1.2mg/kg/日 (1日2回)	1～2週ごとに 1.2mg/kg/日ずつ増量	5～15mg/kg/日 (1日2回) 最大400mg/日

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のみを併用する場合はVPA併用の用法・用量に準じる
2. 米国においては1日1又は2回
3. 米国におけるVPA単剤併用時の通常維持用量

初期用量及び漸増法変更による効果を分析する上でドイツにおいて収集されたデータは有用である。ドイツでは、1990年より薬物に対する皮膚反応登録システム<sup>注)</sup>が確立され、ほぼすべての入院を要するSJS、Lyell症候群の発現例が把握されている。上市后8年間\*のドイツにおけるラモトリギン投与例における重症皮膚反応発現例数の推移<sup>26)</sup>を表1.5.2-12に示した。

注) 皮膚反応登録システム：

集中治療施設又は200床以上の病院の熱傷病棟、小児科、皮膚科及び全ての内科を含む1,500以上の診療科と定期的に連絡をとり、薬物による皮膚反応発現例を集中的に報告、登録するシステム

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

1993年6月にドイツで承認されたラモトリギンの用法・用量は、英国での承認時（1991年）と同一であり、上述のシステムにより上市1年目（1993年）にラモトリギンを新規に投与した4,450例中5例（いずれも成人）に、ラモトリギンに起因すると考えられるSJS又はLyell症候群の発現が確認されている。

ドイツにおいても1993年11月に英国と同様に低い用量から開始し、緩やかな漸増を行う用法・用量に変更された。その結果、翌年（1994年）における両重症皮膚反応の報告例は、ラモトリギンを新規に投与した7,610例中2例（いずれも成人）にまで減少し、それ以降はラモトリギンの新規投与例が増加したにもかかわらず、その6年後\*で21,200例中2例（いずれも成人）と発現率0.01%未満に減少している。

以上のことから、初期用量を減量し、緩やかな漸増を行う用法・用量への変更が、重症皮膚反応報告例の減少に大きく寄与したものと考えられた。

**表 1.5.2-12 ドイツにおけるラモトリギン投与例での重症皮膚反応発現例数の推移  
(上市後8年間\*)**

引用文献 26) 表 7 を一部改変

年	ラモトリギン新規投与例数			SJS/Lyell 症候群報告例数 (発現率: %)		
	成人	小児	計	成人	小児	計
1993	4050	400	4450	5(<1)	0	5(<1)
1994	6925	685	7610	2(<1)	0	2(<1)
1995	7021	694	7715	2(<1)	0	2(<1)
1996	8131	804	8935	0	0	0
1997	10119	1001	11120	1(<1)	0	1(<1)
1998	12891	1275	14166	2(<1)	1(<1)	3(<1)
1999	16060	1588	17648	3(<1)	1(<1)	4(<1)
2000	19291	1909	21200	2(<1)	0	2(<1)
計	84488	8356	92844	17(<1)	2(<1)	19(<1)

SJS: スティーブンス・ジョンソン症候群、Lyell 症候群: 中毒性表皮壊死症

また、英国及び米国においては、本剤投与初期における重篤な発疹の発現を未然に防止するために初期用量及び漸増方法を遵守させる目的で投与4又は5週目までに服薬する錠剤を1セットにしたものを医療現場へ提供している。本邦においても、投与初期に患者が重篤な皮膚障害発現に晒されるリスクを可能な限り軽減させるためにラモトリギンを用法・用量どおり正確に服用することが重要であると考えた。ラモトリギンは、併用薬の種類や服用時期により用法・用量が異なることから、これを遵守させるため、資材・薬剤一体型のツールである「スターターパック」又は資材に薬剤を適宜装填する形態のツール「服薬指導シート」を導入することとし、当該包装にリスク軽減に資する患者向け情報をも盛り込んだ上で市場へ提供することとした(2.5.6.2.2.参照)。

### 1.5.2.2. 本邦における開発の経緯

本邦における開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示す。

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

資料	試験項目
	海外における承認状況
3.2.S	原薬
3.2.P	製剤
4.2.1.1	効力を裏付ける試験
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.2.1	分析法及びバリデーション
4.2.2.2	吸収
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.2	反復投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
5.3.1	生物薬剤学試験
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験
5.3.3	臨床薬物動態試験
5.3.5	有効性及び安全性

試験実施期間
  報告書作成時期  
 \* : 第 I 相試験は住友製薬株式会社（現：大日本住友製薬株式会社）との共同開発契約のもとに実施された。

図 1.5.2-1 開発の経緯図

資料	試験項目
	海外における承認状況
3.2.S	原薬
3.2.P	製剤
4.2.1.1	効力を裏付ける試験
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.2.1	分析法及びバリデーション
4.2.2.2	吸収
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.2	反復投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
5.3.1	生物薬剤学試験
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験
5.3.3	臨床薬物動態試験
5.3.5	有効性及び安全性試験

————— 試験実施期間
----- 報告書作成時期

図 1.5.2-1 開発の経緯図（続き）

資料	試験項目
	海外における承認状況
3.2.S	原薬
3.2.P	製剤
4.2.1.1	効力を裏付ける試験
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.2.1	分析法及びバリデーション
4.2.2.2	吸収
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.2	反復投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
5.3.1	生物薬剤学試験
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験
5.3.3	臨床薬物動態試験
5.3.5	有効性及び安全性試験

図 1.5.2-1 開発の経緯図（続き）

### 1.5.2.2.1. 本邦における非臨床開発の概要

#### (1) 物理化学・安定性

原薬の構造決定及び物理的・化学的性質の測定は19■年から英国で、原薬及び製剤の製造方法の検討は英国及び米国で行った。原薬及び製剤の規格及び試験方法は、19■年から国内及び製造元で試験を実施し、実測値及び製造元の規格及び試験方法に基づいて設定した。

原薬の安定性試験は、19■年から英国で長期保存試験及び加速試験を開始し、20■年から国内で苛酷試験を開始した。その結果、原薬は温湿度、光に対して安定であり、室温からの短期間の逸脱に対しても安定であると推測された（2.3.S.7.1 参照）。

製剤の安定性試験は、5、25及び100mg錠は19■年から、2mg錠は20■年から国内で試験を開始した。いずれの製剤も苛酷試験の加湿条件下で温度、光に対しては安定であったが、性状に変化が認められた。このことから、長期保存試験の包装形態はPTP包装品をアルミニウム箔でオーバーラップ包装し、その内部に乾燥剤を入れたもので実施したところ、いずれの製剤も3年間安定であった。

以上を踏まえ、最終包装形態はPTP包装品をアルミニウム箔でオーバーラップ包装し、その内部に乾燥剤を入れたもの、貯蔵方法は「容器：気密容器」とし、有効期間は設定しなかった（2.3.P.8.1 参照）。

なお、2及び5mg錠は各々米国及び英国で市販製剤を製造予定であったが、製造所を国内に変更することになったことから、国内製造品と海外製造品の相対比較試験を実施した。この結果、両製造品に関しいずれの試験項目においても経時変化の差は認められず、両者の安定性は同等であると判断した。（2.3.P.8.1 参照）

#### (2) 薬理

効力を裏付ける試験は19■年より20■年まで英国及び本邦で実施した。ラモトリギンは部分発作及び全般発作に対応すると考えられる各種てんかん動物モデルにおいて抗痙攣作用を示し、扁桃核キンドリングモデルにおいては、キンドリングの形成も抑制した。また、幼若動物においても抗痙攣作用を示した（2.6.2.2.1 参照）。

ラモトリギンは電位依存性Na<sup>+</sup>チャネルの遅い不活性化に作用してNa<sup>+</sup>チャネルを抑制し、神経細胞膜を安定化してグルタミン酸など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発現すると考えられた（2.6.2.2.2 参照）。

これらのことから、ラモトリギンは臨床において成人及び小児の様々なタイプのてんかん発作の治療に有用であり、てんかん原性の獲得や進行を防止できる可能性も示唆された。

副次的薬理試験は、19■年から19■年まで英国及び本邦で実施した。一般薬理試験において、自律神経系及び平滑筋に対しては高濃度で作用が認められたものの、抗痙攣作用を示す用量において、鎮静及び運動失調などの副作用を示さなかったこと、並びに中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系及び水電解質代謝に対しては影響を示さなかったことから、臨床で重篤な副作用を発現する可能性は低いと考えられた（2.6.2.3.2 参照）。

安全性薬理試験は、20■年に英国で実施した。hERG試験において、ラモトリギンはテール電流を抑制したが、高濃度での影響であり、臨床で重篤な副作用を発現する可能性は低いと考えられた（2.6.2.4 参照）。

薬力学的薬物相互作用試験において、ラモトリギンは各種抗てんかん薬の抗痙攣作用を増強した（2.6.2.5 参照）。

### (3) 吸収・分布・代謝・排泄

薬物動態試験は 19■■年より 20■■年まで英国及び米国で実施した。

マウス、ラット、イヌ及びサルでのラモトリギンの薬物動態を検討した結果、いずれの動物でも吸収は速やかであり、マウス及びラットでは胃排出時間の延長に伴う血漿中ラモトリギンの  $t_{1/2}$  の延長が確認された。イヌでの血漿中ラモトリギンの  $t_{1/2}$  は他の動物よりも短く、サルはヒトと同程度であった。また、サルに反復投与したときの  $t_{1/2}$  は単回投与と同程度であったことから、蓄積性はないことが示唆された（2.6.4.3 参照）。

動物でのラモトリギンの組織移行性は良好であり、血漿中よりも高い濃度で推移した。腎臓及びメラニン含有組織を除き、ラモトリギンは血漿中と同程度の速度で組織から消失した。雄ラットでは  $\alpha_{2u}$  グロブリンが関与すると考えられる腎臓への蓄積（2.6.4.4 参照）が確認された。有色ラットでラモトリギンはメラニン含有組織と結合することが推察された。また、ラットでラモトリギンは胎盤を通過し、胎児に移行すること、乳汁に移行することが示された（2.6.4.4 参照）。

ラット及びサルでラモトリギンは、初回通過代謝の影響をほとんど受けなかった。マウス及びラットでは投与量の約 50% が未変化体として尿中に排泄された。ラモトリギンの代謝は広範であり、ヒトで検出された代謝物は動物でも確認されている。サル及びヒトでの主代謝物は N2-グルクロン酸抱合体であり、ヒトでラモトリギンの N2-グルクロン酸抱合体への代謝には主に UGT1A4 が関与することが示された。イヌでは N-メチル体が主に検出されたことから、ラモトリギン代謝に種差があると考えられた。また、ラットにラモトリギンを投与したときの肝代謝酵素に誘導及び阻害はみられなかった（2.6.4.5 参照）。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトでの主排泄経路はいずれも尿であり、ラット糞中に排泄された放射能の大部分は胆汁由来であると推察された。マウス、ラット及びイヌでは投与 120 時間後までに投与量の 90% 以上が尿糞中に排泄されたが、サルでの排泄は緩やかであった。また、ラットで放射能の腸肝循環が確認された（2.6.4.6 参照）。

### (4) 毒性

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験（ラット 3, 6 ヶ月、サル 3, 6, 12 ヶ月）、一部を除いた遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験は英国あるいは米国で、一部の遺伝毒性試験（大腸菌を用いた復帰突然変異試験）及び抗原性試験は本邦において、19■■年より 19■■年までに実施した。また、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験は、20■■年より 20■■年にかけて米国で実施した。

ラモトリギンの経口投与により、本薬の中樞神経系への作用に関連する中樞神経系の症状が観察された。しかし、これらの変化は一過性であり、中樞神経系の病理組織学的変化を伴わないものであった。また、体重の変化から、反復投与開始初期において、ラモトリギンの影響が強く現れる傾向がみられた。雄ラットでは、 $\alpha_{2u}$  グロブリン腎症並びに本変化に関連すると考えられる血液学的な変化がみられたが、本所見は雄ラットに性及び種特異的に発現

するもので、ヒト臨床使用において危惧されるものではなかった。サル3ヵ月間経口投与毒性試験において、雌1匹に観察された皮膚炎（組織学的には亜急性細菌性皮膚炎及び亜急性～慢性皮膚炎）などとSJSとの関連性を検討したが、その関連性を明確にすることはできなかった（2.6.6.2及び2.6.6.3参照）。

遺伝毒性試験並びにがん原性試験の結果、ラモトリギンは遺伝毒性並びにヒトに対して懸念されるがん原性を有していないと考えられた（2.6.6.4及び2.6.6.5参照）。

生殖発生毒性試験では、母動物の状態悪化を主因とする胎児体重の低値、骨格変異の発現頻度の増加、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、出生後の生存率の低値並びにラモトリギンのDHFRに対する弱い阻害作用に関連する血中あるいは肝臓中葉酸量の低値がみられたが、催奇形性は認められなかった。出生児では、ラモトリギン投与による葉酸の低値との関連が示唆される情動行動の変化が観察された。しかしながら、ヒトにおける長期投与の成績において、投与5年目まで血清及び赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められていない。幼若ラットに反復投与した試験では、行動あるいは学習・記憶検査に変化がみられたが、ラモトリギンによる一般状態の悪化に基づく活動性の低下あるいは発育遅延に関連するものと考えられた。更に、幼若ラットを用いた試験ではラモトリギンの薬理作用である脳内グルタミン酸の遊離抑制に関連する可能性のある聴覚驚愕反応量の高値がみられた（2.6.6.6参照）。

抗原性試験の結果、ラモトリギンは抗原性並びに皮膚感作性を示さなかった（2.6.6.8.1参照）。

#### 1.5.2.2.2. 本邦における臨床開発の概要

19■年、英国及びオランダで行われた臨床試験結果においてラモトリギンの有効性が示されたことを受けて、本邦におけるラモトリギンの開発を決定した。

EMA及びFDAにおける抗てんかん（抗痙攣）薬の臨床評価ガイドライン<sup>24,25</sup>では、抗てんかん薬の開発について、①add-on投与による評価→②併用投与から単剤投与への切り替えによる評価→③単剤投与による評価、と段階的に実施するよう示されている。

したがって、本邦における開発の第一段階として、既存の抗てんかん薬でコントロール不良の難治てんかん患者を対象に、ラモトリギンをadd-on投与した際の有効性及び安全性について検討することから開始した。

### <健康成人を対象としたラモトリギンの薬物動態の検討>

#### 第I相試験

19■年■月から開始した第I相試験では、ラモトリギンを日本人へ初めて投与することを考慮して、海外で安全性に問題のなかった120mgの約1/4量である25mgの単回投与から開始し、安全性を確認しながら200mgまで増量させるプラセボ対照、単盲検試験を実施した。また、海外臨床試験の結果を考慮し、定常状態の血漿中ラモトリギン濃度として1～3µg/mL（推定有効血漿中濃度）が得られると予想される100mg（1回50mg、1日2回）を10日間反復経口投与した（5.3.3.1.1参照）。

その結果、ラモトリギンは25～200mgでの単回経口投与によりラモトリギンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-72}$ は投与量に伴って増加し、ラモトリギン投与量との間に高い相関を示した。また、発疹が3例に発現したため、被験者の安全性を確保する上で、慎重なラモトリギンの投与が必要であると考えられた。

発疹の発現は重要視すべき事象であり、本邦における次相以降の臨床試験の進め方について治験総括医師などと検討し、少数例の成人難治てんかん患者を対象として、海外の用法・用量を投与する前期第Ⅱ相試験を瀬踏み的に実施することとした。

### ＜成人難治てんかん患者を対象とした試験＞

#### 前期第Ⅱ相試験（LTG-2-01 試験）

19■年■月より開始した LTG-2-01 試験では、既存の抗てんかん薬でコントロール不良の成人難治てんかん患者を対象として、ラモトリギンの海外承認用法・用量（[1日最高維持用量] Induced group 400mg、Balanced group 200mg）を参考として、瀕踏み的に非盲検下で漸増法により add-on 投与した際の有効性、安全性及び他の抗てんかん薬との相互作用を検討した（5.3.5.2.10 参照）。

その結果、ラモトリギンを add-on 投与することにより、良好な発作抑制効果が得られると推察された一方、Induced group において 400mg まで漸増した後に、副作用による中止例又は減量例が多く認められた。また、発疹などの皮膚障害の発現は Balanced group に多い傾向にあり、ラモトリギンの投与初期に認められたことから、「低用量からの漸増法」の遵守及び VPA 併用例への投与には注意が必要であると考えられた。

#### 後期第Ⅱ相試験（LTG-2-02 試験）

LTG-2-02 試験は 19■年■月から 19■年■月まで実施し、既存の抗てんかん薬でコントロール不良の成人難治てんかん患者を対象にラモトリギンを add-on 投与し、非盲検、2用量並行群間比較により用量反応性を検討した。Induced group のみを対象とし、高い効果は期待できないが副作用の発現頻度が低いと考えられる低用量群（100mg 群）と、高い効果が期待でき中止又は減量を必要とする副作用の発現が比較的少ないと考えられる高用量群（300mg 群）を設定した。有効性の主要評価項目は、前相の試験と同様に「最終全般改善度」とした（5.3.5.1.1 参照）。

その結果、Induced group では 300mg の投与で良好な有効性が示されたものの、投与初期の発疹の発現、並びに浮動性めまい及び傾眠などの中枢抑制系の副作用の発現が認められた。

#### 第Ⅲ相比較試験（LTG-2-03 試験）

LTG-2-03 試験は 19■年■月から 19■年■月まで実施し、既存の抗てんかん薬でコントロール不良の成人難治てんかん患者を対象に、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較によりラモトリギンの add-on 投与時の有効性及び安全性を検討した（[1日最高維持用量] Induced group 300mg、Balanced group 150mg）。なお、海外の多数の使用経験、LTG-2-01 及び LTG-2-02 試験の成績を踏まえ、急激な漸増による副作用の発現を避けるため、初期用量を Induced group では 50mg とし、Balanced group では前述した LTG-2-01 試験で得られた薬物動態特性の結果から Induced group の半量である 25mg とした（5.3.5.1.2 参照）。

本試験は旧 GCP 下で実施した試験であったため、データの信頼性確保を目的として間接照合を行った後開鍵した。その後、LTG-2-02 試験の再解析時の取扱いが変更されたことを受けて治験総括医師と協議し、本試験の解析対象例についても取扱いを変更し再解析した。再解析前後の成績は同様のものであり、成人難治てんかん患者にラモトリギンを add-on 投与することにより、プラセボに比べて有意な発作の抑制を示すことが検証された。

しかしながら、SJSなどの重篤な皮膚障害が3例（過量投与2例）に認められ、特にVPA併用例では、発疹の発現を回避するために、初期の漸増期に過量投与されないよう厳重な用量の管理が必要と考えられた。

#### QOL 臨床試験（LTG-2-04 試験）

LTG-2-04 試験は19■年■月から19■年■月まで実施し、既存の抗てんかん薬でコントロール不良の成人難治てんかん患者を対象にラモトリギンを非盲検下で add-on 投与（[1日最高維持用量] Induced group 300mg、Balanced group 及び Inhibited group 200mg）した際の有効性、安全性及び有用性を、担当医師の視点及び QOL の尺度<sup>注)</sup>を用いた患者・家族の視点から検討した（5.3.5.2.2 参照）。

その結果、QOL の尺度に用いた SEALS 調査では、ラモトリギンを add-on 投与することにより、Dysphoria に改善傾向が認められた一方、Temper、Tiredness の2項目においては悪化傾向が認められた。その他の調査においては改善傾向が認められた。

また、ラモトリギン投与時に皮膚障害が4例に発現したが、そのうち、VPA 併用例3例、ラモトリギンに起因すると考えられる事象が2件に認められ、重篤例（因果関係なし）が1例に2件認められた。

#### <小児難治てんかん患者を対象とした臨床試験の経緯>

本邦の成人難治てんかん患者を対象とした LTG-2-01 試験において、海外の用法・用量を投与し、瀬踏みにラモトリギンの有効性及び安全性を確認したが、1.5.1.1.2 に示したとおり、てんかんの発病は1歳未満が最も多い。小児期における年齢依存性てんかん性脳症のような難治てんかん発作及び激しい脳波異常が継続すると、発作による転倒などで単に身体に危険が及ぶだけでなく、てんかん波が脳機能低下を引き起こし、精神運動面の発達が著しく障害されるため、早期診断、早期治療が重視される。

また、海外での小児患者を対象とした臨床試験において良好な成績が得られていたことを踏まえ、小児患者においても、ラモトリギンを可及的速やかに使用可能とするべく、小児難治てんかん患者を対象とした臨床試験を成人患者を対象とした試験と並行して実施した。

#### 第Ⅱ相試験（LTG-1-01 試験）

小児難治てんかん患者を対象とした LTG-1-01 試験は、19■年■月から19■年■月まで実施した。海外での小児患者に対する推奨用法・用量と同様の用法・用量を用いて（[1日

<sup>注)</sup> QOL 尺度の評価は、以下の4つの調査に分類される。

- ・ SEALS（Side Effect And Life Satisfaction）調査：  
薬剤が心理社会的機能に及ぼす影響を調査するものであり、5つの下位尺度（Cognition、Dysphoria、Temper、Tiredness、Worry）に分類され、38個の質問内容から成る。
- ・ 症状経過調査：疾患が日常生活に与える影響と被験者がそれをどう感じているかを調査。
- ・ 健康調査：被験者の発作症状に関する調査。
- ・ 生活状況調査：薬剤の効果、被験者の行動及び気分に関する調査。

最高維持用量] Induced group 15mg/kg、Balanced group 及び Inhibited group 5mg/kg)、ラモトリギンを add-on 投与した際の有効性及び安全性を瀬踏みに検討した (5.3.5.2.12 参照)。

有効性の主要評価項目は、成人での試験と同様に最終全般改善度とした。

その結果、ラモトリギンの良好な有効性が示されるとともに、VPA 併用例では発疹などの皮膚障害の発現に注意を払う必要があると考えられた。

なお、小児第Ⅲ相比較試験では、使用するラモトリギン製剤が変更される予定であったことから、当該試験に先立ち、健康成人男性に C/D 錠 (チュアブル/ディスパーシブル錠) 25mg 及び 10% 散剤 250mg を単回経口投与するクロスオーバー法 (2 剤 2 期) により薬物動態を比較検討した結果、両者は生物学的に同等であった (2.7.1.2.5 参照)。

### 第Ⅲ相比較試験 (LTG-1-02 試験)

LTG-1-02 試験は 19■年■月から 19■年■月に実施し、既存の抗てんかん薬でコントロール不良の小児難治てんかん患者を対象に、ラモトリギンを add-on 投与 ([維持用量] Induced group 5~15mg/kg、Balanced group 2~5mg/kg、Inhibited group 1~3mg/kg) した際の有効性、安全性を、既存薬の ZNS を対照に、単盲検、並行群間比較により検討した (5.3.5.1.3 参照)。

その結果、ラモトリギンを add-on 投与することにより、ZNS と同等もしくはそれ以上のてんかん発作抑制作用を示すことが検証された。安全性については、ラモトリギンが投与された 5 例に発疹が発現し、重篤例 (SJS) も 1 例あったことから、特に VPA 併用時の投与初期には十分な観察を行うなどの注意を払い、効果と安全性をみながら徐々に漸増し最高維持用量の範囲内で用量調整を行うことが必要であると考えられた。

### <長期投与時の有効性及び安全性>

#### 成人長期投与試験 (LTG-2-05 試験)

LTG-2-01 試験、LTG-2-02 試験及び LTG-2-03 試験において、ラモトリギンの有用性が認められた患者 (又は用量調整により有用性が期待される患者 [LTG-2-02 試験のみ]) のうち、継続投与を希望した 180 例がラモトリギン長期投与時の有効性、安全性及び有用性を評価する長期投与試験 (投与期間: 2.2±2.20 年 [最長 7.6 年]<sup>注)</sup>) に移行した (5.3.5.2.11 参照)。

本試験は先行した各試験からの継続投与試験であることから、試験開始時の用量を維持用量とし、症状に応じ Induced group では 400mg まで、Balanced group では 200mg までの範囲で調整した (なお、Inhibited group は先行した各試験での対象としていない)。

その結果、Induced group で 400mg、Balanced group で 200mg 以上の投与により発現したラモトリギンに起因すると考えられた有害事象は、より低用量で発現したものに比べて重症度は低く、投与中止に至るものもなかった。また、発疹は 12 例に 12 件にみられたが、いずれ

<sup>注)</sup> 先行試験の投与開始時から 2000 年度投与分まで (各症例の 2001 年の最初の観察日まで。ただし、発現した有害事象は転帰日まで) 又は中止日までのデータを集計。

も軽度又は中等度であり、重篤例及びラモトリギンの投与中止例はなく、ラモトリギンは長期にわたって投与可能な薬剤であることが確認された。

#### 成人 QOL 長期投与試験 (LTG-2-04L 試験)

LTG-2-04 試験においてラモトリギンの有用性が認められた患者のうち、継続投与を希望した 15 例が、ラモトリギン長期投与時の有効性、安全性及び有用性を評価する QOL 長期投与試験 (投与期間:  $2.8 \pm 1.97$  年<sup>注)</sup>) に移行した (5.3.5.2.4 参照)。

QOL 尺度については、投与前後の調査表収集例が少なかったため評価できなかった。また、皮膚障害は 2 例に発現し、1 例に発現した軽度の発疹はラモトリギンに起因すると考えられ、もう 1 例に発現した軽度の蕁麻疹はラモトリギンとの因果関係が否定された。また、重篤例及びラモトリギンの投与中止例はなかった。

#### 小児長期投与試験 (LTG-1-03 試験)

LTG-1-01 及び LTG-1-02 試験においてラモトリギンの有用性が認められた患者のうち、継続投与を希望した 95 例は、ラモトリギン長期投与時の有効性、安全性及び有用性を評価する長期投与試験 (投与期間:  $3.2 \pm 2.28$  年 [最長 7.3 年]<sup>注)</sup>) に移行した (5.3.5.2.13 参照)。

発疹は 8 例に 12 件 (軽度 10 件、中等度 2 件) 発現し、1 件のみラモトリギンに起因すると考えられる事象であった。なお、ラモトリギンの投与中止例は 8 例 (てんかん重積状態 4 例、傾眠、浮動性めまい、心肺停止、脱抑制各 1 例) であった。

以上、ラモトリギンは有効性及び安全性を確認しながら推奨維持用量範囲内で用量調整することにより、長期にわたり安全に投与可能な薬剤であることが確認された。

なお、2005 年 8 月時点で、本邦においては、成人及び小児の難治てんかん患者 55 例にラモトリギンが継続して投与されており、その 2 年後には\* そのうち 51 例が申請後に追加実施された LAM107844 試験の継続期に移行し、継続投与中である。

注) 先行試験の投与開始時から 2000 年度投与分まで (各症例の 2001 年の最初の観察日まで。ただし、発現した有害事象は転帰日まで、臨床検査値は追跡終了時まで) 又は中止日までのデータを集計。

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

### ＜長期投与例の有用性に関する調査＞

ラモトリギンの継続投与を希望した症例については、これまで長期投与（LTG-1-03 試験開始 11 年 6 ヶ月後 \* 時点で、成人：5.3～10.7 年、小児：5.5～8.3 年）が行われてきている。

成人については、治験開始 11 年 2 ヶ月後 \* 時点で 19 医療機関 30 例が投与継続中であったが、これらの患者を対象に、外部専門家（                                                                                    医師及び                                           医師）に依頼し、患者背景、治療経過、臨床症状の具体的変化、QOL の観点からの改善、ラモトリギンの有用性及び継続使用している理由に関し調査を行い、ラモトリギン長期投与についての臨床的意義の評価を求めた。

小児についても、治験開始 11 年 6 ヶ月後 \* 時点で 16 医療機関 31 例の症例が投与継続中であり、同様のアンケート調査を、外部専門家（                                                                                    医師及び                                           医師）に依頼しラモトリギン長期投与についての臨床的意義の評価を求めた。

以下にこれらの調査報告の概要を示す（5.3.5.4.1/ref 及び 5.3.5.4.2/ref 参照）。

#### 成人患者：

治験開始 11 年 2 ヶ月後 \* 時点で、成人難治てんかん患者 30 例がラモトリギンの投与を継続しており（最長投与期間：10.7 年）、これら 30 例の発作頻度、全般改善度及び QOL の変化について分析した結果、QOL の変化では、「生活面では生活の自由度と範囲の拡大、精神状態の安定及び意欲の亢進など、社会参加に関しては、就労不可能例が就労可能になり、断続就労例が持続可能になるなどの改善が認められた。発作頻度が減少しなかった症例においても、QOL の改善が見られ、投与が継続されていた。これらを体系的に把握するために、「てんかんの包括的分類」に基づいた評価を試みた結果、30 例中 11 例において、日常生活に他人の介助を要する状態から保護就労が可能な状態になるなどの社会状況の高い分類群への移行がみられた。」との所見が当該報告書に記載されている（5.3.5.4.1/ref 参照）。

#### 小児患者：

治験開始 11 年 6 ヶ月後 \* 時点で、小児難治てんかん患者 31 例がラモトリギンの投与を継続しており（最長投与期間：8.3 年）、これらの 31 例の発作頻度、全般改善度及び QOL の変化について分析した結果、「31 例中 28 例（90.3%）に認知・行動あるいは家庭、学校生活などの面で何らかの改善が報告された。残余のうち 2 例は発作消失あるいはそれに近い著減例であり、少なくとも発作消失に伴う改善がみられたものと推測される。発作消失例・著明改善例では積極性・活動性の向上・認知機能の向上などが認められた。発作に著明な減少がみられない症例においても、おちつき・理解力の向上・表情が豊かになったなどの変化が認められた。そして全例が本剤の必要性を認め、継続投与を希望していた。」との所見が当該報告書に記載されている（5.3.5.4.2/ref 参照）。

なお、本邦におけるラモトリギン単剤投与についての検討は、現在まで行っていない。

\* 新薬承認情報提供時に置き換え



### ＜申請前相談後から申請までの経緯＞

上述したように、医薬品機構から[REDACTED]との助言を受けて、新規の追加臨床試験の準備を進めるとともに、並行して後期第Ⅱ相試験の成績及びラモトリギンの継続投与例の現状について再検討した。

### 本邦における後期第Ⅱ相試験成績についての再検討結果

成人後期第Ⅱ相試験（LTG-2-02 試験）データの間接照合により、分3投与例又は不均等分2投与例を解析除外例としたが、当該症例の血漿中ラモトリギン濃度について再検討し、健康成人を対象とした本邦の第Ⅰ相試験データを用いて、定常状態の血漿中ラモトリギン濃度をシミュレーションした結果、1日投与量に違いがなければ投与法の違い（1日2又は3回）が血漿中ラモトリギン濃度に大きな影響を及ぼさないことが確認された。本内容について治験総括医師と協議し、LTG-2-02 試験データの間接照合後に不採用とした用法不遵守例（分3投与例又は不均等分2投与例）を、有効性評価の採用例として再度取り扱うこととした。その結果、間接照合前の解析時に認められていた高用量群と低用量群との間の統計学的有意差が改めて確認されたことから、当初の申請前相談時に思案していた成人第Ⅲ相比較試験（LTG-2-03 試験）と海外臨床試験との bridging を想定した申請ではなく、本邦での臨床試験成績に基づいた申請が可能であると判断した。

なお、19[REDACTED]年[REDACTED]月から19[REDACTED]年[REDACTED]月に実施した小児Ⅲ相比較試験（LTG-1-03 試験）（対照薬：ZNS）の成績では、有効性の主要評価項目である最終全般改善度において、ラモトリギン群の改善率が44%、ZNS群が24%であり、ラモトリギンが有意に優れ（ $p=0.0009$

[Wilcoxon 二標本検定]、 $p=0.0092$  [Fisher の直接確率法]）、ZNS に対する非劣性が検証された（改善率の差の90%CI：7～33%）。副作用の発現頻度にも差は認められず、安全性も特に問題となるものはないことが確認され、小児難治てんかん患者に対しても、ラモトリギンが有用であることが示された（5.3.5.1.3 参照）。

以上、当初の申請前相談時に検討していた LTG-2-03 試験と海外データとの bridging を想定した申請ではなく、ラモトリギンの有益性は本邦での臨床試験成績で示されていること、その後の継続投与例を分析したところ、ラモトリギンが臨床上有益な薬剤であると考えられる症例が存在すること、更には、欧米に比べて限られた数の抗てんかん薬による治療を余儀なくされている本邦において、ラモトリギンは成人及び小児難治てんかん治療現場に強く求められている薬剤であり、早期に承認申請することが妥当であると判断し、20[REDACTED]年[REDACTED]月に承認申請した。

### ＜申請後から再申請までの経緯＞

承認申請後、20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日に初回面談が開催され、初回面談後の追加照会事項への回答作成の過程において、本邦での臨床試験成績の集計上の誤りが確認されたため、速やかに医薬品医療機器審査センター（現 独立行政法人医薬品医療機器総合機構）へ報告するとともに、社内における原因の調査、改善策を検討した。その結果、本邦で実施した9つの臨床試験成績のデータベースが独立していたため、その後の併合解析が複雑となり、集計上の誤りを招いたことが明らかとなったことから、これらを統合したデータベースを新規に作成し、

その信頼性を確保すべく入力データ及び解析用プログラムを再確認した。このデータベースを用いて解析したところ、その変更点は、申請時に提出したラモトリギンの有効性及び安全性などの試験成績の評価に大きく影響を及ぼすものではないことを確認し、その後の再解析作業を行った。

今回の再申請にあたり、申請資料に以下の点を盛り込んで再作成した。

- 信頼性を確保したデータベースを用いた本邦での臨床試験成績。
- 初回面談時の追加照会事項に対する回答。
- 本邦及び海外の臨床試験成績について、同一基準を用いて評価した結果。
- 前回提出した申請データ（旧申請概要）を、現在の申請資料形態である CTD（Common Technical Document）に整理して作成。

なお、本邦及び海外の試験成績を比較するにあたり、臨床試験データパッケージを表 1.5.2-13 に提示した。

表 1.5.2-13 臨床試験データパッケージ

<成人>

項目		本邦								海外															
		第I相試験	LTG-2-01 試験	LTG-2-02 試験	LTG-2-03 試験	LTG-2-04 試験	LTG-2-05 試験	LTG-2-04L 試験	LAM107844 試験	長期有用性調査	P42-05 試験	P42-06 試験	H34-035-C86 試験	P42-16 試験	105-123 試験	LAM40097 試験	H34/C/85/AWP/1 試験	H34-105-C88 試験	ドイツ皮膚反応調査	27 試験併合成績	H34/85/AWP/55/16 試験	H34/C/85/AWP/57 試験	H34-037-C86 試験	PK 解析報告書	
血中濃度	健康成人・てんかん患者	●	●	●		●																			●
効能・効果	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								●					●											
用法・用量	初期用量・漸増法		●	●	●				●		●							○	○						
	維持用量		●	●	●		●		●		●	●								○					
有効性			●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●			○					
安全性	一般的な有害事象	●	●	●	●	●			●		●	●	●	●	●	●	●								
	皮膚障害	●	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●		●	●	○	○						
	長期投与時						●	●												○					
QOL						●																			

●：評価資料、○：参考資料

表 1.5.2-13 臨床試験データパッケージ（続き）

<小児>

試験 項目		本邦					海外							
		LTG-1-01 試験	LTG-1-02 試験	LTG-1-03 試験	LAM107844 試験	長期有用性調査	105-040 試験	105-123 試験	LAM40097 試験	ドイツ皮膚反応調査	H34-098-C88/ H34-102-C88 試験	H34-073-C87/ H34-092-C87 試験	H34-061-C87 試験	PK 解析報告書
血中濃度	健康成人・てんかん患者	●	●											●
効能・効果	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		●		●			●			○	○	○	
用法・用量	初期用量・漸増法	●	●		●				○					
	維持用量	●	●		●		●	●						
有効性		●	●	●	●		●	●	●		○	○	○	
安全性	一般的な有害事象	●	●		●		●	●						
	皮膚障害	●	●	●	●		●	●		○				
	長期投与時			●							○	○	○	
QOL						○								

●：評価資料、○：参考資料

### ＜本邦における現在実施中の臨床試験＞

再申請にあたっては、海外と同様に低用量で投与を開始し個々の患者に必要な維持用量に到達するまで緩やかに漸増を行うことが必要と考え、海外の初期用量及び漸増法を導入することとし、表 1.5.2-14 に示す用法・用量で 2005 年 12 月に承認申請した。

しかし、海外の初期用量及び漸増法について本邦での検討は行われていないことから、当該用法・用量を日本人患者に適用した場合の有効性及び安全性を早急に確認する必要があるとの総合機構の指示及び助言に基づき LAM107844 試験を計画、20■年■月から開始し、その 1 年後 \* に最終被験者における維持用量期の最終観察が完了した（なお、継続投与期に移行した症例はラモトリギン承認時まで継続投与できることとした）。

本試験の主要評価項目である、投与開始後 8 週間における発疹（スティーブンス・ジョンソン症候群などの重症型薬疹を含む）の発現率は、本邦でこれまで実施した試験の発現率よりも低くなり、海外で用法・用量が変更された後に実施された LAM40097 試験（成人及び小児）の発現率とおおむね同程度であった（5.3.5.2.14 参照）。

したがって、本初期用量及び漸増方法によって、皮膚障害発現の危険性を最小限に抑えることができると考えた。

表 1.5.2-14 本邦におけるラモトリギンの用法・用量（申請時）

＜成人＞

併用抗てんかん薬	1～2 週	3～4 週	維持用量
VPA 併用 <sup>1</sup> (他剤併用は問わない)	12.5mg (1 回 25mg を隔日)	25mg (1 日 1 回)	100～200mg(1 日 1 又は 2 回) 1～2 週ごとに 25～50mg ずつ増量する
VPA 非併用 (グルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>2</sup> を併用)	50mg (1 日 1 回)	100mg (1 日 2 回)	200～400mg(1 日 2 回) 1～2 週ごとに 100mg ずつ増量する

1 日投与量で記載

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 VPA 併用の用法・用量に準じる
2. PHT、CBZ、PB、PRM、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤

＜小児＞

併用抗てんかん薬	1～2 週	3～4 週	維持用量
VPA 併用 <sup>1</sup> (他剤併用は問わない)	0.15mg/kg (1 日 1 回)	0.3mg/kg (1 日 1 回)	1～5mg/kg 又は 1～3mg/kg <sup>3</sup> (1 日 1 又は 2 回) 1～2 週ごとに 0.3mg/kg ずつ増量する (最高 1 日 200mg)
VPA 非併用 (グルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>2</sup> を併用)	0.6mg/kg (1 日 2 回)	1.2mg/kg (1 日 2 回)	5～15mg/kg(1 日 2 回) 1～2 週ごとに 1.2mg/kg ずつ増量する (最高 1 日 400mg)

1 日投与量で記載

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 VPA 併用の用法・用量に準じる
2. PHT、CBZ、PB、PRM、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤
3. PHT、CBZ、PB、PRM、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 VPA のみを併用する場合

### 1.5.3. 共同開発

19■年■月から 19■年■月まで実施した第 I 相試験は、住友製薬株式会社（現 大日本住友製薬株式会社）との共同開発を行ったが、それ以降は日本ウエルカム株式会社（現 グラクソ・スミスクライン株式会社）が単独で開発を行った。

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

- 
- 1) Gastaut H. Dictionary of Epilepsy Part 1:Definition 7-9. World Health Organization, Geneva 1973.
  - 2) World Health organization. Epilepsy: aetiology, epidemiology and prognosis, 2001  
(<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs165/en/>)
  - 3) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy :  
Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501
  - 4) Shorvon SD. Epidemiology, classification, natural history, and genetics of epilepsy. *Lancet* 1990;336:93-6.
  - 5) Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of Epilepsy in Rochester, Minnesota:1940-1980'. *Epilepsia* 1991;32:429-45.
  - 6) 石田 純郎. 岡山県における小児てんかんの神経疫学的研究. *てんかん研究* 1984;2:1-12.
  - 7) Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE. Epidemiology and the genetics of epilepsy. *Epilepsia* 1983;61:267-94.
  - 8) 中野隆史. てんかん類型と疫学 I. てんかん類型とその特徴 G. 成年期, 老年期のてんかん. 松下正明総編集. 臨床精神医学講座 9 -てんかん- 1998.p.265-72.
  - 9) Hauser WA. Seizure disorders: The changes with age. *Epilepsia* 1992;33(suppl.4):S6-14.
  - 10) 大田原 俊輔. 第6章 治りやすくてんかんと治りにくくてんかん 1. ウエスト症候群とレンノックス・ガストー症候群. 秋元 波留夫 監修. *てんかん* 1995.p.149-52.
  - 11) Dulac O, Guyen TN. The Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsia* 1993;34(suppl.7):S7-17.
  - 12) Ryan R, Kempner K, Emlen AC. The stigma of epilepsy as a self-concept. *Epilepsia* 1980;21:433-44.
  - 13) Scambler G, Hopkins A. Generating a model of epileptic stigma: The role of qualitative analysis. *Soc Sci Med* 1990;30:1187-94.
  - 14) Seligsohn RE. The personal and emotional aspects of epilepsy. *International Social Work* 1988; 31:165-72.
  - 15) 粟屋 豊, 岡崎 光俊. てんかん Q&A (日常編) . *波* 2005; 29:138-46.
  - 16) 水島 裕編集. 今日の治療薬 2004—解説と便覧— 51. 抗てんかん薬. 南江堂.p.801-13.
  - 17) 工藤達也. てんかん発作 III てんかん発作の治療 A-4. 難治発作の治療. 松下 正明 総編集. 臨床精神医学講座 9 -てんかん- 1998.p.113-7.
  - 18) 日本てんかん学会, 日本小児神経学会. 新抗てんかん薬” ラモトリジン” に関する要望書. 2005年5月26日
  - 19) 社団法人日本てんかん協会. 抗てんかん薬の早期承認への要望書. 2005年6月3日
  - 20) 日本てんかん学会, 日本小児神経学会. 抗てんかん薬の早期承認への要望書. 2006年2月13日
  - 21) 日本小児神経学会, 日本てんかん学会. 小児てんかん治療薬の早期承認の要望書. 2007年6月28日
  - 22) 社団法人日本てんかん協会. 抗てんかん薬の承認審査推進に関する要望書. 2007年7月2日
  - 23) 日本神経治療学会治療指針作成委員会. 日本神経治療学会 治療ガイドライン 成人てんかん治療ガイドライン (解説) . *神経治療学* 2003;20:745-62.
  - 24) Commission on antiepileptic drugs of the international league against epilepsy, Guidelines for clinical evaluation of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1989;34:400-8.

- 
- 25) Guidelines for the clinical evaluation of antiepileptic drugs (Adults and children). HHS(FDA) 81-3110.
  - 26) 社内資料 (Partial Response to Agency's January 10, 2001 Approvable Letter for Supplemental New Drug Application Seeking Approval of LAMICTAL for Adjunctive Treatment of Partial Seizures in Pediatric Patients [Document No.: NDA 20-241/S-008, NDA 20-764/S-002])
  - 27) Karceski S, Morrell M, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion. *Epilepsy & Behavior* 2005; 7:S1-64
  - 28) Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, Gross M, Gibberd FB, Perkin GD, et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: A double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia* 1999;40:601-7.
  - 29) Gillham R, Kane K, Bryant-Comstock L, Brodie MJ. A double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy with health-related quality of life as an outcome measure. *Seizure* 2000;9:375-9.
  - 30) Edwards KR, Sackellares JC, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Lamotrigine monotherapy improves depressive symptoms in epilepsy: A double-blind comparison with valproate. *Epilepsy Behav* 2001;2:28-36.
  - 31) Kaminow L, Schimschock JR, Hammer AE, Vuong A. Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:659-66.
  - 32) Sackellares JC, Kwong WJ, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Lamotrigine monotherapy improves health-related quality of life in epilepsy: A double-blind comparison with valproate. *Epilepsy Behav* 2002;3:376-82.
  - 33) Kalogjera-Sackellares D, Sackellares JC. Improvement in depression associated with partial epilepsy in patients treated with lamotrigine. *Epilepsy Behav* 2002;3:510-6.
  - 34) Meador KJ, Loring DW, Moore EE, Thompson WO, Nichols ME, Oberzan RE, et al. Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults. *Neurology* 1995;45:1494-9.
  - 35) Martin R, Kuzniecky R, Ho S, Hetherington H, Pan J, Sinclair K, et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999;52:321-7.
  - 36) Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Murro AM, King DW, Perrine KR, et al. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology* 2001;56:1177-82.
  - 37) Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. *Epilepsy Behav* 2004;5:716-21.
  - 38) Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000-15.
  - 39) Reynolds EH, Milner G, Matthews DM, Chanarin I. Anticonvulsant therapy, megaloblastic haemopoiesis and folic acid metabolism. *Q J Med* 1966;140:521-37
  - 40) Cohen AF, Hamilton M, Land GS, Breimer DD, Yuen WC, Winton C, Peck AW. Lamotrigine, a new anticonvulsant: Pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987, 42:535-41
  - 41) Binnie CD, Debets RM, Engelsman M, Meijer JW, Meinardi H, Overweg J, et al. Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 1989;4:222-9.

- 
- <sup>42)</sup> Jawad S, Richens A, Goodwin G, Yuen WC. Controlled trial of lamotrigine (lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia* 1989;30:356-63.
- <sup>43)</sup> Loiseau P, Yuen AWC, Duche B, Menager A, Arne-Bes MC. A randomised double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy Res* 1990;7:136-45.
- <sup>44)</sup> Sander JWAS, Patsalos PN, Oxley JR, Hamilton MJ, Yuen WC. A randomised double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. *Epilepsy Res* 1990;6:221-6.
- <sup>45)</sup> Brodie MJ, Richens A, Yuen AWC. Double-blind comparison of LAMICTAL and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet* 1995;345:476-9.

## 1.6. 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1, 1.6.2 及び 1.6.3

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（2008 年 3 月）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おり、2008 年 1 月時点で成人については 104 カ国で、小児については 93 カ国で承認を取得している。また、欧州を中心に単剤療法薬として市販されている国もあり、特に小児領域の難治てんかんとして知られている Lennox-Gastaut 症候群のてんかん発作に対する治療薬としても 50 カ国で承認されている。更に、双極性障害の治療薬としても、2002 年 11 月以降 68 カ国で承認されている。

表 1.6-1 に外国における承認取得状況を適応別に示す。

表 1.6-1 適応別外国における承認取得状況（2008 年 1 月）

適応		承認取得国 <sup>1</sup>
成人	Add-on 療法	アイルランド、英国、ブラジル、キューバ、ギリシャ、ロシア、フランス、アルゼンチン、カタール、スロバキア、スイス、ニュージーランド、チェコ、キプロス、ペルー、ドイツ、アラブ首長国連邦、バーレーン、ホンジュラス、スペイン、メキシコ、エルサルバドル、マレーシア、シンガポール、コスタリカ、ルーマニア、デンマーク、オーストリア、オーストラリア、ノルウェイ、南アフリカ、パラグアイ、スウェーデン、レバノン、パキスタン、フィリピン、香港、ケニア、ウクライナ、ブルガリア、ハンガリー、ウルグアイ、インドネシア、ベルギー、イスラエル、台湾、韓国、ヨルダン、ルクセンブルグ、バングラデシュ、イタリア、トルコ、クウェート、カナダ、サウジアラビア、チリ、エストニア、リトアニア、米国、ポルトガル、クロアチア、オランダ、ポーランド、ベネズエラ、ドミニカ共和国、フィンランド、カザフスタン、オマーン、グアテマラ、パナマ、アイスランド、ユーゴスラビア（セルビア・モンテネグロ）、アルバ、オランダ領アンティル諸島、スリランカ、ボリビア、スロベニア、中国、リビア、タイ、マルタ、モロッコ、エジプト、コロンビア、イエメン、キルギスタン、ジョージア、エクアドル、ウズベキスタン、ラトビア、モルドバ、ジャマイカ、インド、トリニダード・トバゴ、ニカラグア、アゼルバイジャン、アルメニア、アルジェリア、ウガンダ、ベラルーシ、チュニジア、モーリシャス、タンザニア、アルバニア
	単剤療法	アイルランド、英国、ギリシャ、ロシア、フランス、カタール、スロバキア、スイス、チェコ、ドイツ、スペイン、メキシコ、マレーシア、シンガポール、ルーマニア、デンマーク、オーストリア、オーストラリア、ノルウェイ、南アフリカ、スウェーデン、パキスタン、フィリピン、香港、ケニア、ウクライナ、ブルガリア、ハンガリー、ベルギー、イスラエル、台湾、韓国、ルクセンブルグ、イタリア、トルコ、カナダ、チリ、米国、ポルトガル、オランダ、ポーランド、フィンランド、カザフスタン、グアテマラ、パナマ、アイスランド、オランダ領アンティル諸島、スロベニア、タイ、マルタ、モロッコ、コロンビア、ジョージア、エクアドル

1. 当該国における初回承認取得年月の古い順に記載

表 1.6-1 適応別外国における承認取得状況（2008年1月）（続き）

適応		承認取得国 <sup>1</sup>
小児	Add-on 療法	アイルランド、英国、ブラジル、キューバ、ギリシャ、ロシア、フランス、アルゼンチン、カタール、スロバキア、スイス、ニュージーランド、チェコ、キプロス、ペルー、ドイツ、アラブ首長国連邦、バーレーン、ホンジュラス、スペイン、メキシコ、エルサルバドル、マレーシア、シンガポール、コスタリカ、ルーマニア、デンマーク、オーストリア、オーストラリア、ノルウェイ、南アフリカ、パラグアイ、スウェーデン、レバノン、パキスタン、フィリピン、香港、ケニア、ウクライナ、ブルガリア、ハンガリー、ウルグアイ、ベルギー、イスラエル、台湾、韓国、ヨルダン、ルクセンブルグ、バングラデシュ、イタリア、トルコ、クウェート、カナダ、サウジアラビア、チリ、エストニア、リトアニア、ポルトガル、クロアチア、オランダ、ポーランド、ベネズエラ、ドミニカ共和国、フィンランド、カザフスタン、オマーン、グアテマラ、パナマ、アイスランド、ユーゴスラビア（セルビア・モンテネグロ）、オランダ領アンティル諸島、スリランカ、ボリビア、スロベニア、中国、リビア、タイ、マルタ、モロッコ、エジプト、コロンビア、イエメン、キルギスタン、ジョージア、エクアドル、ウズベキスタン、ラトビア、モルドバ、ジャマイカ、ニカラグア、アゼルバイジャン、アルメニア、タンザニア
	補助療法後の単剤療法	アイルランド、ロシア、チェコ、メキシコ、ルーマニア、オーストリア、フィリピン、ブルガリア、ポーランド、アイスランド、スロベニア
Lennox-Gastaut 症候群		アイルランド、英国、ブラジル、ギリシャ、ロシア、フランス、スロバキア、ニュージーランド、チェコ、ドイツ、スペイン、メキシコ、マレーシア、シンガポール、ルーマニア、デンマーク、オーストリア、オーストラリア、ノルウェイ、南アフリカ、スウェーデン、パキスタン、ケニア、ウクライナ、ブルガリア、ハンガリー、ウルグアイ、ベルギー、台湾、ルクセンブルグ、トルコ、クウェート、カナダ、エストニア、米国、クロアチア、オランダ、ポーランド、フィンランド、カザフスタン、オマーン、パナマ、アイスランド、オランダ領アンティル諸島、スロベニア、タイ、コロンビア、ジョージア、エクアドル、アゼルバイジャン
双極性障害		アイルランド、ブラジル、キューバ、ギリシャ、ロシア、アルゼンチン、スロバキア、スイス、ニュージーランド、チェコ、ペルー、ドイツ、アラブ首長国連邦、ホンジュラス、スペイン、メキシコ、エルサルバドル、マレーシア、シンガポール、コスタリカ、ルーマニア、デンマーク、オーストリア、オーストラリア、ノルウェイ、南アフリカ、スウェーデン、パキスタン、フィリピン、ケニア、ウクライナ、ブルガリア、ハンガリー、ウルグアイ、ベルギー、イスラエル、台湾、韓国、ルクセンブルグ、バングラデシュ、イタリア、クウェート、サウジアラビア、チリ、エストニア、リトアニア、米国、ポルトガル、クロアチア、ポーランド、ベネズエラ、ドミニカ共和国、フィンランド、カザフスタン、パナマ、アイスランド、ユーゴスラビア（セルビア・モンテネグロ）、スロベニア、タイ、エジプト、コロンビア、エクアドル、ラトビア、ジャマイカ、トリニダード・トバゴ、ニカラグア、アゼルバイジャン、ボスニア・ヘルツェゴビナ

1. 当該国における初回承認取得年月の古い順に記載

また、米国及び英国のてんかんにかかわる効能・効果を表 1.6-2 に、用法・用量を表 1.6-3 に、それぞれ本邦における申請中の効能・効果、用法・用量と対比して示すとともに、米国での添付文書の原文及び和訳を 1.6.1 に、英国での添付文書の原文及び和訳を 1.6.2 に、企業中核データシートの原文を 1.6.3 に示す。

表 1.6-2 本邦、米国および英国における効能・効果（てんかん）

日本（申請中）	米国	英国
<p>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</p> <p>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</p>	<p>てんかん</p> <p><u>add-on 療法</u>：成人及び小児（2 歳以上）の部分発作、Lennox-Gastaut 症候群における全般発作、原発性全身強直間代発作</p> <p><u>単剤療法</u>：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、プリミドン又はバルプロ酸のいずれか 1 剤からの切り替えただし、下記の場合の安全性及び有効性は確立されていない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・初期の単剤療法</li> <li>・カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン及びバルプロ酸以外の抗てんかん薬からの単剤療法への切り替え</li> <li>・2 種以上の併用抗てんかん薬を同時に中止して単剤療法へ切り替える場合</li> </ul>	<p>てんかん</p> <p><u>成人及び 12 歳を超える小児での単剤療法</u>：</p> <p>単純部分発作 複雑部分発作 二次性全般化強直間代発作 全般性強直間代発作</p> <p>12 歳未満の小児での単剤療法は、この年齢層を対象とした対照試験から十分な情報が得られない限り推奨しない。</p> <p><u>成人及び 2 歳を超える小児での add-on 療法</u>：</p> <p>単純部分発作 複雑部分発作 二次性全般化強直間代発作 全般性強直間代発作</p> <p>ラミクタールは、Lennox-Gastaut 症候群による発作の治療にも適応される。</p>

表 1.6-3 本邦、米国および英国における用法・用量（1日用量）：成人

併用抗てんかん薬		本邦 (成人)	米国 (12歳を超える患者)	英国 (成人及び12歳を超える小児)
VPA 併用 <sup>1</sup> (他剤併用は問わない)	1～2週	12.5mg (1回25mgを隔日)	12.5mg (1回25mgを隔日)	12.5mg (1回25mgを隔日)
	3～4週	25mg (1日1回)	25mg (1日1回)	25mg (1日1回)
	維持用量	100～200mg(1日2回) 1～2週ごとに25～50mgずつ 増量する	100～400mg(1日1又は2回) 1～2週ごとに25～50mgずつ 増量する VPA単剤投与に本剤を追加投 与する場合は100～200mg (1日1又は2回)	100～200mg(1日1又は2回) 1～2週ごとに25～50mgずつ 増量する
VPA 非併用 (グルクロン酸抱合を誘導する薬 剤 <sup>2</sup> を併用)	1～2週	50mg (1日1回)	50mg (1日1回)	50mg (1日1回)
	3～4週	100mg (1日2回)	100mg (1日2回)	100mg (1日2回)
	維持用量	200～400mg(1日2回) 1～2週ごとに最大100mgずつ 増量する	300～500mg(1日2回) 1～2週ごとに100mgずつ増量 する	200～400mg(1日2回) 1～2週ごとに100mgずつ増量 する
VPA 非併用 (グルクロン酸抱合を誘導する薬 剤 <sup>2</sup> 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 <sup>3</sup> のみ を併用)	1～2週	VPA 併用に同じ	25mg (1日1回)	25mg (1日1回)
	3～4週		50mg (1日1回)	50mg (1日1回)
	維持用量		225～375mg(1日2回) 1～2週ごとに50mgずつ増量 する	100～200mg(1日1又は2回) 1～2週ごとに50～100mg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VPA併用の用法・用量に準じる
2. PHT、CBZ、PB、PRM、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤
3. ZNS、GBP、TPM、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

表 1.6-3 本邦、米国および英国における用法・用量（1日用量）：小児

併用抗てんかん薬		本邦 (小児)	米国 (2～12歳の患者)	英国 (2～12歳までの小児)
VPA 併用 <sup>1</sup> (他剤併用は問わない)	1～2週	0.15mg/kg (1日1回)	0.15mg/kg (1日1又は2回)	0.15mg/kg (1日1回)
	3～4週	0.3mg/kg (1日1回)	0.3mg/kg (1日1又は2回)	0.3mg/kg (1日1回)
	維持用量	1～5mg/kg 又は 1～3mg/kg <sup>4</sup> (1日2回) 1～2週ごとに最大 0.3mg/kg ずつ増量する (最高1日 200mg)	1～5mg/kg 又は 1～3mg/kg <sup>4</sup> (1日1又は2回) 1～2週ごとに最大 0.3mg/kg ずつ増量する (最高1日 200mg)	1～5mg/kg (1日1又は2回) 1～2週ごとに最大 0.3mg/kg ずつ増量する
VPA 非併用 (グルクロン酸抱合を誘導する薬 剤 <sup>2</sup> を併用)	1～2週	0.6mg/kg (1日2回)	0.6mg/kg (1日2回)	0.6mg/kg (1日2回)
	3～4週	1.2mg/kg (1日2回)	1.2mg/kg (1日2回)	1.2mg/kg (1日2回)
	維持用量	5～15mg/kg (1日2回) 1～2週ごとに最大 1.2mg/kg ずつ増量する (最高1日 400mg)	5～15mg/kg (1日2回) 1～2週ごとに最大 1.2mg/kg ずつ増量する (最高1日 400mg)	5～15mg/kg (1日2回) 1～2週ごとに最大 1.2mg/kg ずつ増量する
VPA 非併用 (グルクロン酸抱合を誘導する薬 剤 <sup>2</sup> 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 <sup>3</sup> のみ を併用)	1～2週	VPA 併用に同じ	0.3mg/kg (1日1又は2回)	0.3mg/kg (1日1又は2回)
	3～4週		0.6mg/kg (1日2回)	0.6mg/kg (1日1又は2回)
	維持用量		4.5～7.5mg/kg (1日2回) 1～2週ごとに最大 0.6mg/kg ずつ増量する (最高1日 300mg)	1～10mg/kg (1日1又は2回) 1～2週ごとに最大 0.6mg/kg 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 VPA 併用の用法・用量に準じる
2. PHT、CBZ、PB、PRM、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤
3. ZNS、GBP、TPM、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. PHT、CBZ、PB、PRM、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 VPA のみを併用する場合

#### 1.6.1. 米国添付文書の原文及び和訳

**LAMICTAL<sup>®</sup>**  
**(lamotrigine)**  
**Tablets**

**LAMICTAL<sup>®</sup>**  
**(lamotrigine)**  
**Chewable Dispersible Tablets**

**SERIOUS RASHES REQUIRING HOSPITALIZATION AND DISCONTINUATION OF TREATMENT HAVE BEEN REPORTED IN ASSOCIATION WITH THE USE OF LAMICTAL. THE INCIDENCE OF THESE RASHES, WHICH HAVE INCLUDED STEVENS-JOHNSON SYNDROME, IS APPROXIMATELY 0.8% (8 PER 1,000) IN PEDIATRIC PATIENTS (AGE <16 YEARS) RECEIVING LAMICTAL AS ADJUNCTIVE THERAPY FOR EPILEPSY AND 0.3% (3 PER 1,000) IN ADULTS ON ADJUNCTIVE THERAPY FOR EPILEPSY. IN CLINICAL TRIALS OF BIPOLAR AND OTHER MOOD DISORDERS, THE RATE OF SERIOUS RASH WAS 0.08% (0.8 PER 1,000) IN ADULT PATIENTS RECEIVING LAMICTAL AS INITIAL MONOTHERAPY AND 0.13% (1.3 PER 1,000) IN ADULT PATIENTS RECEIVING LAMICTAL AS ADJUNCTIVE THERAPY. IN A PROSPECTIVELY FOLLOWED COHORT OF 1,983 PEDIATRIC PATIENTS WITH EPILEPSY TAKING ADJUNCTIVE LAMICTAL, THERE WAS 1 RASH-RELATED DEATH. IN WORLDWIDE POSTMARKETING EXPERIENCE, RARE CASES OF TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS AND/OR RASH-RELATED DEATH HAVE BEEN REPORTED IN ADULT AND PEDIATRIC PATIENTS, BUT THEIR NUMBERS ARE TOO FEW TO PERMIT A PRECISE ESTIMATE OF THE RATE.**

**OTHER THAN AGE, THERE ARE AS YET NO FACTORS IDENTIFIED THAT ARE KNOWN TO PREDICT THE RISK OF OCCURRENCE OR THE SEVERITY OF RASH ASSOCIATED WITH LAMICTAL. THERE ARE SUGGESTIONS, YET TO BE PROVEN, THAT THE RISK OF RASH MAY ALSO BE INCREASED BY (1) COADMINISTRATION OF LAMICTAL WITH VALPROATE (INCLUDES VALPROIC ACID AND DIVALPROEX SODIUM), (2) EXCEEDING THE RECOMMENDED INITIAL DOSE OF LAMICTAL, OR (3) EXCEEDING THE RECOMMENDED DOSE ESCALATION FOR LAMICTAL. HOWEVER, CASES HAVE BEEN REPORTED IN THE ABSENCE OF THESE FACTORS.**

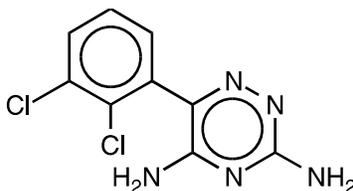
**NEARLY ALL CASES OF LIFE-THREATENING RASHES ASSOCIATED WITH LAMICTAL HAVE OCCURRED WITHIN 2 TO 8 WEEKS OF TREATMENT INITIATION. HOWEVER, ISOLATED CASES HAVE BEEN REPORTED AFTER PROLONGED TREATMENT (E.G., 6 MONTHS). ACCORDINGLY, DURATION OF**

**THERAPY CANNOT BE RELIED UPON AS A MEANS TO PREDICT THE POTENTIAL RISK HERALDED BY THE FIRST APPEARANCE OF A RASH.**

**ALTHOUGH BENIGN RASHES ALSO OCCUR WITH LAMICTAL, IT IS NOT POSSIBLE TO PREDICT RELIABLY WHICH RASHES WILL PROVE TO BE SERIOUS OR LIFE THREATENING. ACCORDINGLY, LAMICTAL SHOULD ORDINARILY BE DISCONTINUED AT THE FIRST SIGN OF RASH, UNLESS THE RASH IS CLEARLY NOT DRUG RELATED. DISCONTINUATION OF TREATMENT MAY NOT PREVENT A RASH FROM BECOMING LIFE THREATENING OR PERMANENTLY DISABLING OR DISFIGURING.**

## **DESCRIPTION**

LAMICTAL (lamotrigine), an antiepileptic drug (AED) of the phenyltriazine class, is chemically unrelated to existing antiepileptic drugs. Its chemical name is 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-*as*-triazine, its molecular formula is  $C_9H_7N_5Cl_2$ , and its molecular weight is 256.09. Lamotrigine is a white to pale cream-colored powder and has a  $pK_a$  of 5.7. Lamotrigine is very slightly soluble in water (0.17 mg/mL at 25°C) and slightly soluble in 0.1 M HCl (4.1 mg/mL at 25°C). The structural formula is:



LAMICTAL Tablets are supplied for oral administration as 25-mg (white), 100-mg (peach), 150-mg (cream), and 200-mg (blue) tablets. Each tablet contains the labeled amount of lamotrigine and the following inactive ingredients: lactose; magnesium stearate; microcrystalline cellulose; povidone; sodium starch glycolate; FD&C Yellow No. 6 Lake (100-mg tablet only); ferric oxide, yellow (150-mg tablet only); and FD&C Blue No. 2 Lake (200-mg tablet only).

LAMICTAL Chewable Dispersible Tablets are supplied for oral administration. The tablets contain 2 mg (white), 5 mg (white), or 25 mg (white) of lamotrigine and the following inactive ingredients: blackcurrant flavor, calcium carbonate, low-substituted hydroxypropylcellulose, magnesium aluminum silicate, magnesium stearate, povidone, saccharin sodium, and sodium starch glycolate.

## **CLINICAL PHARMACOLOGY**

**Mechanism of Action:** The precise mechanism(s) by which lamotrigine exerts its anticonvulsant action are unknown. In animal models designed to detect anticonvulsant activity, lamotrigine was effective in preventing seizure spread in the maximum electroshock (MES) and pentylenetetrazol (scMet) tests, and prevented seizures in the visually and electrically evoked after-discharge (EEAD) tests for antiepileptic activity. LAMICTAL also displayed inhibitory

properties in the kindling model in rats both during kindling development and in the fully kindled state. The relevance of these models to human epilepsy, however, is not known.

One proposed mechanism of action of LAMICTAL, the relevance of which remains to be established in humans, involves an effect on sodium channels. In vitro pharmacological studies suggest that lamotrigine inhibits voltage-sensitive sodium channels, thereby stabilizing neuronal membranes and consequently modulating presynaptic transmitter release of excitatory amino acids (e.g., glutamate and aspartate).

The mechanisms by which lamotrigine exerts its therapeutic action in Bipolar Disorder have not been established.

**Pharmacological Properties:** Although the relevance for human use is unknown, the following data characterize the performance of LAMICTAL in receptor binding assays. Lamotrigine had a weak inhibitory effect on the serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptor (IC<sub>50</sub> = 18 μM). It does not exhibit high affinity binding (IC<sub>50</sub>>100 μM) to the following neurotransmitter receptors: adenosine A<sub>1</sub> and A<sub>2</sub>; adrenergic α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>, and β; dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub>; γ-aminobutyric acid (GABA) A and B; histamine H<sub>1</sub>; kappa opioid; muscarinic acetylcholine; and serotonin 5-HT<sub>2</sub>. Studies have failed to detect an effect of lamotrigine on dihydropyridine-sensitive calcium channels. It had weak effects at sigma opioid receptors (IC<sub>50</sub> = 145 μM). Lamotrigine did not inhibit the uptake of norepinephrine, dopamine, or serotonin, (IC<sub>50</sub>>200 μM) when tested in rat synaptosomes and/or human platelets in vitro.

***Effect of Lamotrigine on N-Methyl d-Aspartate-Receptor Mediated Activity:***

Lamotrigine did not inhibit N-methyl d-aspartate (NMDA)-induced depolarizations in rat cortical slices or NMDA-induced cyclic GMP formation in immature rat cerebellum, nor did lamotrigine displace compounds that are either competitive or noncompetitive ligands at this glutamate receptor complex (CNQX, CGS, TCHP). The IC<sub>50</sub> for lamotrigine effects on NMDA-induced currents (in the presence of 3 μM of glycine) in cultured hippocampal neurons exceeded 100 μM.

***Folate Metabolism:*** In vitro, lamotrigine was shown to be an inhibitor of dihydrofolate reductase, the enzyme that catalyzes the reduction of dihydrofolate to tetrahydrofolate. Inhibition of this enzyme may interfere with the biosynthesis of nucleic acids and proteins. When oral daily doses of lamotrigine were given to pregnant rats during organogenesis, fetal, placental, and maternal folate concentrations were reduced. Significantly reduced concentrations of folate are associated with teratogenesis (see PRECAUTIONS: Pregnancy). Folate concentrations were also reduced in male rats given repeated oral doses of lamotrigine. Reduced concentrations were partially returned to normal when supplemented with folic acid.

***Accumulation in Kidneys:*** Lamotrigine was found to accumulate in the kidney of the male rat, causing chronic progressive nephrosis, necrosis, and mineralization. These findings are attributed to α-2 microglobulin, a species- and sex-specific protein that has not been detected in humans or other animal species.

***Melanin Binding:*** Lamotrigine binds to melanin-containing tissues, e.g., in the eye and pigmented skin. It has been found in the uveal tract up to 52 weeks after a single dose in rodents.

**Cardiovascular:** In dogs, lamotrigine is extensively metabolized to a 2-N-methyl metabolite. This metabolite causes dose-dependent prolongations of the PR interval, widening of the QRS complex, and, at higher doses, complete AV conduction block. Similar cardiovascular effects are not anticipated in humans because only trace amounts of the 2-N-methyl metabolite (<0.6% of lamotrigine dose) have been found in human urine (see Drug Disposition). However, it is conceivable that plasma concentrations of this metabolite could be increased in patients with a reduced capacity to glucuronidate lamotrigine (e.g., in patients with liver disease).

**Pharmacokinetics and Drug Metabolism:** The pharmacokinetics of lamotrigine have been studied in patients with epilepsy, healthy young and elderly volunteers, and volunteers with chronic renal failure. Lamotrigine pharmacokinetic parameters for adult and pediatric patients and healthy normal volunteers are summarized in Tables 1 and 2.

**Table 1. Mean\* Pharmacokinetic Parameters in Healthy Volunteers and Adult Patients With Epilepsy**

Adult Study Population	Number of Subjects	T <sub>max</sub> : Time of Maximum Plasma Concentration (h)	t <sub>1/2</sub> : Elimination Half-life (h)	Cl/F: Apparent Plasma Clearance (mL/min/kg)
Healthy volunteers taking no other medications:				
Single-dose LAMICTAL	179	2.2 (0.25-12.0)	32.8 (14.0-103.0)	0.44 (0.12-1.10)
Multiple-dose LAMICTAL	36	1.7 (0.5-4.0)	25.4 (11.6-61.6)	0.58 (0.24-1.15)
Healthy volunteers taking valproate:				
Single-dose LAMICTAL	6	1.8 (1.0-4.0)	48.3 (31.5-88.6)	0.30 (0.14-0.42)
Multiple-dose LAMICTAL	18	1.9 (0.5-3.5)	70.3 (41.9-113.5)	0.18 (0.12-0.33)
Patients with epilepsy taking valproate only:				
Single-dose LAMICTAL	4	4.8 (1.8-8.4)	58.8 (30.5-88.8)	0.28 (0.16-0.40)

Patients with epilepsy taking carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, or primidone <sup>†</sup> plus valproate: Single-dose LAMICTAL	25	3.8 (1.0-10.0)	27.2 (11.2-51.6)	0.53 (0.27-1.04)
Patients with epilepsy taking carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, or primidone <sup>†</sup> : Single-dose LAMICTAL	24	2.3 (0.5-5.0)	14.4 (6.4-30.4)	1.10 (0.51-2.22)
Multiple-dose LAMICTAL	17	2.0 (0.75-5.93)	12.6 (7.5-23.1)	1.21 (0.66-1.82)

\* The majority of parameter means determined in each study had coefficients of variation between 20% and 40% for half-life and Cl/F and between 30% and 70% for T<sub>max</sub>. The overall mean values were calculated from individual study means that were weighted based on the number of volunteers/patients in each study. The numbers in parentheses below each parameter mean represent the range of individual volunteer/patient values across studies.

<sup>†</sup> Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone have been shown to increase the apparent clearance of lamotrigine. Estrogen-containing oral contraceptives and rifampin have also been shown to increase the apparent clearance of lamotrigine (see CLINICAL PHARMACOLOGY: Drug Interactions and PRECAUTIONS: Drug Interactions).

**Absorption:** Lamotrigine is rapidly and completely absorbed after oral administration with negligible first-pass metabolism (absolute bioavailability is 98%). The bioavailability is not affected by food. Peak plasma concentrations occur anywhere from 1.4 to 4.8 hours following drug administration. The lamotrigine chewable/dispersible tablets were found to be equivalent, whether they were administered as dispersed in water, chewed and swallowed, or swallowed as whole, to the lamotrigine compressed tablets in terms of rate and extent of absorption.

**Distribution:** Estimates of the mean apparent volume of distribution (Vd/F) of lamotrigine following oral administration ranged from 0.9 to 1.3 L/kg. Vd/F is independent of dose and is similar following single and multiple doses in both patients with epilepsy and in healthy volunteers.

**Protein Binding:** Data from in vitro studies indicate that lamotrigine is approximately 55% bound to human plasma proteins at plasma lamotrigine concentrations from 1 to 10 mcg/mL (10 mcg/mL is 4 to 6 times the trough plasma concentration observed in the controlled efficacy trials). Because lamotrigine is not highly bound to plasma proteins, clinically significant interactions with other drugs through competition for protein binding sites are unlikely. The binding of lamotrigine to plasma proteins did not change in the presence of therapeutic

concentrations of phenytoin, phenobarbital, or valproate. Lamotrigine did not displace other AEDs (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital) from protein binding sites.

**Drug Disposition:** Lamotrigine is metabolized predominantly by glucuronic acid conjugation; the major metabolite is an inactive 2-N-glucuronide conjugate. After oral administration of 240 mg of <sup>14</sup>C-lamotrigine (15 μCi) to 6 healthy volunteers, 94% was recovered in the urine and 2% was recovered in the feces. The radioactivity in the urine consisted of unchanged lamotrigine (10%), the 2-N-glucuronide (76%), a 5-N-glucuronide (10%), a 2-N-methyl metabolite (0.14%), and other unidentified minor metabolites (4%).

**Drug Interactions: The apparent clearance of lamotrigine is affected by the coadministration of certain medications.** Because lamotrigine is metabolized predominantly by glucuronic acid conjugation, drugs that induce or inhibit glucuronidation may affect the apparent clearance of lamotrigine.

Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, and primidone have been shown to increase the apparent clearance of lamotrigine (see DOSAGE AND ADMINISTRATION and PRECAUTIONS: Drug Interactions). Most clinical experience is derived from patients taking these AEDs.

Estrogen-containing oral contraceptives and rifampin have also been shown to increase the apparent clearance of lamotrigine (see PRECAUTIONS: Drug Interactions).

**Valproate decreases the apparent clearance of lamotrigine (i.e., more than doubles the elimination half-life of lamotrigine), whether given with or without carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, or primidone.** Accordingly, if lamotrigine is to be administered to a patient receiving valproate, lamotrigine must be given at a reduced dosage, of no more than half the dose used in patients not receiving valproate, even in the presence of drugs that increase the apparent clearance of lamotrigine (see DOSAGE AND ADMINISTRATION and PRECAUTIONS: Drug Interactions).

The following drugs were shown not to increase the apparent clearance of lamotrigine: felbamate, gabapentin, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabalin, and topiramate. Zonisamide does not appear to change the pharmacokinetic profile of lamotrigine (see PRECAUTIONS: Drug Interactions).

In vitro inhibition experiments indicated that the formation of the primary metabolite of lamotrigine, the 2-N-glucuronide, was not significantly affected by co-incubation with clozapine, fluoxetine, phenelzine, risperidone, sertraline, or trazodone, and was minimally affected by co-incubation with amitriptyline, bupropion, clonazepam, haloperidol, or lorazepam. In addition, bufuralol metabolism data from human liver microsomes suggested that lamotrigine does not inhibit the metabolism of drugs eliminated predominantly by CYP2D6.

LAMICTAL has no effects on the pharmacokinetics of lithium (see PRECAUTIONS: Drug Interactions).

The pharmacokinetics of LAMICTAL were not changed by coadministration of bupropion (see PRECAUTIONS: Drug Interactions).

Coadministration of olanzapine did not have a clinically relevant effect on LAMICTAL pharmacokinetics (see PRECAUTIONS: Drug Interactions).

**Enzyme Induction:** The effects of lamotrigine on the induction of specific families of mixed-function oxidase isozymes have not been systematically evaluated.

Following multiple administrations (150 mg twice daily) to normal volunteers taking no other medications, lamotrigine induced its own metabolism, resulting in a 25% decrease in  $t_{1/2}$  and a 37% increase in Cl/F at steady state compared to values obtained in the same volunteers following a single dose. Evidence gathered from other sources suggests that self-induction by LAMICTAL may not occur when LAMICTAL is given as adjunctive therapy in patients receiving carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or rifampin.

**Dose Proportionality:** In healthy volunteers not receiving any other medications and given single doses, the plasma concentrations of lamotrigine increased in direct proportion to the dose administered over the range of 50 to 400 mg. In 2 small studies ( $n = 7$  and  $8$ ) of patients with epilepsy who were maintained on other AEDs, there also was a linear relationship between dose and lamotrigine plasma concentrations at steady state following doses of 50 to 350 mg twice daily.

**Elimination:** (see Table 1).

**Special Populations: Patients With Renal Insufficiency:** Twelve volunteers with chronic renal failure (mean creatinine clearance = 13 mL/min; range = 6 to 23) and another 6 individuals undergoing hemodialysis were each given a single 100-mg dose of LAMICTAL. The mean plasma half-lives determined in the study were 42.9 hours (chronic renal failure), 13.0 hours (during hemodialysis), and 57.4 hours (between hemodialysis) compared to 26.2 hours in healthy volunteers. On average, approximately 20% (range = 5.6 to 35.1) of the amount of lamotrigine present in the body was eliminated by hemodialysis during a 4-hour session.

**Hepatic Disease:** The pharmacokinetics of lamotrigine following a single 100-mg dose of LAMICTAL were evaluated in 24 subjects with mild, moderate, and severe hepatic dysfunction (Child-Pugh Classification system) and compared with 12 subjects without hepatic impairment. The patients with severe hepatic impairment were without ascites ( $n = 2$ ) or with ascites ( $n = 5$ ). The mean apparent clearance of lamotrigine in patients with mild ( $n = 12$ ), moderate ( $n = 5$ ), severe without ascites ( $n = 2$ ), and severe with ascites ( $n = 5$ ) liver impairment was  $0.30 \pm 0.09$ ,  $0.24 \pm 0.1$ ,  $0.21 \pm 0.04$ , and  $0.15 \pm 0.09$  mL/min/kg, respectively, as compared to  $0.37 \pm 0.1$  mL/min/kg in the healthy controls. Mean half-life of lamotrigine in patients with mild, moderate, severe without ascites, and severe with ascites liver impairment was  $46 \pm 20$ ,  $72 \pm 44$ ,  $67 \pm 11$ , and  $100 \pm 48$  hours, respectively, as compared to  $33 \pm 7$  hours in healthy controls (for dosing guidelines, see DOSAGE AND ADMINISTRATION: Patient With Hepatic Impairment).

**Age: Pediatric Patients:** The pharmacokinetics of LAMICTAL following a single 2-mg/kg dose were evaluated in 2 studies of pediatric patients ( $n = 29$  for patients aged 10 months to 5.9 years and  $n = 26$  for patients aged 5 to 11 years). Forty-three patients received

concomitant therapy with other AEDs and 12 patients received LAMICTAL as monotherapy. Lamotrigine pharmacokinetic parameters for pediatric patients are summarized in Table 2.

Population pharmacokinetic analyses involving patients aged 2 to 18 years demonstrated that lamotrigine clearance was influenced predominantly by total body weight and concurrent AED therapy. The oral clearance of lamotrigine was higher, on a body weight basis, in pediatric patients than in adults. Weight-normalized lamotrigine clearance was higher in those subjects weighing less than 30 kg, compared with those weighing greater than 30 kg. Accordingly, patients weighing less than 30 kg may need an increase of as much as 50% in maintenance doses, based on clinical response, as compared with subjects weighing more than 30 kg being administered the same AEDs (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). These analyses also revealed that, after accounting for body weight, lamotrigine clearance was not significantly influenced by age. Thus, the same weight-adjusted doses should be administered to children irrespective of differences in age. Concomitant AEDs which influence lamotrigine clearance in adults were found to have similar effects in children.

**Table 2. Mean Pharmacokinetic Parameters in Pediatric Patients With Epilepsy**

Pediatric Study Population	Number of Subjects	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	Cl/F (mL/min/kg)
<b>Ages 10 months-5.3 years</b>				
Patients taking carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, or primidone*	10	3.0 (1.0-5.9)	7.7 (5.7-11.4)	3.62 (2.44-5.28)
Patients taking antiepileptic drugs (AEDs) with no known effect on the apparent clearance of lamotrigine	7	5.2 (2.9-6.1)	19.0 (12.9-27.1)	1.2 (0.75-2.42)
Patients taking valproate only	8	2.9 (1.0-6.0)	44.9 (29.5-52.5)	0.47 (0.23-0.77)
<b>Ages 5-11 years</b>				
Patients taking carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, or primidone*	7	1.6 (1.0-3.0)	7.0 (3.8-9.8)	2.54 (1.35-5.58)
Patients taking carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, or primidone* plus valproate	8	3.3 (1.0-6.4)	19.1 (7.0-31.2)	0.89 (0.39-1.93)
Patients taking valproate only <sup>†</sup>	3	4.5 (3.0-6.0)	65.8 (50.7-73.7)	0.24 (0.21-0.26)
<b>Ages 13-18 years</b>				
Patients taking carbamazepine,	11	‡	‡	1.3

phenytoin, phenobarbital, or primidone*				
Patients taking carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, or primidone* plus valproate	8	‡	‡	0.5
Patients taking valproate only	4	‡	‡	0.3

\* Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone have been shown to increase the apparent clearance of lamotrigine. Estrogen-containing oral contraceptives and rifampin have also been shown to increase the apparent clearance of lamotrigine (see CLINICAL PHARMACOLOGY: Drug Interactions and PRECAUTIONS: Drug Interactions).

† Two subjects were included in the calculation for mean  $T_{max}$ .

‡ Parameter not estimated.

**Elderly:** The pharmacokinetics of lamotrigine following a single 150-mg dose of LAMICTAL were evaluated in 12 elderly volunteers between the ages of 65 and 76 years (mean creatinine clearance = 61 mL/min, range = 33 to 108 mL/min). The mean half-life of lamotrigine in these subjects was 31.2 hours (range, 24.5 to 43.4 hours), and the mean clearance was 0.40 mL/min/kg (range, 0.26 to 0.48 mL/min/kg).

**Gender:** The clearance of lamotrigine is not affected by gender. However, during dose escalation of LAMICTAL in one clinical trial in patients with epilepsy on a stable dose of valproate (n = 77), mean trough lamotrigine concentrations, unadjusted for weight, were 24% to 45% higher (0.3 to 1.7 mcg/mL) in females than in males.

**Race:** The apparent oral clearance of lamotrigine was 25% lower in non-Caucasians than Caucasians.

## CLINICAL STUDIES

**Epilepsy:** The results of controlled clinical trials established the efficacy of LAMICTAL as monotherapy in adults with partial onset seizures already receiving treatment with carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, or primidone as the single antiepileptic drug (AED), as adjunctive therapy in adults and pediatric patients age 2 to 16 with partial seizures, and as adjunctive therapy in the generalized seizures of Lennox-Gastaut syndrome in pediatric and adult patients.

### **Monotherapy With LAMICTAL in Adults With Partial Seizures Already Receiving Treatment With Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, or Primidone as the Single AED:**

The effectiveness of monotherapy with LAMICTAL was established in a multicenter, double-blind clinical trial enrolling 156 adult outpatients with partial seizures. The patients experienced at least 4 simple partial, complex partial, and/or secondarily generalized seizures during each of 2 consecutive 4-week periods while receiving carbamazepine or phenytoin monotherapy during baseline. LAMICTAL (target dose of 500 mg/day) or valproate (1,000 mg/day) was added to either carbamazepine or phenytoin monotherapy over a 4-week

period. Patients were then converted to monotherapy with LAMICTAL or valproate during the next 4 weeks, then continued on monotherapy for an additional 12-week period.

Study endpoints were completion of all weeks of study treatment or meeting an escape criterion. Criteria for escape relative to baseline were: (1) doubling of average monthly seizure count, (2) doubling of highest consecutive 2-day seizure frequency, (3) emergence of a new seizure type (defined as a seizure that did not occur during the 8-week baseline) that is more severe than seizure types that occur during study treatment, or (4) clinically significant prolongation of generalized-tonic-clonic (GTC) seizures. The primary efficacy variable was the proportion of patients in each treatment group who met escape criteria.

The percentage of patients who met escape criteria was 42% (32/76) in the LAMICTAL group and 69% (55/80) in the valproate group. The difference in the percentage of patients meeting escape criteria was statistically significant ( $p = 0.0012$ ) in favor of LAMICTAL. No differences in efficacy based on age, sex, or race were detected.

Patients in the control group were intentionally treated with a relatively low dose of valproate; as such, the sole objective of this study was to demonstrate the effectiveness and safety of monotherapy with LAMICTAL, and cannot be interpreted to imply the superiority of LAMICTAL to an adequate dose of valproate.

***Adjunctive Therapy With LAMICTAL in Adults With Partial Seizures:*** The effectiveness of LAMICTAL as adjunctive therapy (added to other AEDs) was established in 3 multicenter, placebo-controlled, double-blind clinical trials in 355 adults with refractory partial seizures. The patients had a history of at least 4 partial seizures per month in spite of receiving one or more AEDs at therapeutic concentrations and, in 2 of the studies, were observed on their established AED regimen during baselines that varied between 8 to 12 weeks. In the third, patients were not observed in a prospective baseline. In patients continuing to have at least 4 seizures per month during the baseline, LAMICTAL or placebo was then added to the existing therapy. In all 3 studies, change from baseline in seizure frequency was the primary measure of effectiveness. The results given below are for all partial seizures in the intent-to-treat population (all patients who received at least one dose of treatment) in each study, unless otherwise indicated. The median seizure frequency at baseline was 3 per week while the mean at baseline was 6.6 per week for all patients enrolled in efficacy studies.

One study ( $n = 216$ ) was a double-blind, placebo-controlled, parallel trial consisting of a 24-week treatment period. Patients could not be on more than 2 other anticonvulsants and valproate was not allowed. Patients were randomized to receive placebo, a target dose of 300 mg/day of LAMICTAL, or a target dose of 500 mg/day of LAMICTAL. The median reductions in the frequency of all partial seizures relative to baseline were 8% in patients receiving placebo, 20% in patients receiving 300 mg/day of LAMICTAL, and 36% in patients receiving 500 mg/day of LAMICTAL. The seizure frequency reduction was statistically significant in the 500-mg/day group compared to the placebo group, but not in the 300-mg/day group.

A second study (n = 98) was a double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover trial consisting of two 14-week treatment periods (the last 2 weeks of which consisted of dose tapering) separated by a 4-week washout period. Patients could not be on more than 2 other anticonvulsants and valproate was not allowed. The target dose of LAMICTAL was 400 mg/day. When the first 12 weeks of the treatment periods were analyzed, the median change in seizure frequency was a 25% reduction on LAMICTAL compared to placebo (p<0.001).

The third study (n = 41) was a double-blind, placebo-controlled, crossover trial consisting of two 12-week treatment periods separated by a 4-week washout period. Patients could not be on more than 2 other anticonvulsants. Thirteen patients were on concomitant valproate; these patients received 150 mg/day of LAMICTAL. The 28 other patients had a target dose of 300 mg/day of LAMICTAL. The median change in seizure frequency was a 26% reduction on LAMICTAL compared to placebo (p<0.01).

No differences in efficacy based on age, sex, or race, as measured by change in seizure frequency, were detected.

***Adjunctive Therapy With LAMICTAL in Pediatric Patients With Partial Seizures:***

The effectiveness of LAMICTAL as adjunctive therapy in pediatric patients with partial seizures was established in a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial in 199 patients aged 2 to 16 years (n = 98 on LAMICTAL, n = 101 on placebo). Following an 8-week baseline phase, patients were randomized to 18 weeks of treatment with LAMICTAL or placebo added to their current AED regimen of up to 2 drugs. Patients were dosed based on body weight and valproate use. Target doses were designed to approximate 5 mg/kg per day for patients taking valproate (maximum dose, 250 mg/day) and 15 mg/kg per day for the patients not taking valproate (maximum dose, 750 mg per day). The primary efficacy endpoint was percentage change from baseline in all partial seizures. For the intent-to-treat population, the median reduction of all partial seizures was 36% in patients treated with LAMICTAL and 7% on placebo, a difference that was statistically significant (p<0.01).

***Adjunctive Therapy With LAMICTAL in Pediatric and Adult Patients With Lennox-Gastaut Syndrome:*** The effectiveness of LAMICTAL as adjunctive therapy in patients with Lennox-Gastaut syndrome was established in a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial in 169 patients aged 3 to 25 years (n = 79 on LAMICTAL, n = 90 on placebo). Following a 4-week single-blind, placebo phase, patients were randomized to 16 weeks of treatment with LAMICTAL or placebo added to their current AED regimen of up to 3 drugs. Patients were dosed on a fixed-dose regimen based on body weight and valproate use. Target doses were designed to approximate 5 mg/kg per day for patients taking valproate (maximum dose, 200 mg/day) and 15 mg/kg per day for patients not taking valproate (maximum dose, 400 mg/day). The primary efficacy endpoint was percentage change from baseline in major motor seizures (atonic, tonic, major myoclonic, and tonic-clonic seizures). For the intent-to-treat population, the median reduction of major motor seizures was 32% in patients treated with LAMICTAL and 9% on placebo, a difference that was statistically significant (p<0.05). Drop attacks were significantly reduced by LAMICTAL (34%) compared to placebo (9%), as were

tonic-clonic seizures (36% reduction versus 10% increase for LAMICTAL and placebo, respectively).

**Adjunctive Therapy With LAMICTAL in Pediatric and Adult Patients With Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures:** The effectiveness of LAMICTAL as adjunctive therapy in patients with primary generalized tonic-clonic seizures was established in a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial in 117 pediatric and adult patients  $\geq 2$  years ( $n = 58$  on LAMICTAL,  $n = 59$  on placebo). Patients with at least 3 primary generalized tonic-clonic seizures during an 8-week baseline phase were randomized to 19 to 24 weeks of treatment with LAMICTAL or placebo added to their current AED regimen of up to 2 drugs. Patients were dosed on a fixed-dose regimen, with target doses ranging from 3 mg/kg/day to 12 mg/kg/day for pediatric patients and from 200 mg/day to 400 mg/day for adult patients based on concomitant AED.

The primary efficacy endpoint was percentage change from baseline in primary generalized tonic-clonic seizures. For the intent-to-treat population, the median percent reduction of primary generalized tonic-clonic seizures was 66% in patients treated with LAMICTAL and 34% on placebo, a difference that was statistically significant ( $p=0.006$ ).

**Bipolar Disorder:** The effectiveness of LAMICTAL in the maintenance treatment of Bipolar I Disorder was established in 2 multicenter, double-blind, placebo-controlled studies in adult patients who met DSM-IV criteria for Bipolar I Disorder. Study 1 enrolled patients with a current or recent (within 60 days) depressive episode as defined by DSM-IV and Study 2 included patients with a current or recent (within 60 days) episode of mania or hypomania as defined by DSM-IV. Both studies included a cohort of patients (30% of 404 patients in Study 1 and 28% of 171 patients in Study 2) with rapid cycling Bipolar Disorder (4 to 6 episodes per year).

In both studies, patients were titrated to a target dose of 200 mg of LAMICTAL, as add-on therapy or as monotherapy, with gradual withdrawal of any psychotropic medications during an 8- to 16-week open-label period. Overall 81% of 1,305 patients participating in the open-label period were receiving 1 or more other psychotropic medications, including benzodiazepines, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), atypical antipsychotics (including olanzapine), valproate, or lithium, during titration of LAMICTAL. Patients with a CGI-severity score of 3 or less maintained for at least 4 continuous weeks, including at least the final week on monotherapy with LAMICTAL, were randomized to a placebo-controlled, double-blind treatment period for up to 18 months. The primary endpoint was TIME (time to intervention for a mood episode or one that was emerging, time to discontinuation for either an adverse event that was judged to be related to Bipolar Disorder, or for lack of efficacy). The mood episode could be depression, mania, hypomania, or a mixed episode.

In Study 1, patients received double-blind monotherapy with LAMICTAL, 50 mg/day ( $n = 50$ ), LAMICTAL 200 mg/day ( $n = 124$ ), LAMICTAL 400 mg/day ( $n = 47$ ), or placebo ( $n = 121$ ). LAMICTAL (200- and 400-mg/day treatment groups combined) was superior to placebo in delaying the time to occurrence of a mood episode. Separate analyses of the 200 and 400 mg/day dose groups revealed no added benefit from the higher dose.

In Study 2, patients received double-blind monotherapy with LAMICTAL (100 to 400 mg/day, n = 59), or placebo (n = 70). LAMICTAL was superior to placebo in delaying time to occurrence of a mood episode. The mean LAMICTAL dose was about 211 mg/day.

Although these studies were not designed to separately evaluate time to the occurrence of depression or mania, a combined analysis for the 2 studies revealed a statistically significant benefit for LAMICTAL over placebo in delaying the time to occurrence of both depression and mania, although the finding was more robust for depression.

## INDICATIONS AND USAGE

### Epilepsy:

**Adjunctive Use:** LAMICTAL is indicated as adjunctive therapy for partial seizures, the generalized seizures of Lennox-Gastaut syndrome, and primary generalized tonic-clonic seizures in adults and pediatric patients ( $\geq 2$  years of age).

**Monotherapy Use:** LAMICTAL is indicated for conversion to monotherapy in adults with partial seizures who are receiving treatment with carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or valproate as the single AED.

Safety and effectiveness of LAMICTAL have not been established (1) as initial monotherapy, (2) for conversion to monotherapy from AEDs other than carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or valproate, or (3) for simultaneous conversion to monotherapy from 2 or more concomitant AEDs (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

**Bipolar Disorder:** LAMICTAL is indicated for the maintenance treatment of Bipolar I Disorder to delay the time to occurrence of mood episodes (depression, mania, hypomania, mixed episodes) in patients treated for acute mood episodes with standard therapy. The effectiveness of LAMICTAL in the acute treatment of mood episodes has not been established.

The effectiveness of LAMICTAL as maintenance treatment was established in 2 placebo-controlled trials of 18 months' duration in patients with Bipolar I Disorder as defined by DSM-IV (see CLINICAL STUDIES: Bipolar Disorder). The physician who elects to use LAMICTAL for periods extending beyond 18 months should periodically re-evaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient.

## CONTRAINDICATIONS

LAMICTAL is contraindicated in patients who have demonstrated hypersensitivity to the drug or its ingredients.

## WARNINGS

**SEE BOX WARNING REGARDING THE RISK OF SERIOUS RASHES REQUIRING HOSPITALIZATION AND DISCONTINUATION OF LAMICTAL.**

**ALTHOUGH BENIGN RASHES ALSO OCCUR WITH LAMICTAL, IT IS NOT POSSIBLE TO PREDICT RELIABLY WHICH RASHES WILL PROVE TO BE SERIOUS OR LIFE THREATENING. ACCORDINGLY, LAMICTAL SHOULD ORDINARILY BE DISCONTINUED AT THE FIRST SIGN OF RASH, UNLESS THE**

**RASH IS CLEARLY NOT DRUG RELATED. DISCONTINUATION OF TREATMENT MAY NOT PREVENT A RASH FROM BECOMING LIFE THREATENING OR PERMANENTLY DISABLING OR DISFIGURING.**

**Serious Rash: Pediatric Population:** The incidence of serious rash associated with hospitalization and discontinuation of LAMICTAL in a prospectively followed cohort of pediatric patients with epilepsy receiving adjunctive therapy was approximately 0.8% (16 of 1,983). When 14 of these cases were reviewed by 3 expert dermatologists, there was considerable disagreement as to their proper classification. To illustrate, one dermatologist considered none of the cases to be Stevens-Johnson syndrome; another assigned 7 of the 14 to this diagnosis. There was 1 rash-related death in this 1,983 patient cohort. Additionally, there have been rare cases of toxic epidermal necrolysis with and without permanent sequelae and/or death in US and foreign postmarketing experience.

There is evidence that the inclusion of valproate in a multidrug regimen increases the risk of serious, potentially life-threatening rash in pediatric patients. In pediatric patients who used valproate concomitantly, 1.2% (6 of 482) experienced a serious rash compared to 0.6% (6 of 952) patients not taking valproate.

**Adult Population:** Serious rash associated with hospitalization and discontinuation of LAMICTAL occurred in 0.3% (11 of 3,348) of adult patients who received LAMICTAL in premarketing clinical trials of epilepsy. In the bipolar and other mood disorders clinical trials, the rate of serious rash was 0.08% (1 of 1,233) of adult patients who received LAMICTAL as initial monotherapy and 0.13% (2 of 1,538) of adult patients who received LAMICTAL as adjunctive therapy. No fatalities occurred among these individuals. However, in worldwide postmarketing experience, rare cases of rash-related death have been reported, but their numbers are too few to permit a precise estimate of the rate.

Among the rashes leading to hospitalization were Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, angioedema, and a rash associated with a variable number of the following systemic manifestations: fever, lymphadenopathy, facial swelling, hematologic, and hepatologic abnormalities.

There is evidence that the inclusion of valproate in a multidrug regimen increases the risk of serious, potentially life-threatening rash in adults. Specifically, of 584 patients administered LAMICTAL with valproate in epilepsy clinical trials, 6 (1%) were hospitalized in association with rash; in contrast, 4 (0.16%) of 2,398 clinical trial patients and volunteers administered LAMICTAL in the absence of valproate were hospitalized.

Other examples of serious and potentially life-threatening rash that did not lead to hospitalization also occurred in premarketing development. Among these, 1 case was reported to be Stevens-Johnson-like.

**Hypersensitivity Reactions:** Hypersensitivity reactions, some fatal or life threatening, have also occurred. Some of these reactions have included clinical features of multiorgan failure/dysfunction, including hepatic abnormalities and evidence of disseminated intravascular coagulation. It is important to note that early manifestations of hypersensitivity (e.g., fever,

lymphadenopathy) may be present even though a rash is not evident. If such signs or symptoms are present, the patient should be evaluated immediately. LAMICTAL should be discontinued if an alternative etiology for the signs or symptoms cannot be established.

**Prior to initiation of treatment with LAMICTAL, the patient should be instructed that a rash or other signs or symptoms of hypersensitivity (e.g., fever, lymphadenopathy) may herald a serious medical event and that the patient should report any such occurrence to a physician immediately.**

**Acute Multiorgan Failure:** Multiorgan failure, which in some cases has been fatal or irreversible, has been observed in patients receiving LAMICTAL. Fatalities associated with multiorgan failure and various degrees of hepatic failure have been reported in 2 of 3,796 adult patients and 4 of 2,435 pediatric patients who received LAMICTAL in clinical trials. No such fatalities have been reported in bipolar patients in clinical trials. Rare fatalities from multiorgan failure have also been reported in compassionate use and postmarketing use. The majority of these deaths occurred in association with other serious medical events, including status epilepticus and overwhelming sepsis, and hantavirus making it difficult to identify the initial cause.

Additionally, 3 patients (a 45-year-old woman, a 3.5-year-old boy, and an 11-year-old girl) developed multiorgan dysfunction and disseminated intravascular coagulation 9 to 14 days after LAMICTAL was added to their AED regimens. Rash and elevated transaminases were also present in all patients and rhabdomyolysis was noted in 2 patients. Both pediatric patients were receiving concomitant therapy with valproate, while the adult patient was being treated with carbamazepine and clonazepam. All patients subsequently recovered with supportive care after treatment with LAMICTAL was discontinued.

**Blood Dyscrasias:** There have been reports of blood dyscrasias that may or may not be associated with the hypersensitivity syndrome. These have included neutropenia, leukopenia, anemia, thrombocytopenia, pancytopenia, and, rarely, aplastic anemia and pure red cell aplasia.

**Withdrawal Seizures:** As with other AEDs, LAMICTAL should not be abruptly discontinued. In patients with epilepsy there is a possibility of increasing seizure frequency. In clinical trials in patients with Bipolar Disorder, 2 patients experienced seizures shortly after abrupt withdrawal of LAMICTAL. However, there were confounding factors that may have contributed to the occurrence of seizures in these bipolar patients. Unless safety concerns require a more rapid withdrawal, the dose of LAMICTAL should be tapered over a period of at least 2 weeks (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

## **PRECAUTIONS**

**Concomitant Use With Oral Contraceptives:** Some estrogen-containing oral contraceptives have been shown to decrease serum concentrations of lamotrigine (see PRECAUTIONS: Drug Interactions). **Dosage adjustments will be necessary in most patients who start or stop estrogen-containing oral contraceptives while taking LAMICTAL (see DOSAGE AND ADMINISTRATION: Special Populations: Women and Oral**

**Contraceptives: Adjustments to the Maintenance Dose of LAMICTAL).** During the week of inactive hormone preparation (“pill-free” week) of oral contraceptive therapy, plasma lamotrigine levels are expected to rise, as much as doubling at the end of the week. Adverse events consistent with elevated levels of lamotrigine, such as dizziness, ataxia, and diplopia, could occur.

**Dermatological Events (see BOX WARNING, WARNINGS):** Serious rashes associated with hospitalization and discontinuation of LAMICTAL have been reported. Rare deaths have been reported, but their numbers are too few to permit a precise estimate of the rate. There are suggestions, yet to be proven, that the risk of rash may also be increased by (1) coadministration of LAMICTAL with valproate, (2) exceeding the recommended initial dose of LAMICTAL, or (3) exceeding the recommended dose escalation for LAMICTAL. However, cases have been reported in the absence of these factors.

In epilepsy clinical trials, approximately 10% of all patients exposed to LAMICTAL developed a rash. In the Bipolar Disorder clinical trials, 14% of patients exposed to LAMICTAL developed a rash. Rashes associated with LAMICTAL do not appear to have unique identifying features. Typically, rash occurs in the first 2 to 8 weeks following treatment initiation. However, isolated cases have been reported after prolonged treatment (e.g., 6 months). Accordingly, duration of therapy cannot be relied upon as a means to predict the potential risk heralded by the first appearance of a rash.

Caution should be used when treating patients with a history of allergy or rash to other antiepileptic drugs, as the frequency of nonserious rash after treatment with LAMICTAL was approximately 3 times higher in these patients than in those without such history.

Although most rashes resolved even with continuation of treatment with LAMICTAL, it is not possible to predict reliably which rashes will prove to be serious or life threatening.

**ACCORDINGLY, LAMICTAL SHOULD ORDINARILY BE DISCONTINUED AT THE FIRST SIGN OF RASH, UNLESS THE RASH IS CLEARLY NOT DRUG RELATED. DISCONTINUATION OF TREATMENT MAY NOT PREVENT A RASH FROM BECOMING LIFE THREATENING OR PERMANENTLY DISABLING OR DISFIGURING.**

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

**Use in Patients With Epilepsy:**

**Sudden Unexplained Death in Epilepsy (SUDEP):** During the premarketing development of LAMICTAL, 20 sudden and unexplained deaths were recorded among a cohort of 4,700 patients with epilepsy (5,747 patient-years of exposure).

Some of these could represent seizure-related deaths in which the seizure was not observed, e.g., at night. This represents an incidence of 0.0035 deaths per patient-year. Although this rate exceeds that expected in a healthy population matched for age and sex, it is within the range of estimates for the incidence of sudden unexplained deaths in patients with epilepsy not receiving LAMICTAL (ranging from 0.0005 for the general population of patients with epilepsy, to 0.004 for a recently studied clinical trial population similar to that in the clinical development program for LAMICTAL, to 0.005 for patients with refractory epilepsy). Consequently, whether these figures are reassuring or suggest concern depends on the comparability of the populations reported upon to the cohort receiving LAMICTAL and the accuracy of the estimates provided. Probably most reassuring is the similarity of estimated SUDEP rates in patients receiving LAMICTAL and those receiving another antiepileptic drug that underwent clinical testing in a similar population at about the same time. Importantly, that drug is chemically unrelated to LAMICTAL. This evidence suggests, although it certainly does not prove, that the high SUDEP rates reflect population rates, not a drug effect.

**Status Epilepticus:** Valid estimates of the incidence of treatment emergent status epilepticus among patients treated with LAMICTAL are difficult to obtain because reporters participating in clinical trials did not all employ identical rules for identifying cases. At a minimum, 7 of 2,343 adult patients had episodes that could unequivocally be described as status. In addition, a number of reports of variably defined episodes of seizure exacerbation (e.g., seizure clusters, seizure flurries, etc.) were made.

**Use in Patients With Bipolar Disorder:**

**Acute Treatment of Mood Episodes:** Safety and effectiveness of LAMICTAL in the acute treatment of mood episodes has not been established.

**Children and Adolescents (less than 18 years of age):** Treatment with antidepressants is associated with an increased risk of suicidal thinking and behavior in children and adolescents with major depressive disorder and other psychiatric disorders. It is not known whether LAMICTAL is associated with a similar risk in this population (see PRECAUTIONS: Clinical Worsening and Suicide Risk Associated With Bipolar Disorder).

Safety and effectiveness of LAMICTAL in patients below the age of 18 years with mood disorders have not been established.

**Clinical Worsening and Suicide Risk Associated with Bipolar Disorder:** Patients with bipolar disorder may experience worsening of their depressive symptoms and/or the emergence of suicidal ideation and behaviors (suicidality) whether or not they are taking medications for bipolar disorder. Patients should be closely monitored for clinical worsening (including development of new symptoms) and suicidality, especially at the beginning of a course of treatment, or at the time of dose changes.

In addition, patients with a history of suicidal behavior or thoughts, those patients exhibiting a significant degree of suicidal ideation prior to commencement of treatment, and young adults, are at an increased risk of suicidal thoughts or suicide attempts, and should receive careful monitoring during treatment.

Patients (and caregivers of patients) should be alerted about the need to monitor for any worsening of their condition (including development of new symptoms) and /or the emergence of suicidal ideation/behavior or thoughts of harming themselves and to seek medical advice immediately if these symptoms present.

Consideration should be given to changing the therapeutic regimen, including possibly discontinuing the medication, in patients who experience clinical worsening (including development of new symptoms) and/or the emergence of suicidal ideation/behavior especially if these symptoms are severe, abrupt in onset, or were not part of the patient's presenting symptoms.

Prescriptions for LAMICTAL should be written for the smallest quantity of tablets consistent with good patient management, in order to reduce the risk of overdose. Overdoses have been reported for LAMICTAL, some of which have been fatal (see OVERDOSAGE).

**Addition of LAMICTAL to a Multidrug Regimen That Includes Valproate (Dosage Reduction):** Because valproate reduces the clearance of lamotrigine, the dosage of lamotrigine in the presence of valproate is less than half of that required in its absence (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

**Use in Patients With Concomitant Illness:** Clinical experience with LAMICTAL in patients with concomitant illness is limited. Caution is advised when using LAMICTAL in patients with diseases or conditions that could affect metabolism or elimination of the drug, such as renal, hepatic, or cardiac functional impairment.

Hepatic metabolism to the glucuronide followed by renal excretion is the principal route of elimination of lamotrigine (see CLINICAL PHARMACOLOGY).

A study in individuals with severe chronic renal failure (mean creatinine clearance = 13 mL/min) not receiving other AEDs indicated that the elimination half-life of unchanged lamotrigine is prolonged relative to individuals with normal renal function. Until adequate numbers of patients with severe renal impairment have been evaluated during chronic treatment with LAMICTAL, it should be used with caution in these patients, generally using a reduced maintenance dose for patients with significant impairment.

Because there is limited experience with the use of LAMICTAL in patients with impaired liver function, the use in such patients may be associated with as yet unrecognized risks (see CLINICAL PHARMACOLOGY and DOSAGE AND ADMINISTRATION).

**Binding in the Eye and Other Melanin-Containing Tissues:** Because lamotrigine binds to melanin, it could accumulate in melanin-rich tissues over time. This raises the possibility that lamotrigine may cause toxicity in these tissues after extended use. Although ophthalmological testing was performed in one controlled clinical trial, the testing was inadequate to exclude subtle effects or injury occurring after long-term exposure. Moreover, the capacity of available

tests to detect potentially adverse consequences, if any, of lamotrigine's binding to melanin is unknown.

Accordingly, although there are no specific recommendations for periodic ophthalmological monitoring, prescribers should be aware of the possibility of long-term ophthalmologic effects.

**Information for Patients:** Prior to initiation of treatment with LAMICTAL, the patient should be instructed that a rash or other signs or symptoms of hypersensitivity (e.g., fever, lymphadenopathy) may herald a serious medical event and that the patient should report any such occurrence to a physician immediately. In addition, the patient should notify his or her physician if worsening of seizure control occurs.

Patients should be advised that LAMICTAL may cause dizziness, somnolence, and other symptoms and signs of central nervous system (CNS) depression. Accordingly, they should be advised neither to drive a car nor to operate other complex machinery until they have gained sufficient experience on LAMICTAL to gauge whether or not it adversely affects their mental and/or motor performance.

Patients should be advised of the possibility of blood dyscrasias and/or acute multiorgan failure and to contact their physician immediately if they experience any signs or symptoms of these conditions (see WARNINGS: Blood Dyscrasias and Acute Multiorgan Failure).

Patients should be advised to notify their physicians if they become pregnant or intend to become pregnant during therapy. Patients should be advised to notify their physicians if they intend to breast-feed or are breastfeeding an infant.

Women should be advised to notify their physician if they plan to start or stop use of oral contraceptives or other female hormonal preparations. Starting estrogen-containing oral contraceptives may significantly decrease lamotrigine plasma levels and stopping estrogen-containing oral contraceptives (including the “pill-free” week) may significantly increase lamotrigine plasma levels (see PRECAUTIONS: Drug Interactions). Women should also be advised to promptly notify their physician if they experience adverse events or changes in menstrual pattern (e.g., break-through bleeding) while receiving LAMICTAL in combination with these medications.

Patients should be advised to notify their physician if they stop taking LAMICTAL for any reason and not to resume LAMICTAL without consulting their physician.

Patients should be informed of the availability of a patient information leaflet, and they should be instructed to read the leaflet prior to taking LAMICTAL. See PATIENT INFORMATION at the end of this labeling for the text of the leaflet provided for patients.

**Laboratory Tests:** The value of monitoring plasma concentrations of LAMICTAL has not been established. Because of the possible pharmacokinetic interactions between LAMICTAL and other drugs including AEDs (see Table 3), monitoring of the plasma levels of LAMICTAL and concomitant drugs may be indicated, particularly during dosage adjustments. In general, clinical judgment should be exercised regarding monitoring of plasma levels of LAMICTAL and other drugs and whether or not dosage adjustments are necessary.

**Drug Interactions:**

The net effects of drug interactions with LAMICTAL are summarized in Table 3 (see also DOSAGE AND ADMINISTRATION).

**Oral Contraceptives:** In 16 female volunteers, an oral contraceptive preparation containing 30 mcg ethinylestradiol and 150 mcg levonorgestrel increased the apparent clearance of lamotrigine (300 mg/day) by approximately 2-fold with a mean decrease in AUC of 52% and in  $C_{max}$  of 39%. In this study, trough serum lamotrigine concentrations gradually increased and were approximately 2-fold higher on average at the end of the week of the inactive hormone preparation compared to trough lamotrigine concentrations at the end of the active hormone cycle.

Gradual transient increases in lamotrigine plasma levels (approximate 2-fold increase) occurred during the week of inactive hormone preparation (“pill-free” week) for women not also taking a drug that increased the clearance of lamotrigine (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or rifampin). The increase in lamotrigine plasma levels will be greater if the dose of LAMICTAL is increased in the few days before or during the “pill-free” week. Increases in lamotrigine plasma levels could result in dose-dependent adverse effects (see PRECAUTIONS: Concomitant Use With Oral Contraceptives).

In the same study, coadministration of LAMICTAL (300 mg/day) in 16 female volunteers did not affect the pharmacokinetics of the ethinylestradiol component of the oral contraceptive preparation. There was a mean decrease in the AUC and  $C_{max}$  of the levonorgestrel component of 19% and 12%, respectively. Measurement of serum progesterone indicated that there was no hormonal evidence of ovulation in any of the 16 volunteers, although measurement of serum FSH, LH, and estradiol indicated that there was some loss of suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis.

The effects of doses of LAMICTAL other than 300 mg/day have not been systematically evaluated in controlled clinical trials.

The clinical significance of the observed hormonal changes on ovulatory activity is unknown. However, the possibility of decreased contraceptive efficacy in some patients cannot be excluded. Therefore, patients should be instructed to promptly report changes in their menstrual pattern (e.g., break-through bleeding).

Dosage adjustments will be necessary for most women receiving estrogen-containing oral contraceptive preparations (see DOSAGE AND ADMINISTRATION: Special Populations: Women and Oral Contraceptives).

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

**Bupropion:** The pharmacokinetics of a 100-mg single dose of LAMICTAL in healthy volunteers (n = 12) were not changed by coadministration of bupropion sustained-release formulation (150 mg twice a day) starting 11 days before LAMICTAL.

**Carbamazepine:** LAMICTAL has no appreciable effect on steady-state carbamazepine plasma concentration. Limited clinical data suggest there is a higher incidence of dizziness, diplopia, ataxia, and blurred vision in patients receiving carbamazepine with LAMICTAL than in patients receiving other AEDs with LAMICTAL (see ADVERSE REACTIONS). The mechanism of this interaction is unclear. The effect of LAMICTAL on plasma concentrations of carbamazepine-epoxide is unclear. In a small subset of patients (n = 7) studied in a placebo-controlled trial, LAMICTAL had no effect on carbamazepine-epoxide plasma concentrations, but in a small, uncontrolled study (n = 9), carbamazepine-epoxide levels increased.

The addition of carbamazepine decreases lamotrigine steady-state concentrations by approximately 40%.

**Felbamate:** In a study of 21 healthy volunteers, coadministration of felbamate (1,200 mg twice daily) with LAMICTAL (100 mg twice daily for 10 days) appeared to have no clinically relevant effects on the pharmacokinetics of lamotrigine.

**Folate Inhibitors:** Lamotrigine is a weak inhibitor of dihydrofolate reductase. Prescribers should be aware of this action when prescribing other medications that inhibit folate metabolism.

**Gabapentin:** Based on a retrospective analysis of plasma levels in 34 patients who received LAMICTAL both with and without gabapentin, gabapentin does not appear to change the apparent clearance of lamotrigine.

**Levetiracetam:** Potential drug interactions between levetiracetam and LAMICTAL were assessed by evaluating serum concentrations of both agents during placebo-controlled clinical trials. These data indicate that LAMICTAL does not influence the pharmacokinetics of levetiracetam and that levetiracetam does not influence the pharmacokinetics of LAMICTAL.

**Lithium:** The pharmacokinetics of lithium were not altered in healthy subjects (n = 20) by coadministration of LAMICTAL (100 mg/day) for 6 days.

**Olanzapine:** The AUC and  $C_{max}$  of olanzapine were similar following the addition of olanzapine (15 mg once daily) to LAMICTAL (200 mg once daily) in healthy male volunteers (n = 16) compared to the AUC and  $C_{max}$  in healthy male volunteers receiving olanzapine alone (n = 16).

In the same study, the AUC and  $C_{max}$  of lamotrigine was reduced on average by 24% and 20%, respectively, following the addition of olanzapine to LAMICTAL in healthy male volunteers compared to those receiving LAMICTAL alone. This reduction in lamotrigine plasma concentrations is not expected to be clinically relevant.

**Oxcarbazepine:** The AUC and  $C_{max}$  of oxcarbazepine and its active 10-monohydroxy oxcarbazepine metabolite were not significantly different following the addition of oxcarbazepine (600 mg twice daily) to LAMICTAL (200 mg once daily) in healthy male volunteers (n = 13) compared to healthy male volunteers receiving oxcarbazepine alone (n = 13).

In the same study, the AUC and  $C_{max}$  of lamotrigine were similar following the addition of oxcarbazepine (600 mg twice daily) to LAMICTAL in healthy male volunteers compared to those receiving LAMICTAL alone. Limited clinical data suggest a higher incidence of headache, dizziness, nausea, and somnolence with coadministration of LAMICTAL and oxcarbazepine compared to LAMICTAL alone or oxcarbazepine alone.

**Phenobarbital, Primidone:** The addition of phenobarbital or primidone decreases lamotrigine steady-state concentrations by approximately 40%.

**Phenytoin:** LAMICTAL has no appreciable effect on steady-state phenytoin plasma concentrations in patients with epilepsy. The addition of phenytoin decreases lamotrigine steady-state concentrations by approximately 40%.

**Pregabalin:** Steady-state trough plasma concentrations of lamotrigine were not affected by concomitant pregabalin (200 mg 3 times daily) administration. There are no pharmacokinetic interactions between LAMICTAL and pregabalin.

**Rifampin:** In 10 male volunteers, rifampin (600 mg/day for 5 days) significantly increased the apparent clearance of a single 25 mg dose of LAMICTAL by approximately 2-fold (AUC decreased by approximately 40%).

**Topiramate:** Topiramate resulted in no change in plasma concentrations of lamotrigine. Administration of LAMICTAL resulted in a 15% increase in topiramate concentrations.

**Valproate:** When LAMICTAL was administered to healthy volunteers (n = 18) receiving valproate, the trough steady-state valproate plasma concentrations decreased by an average of 25% over a 3-week period, and then stabilized. However, adding LAMICTAL to the existing therapy did not cause a change in valproate plasma concentrations in either adult or pediatric patients in controlled clinical trials.

The addition of valproate increased lamotrigine steady-state concentrations in normal volunteers by slightly more than 2-fold. In one study, maximal inhibition of lamotrigine clearance was reached at valproate doses between 250 mg/day and 500 mg/day and did not increase as the valproate dose was further increased.

**Zonisamide:** In a study of 18 patients with epilepsy, coadministration of zonisamide (200 to 400 mg/day) with LAMICTAL (150 to 500 mg/day) for 35 days had no significant effect on the pharmacokinetics of lamotrigine.

**Known Inducers or Inhibitors of Glucuronidation:** Drugs other than those listed above have not been systematically evaluated in combination with LAMICTAL. Since lamotrigine is metabolized predominately by glucuronic acid conjugation, drugs that are known to induce or inhibit glucuronidation may affect the apparent clearance of lamotrigine and doses of LAMICTAL may require adjustment based on clinical response.

**Other:** Results of in vitro experiments suggest that clearance of lamotrigine is unlikely to be reduced by concomitant administration of amitriptyline, clonazepam, clozapine, fluoxetine, haloperidol, lorazepam, phenelzine, risperidone, sertraline, or trazodone (see CLINICAL PHARMACOLOGY: Pharmacokinetics and Drug Metabolism).

Results of in vitro experiments suggest that lamotrigine does not reduce the clearance of drugs eliminated predominantly by CYP2D6 (see CLINICAL PHARMACOLOGY).

**Table 3. Summary of Drug Interactions With LAMICTAL**

Drug	Drug Plasma Concentration With Adjunctive LAMICTAL*	Lamotrigine Plasma Concentration With Adjunctive Drugs†
Oral contraceptives (e.g., ethinylestradiol/levonorgestrel)‡	↔§	↓
Bupropion	Not assessed	↔
Carbamazepine (CBZ)	↔	↓
CBZ epoxide	?	
Felbamate	Not assessed	↔
Gabapentin	Not assessed	↔
Levetiracetam	↔	↔
Lithium	↔	Not assessed
Olanzapine	↔	↔¶
Oxcarbazepine	↔	↔
10-monohydroxy oxcarbazepine metabolite#	↔	
Phenobarbital/primidone	↔	↓
Phenytoin (PHT)	↔	↓
Pregabalin	↔	↔
Rifampin	Not assessed	↓
Topiramate	↔**	↔
Valproate	↓	↑
Valproate + PHT and/or CBZ	Not assessed	↔
Zonisamide	Not assessed	↔

\* From adjunctive clinical trials and volunteer studies.

† Net effects were estimated by comparing the mean clearance values obtained in adjunctive clinical trials and volunteers studies.

‡ The effect of other hormonal contraceptive preparations or hormone replacement therapy on the pharmacokinetics of lamotrigine has not been systematically evaluated in clinical trials and the effect may not be similar to that seen with the ethinylestradiol/levonorgestrel combinations.

§ Modest decrease in levonorgestrel (see PRECAUTIONS: Drug Interactions: Effect of LAMICTAL on Oral Contraceptives).

|| Not administered, but an active metabolite of carbamazepine.

¶ Slight decrease, not expected to be clinically relevant.

#Not administered, but an active metabolite of oxcarbazepine.

\*\* Slight increase not expected to be clinically relevant.

↔ = No significant effect.

? = Conflicting data.

**Drug/Laboratory Test Interactions:** None known.

**Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility:** No evidence of carcinogenicity was seen in 1 mouse study or 2 rat studies following oral administration of lamotrigine for up to 2 years at maximum tolerated doses (30 mg/kg per day for mice and 10 to 15 mg/kg per day for rats, doses that are equivalent to 90 mg/m<sup>2</sup> and 60 to 90 mg/m<sup>2</sup>, respectively). Steady-state plasma concentrations ranged from 1 to 4 mcg/mL in the mouse study and 1 to 10 mcg/mL in the rat study. Plasma concentrations associated with the recommended human doses of 300 to 500 mg/day are generally in the range of 2 to 5 mcg/mL, but concentrations as high as 19 mcg/mL have been recorded.

Lamotrigine was not mutagenic in the presence or absence of metabolic activation when tested in 2 gene mutation assays (the Ames test and the in vitro mammalian mouse lymphoma assay). In 2 cytogenetic assays (the in vitro human lymphocyte assay and the in vivo rat bone marrow assay), lamotrigine did not increase the incidence of structural or numerical chromosomal abnormalities.

No evidence of impairment of fertility was detected in rats given oral doses of lamotrigine up to 2.4 times the highest usual human maintenance dose of 8.33 mg/kg per day or 0.4 times the human dose on a mg/m<sup>2</sup> basis. The effect of lamotrigine on human fertility is unknown.

**Pregnancy: Teratogenic Effects:** Pregnancy Category C. No evidence of teratogenicity was found in mice, rats, or rabbits when lamotrigine was orally administered to pregnant animals during the period of organogenesis at doses up to 1.2, 0.5, and 1.1 times, respectively, on a mg/m<sup>2</sup> basis, the highest usual human maintenance dose (i.e., 500 mg/day). However, maternal toxicity and secondary fetal toxicity producing reduced fetal weight and/or delayed ossification were seen in mice and rats, but not in rabbits at these doses. Teratology studies were also conducted using bolus intravenous administration of the isethionate salt of lamotrigine in rats and rabbits. In rat dams administered an intravenous dose at 0.6 times the highest usual human maintenance dose, the incidence of intrauterine death without signs of teratogenicity was increased.

A behavioral teratology study was conducted in rats dosed during the period of organogenesis. At day 21 postpartum, offspring of dams receiving 5 mg/kg per day or higher displayed a significantly longer latent period for open field exploration and a lower frequency of rearing. In a swimming maze test performed on days 39 to 44 postpartum, time to completion was increased in offspring of dams receiving 25 mg/kg per day. These doses represent 0.1 and 0.5 times the clinical dose on a mg/m<sup>2</sup> basis, respectively.

Lamotrigine did not affect fertility, teratogenesis, or postnatal development when rats were dosed prior to and during mating, and throughout gestation and lactation at doses equivalent to 0.4 times the highest usual human maintenance dose on a mg/m<sup>2</sup> basis.

When pregnant rats were orally dosed at 0.1, 0.14, or 0.3 times the highest human maintenance dose (on a mg/m<sup>2</sup> basis) during the latter part of gestation (days 15 to 20), maternal toxicity and fetal death were seen. In dams, food consumption and weight gain were reduced, and the gestation period was slightly prolonged (22.6 vs. 22.0 days in the control group). Stillborn pups were found in all 3 drug-treated groups with the highest number in the high-dose group. Postnatal death was also seen, but only in the 2 highest doses, and occurred between day 1 and 20. Some of these deaths appear to be drug-related and not secondary to the maternal toxicity. A no-observed-effect level (NOEL) could not be determined for this study.

Although LAMICTAL was not found to be teratogenic in the above studies, lamotrigine decreases fetal folate concentrations in rats, an effect known to be associated with teratogenesis in animals and humans. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

**Non-Teratogenic Effects:** As with other antiepileptic drugs, physiological changes during pregnancy may affect lamotrigine concentrations and/or therapeutic effect. There have been reports of decreased lamotrigine concentrations during pregnancy and restoration of pre-partum concentrations after delivery. Dosage adjustments may be necessary to maintain clinical response.

**Pregnancy Exposure Registry:** To facilitate monitoring fetal outcomes of pregnant women exposed to lamotrigine, physicians are encouraged to register patients, **before fetal outcome (e.g., ultrasound, results of amniocentesis, birth, etc.) is known**, and can obtain information by calling the Lamotrigine Pregnancy Registry at (800) 336-2176 (toll-free). Patients can enroll themselves in the North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry by calling (888) 233-2334 (toll-free).

**Labor and Delivery:** The effect of LAMICTAL on labor and delivery in humans is unknown.

**Use in Nursing Mothers:** Preliminary data indicate that lamotrigine passes into human milk. Because the effects on the infant exposed to LAMICTAL by this route are unknown, breastfeeding while taking LAMICTAL is not recommended.

**Pediatric Use:** LAMICTAL is indicated as adjunctive therapy for partial seizures, the generalized seizures of Lennox-Gastaut syndrome, and primary generalized tonic-clonic seizures in patients above 2 years of age.

Safety and effectiveness in patients below the age of 18 years with Bipolar Disorder has not been established.

**Geriatric Use:** Clinical studies of LAMICTAL for epilepsy and in Bipolar Disorder did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, dose selection for an elderly patient should be

cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

## **ADVERSE REACTIONS**

**SERIOUS RASH REQUIRING HOSPITALIZATION AND DISCONTINUATION OF LAMICTAL, INCLUDING STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS, HAVE OCCURRED IN ASSOCIATION WITH THERAPY WITH LAMICTAL. RARE DEATHS HAVE BEEN REPORTED, BUT THEIR NUMBERS ARE TOO FEW TO PERMIT A PRECISE ESTIMATE OF THE RATE (see BOX WARNING).**

### **Epilepsy:**

***Most Common Adverse Events in All Clinical Studies: Adjunctive Therapy in Adults With Epilepsy:*** The most commonly observed ( $\geq 5\%$ ) adverse experiences seen in association with LAMICTAL during adjunctive therapy in adults and not seen at an equivalent frequency among placebo-treated patients were: dizziness, ataxia, somnolence, headache, diplopia, blurred vision, nausea, vomiting, and rash. Dizziness, diplopia, ataxia, blurred vision, nausea, and vomiting were dose related. Dizziness, diplopia, ataxia, and blurred vision occurred more commonly in patients receiving carbamazepine with LAMICTAL than in patients receiving other AEDs with LAMICTAL. Clinical data suggest a higher incidence of rash, including serious rash, in patients receiving concomitant valproate than in patients not receiving valproate (see WARNINGS).

Approximately 11% of the 3,378 adult patients who received LAMICTAL as adjunctive therapy in premarketing clinical trials discontinued treatment because of an adverse experience. The adverse events most commonly associated with discontinuation were rash (3.0%), dizziness (2.8%), and headache (2.5%).

In a dose response study in adults, the rate of discontinuation of LAMICTAL for dizziness, ataxia, diplopia, blurred vision, nausea, and vomiting was dose related.

***Monotherapy in Adults With Epilepsy:*** The most commonly observed ( $\geq 5\%$ ) adverse experiences seen in association with the use of LAMICTAL during the monotherapy phase of the controlled trial in adults not seen at an equivalent rate in the control group were vomiting, coordination abnormality, dyspepsia, nausea, dizziness, rhinitis, anxiety, insomnia, infection, pain, weight decrease, chest pain, and dysmenorrhea. The most commonly observed ( $\geq 5\%$ ) adverse experiences associated with the use of LAMICTAL during the conversion to monotherapy (add-on) period, not seen at an equivalent frequency among low-dose valproate-treated patients, were dizziness, headache, nausea, asthenia, coordination abnormality, vomiting, rash, somnolence, diplopia, ataxia, accidental injury, tremor, blurred vision, insomnia, nystagmus, diarrhea, lymphadenopathy, pruritus, and sinusitis.

Approximately 10% of the 420 adult patients who received LAMICTAL as monotherapy in premarketing clinical trials discontinued treatment because of an adverse experience. The

adverse events most commonly associated with discontinuation were rash (4.5%), headache (3.1%), and asthenia (2.4%).

**Adjunctive Therapy in Pediatric Patients With Epilepsy:** The most commonly observed ( $\geq 5\%$ ) adverse experiences seen in association with the use of LAMICTAL as adjunctive treatment in pediatric patients and not seen at an equivalent rate in the control group were infection, vomiting, rash, fever, somnolence, accidental injury, dizziness, diarrhea, abdominal pain, nausea, ataxia, tremor, asthenia, bronchitis, flu syndrome, and diplopia.

In 339 patients age 2 to 16 years with partial seizures or generalized seizures of Lennox-Gastaut syndrome, 4.2% of patients on LAMICTAL and 2.9% of patients on placebo discontinued due to adverse experiences. The most commonly reported adverse experiences that led to discontinuation were rash for patients treated with LAMICTAL and deterioration of seizure control for patients treated with placebo.

Approximately 11.5% of the 1,081 pediatric patients who received LAMICTAL as adjunctive therapy in premarketing clinical trials discontinued treatment because of an adverse experience. The adverse events most commonly associated with discontinuation were rash (4.4%), reaction aggravated (1.7%), and ataxia (0.6%).

**Incidence in Controlled Clinical Studies of Epilepsy:** The prescriber should be aware that the figures in Tables 4, 5, 6, and 7 cannot be used to predict the frequency of adverse experiences in the course of usual medical practice where patient characteristics and other factors may differ from those prevailing during clinical studies. Similarly, the cited frequencies cannot be directly compared with figures obtained from other clinical investigations involving different treatments, uses, or investigators. An inspection of these frequencies, however, does provide the prescriber with one basis to estimate the relative contribution of drug and nondrug factors to the adverse event incidences in the population studied.

**Incidence in Controlled Adjunctive Clinical Studies in Adults With Epilepsy:** Table 4 lists treatment-emergent signs and symptoms that occurred in at least 2% of adult patients with epilepsy treated with LAMICTAL in placebo-controlled trials and were numerically more common in the patients treated with LAMICTAL. In these studies, either LAMICTAL or placebo was added to the patient's current AED therapy. Adverse events were usually mild to moderate in intensity.

**Table 4. Treatment-Emergent Adverse Event Incidence in Placebo-Controlled Adjunctive Trials in Adult Patients With Epilepsy\* (Events in at least 2% of patients treated with LAMICTAL and numerically more frequent than in the placebo group.)**

Body System/ Adverse Experience <sup>†</sup>	Percent of Patients Receiving Adjunctive LAMICTAL (n = 711)	Percent of Patients Receiving Adjunctive Placebo (n = 419)
Body as a whole		
Headache	29	19
Flu syndrome	7	6
Fever	6	4
Abdominal pain	5	4
Neck pain	2	1
Reaction aggravated (seizure exacerbation)	2	1
Digestive		
Nausea	19	10
Vomiting	9	4
Diarrhea	6	4
Dyspepsia	5	2
Constipation	4	3
Tooth disorder	3	2
Anorexia	2	1
Musculoskeletal		
Arthralgia	2	0
Nervous		
Dizziness	38	13
Ataxia	22	6
Somnolence	14	7
Incoordination	6	2
Insomnia	6	2
Tremor	4	1
Depression	4	3
Anxiety	4	3
Convulsion	3	1
Irritability	3	2
Speech disorder	3	0
Concentration disturbance	2	1

Respiratory		
Rhinitis	14	9
Pharyngitis	10	9
Cough increased	8	6
Skin and appendages		
Rash	10	5
Pruritus	3	2
Special senses		
Diplopia	28	7
Blurred vision	16	5
Vision abnormality	3	1
Urogenital		
Female patients only	(n = 365)	(n = 207)
Dysmenorrhea	7	6
Vaginitis	4	1
Amenorrhea	2	1

\* Patients in these adjunctive studies were receiving 1 to 3 of the following concomitant AEDs (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, or primidone) in addition to LAMICTAL or placebo. Patients may have reported multiple adverse experiences during the study or at discontinuation; thus, patients may be included in more than one category.

† Adverse experiences reported by at least 2% of patients treated with LAMICTAL are included.

In a randomized, parallel study comparing placebo and 300 and 500 mg/day of LAMICTAL, some of the more common drug-related adverse events were dose related (see Table 5).

**Table 5. Dose-Related Adverse Events From a Randomized, Placebo-Controlled Trial in Adults With Epilepsy**

Adverse Experience	Percent of Patients Experiencing Adverse Experiences		
	Placebo (n = 73)	LAMICTAL 300 mg (n = 71)	LAMICTAL 500 mg (n = 72)
Ataxia	10	10	28*†
Blurred vision	10	11	25*†
Diplopia	8	24*	49*†
Dizziness	27	31	54*†
Nausea	11	18	25*
Vomiting	4	11	18*

\*Significantly greater than placebo group (p<0.05).

†Significantly greater than group receiving LAMICTAL 300 mg (p<0.05).

Other events that occurred in more than 1% of patients but equally or more frequently in the placebo group included: asthenia, back pain, chest pain, flatulence, menstrual disorder, myalgia, paresthesia, respiratory disorder, and urinary tract infection.

The overall adverse experience profile for LAMICTAL was similar between females and males, and was independent of age. Because the largest non-Caucasian racial subgroup was only 6% of patients exposed to LAMICTAL in placebo-controlled trials, there are insufficient data to support a statement regarding the distribution of adverse experience reports by race. Generally, females receiving either adjunctive LAMICTAL or placebo were more likely to report adverse experiences than males. The only adverse experience for which the reports on LAMICTAL were greater than 10% more frequent in females than males (without a corresponding difference by gender on placebo) was dizziness (difference = 16.5%). There was little difference between females and males in the rates of discontinuation of LAMICTAL for individual adverse experiences.

***Incidence in a Controlled Monotherapy Trial in Adults With Partial Seizures:***

Table 6 lists treatment-emergent signs and symptoms that occurred in at least 5% of patients with epilepsy treated with monotherapy with LAMICTAL in a double-blind trial following discontinuation of either concomitant carbamazepine or phenytoin not seen at an equivalent frequency in the control group.

**Table 6. Treatment-Emergent Adverse Event Incidence in Adults With Partial Seizures in a Controlled Monotherapy Trial\* (Events in at least 5% of patients treated with LAMICTAL and numerically more frequent than in the valproate group.)**

Body System/ Adverse Experience <sup>†</sup>	Percent of Patients Receiving LAMICTAL Monotherapy <sup>‡</sup> (n = 43)	Percent of Patients Receiving Low-Dose Valproate <sup>§</sup> Monotherapy (n = 44)
Body as a whole		
Pain	5	0
Infection	5	2
Chest pain	5	2
Digestive		

Vomiting	9	0
Dyspepsia	7	2
Nausea	7	2
Metabolic and nutritional		
Weight decrease	5	2
Nervous		
Coordination abnormality	7	0
Dizziness	7	0
Anxiety	5	0
Insomnia	5	2
Respiratory		
Rhinitis	7	2
Urogenital (female patients only)	(n = 21)	(n = 28)
Dysmenorrhea	5	0

\* Patients in these studies were converted to LAMICTAL or valproate monotherapy from adjunctive therapy with carbamazepine or phenytoin. Patients may have reported multiple adverse experiences during the study; thus, patients may be included in more than one category.

† Adverse experiences reported by at least 5% of patients are included.

‡ Up to 500 mg/day.

§ 1,000 mg/day.

Adverse events that occurred with a frequency of less than 5% and greater than 2% of patients receiving LAMICTAL and numerically more frequent than placebo were:

**Body as a Whole:** Asthenia, fever.

**Digestive:** Anorexia, dry mouth, rectal hemorrhage, peptic ulcer.

**Metabolic and Nutritional:** Peripheral edema.

**Nervous System:** Amnesia, ataxia, depression, hypesthesia, libido increase, decreased reflexes, increased reflexes, nystagmus, irritability, suicidal ideation.

**Respiratory:** Epistaxis, bronchitis, dyspnea.

**Skin and Appendages:** Contact dermatitis, dry skin, sweating.

**Special Senses:** Vision abnormality.

**Incidence in Controlled Adjunctive Trials in Pediatric Patients With Epilepsy:**

Table 7 lists adverse events that occurred in at least 2% of 339 pediatric patients with partial seizures or generalized seizures of Lennox-Gastaut syndrome, who received LAMICTAL up to 15 mg/kg per day or a maximum of 750 mg per day. Reported adverse events were classified using COSTART terminology.

**Table 7. Treatment-Emergent Adverse Event Incidence in Placebo-Controlled Adjunctive Trials in Pediatric Patients With Epilepsy (Events in at least 2% of patients treated with LAMICTAL and numerically more frequent than in the placebo group.)**

Body System/ Adverse Experience	Percent of Patients Receiving LAMICTAL (n = 168)	Percent of Patients Receiving Placebo (n = 171)
Body as a whole		
Infection	20	17
Fever	15	14
Accidental injury	14	12
Abdominal pain	10	5
Asthenia	8	4
Flu syndrome	7	6
Pain	5	4
Facial edema	2	1
Photosensitivity	2	0
Cardiovascular		
Hemorrhage	2	1
Digestive		
Vomiting	20	16
Diarrhea	11	9
Nausea	10	2
Constipation	4	2
Dyspepsia	2	1
Tooth disorder	2	1
Hemic and lymphatic		
Lymphadenopathy	2	1
Metabolic and nutritional		
Edema	2	0
Nervous system		
Somnolence	17	15
Dizziness	14	4

Ataxia	11	3
Tremor	10	1
Emotional lability	4	2
Gait abnormality	4	2
Thinking abnormality	3	2
Convulsions	2	1
Nervousness	2	1
Vertigo	2	1
Respiratory		
Pharyngitis	14	11
Bronchitis	7	5
Increased cough	7	6
Sinusitis	2	1
Bronchospasm	2	1
Skin		
Rash	14	12
Eczema	2	1
Pruritus	2	1
Special senses		
Diplopia	5	1
Blurred vision	4	1
Ear disorder	2	1
Visual abnormality	2	0
Urogenital		
Male and female patients		
Urinary tract infection	3	0
Male patients only	n = 93	n = 92
Penis disorder	2	0

**Bipolar Disorder:** The most commonly observed ( $\geq 5\%$ ) adverse experiences seen in association with the use of LAMICTAL as monotherapy (100 to 400 mg/day) in Bipolar Disorder in the 2 double-blind, placebo-controlled trials of 18 months' duration, and numerically more frequent than in placebo-treated patients are included in Table 8. Adverse events that

occurred in at least 5% of patients and were numerically more common during the dose escalation phase of LAMICTAL in these trials (when patients may have been receiving concomitant medications) compared to the monotherapy phase were: headache (25%), rash (11%), dizziness (10%), diarrhea (8%), dream abnormality (6%), and pruritus (6%).

During the monotherapy phase of the double-blind, placebo-controlled trials of 18 months' duration, 13% of 227 patients who received LAMICTAL (100 to 400 mg/day), 16% of 190 patients who received placebo, and 23% of 166 patients who received lithium discontinued therapy because of an adverse experience. The adverse events which most commonly led to discontinuation of LAMICTAL were rash (3%) and mania/hypomania/mixed mood adverse events (2%). Approximately 16% of 2,401 patients who received LAMICTAL (50 to 500 mg/day) for Bipolar Disorder in premarketing trials discontinued therapy because of an adverse experience; most commonly due to rash (5%) and mania/hypomania/mixed mood adverse events (2%).

***Incidence in Controlled Clinical Studies of LAMICTAL for the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder:*** Table 8 lists treatment-emergent signs and symptoms that occurred in at least 5% of patients with Bipolar Disorder treated with LAMICTAL monotherapy (100 to 400 mg/day), following the discontinuation of other psychotropic drugs, in 2 double-blind, placebo-controlled trials of 18 months' duration and were numerically more frequent than in the placebo group.

**Table 8. Treatment-Emergent Adverse Event Incidence in 2 Placebo-Controlled Trials in Adults With Bipolar I Disorder\* (Events in at least 5% of patients treated with LAMICTAL monotherapy and numerically more frequent than in the placebo group.)**

Body System/ Adverse Experience†	Percent of Patients Receiving LAMICTAL n = 227	Percent of Patients Receiving Placebo n = 190
General		
Back pain	8	6
Fatigue	8	5
Abdominal pain	6	3
Digestive		
Nausea	14	11
Constipation	5	2
Vomiting	5	2
Nervous System		
Insomnia	10	6
Somnolence	9	7
Xerostomia (dry mouth)	6	4
Respiratory		
Rhinitis	7	4
Exacerbation of cough	5	3
Pharyngitis	5	4
Skin		
Rash (nonserious)‡	7	5

\* Patients in these studies were converted to LAMICTAL (100 to 400 mg/day) or placebo monotherapy from add-on therapy with other psychotropic medications. Patients may have reported multiple adverse experiences during the study; thus, patients may be included in more than one category.

† Adverse experiences reported by at least 5% of patients are included.

‡ In the overall bipolar and other mood disorders clinical trials, the rate of serious rash was 0.08% (1 of 1,233) of adult patients who received LAMICTAL as initial monotherapy and 0.13% (2 of 1,538) of adult patients who received LAMICTAL as adjunctive therapy (see WARNINGS).

These adverse events were usually mild to moderate in intensity.

Other events that occurred in 5% or more patients but equally or more frequently in the placebo group included: dizziness, mania, headache, infection, influenza, pain, accidental injury, diarrhea, and dyspepsia.

Adverse events that occurred with a frequency of less than 5% and greater than 1% of patients receiving LAMICTAL and numerically more frequent than placebo were:

**General:** Fever, neck pain.

**Cardiovascular:** Migraine.

**Digestive:** Flatulence.

**Metabolic and Nutritional:** Weight gain, edema.

**Musculoskeletal:** Arthralgia, myalgia.

**Nervous System:** Amnesia, depression, agitation, emotional lability, dyspraxia, abnormal thoughts, dream abnormality, hypoesthesia.

**Respiratory:** Sinusitis.

**Urogenital:** Urinary frequency.

**Adverse Events Following Abrupt Discontinuation:** In the 2 maintenance trials, there was no increase in the incidence, severity or type of adverse events in Bipolar Disorder patients after abruptly terminating LAMICTAL therapy. In clinical trials in patients with Bipolar Disorder, 2 patients experienced seizures shortly after abrupt withdrawal of LAMICTAL. However, there were confounding factors that may have contributed to the occurrence of seizures in these bipolar patients (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

**Mania/Hypomania/Mixed Episodes:** During the double-blind, placebo-controlled clinical trials in Bipolar I Disorder in which patients were converted to LAMICTAL monotherapy (100 to 400 mg/day) from other psychotropic medications and followed for durations up to 18 months, the rate of manic or hypomanic or mixed mood episodes reported as adverse experiences was 5% for patients treated with LAMICTAL (n = 227), 4% for patients treated with lithium (n = 166), and 7% for patients treated with placebo (n = 190). In all bipolar controlled trials combined, adverse events of mania (including hypomania and mixed mood episodes) were reported in 5% of patients treated with LAMICTAL (n = 956), 3% of patients treated with lithium (n = 280), and 4% of patients treated with placebo (n = 803).

The overall adverse event profile for LAMICTAL was similar between females and males, between elderly and nonelderly patients, and among racial groups.

**Other Adverse Events Observed During All Clinical Trials For Pediatric and Adult Patients With Epilepsy or Bipolar Disorder and Other Mood Disorders:** LAMICTAL has been administered to 6,694 individuals for whom complete adverse event data was captured during all clinical trials, only some of which were placebo controlled. During these trials, all adverse events were recorded by the clinical investigators using terminology of their own choosing. To provide a meaningful estimate of the proportion of individuals having adverse events, similar types of events were grouped into a smaller number of standardized categories using modified COSTART dictionary terminology. The frequencies presented represent the proportion of the 6,694 individuals exposed to LAMICTAL who experienced an event of the type cited on at least one occasion while receiving LAMICTAL. All reported events are included except those already listed in the previous tables or elsewhere in the labeling, those too general to be informative, and those not reasonably associated with the use of the drug.

Events are further classified within body system categories and enumerated in order of decreasing frequency using the following definitions: *frequent* adverse events are defined as

those occurring in at least 1/100 patients; *infrequent* adverse events are those occurring in 1/100 to 1/1,000 patients; *rare* adverse events are those occurring in fewer than 1/1,000 patients.

**Body as a Whole: *Infrequent:*** Allergic reaction, chills, halitosis, and malaise. ***Rare:*** Abdomen enlarged, abscess, and suicide/suicide attempt.

**Cardiovascular System: *Infrequent:*** Flushing, hot flashes, hypertension, palpitations, postural hypotension, syncope, tachycardia, and vasodilation. ***Rare:*** Angina pectoris, atrial fibrillation, deep thrombophlebitis, ECG abnormality, and myocardial infarction.

**Dermatological: *Infrequent:*** Acne, alopecia, hirsutism, maculopapular rash, skin discoloration, and urticaria. ***Rare:*** Angioedema, erythema, exfoliative dermatitis, fungal dermatitis, herpes zoster, leukoderma, multiforme erythema, petechial rash, pustular rash, seborrhea, Stevens-Johnson syndrome, and vesiculobullous rash.

**Digestive System: *Infrequent:*** Dysphagia, eructation, gastritis, gingivitis, increased appetite, increased salivation, liver function tests abnormal, and mouth ulceration. ***Rare:*** Gastrointestinal hemorrhage, glossitis, gum hemorrhage, gum hyperplasia, hematemesis, hemorrhagic colitis, hepatitis, melena, stomach ulcer, stomatitis, thirst, and tongue edema.

**Endocrine System: *Rare:*** Goiter and hypothyroidism.

**Hematologic and Lymphatic System: *Infrequent:*** Ecchymosis and leukopenia. ***Rare:*** Anemia, eosinophilia, fibrin decrease, fibrinogen decrease, iron deficiency anemia, leukocytosis, lymphocytosis, macrocytic anemia, petechia, and thrombocytopenia.

**Metabolic and Nutritional Disorders: *Infrequent:*** Aspartate transaminase increased. ***Rare:*** Alcohol intolerance, alkaline phosphatase increase, alanine transaminase increase, bilirubinemia, general edema, gamma glutamyl transpeptidase increase, and hyperglycemia.

**Musculoskeletal System: *Infrequent:*** Arthritis, leg cramps, myasthenia, and twitching. ***Rare:*** Bursitis, joint disorder, muscle atrophy, pathological fracture, and tendinous contracture.

**Nervous System: *Frequent:*** Confusion and paresthesia. ***Infrequent:*** Akathisia, apathy, aphasia, CNS depression, depersonalization, dysarthria, dyskinesia, euphoria, hallucinations, hostility, hyperkinesia, hypertonia, libido decreased, memory decrease, mind racing, movement disorder, myoclonus, panic attack, paranoid reaction, personality disorder, psychosis, sleep disorder, stupor, and suicidal ideation. ***Rare:*** Cerebellar syndrome, cerebrovascular accident, cerebral sinus thrombosis, choreoathetosis, CNS stimulation, delirium, delusions, dysphoria, dystonia, extrapyramidal syndrome, faintness, grand mal convulsions, hemiplegia, hyperalgesia, hyperesthesia, hypokinesia, hypotonia, manic depression reaction, muscle spasm, neuralgia, neurosis, paralysis, and peripheral neuritis.

**Respiratory System: *Infrequent:*** Yawn. ***Rare:*** Hiccup and hyperventilation.

**Special Senses: *Frequent:*** Amblyopia. ***Infrequent:*** Abnormality of accommodation, conjunctivitis, dry eyes, ear pain, photophobia, taste perversion, and tinnitus. ***Rare:*** Deafness, lacrimation disorder, oscillopsia, parosmia, ptosis, strabismus, taste loss, uveitis, and visual field defect.

**Urogenital System: *Infrequent:*** Abnormal ejaculation, breast pain, hematuria, impotence, menorrhagia, polyuria, urinary incontinence, and urine abnormality. ***Rare:*** Acute kidney failure,

anorgasmia, breast abscess, breast neoplasm, creatinine increase, cystitis, dysuria, epididymitis, female lactation, kidney failure, kidney pain, nocturia, urinary retention, urinary urgency, and vaginal moniliasis.

**Postmarketing and Other Experience:** In addition to the adverse experiences reported during clinical testing of LAMICTAL, the following adverse experiences have been reported in patients receiving marketed LAMICTAL and from worldwide noncontrolled investigational use. These adverse experiences have not been listed above, and data are insufficient to support an estimate of their incidence or to establish causation.

**Blood and Lymphatic:** Agranulocytosis, aplastic anemia, disseminated intravascular coagulation, hemolytic anemia, neutropenia, pancytopenia, red cell aplasia.

**Gastrointestinal:** Esophagitis.

**Hepatobiliary Tract and Pancreas:** Pancreatitis.

**Immunologic:** Lupus-like reaction, vasculitis.

**Lower Respiratory:** Apnea.

**Musculoskeletal:** Rhabdomyolysis has been observed in patients experiencing hypersensitivity reactions.

**Neurology:** Exacerbation of parkinsonian symptoms in patients with pre-existing Parkinson's disease, tics.

**Non-site Specific:** Hypersensitivity reaction, multiorgan failure, progressive immunosuppression.

## **DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**

The abuse and dependence potential of LAMICTAL have not been evaluated in human studies.

## **OVERDOSAGE**

**Human Overdose Experience:** Overdoses involving quantities up to 15 g have been reported for LAMICTAL, some of which have been fatal. Overdose has resulted in ataxia, nystagmus, increased seizures, decreased level of consciousness, coma, and intraventricular conduction delay.

**Management of Overdose:** There are no specific antidotes for LAMICTAL. Following a suspected overdose, hospitalization of the patient is advised. General supportive care is indicated, including frequent monitoring of vital signs and close observation of the patient. If indicated, emesis should be induced or gastric lavage should be performed; usual precautions should be taken to protect the airway. It should be kept in mind that lamotrigine is rapidly absorbed (see CLINICAL PHARMACOLOGY). It is uncertain whether hemodialysis is an effective means of removing lamotrigine from the blood. In 6 renal failure patients, about 20% of the amount of lamotrigine in the body was removed by hemodialysis during a 4-hour session. A Poison Control Center should be contacted for information on the management of overdose of LAMICTAL.

## DOSAGE AND ADMINISTRATION

### Epilepsy:

**Adjunctive Use:** LAMICTAL is indicated as adjunctive therapy for partial seizures, the generalized seizures of Lennox-Gastaut syndrome, and primary generalized tonic-clonic seizures in adult and pediatric patients ( $\geq 2$  years of age).

**Monotherapy Use:** LAMICTAL is indicated for conversion to monotherapy in adults with partial seizures who are receiving treatment with carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or valproate as the single AED.

**Safety and effectiveness of LAMICTAL have not been established (1) as initial monotherapy, (2) for conversion to monotherapy from AEDs other than carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or valproate, or (3) for simultaneous conversion to monotherapy from 2 or more concomitant AEDs.**

**Bipolar Disorder:** LAMICTAL is indicated for the maintenance treatment of Bipolar I Disorder to delay the time to occurrence of mood episodes (depression, mania, hypomania, mixed episodes) in patients treated for acute mood episodes with standard therapy. The effectiveness of LAMICTAL in the acute treatment of mood episodes has not been established.

**General Dosing Considerations for Epilepsy and Bipolar Disorder Patients:** The risk of nonserious rash is increased when the recommended initial dose and/or the rate of dose escalation of LAMICTAL is exceeded and in patients with a history of allergy or rash to other AEDs. There are suggestions, yet to be proven, that the risk of severe, potentially life-threatening rash may be increased by (1) coadministration of LAMICTAL with valproate, (2) exceeding the recommended initial dose of LAMICTAL, or (3) exceeding the recommended dose escalation for LAMICTAL. However, cases have been reported in the absence of these factors (see BOX WARNING). Therefore, it is important that the dosing recommendations be followed closely.

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

**LAMICTAL Added to Drugs Known to Induce or Inhibit Glucuronidation:** Drugs other than those listed in PRECAUTIONS: Drug Interactions have not been systematically evaluated in combination with LAMICTAL. Since lamotrigine is metabolized predominantly by glucuronic acid conjugation, drugs that are known to induce or inhibit glucuronidation may affect the apparent clearance of lamotrigine and doses of LAMICTAL may require adjustment based on clinical response.

**Target Plasma Levels for Patients With Epilepsy or Bipolar Disorder:** A therapeutic plasma concentration range has not been established for lamotrigine. Dosing of LAMICTAL should be based on therapeutic response.

The half-life of LAMICTAL is affected by other concomitant medications (see CLINICAL PHARMACOLOGY: Pharmacokinetics and Drug Metabolism).

See also DOSAGE AND ADMINISTRATION: Special Populations.

**Special Populations: Women and Oral Contraceptives: Starting LAMICTAL in Women Taking Oral Contraceptives:** Although estrogen-containing oral contraceptives have been shown to increase the clearance of lamotrigine (see PRECAUTIONS: Drug Interactions), no adjustments to the recommended dose escalation guidelines for LAMICTAL should be necessary solely based on the use of estrogen-containing oral contraceptives. Therefore, dose escalation should follow the recommended guidelines for initiating adjunctive therapy with LAMICTAL based on the concomitant AED (see Table 11). See below for adjustments to maintenance doses of LAMICTAL in women taking estrogen-containing oral contraceptives.

**Adjustments to the Maintenance Dose of LAMICTAL: (1) Taking Estrogen-Containing Oral Contraceptives:** For women not taking carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or rifampin, the maintenance dose of LAMICTAL will in most cases need to be increased, by as much as 2-fold over the recommended target maintenance dose, in order to maintain a consistent lamotrigine plasma level (see PRECAUTIONS: Drug Interactions). **(2) Starting Estrogen-Containing Oral Contraceptives:** In women taking a stable dose of LAMICTAL and not taking carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or rifampin, the maintenance dose will in most cases need to be increased by as much as 2-fold, in order to maintain a consistent lamotrigine plasma level. The dose increases should begin at the same time that the oral contraceptive is introduced and continue, based on clinical response, no more rapidly than 50 to 100 mg/day every week. Dose increases should not exceed the recommended rate unless lamotrigine plasma levels or clinical response support larger increases (see Table 11, column 2). Gradual transient increases in lamotrigine plasma levels may occur during the week of inactive hormonal preparation (“pill-free” week), and these increases will be greater if dose increases are made in the days before or during the week of inactive hormonal preparation. Increased lamotrigine plasma levels could result in additional adverse events, such as dizziness, ataxia, and diplopia (see PRECAUTIONS: Drug Interactions). If adverse events attributable to LAMICTAL consistently occur during the “pill-free” week, dose adjustments to the overall maintenance dose may be necessary. Dose adjustments limited to the “pill-free” week are not recommended. For women taking LAMICTAL in addition to carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or rifampin, no adjustment should be necessary to the dose of LAMICTAL. **(3) Stopping Estrogen-Containing Oral Contraceptives:** For women not taking carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or rifampin, the maintenance dose of LAMICTAL will in most cases need to be decreased by as much as 50%, in order to maintain a consistent lamotrigine plasma level. The decrease in dose of LAMICTAL should not exceed

25% of the total daily dose per week over a 2-week period, unless clinical response or lamotrigine plasma levels indicate otherwise (see PRECAUTIONS: Drug Interactions). For women taking LAMICTAL in addition to carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or rifampin, no adjustment to the dose of LAMICTAL should be necessary.

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

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

**Patients With Renal Functional Impairment:** Initial doses of LAMICTAL should be based on patients' AED regimen (see above); reduced maintenance doses may be effective for patients with significant renal functional impairment (see CLINICAL PHARMACOLOGY). Few patients with severe renal impairment have been evaluated during chronic treatment with LAMICTAL. Because there is inadequate experience in this population, LAMICTAL should be used with caution in these patients.

### **Epilepsy:**

**Adjunctive Therapy With LAMICTAL for Epilepsy:** This section provides specific dosing recommendations for patients 2 to 12 years of age and patients greater than 12 years of age. Within each of these age-groups, specific dosing recommendations are provided depending upon concomitant AED (Table 9 for patients 2 to 12 years of age and Table 11 for patients greater than 12 years of age). A weight-based dosing guide for pediatric patients on concomitant valproate is provided in Table 10.

**Patients 2 to 12 Years of Age:** Recommended dosing guidelines are summarized in Table 9.

Note that some of the starting doses and dose escalations listed in Table 9 are different than those used in clinical trials; however, the maintenance doses are the same as in clinical trials. Smaller starting doses and slower dose escalations than those used in clinical trials are recommended because of the suggestions that the risk of rash may be decreased by smaller starting doses and slower dose escalations. Therefore, maintenance doses will take longer to reach in clinical practice than in clinical trials. It may take several weeks to months to achieve an

individualized maintenance dose. Maintenance doses in patients weighing less than 30 kg, regardless of age or concomitant AED, may need to be increased as much as 50%, based on clinical response.

**The smallest available strength of LAMICTAL Chewable Dispersible Tablets is 2 mg, and only whole tablets should be administered. If the calculated dose cannot be achieved using whole tablets, the dose should be rounded down to the nearest whole tablet (see HOW SUPPLIED and PATIENT INFORMATION for a description of the available sizes of LAMICTAL Chewable Dispersible Tablets).**

**Table 9. Escalation Regimen for LAMICTAL in Patients 2 to 12 Years of Age With Epilepsy**

	For Patients Taking Valproate (see Table 10 for weight-based dosing guide)	For Patients Taking AEDs Other Than Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Primidone, or Valproate*	For Patients Taking Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Primidone* and Not Taking Valproate
Weeks 1 and 2	<b>0.15 mg/kg/day</b> in 1 or 2 divided doses, rounded down to the nearest whole tablet (see Table 10 for weight-based dosing guide).	<b>0.3 mg/kg/day</b> in 1 or 2 divided doses, rounded down to the nearest whole tablet.	<b>0.6 mg/kg/day</b> in 2 divided doses, rounded down to the nearest whole tablet.
Weeks 3 and 4	<b>0.3 mg/kg/day</b> in 1 or 2 divided doses, rounded down to the nearest whole tablet (see Table 10 for weight-based dosing guide).	<b>0.6 mg/kg/day</b> in 2 divided doses, rounded down to the nearest whole tablet.	<b>1.2 mg/kg/day</b> in 2 divided doses, rounded down to the nearest whole tablet.
Weeks 5 onwards to maintenance	The dose should be increased every 1 to 2 weeks as follows: calculate 0.3 mg/kg/day, round this amount down to the nearest whole tablet, and add this amount to the previously administered daily dose.	The dose should be increased every 1 to 2 weeks as follows: calculate 0.6 mg/kg/day, round this amount down to the nearest whole tablet, and add this amount to the previously administered daily dose	The dose should be increased every 1 to 2 weeks as follows: calculate 1.2 mg/kg/day, round this amount down to the nearest whole tablet, and add this amount to the previously administered daily

			dose
Usual Maintenance Dose	<b>1 to 5 mg/kg/day</b> (maximum 200 mg/day in 1 or 2 divided doses). <b>1 to 3 mg/kg/day</b> with valproate alone	<b>4.5 to 7.5 mg/kg/day</b> (maximum 300 mg/day in 2 divided doses)	<b>5 to 15 mg/kg/day</b> (maximum 400 mg/day in 2 divided doses)
Maintenance dose in patients less than 30 kg	May need to be increased by as much as 50%, based on clinical response	May need to be increased by as much as 50%, based on clinical response	May need to be increased by as much as 50%, based on clinical response

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

\* Rifampin and estrogen-containing oral contraceptives have also been shown to increase the apparent clearance of lamotrigine (see PRECAUTIONS: Drug Interactions).

**Table 10. The Initial Weight-Based Dosing Guide for Patients 2 to 12 Years Taking Valproate (Weeks 1 to 4) With Epilepsy**

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

**Patients Over 12 Years of Age:** Recommended dosing guidelines are summarized in Table 11.

**Table 11. Escalation Regimen for LAMICTAL in Patients Over 12 Years of Age With Epilepsy**

	For Patients Taking Valproate	For Patients Taking AEDs Other Than Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Primidone, or Valproate*	For Patients Taking Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Primidone* and Not Taking Valproate
Weeks 1 and 2	<b>25 mg every other day</b>	<b>25 mg every day</b>	<b>50 mg/day</b>
Weeks 3 and 4	<b>25 mg every day</b>	<b>50 mg/day</b>	<b>100 mg/day</b> (in 2 divided doses)
Weeks 5 onwards to maintenance	Increase by 25 to 50 mg/day every 1 to 2 weeks	Increase by 50 mg/day every 1 to 2 weeks	Increase by 100 mg/day every 1 to 2 weeks.
Usual Maintenance Dose	<b>100 to 400 mg/day</b> (1 or 2 divided doses) <b>100 to 200 mg/day with valproate alone</b>	<b>225 to 375 mg/day</b> (in 2 divided doses).	<b>300 to 500 mg/day</b> (in 2 divided doses).

\* Rifampin and estrogen-containing oral contraceptives have also been shown to increase the apparent clearance of lamotrigine (see PRECAUTIONS: Drug Interactions).

**Conversion From Adjunctive Therapy With Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Primidone, or Valproate as the Single AED to Monotherapy With LAMICTAL in Patients  $\geq 16$  Years of Age With Epilepsy:** The goal of the transition regimen is to effect the conversion to monotherapy with LAMICTAL under conditions that ensure adequate seizure control while mitigating the risk of serious rash associated with the rapid titration of LAMICTAL.

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

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

**Conversion From Adjunctive Therapy With Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, or Primidone to Monotherapy With LAMICTAL:** After achieving a dose of 500 mg/day of LAMICTAL according to the guidelines in Table 11, the concomitant AED should be withdrawn by 20% decrements each week over a 4-week period. The regimen for the withdrawal of the concomitant AED is based on experience gained in the controlled monotherapy clinical trial.

**Conversion From Adjunctive Therapy With Valproate to Monotherapy With LAMICTAL:** The conversion regimen involves 4 steps (see Table 12).

**Table 12. Conversion From Adjunctive Therapy With Valproate to Monotherapy With LAMICTAL in Patients ≥16 Years of Age With Epilepsy**

	LAMICTAL	Valproate
Step 1	Achieve a dose of 200 mg/day according to guidelines in Table 11 (if not already on 200 mg/day).	Maintain previous stable dose.
Step 2	Maintain at 200 mg/day.	Decrease to 500 mg/day by decrements no greater than 500 mg/day per week and then maintain the dose of 500 mg/day for 1 week.
Step 3	Increase to 300 mg/day and maintain for 1 week.	Simultaneously decrease to 250 mg/day and maintain for 1 week.
Step 4	Increase by 100 mg/day every week to achieve maintenance dose of 500 mg/day.	Discontinue.

**Conversion from Adjunctive Therapy With Antiepileptic Drugs Other Than Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Primidone, or Valproate to Monotherapy With LAMICTAL:** No specific dosing guidelines can be provided for conversion to monotherapy with LAMICTAL with AEDs other than carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, or valproate.

**Usual Maintenance Dose for Epilepsy:** The usual maintenance doses identified in Tables 9-11 are derived from dosing regimens employed in the placebo-controlled adjunctive studies in which the efficacy of LAMICTAL was established. In patients receiving multidrug regimens employing carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, or primidone **without valproate**, maintenance doses of adjunctive LAMICTAL as high as 700 mg/day have been used. In patients receiving **valproate alone**, maintenance doses of adjunctive LAMICTAL as high as 200 mg/day have been used. The advantage of using doses above those recommended in Tables 9-12 has not been established in controlled trials.

**Discontinuation Strategy for Patients With Epilepsy:** For patients receiving LAMICTAL in combination with other AEDs, a reevaluation of all AEDs in the regimen should be considered if a change in seizure control or an appearance or worsening of adverse experiences is observed.

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

*Discontinuing carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, or primidone should prolong the half-life of lamotrigine; discontinuing valproate should shorten the half-life of lamotrigine.*

**Bipolar Disorder:** The goal of maintenance treatment with LAMICTAL is to delay the time to occurrence of mood episodes (depression, mania, hypomania, mixed episodes) in patients treated for acute mood episodes with standard therapy. The target dose of LAMICTAL is 200 mg/day (100 mg/day in patients taking valproate, which decreases the apparent clearance of lamotrigine, and 400 mg/day in patients not taking valproate and taking either carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or rifampin, which increase the apparent clearance of lamotrigine). In the clinical trials, doses up to 400 mg/day as monotherapy were evaluated, however, no additional benefit was seen at 400 mg/day compared to 200 mg/day (see CLINICAL STUDIES: Bipolar Disorder). Accordingly, doses above 200 mg/day are not recommended. Treatment with LAMICTAL is introduced, based on concurrent medications, according to the regimen outlined in Table 13. If other psychotropic medications are withdrawn following stabilization, the dose of LAMICTAL should be adjusted. For patients discontinuing valproate, the dose of LAMICTAL should be doubled over a 2-week period in equal weekly increments (see Table 14). For patients discontinuing carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, or rifampin, the dose of LAMICTAL should remain constant for the first week and then should be decreased by half over a 2-week period in equal weekly decrements (see Table 14). The dose of LAMICTAL may then be further adjusted to the target dose (200 mg) as clinically indicated.

Dosage adjustments will be necessary in most patients who start or stop estrogen-containing oral contraceptives while taking LAMICTAL (see DOSAGE AND ADMINISTRATION: Special Populations: Women and Oral Contraceptives: Adjustments to the Maintenance Dose of LAMICTAL).

If other drugs are subsequently introduced, the dose of LAMICTAL may need to be adjusted. In particular, the introduction of valproate requires reduction in the dose of LAMICTAL (see CLINICAL PHARMACOLOGY: Drug Interactions).

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

**Table 13. Escalation Regimen for LAMICTAL for Patients With Bipolar Disorder\***

	For Patients Taking Valproate‡	For Patients Not Taking Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Primidone, or Rifampin† and Not Taking Valproate‡	For Patients Taking Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Primidone, or Rifampin† and Not Taking Valproate‡
Weeks 1 and 2	25 mg every <i>other</i> day	25 mg daily	50 mg daily
Weeks 3 and 4	25 mg daily	50 mg daily	100 mg daily, in divided doses
Week 5	50 mg daily	100 mg daily	200 mg daily, in divided

			doses
Week 6	100 mg daily	200 mg daily	300 mg daily, in divided doses
Week 7	100 mg daily	200 mg daily	up to 400 mg daily, in divided doses

\* See CLINICAL PHARMACOLOGY: Drug Interactions and PRECAUTIONS: Drug Interactions for a description of known drug interactions.

† Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, and rifampin have been shown to increase the apparent clearance of lamotrigine.

‡ Valproate has been shown to decrease the apparent clearance of lamotrigine.

**Table 14. Adjustments to LAMICTAL Dosing for Patients With Bipolar Disorder Following Discontinuation of Psychotropic Medications\***

	Discontinuation of Psychotropic Drugs (excluding Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Primidone, Rifampin†, or Valproate‡)	After Discontinuation of Valproate‡	After Discontinuation of Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Primidone, or Rifampin†
		Current LAMICTAL dose (mg/day)	Current LAMICTAL dose (mg/day)
		100	400
Week 1	Maintain current LAMICTAL dose	150	400
Week 2	Maintain current LAMICTAL dose	200	300
Week 3 onward	Maintain current LAMICTAL dose	200	200

\* See CLINICAL PHARMACOLOGY: Drug Interactions and PRECAUTIONS: Drug Interactions for a description of known drug interactions.

† Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, and rifampin have been shown to increase the apparent clearance of lamotrigine.

‡ Valproate has been shown to decrease the apparent clearance of lamotrigine.

There is no body of evidence available to answer the question of how long the patient should remain on LAMICTAL therapy. Systematic evaluation of the efficacy of LAMICTAL in patients with either depression or mania who responded to standard therapy during an acute 8 to 16 week treatment phase and were then randomized to LAMICTAL or placebo for up to 76 weeks of observation for affective relapse demonstrated a benefit of such maintenance treatment (see CLINICAL STUDIES: Bipolar Disorder). Nevertheless, patients should be periodically reassessed to determine the need for maintenance treatment.

**Discontinuation Strategy in Bipolar Disorder:** As with other AEDs, LAMICTAL should not be abruptly discontinued. In the controlled clinical trials, there was no increase in the incidence, type, or severity of adverse experiences following abrupt termination of LAMICTAL. In clinical trials in patients with bipolar disorder, 2 patients experienced seizures shortly after abrupt withdrawal of LAMICTAL. However, there were confounding factors that may have contributed to the occurrence of seizures in these bipolar patients. Discontinuation of LAMICTAL should involve a step-wise reduction of dose over at least 2 weeks (approximately 50% per week) unless safety concerns require a more rapid withdrawal.

**Administration of LAMICTAL Chewable Dispersible Tablets:** LAMICTAL Chewable Dispersible Tablets may be swallowed whole, chewed, or dispersed in water or diluted fruit juice. If the tablets are chewed, consume a small amount of water or diluted fruit juice to aid in swallowing.

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

## HOW SUPPLIED

### LAMICTAL Tablets, 25-mg

White, scored, shield-shaped tablets debossed with "LAMICTAL" and "25", bottles of 100 (NDC 0173-0633-02).

**Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature] in a dry place.**

### LAMICTAL Tablets, 100-mg

Peach, scored, shield-shaped tablets debossed with "LAMICTAL" and "100", bottles of 100 (NDC 0173-0642-55).

### LAMICTAL Tablets, 150-mg

Cream, scored, shield-shaped tablets debossed with "LAMICTAL" and "150", bottles of 60 (NDC 0173-0643-60).

### LAMICTAL Tablets, 200-mg

Blue, scored, shield-shaped tablets debossed with "LAMICTAL" and "200", bottles of 60 (NDC 0173-0644-60).

**Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature] in a dry place and protect from light.**

### LAMICTAL Chewable Dispersible Tablets, 2-mg

White to off-white, round tablets debossed with "LTG" over "2", bottles of 30 (NDC 0173-0699-00). ORDER DIRECTLY FROM GlaxoSmithKline 1-800-334-4153.

### LAMICTAL Chewable Dispersible Tablets, 5-mg

White to off-white, caplet-shaped tablets debossed with “GX CL2”, bottles of 100 (NDC 0173-0526-00).

**LAMICTAL Chewable Dispersible Tablets, 25-mg**

White, super elliptical-shaped tablets debossed with “GX CL5”, bottles of 100 (NDC 0173-0527-00).

**Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature] in a dry place.**

**LAMICTAL Starter Kit for Patients Taking Valproate**

**25-mg**, white, scored, shield-shaped tablets debossed with "LAMICTAL" and "25", blisterpack of 35 tablets (NDC 0173-0633-10).

**Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature] in a dry place.**

**LAMICTAL Starter Kit for Patients Taking Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Primidone, or Rifampin and Not Taking Valproate**

**25-mg**, white, scored, shield-shaped tablets debossed with "LAMICTAL" and "25" and **100-mg**, peach, scored, shield-shaped tablets debossed with "LAMICTAL" and “100”, blisterpack of 84, 25-mg tablets and 14, 100-mg tablets (NDC 0173-0594-01)

**Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature] in a dry place and protect from light.**

**LAMICTAL Starter Kit for Patients Not Taking Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Primidone, Rifampin, or Valproate**

**25-mg**, white, scored, shield-shaped tablets debossed with "LAMICTAL" and "25" and **100-mg**, peach, scored, shield-shaped tablets debossed with "LAMICTAL" and “100”, blisterpack of 42, 25-mg tablets and 7, 100-mg tablets (NDC 0173-0594-02).

**Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature] in a dry place and protect from light.**

**PATIENT INFORMATION**

The following wording is contained in a separate leaflet provided for patients.

**Information for the Patient**

**LAMICTAL<sup>®</sup> (lamotrigine) Tablets**

**LAMICTAL<sup>®</sup> (lamotrigine) Chewable Dispersible Tablets**

**ALWAYS CHECK THAT YOU RECEIVE LAMICTAL**

Patients prescribed LAMICTAL (lah-**MICK**-tall) have sometimes been given the wrong medicine in error because many medicines have names similar to LAMICTAL. Taking the wrong medication can cause serious health problems. When your healthcare provider gives you a prescription for LAMICTAL

- make sure you can read it clearly.
- talk to your pharmacist to check that you are given the correct medicine.
- check the tablets you receive against the pictures of the tablets below. The pictures show actual tablet shape and size and the wording describes the color and printing that is on each strength of LAMICTAL Tablets and Chewable Dispersible Tablets.

### LAMICTAL (lamotrigine) Tablets

 <p><b>25 mg, white</b> Imprinted with <b>LAMICTAL 25</b></p>	 <p><b>100 mg, peach</b> Imprinted with <b>LAMICTAL 100</b></p>	 <p><b>150 mg, cream</b> Imprinted with <b>LAMICTAL 150</b></p>	 <p><b>200 mg, blue</b> Imprinted with <b>LAMICTAL 200</b></p>
--	--	--	---

### LAMICTAL (lamotrigine) Chewable Dispersible Tablets

 <p><b>2 mg, white</b> Imprinted with <b>LTG 2</b></p>	 <p><b>5 mg, white</b> Imprinted with <b>GX CL2</b></p>	 <p><b>25 mg, white</b> Imprinted with <b>GX CL5</b></p>
---	--	---

Please read this leaflet carefully before you take LAMICTAL and read the leaflet provided with any refill, in case any information has changed. This leaflet provides a summary of the information about your medicine. Please do not throw away this leaflet until you have finished your medicine. This leaflet does not contain all the information about LAMICTAL and is not meant to take the place of talking with your doctor. If you have any questions about LAMICTAL, ask your doctor or pharmacist.

#### Information About Your Medicine:

The name of your medicine is LAMICTAL (lamotrigine). The decision to use LAMICTAL is one that you and your doctor should make together. When taking lamotrigine, it is important to follow your doctor's instructions.

### ***1. The Purpose of Your Medicine:***

***For Patients With Epilepsy:*** LAMICTAL is intended to be used either alone or in combination with other medicines to treat seizures in people aged 2 years or older.

***For Patients With Bipolar Disorder:*** LAMICTAL is used as maintenance treatment of Bipolar I Disorder to delay the time to occurrence of mood episodes in people aged 18 years or older treated for acute mood episodes with standard therapy.

If you are taking LAMICTAL to help prevent extreme mood swings, you may not experience the full effect for several weeks. Occasionally, the symptoms of depression or bipolar disorder may include thoughts of harming yourself or committing suicide. Tell your doctor immediately or go to the nearest hospital if you have any distressing thoughts or experiences during this initial period or at any other time. Also contact your doctor if you experience any worsening of your condition or develop other new symptoms at any time during your treatment.

Some medicines used to treat depression have been associated with suicidal thoughts and suicidal behavior in children or teenagers. LAMICTAL is not approved for treating children or teenagers with mood disorders such as bipolar disorder or depression.

### ***2. Who Should Not Take LAMICTAL:***

You should not take LAMICTAL if you had an allergic reaction to it in the past.

### ***3. Side Effects to Watch for:***

- Most people who take LAMICTAL tolerate it well. Common side effects with LAMICTAL include dizziness, headache, blurred or double vision, lack of coordination, sleepiness, nausea, vomiting, insomnia, tremor, and rash. LAMICTAL may cause other side effects not listed in this leaflet. If you develop any side effects or symptoms you are concerned about or need more information, call your doctor.
- Although most patients who develop rash while receiving LAMICTAL have mild to moderate symptoms, some individuals may develop a serious skin reaction that requires hospitalization. It is not possible to predict whether a mild rash will develop into a more serious reaction. Rarely, deaths have been reported. These serious skin reactions are most likely to happen within the first 8 weeks of treatment with LAMICTAL. Serious skin reactions occur more often in children than in adults.
- Rashes may be more likely to occur if you: (1) take LAMICTAL in combination with valproate [DEPAKENE<sup>®\*</sup> (valproic acid) or DEPAKOTE<sup>®\*</sup> (divalproex sodium)], (2) take a higher starting dose of LAMICTAL than your doctor prescribed, or (3) increase your dose of LAMICTAL faster than prescribed.
- **If you experience any of the following with or without a skin rash, tell your doctor immediately: hives, fever, swollen lymph glands, painful sores in the mouth or around the eyes, or swelling of lips or tongue. These symptoms may be the first signs of a serious reaction. A doctor should evaluate your condition and decide if you should continue taking LAMICTAL.**

- Serious blood problems or liver problems have been reported with LAMICTAL, so tell your doctor if you develop symptoms such as unusual bruising or bleeding, severe muscle pain, weakness, fatigue, yellowing of the eyes or skin, and/or frequent infections.

**4. *The Use of LAMICTAL During Pregnancy and Breastfeeding:***

The effects of LAMICTAL during pregnancy are not known at this time. If you are pregnant or are planning to become pregnant, talk to your doctor. Some LAMICTAL passes into breast milk and the effects of this on infants are unknown. Therefore, if you are breastfeeding, you should discuss this with your doctor to determine if you should continue to take LAMICTAL.

**5. *Use of Birth Control Pills or Other Female Hormonal Products:***

- Do not start or stop using birth control pills or other female hormonal products until you have consulted your doctor. Stopping or starting these products may cause side effects (such as dizziness, lack of coordination, or double vision) or decrease the effectiveness of LAMICTAL.
- Tell your doctor as soon as possible if you experience side effects or changes in your menstrual pattern (e.g., break-through bleeding) while taking LAMICTAL and birth control pills or other female hormonal products.

**6. *How to Use LAMICTAL:***

- It is important to take LAMICTAL exactly as instructed by your doctor. The dose of LAMICTAL must be increased slowly. It may take several weeks or months before your final dosage can be determined by your doctor, based on your response.
- Do not increase your dose of LAMICTAL or take more frequent doses than those indicated by your doctor. Contact your doctor, if you stop taking LAMICTAL for any reason. Do not restart without consulting your doctor.
- If you miss a dose of LAMICTAL, do not double your next dose.
- Always tell your doctor and pharmacist if you are taking any other prescription or over-the-counter medicines. Tell your doctor before you start any other medicines.
- Tell your doctor if you have had a rash or allergic reaction to another antiseizure medicine.
- Do NOT stop taking LAMICTAL or any of your other medicines unless instructed by your doctor.
- Use caution before driving a car or operating complex, hazardous machinery until you know if LAMICTAL affects your ability to perform these tasks.
- If you have epilepsy, tell your doctor if your seizures get worse or if you have any new types of seizures.

**7. *How to Take LAMICTAL:***

LAMICTAL Tablets should be swallowed whole. Chewing the tablets may leave a bitter taste. LAMICTAL Chewable Dispersible Tablets may be swallowed whole, chewed, or mixed in water or diluted fruit juice. If the tablets are chewed, consume a small amount of water or diluted fruit juice to aid in swallowing.

To disperse LAMICTAL Chewable Dispersible Tablets, add the tablets to a small amount of liquid (1 teaspoon, or enough to cover the medication) in a glass or spoon. Approximately

1 minute later, when the tablets are completely dispersed, mix the solution and take the entire amount immediately.

**8. Storing Your Medicine:**

Store LAMICTAL at room temperature away from heat and light. Always keep your medicines out of the reach of children.

This medicine was prescribed for your use only to treat seizures or to treat Bipolar Disorder. Do not give the drug to others.

If your doctor decides to stop your treatment, do not keep any leftover medicine unless your doctor tells you to. Throw away your medicine as instructed.



Manufactured for  
GlaxoSmithKline  
Research Triangle Park, NC 27709  
by DSM Pharmaceuticals, Inc.  
Greenville, NC 27834 or  
GlaxoSmithKline  
Research Triangle Park, NC 27709

\*DEPAKENE and DEPAKOTE are registered trademarks of Abbott Laboratories.

©2007, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

May 2007

RL-2370

---

**PHARMACIST--DETACH HERE AND GIVE INSTRUCTIONS TO PATIENT**

---

**Information for the Patient**

**LAMICTAL<sup>®</sup> (lamotrigine) Tablets**

**LAMICTAL<sup>®</sup> (lamotrigine) Chewable Dispersible Tablets**

**ALWAYS CHECK THAT YOU RECEIVE LAMICTAL**

Patients prescribed LAMICTAL (lah-MICK-tall) have sometimes been given the wrong medicine in error because many medicines have names similar to LAMICTAL. Taking the wrong medication can cause serious health problems. When your healthcare provider gives you a prescription for LAMICTAL

- make sure you can read it clearly.
- talk to your pharmacist to check that you are given the correct medicine.
- check the tablets you receive against the pictures of the tablets below. The pictures show actual tablet shape and size and the wording describes the color and printing that is on each strength of LAMICTAL Tablets and Chewable Dispersible Tablets.

### LAMICTAL (lamotrigine) Tablets

 <b>25 mg, white</b> <b>Imprinted with</b> <b>LAMICTAL 25</b>	 <b>100 mg, peach</b> <b>Imprinted with</b> <b>LAMICTAL 100</b>	 <b>150 mg, cream</b> <b>Imprinted with</b> <b>LAMICTAL 150</b>	 <b>200 mg, blue</b> <b>Imprinted with</b> <b>LAMICTAL 200</b>
---	---	---	--

### LAMICTAL (lamotrigine) Chewable Dispersible Tablets

 <b>2 mg, white</b> <b>Imprinted with</b> <b>LTG 2</b>	 <b>5 mg, white</b> <b>Imprinted with</b> <b>GX CL2</b>	 <b>25 mg, white</b> <b>Imprinted with</b> <b>GX CL5</b>
--	---	--

Please read this leaflet carefully before you take LAMICTAL and read the leaflet provided with any refill, in case any information has changed. This leaflet provides a summary of the information about your medicine. Please do not throw away this leaflet until you have finished your medicine. This leaflet does not contain all the information about LAMICTAL and is not meant to take the place of talking with your doctor. If you have any questions about LAMICTAL, ask your doctor or pharmacist.

#### **Information About Your Medicine:**

The name of your medicine is LAMICTAL (lamotrigine). The decision to use LAMICTAL is one that you and your doctor should make together. When taking lamotrigine, it is important to follow your doctor's instructions.

#### ***1. The Purpose of Your Medicine:***

***For Patients With Epilepsy:*** LAMICTAL is intended to be used either alone or in combination with other medicines to treat seizures in people aged 2 years or older.

***For Patients With Bipolar Disorder:*** LAMICTAL is used as maintenance treatment of Bipolar I Disorder to delay the time to occurrence of mood episodes in people aged 18 years or older treated for acute mood episodes with standard therapy.

If you are taking LAMICTAL to help prevent extreme mood swings, you may not experience the full effect for several weeks. Occasionally, the symptoms of depression or bipolar disorder may include thoughts of harming yourself or committing suicide. Tell your doctor immediately or go to the nearest hospital if you have any distressing thoughts or experiences during this initial period or at any other time. Also contact your doctor if you experience any worsening of your condition or develop other new symptoms at any time during your treatment.

Some medicines used to treat depression have been associated with suicidal thoughts and suicidal behavior in children or teenagers. LAMICTAL is not approved for treating children or teenagers with mood disorders such as bipolar disorder or depression.

***2. Who Should Not Take LAMICTAL:***

You should not take LAMICTAL if you had an allergic reaction to it in the past.

***3. Side Effects to Watch for:***

- Most people who take LAMICTAL tolerate it well. Common side effects with LAMICTAL include dizziness, headache, blurred or double vision, lack of coordination, sleepiness, nausea, vomiting, insomnia, tremor, and rash. LAMICTAL may cause other side effects not listed in this leaflet. If you develop any side effects or symptoms you are concerned about or need more information, call your doctor.
- Although most patients who develop rash while receiving LAMICTAL have mild to moderate symptoms, some individuals may develop a serious skin reaction that requires hospitalization. It is not possible to predict whether a mild rash will develop into a more serious reaction. Rarely, deaths have been reported. These serious skin reactions are most likely to happen within the first 8 weeks of treatment with LAMICTAL. Serious skin reactions occur more often in children than in adults.
- Rashes may be more likely to occur if you: (1) take LAMICTAL in combination with valproate [DEPAKENE<sup>®\*</sup> (valproic acid) or DEPAKOTE<sup>®\*</sup> (divalproex sodium)], (2) take a higher starting dose of LAMICTAL than your doctor prescribed, or (3) increase your dose of LAMICTAL faster than prescribed.
- **If you experience any of the following with or without a skin rash, tell your doctor immediately: hives, fever, swollen lymph glands, painful sores in the mouth or around the eyes, or swelling of lips or tongue. These symptoms may be the first signs of a serious reaction. A doctor should evaluate your condition and decide if you should continue taking LAMICTAL.**
- Serious blood problems or liver problems have been reported with LAMICTAL, so tell your doctor if you develop symptoms such as unusual bruising or bleeding, severe muscle pain, weakness, fatigue, yellowing of the eyes or skin, and/or frequent infections.

***4. The Use of LAMICTAL During Pregnancy and Breastfeeding:***

The effects of LAMICTAL during pregnancy are not known at this time. If you are pregnant or are planning to become pregnant, talk to your doctor. Some LAMICTAL passes into breast milk and the effects of this on infants are unknown. Therefore, if you are breastfeeding, you should discuss this with your doctor to determine if you should continue to take LAMICTAL.

**5. Use of Birth Control Pills or Other Female Hormonal Products:**

- Do not start or stop using birth control pills or other female hormonal products until you have consulted your doctor. Stopping or starting these products may cause side effects (such as dizziness, lack of coordination, or double vision) or decrease the effectiveness of LAMICTAL.
- Tell your doctor as soon as possible if you experience side effects or changes in your menstrual pattern (e.g., break-through bleeding) while taking LAMICTAL and birth control pills or other female hormonal products.

**6. How to Use LAMICTAL:**

- It is important to take LAMICTAL exactly as instructed by your doctor. The dose of LAMICTAL must be increased slowly. It may take several weeks or months before your final dosage can be determined by your doctor, based on your response.
- Do not increase your dose of LAMICTAL or take more frequent doses than those indicated by your doctor. Contact your doctor, if you stop taking LAMICTAL for any reason. Do not restart without consulting your doctor.
- If you miss a dose of LAMICTAL, do not double your next dose.
- Always tell your doctor and pharmacist if you are taking any other prescription or over-the-counter medicines. Tell your doctor before you start any other medicines.
- Tell your doctor if you have had a rash or allergic reaction to another antiseizure medicine.
- Do NOT stop taking LAMICTAL or any of your other medicines unless instructed by your doctor.
- Use caution before driving a car or operating complex, hazardous machinery until you know if LAMICTAL affects your ability to perform these tasks.
- If you have epilepsy, tell your doctor if your seizures get worse or if you have any new types of seizures.

**7. How to Take LAMICTAL:**

LAMICTAL Tablets should be swallowed whole. Chewing the tablets may leave a bitter taste. LAMICTAL Chewable Dispersible Tablets may be swallowed whole, chewed, or mixed in water or diluted fruit juice. If the tablets are chewed, consume a small amount of water or diluted fruit juice to aid in swallowing.

To disperse LAMICTAL Chewable Dispersible Tablets, add the tablets to a small amount of liquid (1 teaspoon, or enough to cover the medication) in a glass or spoon. Approximately 1 minute later, when the tablets are completely dispersed, mix the solution and take the entire amount immediately.

**8. Storing Your Medicine:**

Store LAMICTAL at room temperature away from heat and light. Always keep your medicines out of the reach of children.

This medicine was prescribed for your use only to treat seizures or to treat Bipolar Disorder. Do not give the drug to others.

If your doctor decides to stop your treatment, do not keep any leftover medicine unless your doctor tells you to. Throw away your medicine as instructed.



Manufactured for  
GlaxoSmithKline  
Research Triangle Park, NC 27709  
by DSM Pharmaceuticals, Inc.  
Greenville, NC 27834 or  
GlaxoSmithKline  
Research Triangle Park, NC 27709

\*DEPAKENE and DEPAKOTE are registered trademarks of Abbott Laboratories.

©2007, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

May 2007

RL-2370

ラミクタール®  
(ラモトリギン)  
錠  
ラミクタール®  
(ラモトリギン)  
チュアブルディスパーシブル錠

**警告 (BOX WARNING) :**

ラミクタールの使用に関連して、入院及び投与中止を要する重篤な発疹が報告されている。それらの重篤な発疹 (Stevens-Johnson 症候群も含まれる) の発現率は、てんかんに対する add-on 投与としてラミクタールが投与された小児患者 (16 歳未満) では約 0.8% (8/1000)、成人では 0.3% (3/1000) である。双極性障害やその他の気分障害を対象とした臨床試験の場合においては、重篤な発疹の発現率は初回単剤投与でラミクタールが投与された成人患者では 0.08%

(0.8/1000)、add-on 投与としてラミクタールが投与された成人患者では 0.13% (1.3/1000) であった。add-on 投与としてラミクタールが投与された 1983 例の小児てんかん患者を対象とし、プロスペクティブに追跡したコホート試験では、発疹に関連する死亡 1 例が報告された。世界的な市販後の使用経験においては、まれに中毒性表皮壊死症及び/又は発疹に関連する死亡が成人及び小児患者で報告されているが、その症例数はきわめて少数で正確な発現率を推定することはできない。

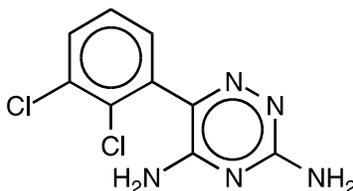
現時点において、ラミクタールに関連する発疹の発現率又は重症度を予測しうることが判明している因子は年齢以外に知られていない。しかし、証明されてはいないが、(1)ラミクタールとバルプロ酸 (バルプロ酸ナトリウムと divalproex sodium を含む) の併用、(2)ラミクタールの推奨初期投与量の超過、(3)ラミクタールの推奨漸増量の超過によって発疹の発現の危険性が高まると推測されている。しかし、これらの因子が認められない症例も報告されている。

ラミクタールに関連する生命を脅かす発疹を発現した症例のほぼ全例が治療開始後 2~8 週に発現している。しかし、長期投与後 (例えば 6 カ月後) に発現した症例も報告されている。したがって、最初に発疹が発現するまでの治療期間を、危険性を予測するための手段とみなすことはできない。

ラミクタールによって良性 (軽度) の発疹も生じるが、どのような発疹が重篤又は生命を脅かすような転帰に至るかを確実に予測することは出来ない。したがって、ラミクタールの投与は通常、発疹と薬剤との関連性が明らかに否定できる場合を除いて、発疹の初期徴候を認めた時点で中止すべきである。治療を中止しても、発疹が生命を脅かす状態になることや永続的障害を来すこと、また外観的变化を残すことを防止できない場合もある。

**性状**

ラミクタール (ラモトリギン) はフェニルトリアジン系の抗てんかん薬 (AED) で、既存の抗てんかん薬とは化学的関連性をもたない。化学名は 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-as-triazine、分子式は  $C_9H_7N_5Cl_2$ 、分子量は 256.09 である。ラモトリギンは白色ないし淡いクリーム色の粉末で pKa は 5.7 である。ラモトリギンは水に極めて溶けにくく (25°C で 0.17mg/mL)、0.1M HCl に溶けにくい (25°C で 4.1mg/mL)。構造式は下記のとおりである：



ラミクタール錠は、25mg（白色）、100mg（桃色）、150mg（クリーム色）、200mg（青色）の経口投与製剤として供給される。各錠は表示量のラモトリギン及び不活性成分として、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポビドン、カルボキシメチルスターチナトリウム、FD&C イエローNo.6 レーキ（100mg 錠のみ）、酸化鉄イエロー（150mg 錠のみ）、FD&C ブルーNo.2 レーキ（200mg 錠のみ）を含有する。

ラミクタールチュアブルディスパーシブル錠は経口投与する。本錠剤はラモトリギンを2mg（白色）、5mg（白色）又は25mg（白色）含有し、不活性成分として、Blackcurrant flavour、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、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、サッカリンナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムを含有する。

## 臨床薬理

**作用機序：**ラモトリギンが抗けいれん作用を発現する詳細な機序は不明である。ラモトリギンは、抗けいれん作用を検出するための動物モデルである最大電撃けいれん（MES）試験及びペンチレンテトラゾール（scMet）試験においてけいれんの伝播を抑制し、閃光刺激並びに電気刺激誘発後発射（EEAD）試験においても後発射を抑制した。また、ラミクタールはラットのキンドリングモデルにおいて、キンドリングの形成及びキンドリング発作を抑制した。しかしながら、ヒトのけいれんと上記のモデルの関連性は明らかではない。

ヒトにおけるその関連性はまだ確立されていないが、ラミクタールについて提唱されている作用機序の1つは、Na<sup>+</sup>チャンネルに対する作用である。*In vitro*薬理試験から、ラモトリギンは電位依存性Na<sup>+</sup>チャンネルを抑制することによって神経膜を安定化し、結果的に興奮性アミノ酸（例えば、グルタミン酸及びアスパラギン酸）系伝達物質の遊離をシナプス前性に調節するのではないかと推測される。

ラモトリギンが双極性障害に対して治療効果を発現する機序は確立されていない。

**薬理学的特性：**以下にレセプター結合アッセイの成績を示したが、これらの結果とヒトに投与した場合との関連性は明らかではない。ラモトリギンは、セロトニン 5-HT<sub>3</sub>レセプターに対して弱い阻害作用を示した（IC<sub>50</sub>=18μM）。また、下記の神経伝達物質レセプターに対しては高い親和性を示さない（IC<sub>50</sub>>100μM）：アデノシンA<sub>1</sub>及びA<sub>2</sub>；アドレナリンα<sub>1</sub>、α<sub>2</sub>及びβ；ドパミンD<sub>1</sub>及びD<sub>2</sub>；γ-アミノ酪酸（GABA）A及びB；ヒスタミンH<sub>1</sub>；カップオピオイド；ムスカリン性アセチルコリン；セロトニン 5-HT<sub>2</sub>。ジヒドロピリジン感受性Ca<sup>2+</sup>チャンネルに対しても親和性を示さなかった。シグマオピオイドレセプターに対しては弱い作用を示した（IC<sub>50</sub>=145μM）。ラモトリギンは、ラットシナプトソームあるいはヒト血小板を用いた*in vitro*試験において、ノルエピネフリン、ドパミン及びセロトニンの取り込みを阻害しなかった（IC<sub>50</sub>>200μM）。

**N-メチルD-アスパラギン酸（NMDA）が介する活性に対するラモトリギンの影響：**ラモトリギンは、ラット大脳皮質切片におけるN-メチルD-アスパラギン酸（NMDA）誘発脱分極及び未熟ラット小脳におけるNMDA誘発サイクリックGMP生成を抑制せず、グルタミン酸レセプター複合体において競合的リガンド又は非競合的リガンド（CNQX、CGS、TCHP）を置換することもなかった。培養した海馬ニューロンにおけるNMDA誘発電流（3μMのグリシン存在下）に対するラモトリギンの作用のIC<sub>50</sub>は100μMを上回った。

**葉酸代謝：***In vitro*試験においてラモトリギンは、ジヒドロ葉酸のテトラヒドロ葉酸への還元を触媒する酵素であるジヒドロ葉酸還元酵素に対し阻害作用を示すことが明らかになった。この酵素が阻害されれば、核酸及びタンパク質の生合成が阻害されることがある。器官形成期の妊娠ラットにラモトリギンの1日用量を経口投与した場合、胎児、胎盤、母動物における葉酸濃度が低下した。葉酸濃度の有意な低下は催奇形性に関連する（「使用上の注意：妊娠」の項参照）。葉酸濃度はラモトリギンを雄ラットに反復経口投与した場合にも低下した。低下した葉酸濃度は、フォリン酸を補充すれば一部回復した。

**腎における蓄積：**ラモトリギンは雄ラットの腎に蓄積し、慢性進行性ネフローゼ、壊死、

鉍化を引き起こすことが分かった。この所見は、ヒト並びに他の動物種に検出されていない種及び性特異的タンパク質である $\alpha$ -2ミクログロブリンに起因する。

**メラニン結合：**ラモトリギンは、眼及び色素沈着した皮膚など、メラニンを含有する組織と結合する。ラモトリギンはまた、げっ歯類に1回投与した後52週までブドウ膜路に検出された。

**心血管系：**イヌにおいて、ラモトリギンはきわめてよく代謝され、2-N-メチル代謝物を生成する。この代謝物は用量依存性でPR間隔の延長及びQRS幅の延長、より高用量では完全房室ブロックをもたらす。ヒト尿中においてはきわめて微量（ラモトリギン投与量の0.6%未満）の2-N-メチル代謝物しか検出されないことから、ヒトではこのような心血管系作用は予期されない（「薬物の消失」の項参照）。しかしながら、ラモトリギンからラモトリギンのグルクロン酸抱合体への代謝能が低下した患者（例えば、肝疾患患者）では、この代謝物の血漿中濃度は上昇することが考えられる。

**薬物動態及び薬物代謝：**ラモトリギンの薬物動態は、てんかん患者、健康な若年者並びに高齢者、慢性腎不全患者において検討された。成人及び小児患者並びに健康被験者のラモトリギン薬物動態パラメータを表1及び2に示す。

**表1 健康被験者と成人てんかん患者における薬物動態パラメータ平均値\***

成人試験群	被験者数	T <sub>max</sub> ：最高血漿中濃度到達時間 (h)	t <sub>1/2</sub> ：消失半減期 (h)	Cl/F：見かけの血漿クリアランス (mL/min/kg)
抗てんかん薬非服用健康被験者：				
ラミクタール単回投与	179	2.2 (0.25-12.0)	32.8 (14.0-103.0)	0.44 (0.12-1.10)
ラミクタール反復投与	36	1.7 (0.5-4.0)	25.4 (11.6-61.6)	0.58 (0.24-1.15)
バルプロ酸服用健康被験者：				
ラミクタール単回投与	6	1.8 (1.0-4.0)	48.3 (31.5-88.6)	0.30 (0.14-0.42)
ラミクタール反復投与	18	1.9 (0.5-3.5)	70.3 (41.9-113.5)	0.18 (0.12-0.33)
バルプロ酸のみ服用のてんかん患者				
ラミクタール単回投与	4	4.8 (1.8-8.4)	58.8 (30.5-88.8)	0.28 (0.16-0.40)
カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はプリミドン+バルプロ酸服用てんかん患者				
ラミクタール単回投与	25	3.8 (1.0-10.0)	27.2 (11.2-51.6)	0.53 (0.27-1.04)
カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はプリミドン服用てんかん患者				
ラミクタール単回投与	24	2.3 (0.5-5.0)	14.4 (6.4-30.4)	1.10 (0.51-2.22)
ラミクタール反復投与	17	2.0 (0.75-5.93)	12.6 (7.5-23.1)	1.21 (0.66-1.82)

\* 各試験において明らかにされたパラメータ平均値の大多数は、半減期及びCl/Fについては20%

～40%の、 $T_{max}$ については30%～70%の幅がある係数を有していた。全体の平均値は、各試験の被験者/患者数に基づいて荷重した各試験における平均値から算出した。各パラメータ平均値の下のカッコ内の数字は全試験の被験者/患者の数値の範囲を表す。

† カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン及びプリミドンは、ラモトリギンの見かけのクリアランスを上昇させることが示されている。また、エストロゲンを含む経口避妊薬及びリファンピシンもラモトリギンの見かけのクリアランスを上昇させることが示されている（「臨床薬理：相互作用」及び「使用上の注意：相互作用」の項参照）。

**吸収：**ラモトリギンは、経口投与後速やかに吸収され、初回通過代謝は無視しうる程度である（絶対的バイオアベイラビリティは98%）。バイオアベイラビリティは食事による影響を受けない。ラモトリギンは経口投与後1.4～4.8時間で最高血漿中濃度に到達する。ラモトリギンのチュアブルディスパーシブル錠は、水に溶解しても、咀嚼し嚥下しても、またそのまま嚥下しても、吸収速度及び吸収量はラモトリギン錠と同等であることが確認されている。

**分布：**経口投与後の見かけの分布容量（Vd/F）の平均推定値は0.9～1.3L/kgであった。Vd/Fに用量依存性は認められず、てんかん患者及び健康被験者において単回及び反復投与後のVd/Fは類似していた。

**タンパク結合：***In vitro* 試験のデータによれば、ラモトリギンは1～10 $\mu$ g/mLの血漿中濃度（10 $\mu$ g/mLは有効性試験における血漿中濃度のトラフ値の4～6倍である）でヒト血漿タンパク質と約55%結合する。ラモトリギンの血漿タンパクとの結合は強固でないため、タンパク結合部位を競合することによって他剤と臨床的に意味のある相互作用を生じるとは考えがたい。血漿タンパクとラモトリギンとの結合は治療域濃度のフェニトイン、フェノバルビタール、バルプロ酸の存在によって影響を受けなかった。また、ラモトリギンはタンパク結合部位にすでに結合している他の抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール）を置換しなかった。

**薬物の消失：**ラモトリギンは主にグルクロン酸抱合により代謝を受ける；主な代謝物は不活性な2-N-グルクロン酸抱合体である。6名の健康被験者に<sup>14</sup>C-ラモトリギン240mg（15 $\mu$ Ci）を経口投与した場合、94%は尿中から、2%は糞中から回収された。尿中放射能は未変化体のラモトリギン（10%）、2-N-グルクロン酸抱合体（76%）、5-N-グルクロン酸抱合体（10%）、2-N-メチル体（0.14%）及びその他の同定不能な微量代謝物（4%）であった。

**相互作用：**ラモトリギンの見かけのクリアランスは特定の薬剤との併用により影響を受ける。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ため、グルクロン酸抱合を誘導又は阻害する薬剤によってラモトリギンの見かけのクリアランスが影響を受ける可能性がある。

カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール及びプリミドンは、ラモトリギンの見かけのクリアランスを上昇させることが示されている（「用法・用量」及び「使用上の注意：相互作用」の項参照）。ほとんどの臨床試験はこれらの抗てんかん薬を併用した患者から得られたものである。

また、エストロゲンを含む経口避妊薬及びリファンピシンもラモトリギンの見かけのクリアランスを上昇させることが示されている（「使用上の注意：相互作用」の項参照）。

**カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はプリミドンの併用又は非併用にかかわらず、バルプロ酸との併用によりラモトリギンの見かけのクリアランスは低下する（すなわち、ラモトリギンの消失半減期は2倍以上になる）。**したがって、バルプロ酸を服用している患者にラモトリギンを投与する場合、ラモトリギンの見かけのクリアランスを上昇させる薬剤を併用している場合でも、ラモトリギンの投与量をバルプロ酸非併用患者の少なくとも1/2に減量しなければならない（「用法・用量」及び「使用上の注意：相互作用」の項参照）。

フェルバメイト、ガバペンチン、レベチラセタム、オキシカルバゼピン、プレガバリン、トピラメイトは、ラモトリギンの見かけのクリアランスを上昇させない。ゾニサミドは、ラモトリギンの薬物動態を変化させない（「使用上の注意：相互作用」の項参照）。

*In vitro* 試験により、クロザピン、フルオキセチン、フェネルジン、リスペリドン、セルトラリン、トラゾドンのいずれかの存在下でラモトリギン代謝を検討した結果、ラモトリギンの主代謝物である 2-N-グルクロン酸抱合体の生成に明らかな変化は認められなかった。また、アミトリプチリン、ブプロピオン、クロナゼパム、ハロペリドール、ロラゼパムのいずれかの存在下でラモトリギン代謝を検討した場合にも、2-N-グルクロン酸抱合体の生成に及ぼす影響はわずかであった。さらに、ヒト肝マイクロゾームでのブフラロールの代謝データから、ラモトリギンは主に CYP2D6 で代謝される薬剤に対して影響を及ぼさないことが示唆された。

ラミクタールはリチウムの薬物動態に影響を与えない（「使用上の注意：相互作用」の項参照）。

ブプロピオンはラミクタールの薬物動態に影響を与えなかった（「使用上の注意：相互作用」の項参照）。

オランザピンはラミクタールの薬物動態に臨床的に問題となる影響を与えなかった（「使用上の注意：相互作用」の項参照）。

**酵素誘導：**ラモトリギンの混合機能酸化酵素の特定のアイソザイムに対する誘導作用については、体系的評価は行われていない。

他剤を服用していない健康被験者にラモトリギン 150mg、1 日 2 回を反復投与し、定常時の薬物動態パラメータを単回投与時の値と比較したところ、 $t_{1/2}$  は 25% 短縮し、CI/F は 37% 増大した。これよりラモトリギンは自己の代謝を誘導すると考えられた。また、他の試験データからラミクタールによる自己誘導は、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン又はリファンピシンを服用している患者に add-on 療法としてラミクタールを投与した場合には生じないと考えられる。

**用量比例性：**いずれの薬剤も服用していない健康被験者にラモトリギンを単回投与した場合、ラモトリギンの血漿中濃度は 50~400mg の投与量範囲で投与量の増加に伴った上昇が認められた。他の抗てんかん薬による維持療法中のてんかん患者を対象とした小規模な 2 種の試験 (n=7 及び 8) において、ラモトリギン 50~350mg、1 日 2 回の反復投与を行ったところ、定常時の血漿中濃度と投与量の間用量相関性が認められた。

**排泄：**（表 1 参照）

**特殊な集団：腎機能不全患者：**慢性腎不全患者 12 名（平均クレアチニンクリアランス =13mL/min；範囲=6~23 mL/min）及び血液透析患者 6 名にそれぞれラミクタール 100mg を単回投与した時の薬物動態を検討した。消失半減期の平均値は、42.9 時間（慢性腎不全患者）、13.0 時間（血液透析中）、57.4 時間（透析と透析の間）であったのに対し、健康被験者では 26.2 時間であった。4 時間の血液透析により体内に存在するラモトリギンの約 20%（範囲=5.6~35.1）が除去された。

**肝疾患：**軽度、中等度及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類）を伴う被験者 24 名について、ラミクタール 100mg を単回投与した時の薬物動態を評価し、健康被験者 12 名の値と比較した。重度の肝障害患者には、腹水を合併していなかった症例 (n=2) と合併していた症例 (n=5) が含まれていた。ラモトリギンの見かけのクリアランスの平均値は、肝機能障害が軽度の患者 (n=12)、中等度の患者 (n=5)、重度で腹水を合併していない患者 (n=2)、重度で腹水を合併している患者 (n=5) においてそれぞれ  $0.30 \pm 0.09$ 、 $0.24 \pm 0.1$ 、 $0.21 \pm 0.04$ 、 $0.15 \pm 0.09$  mL/kg/min であったのに対し、健康被験者では  $0.37 \pm 0.1$  mL/kg/min であった。ラモトリギンの消失半減期の平均値は肝機能障害が軽度の患者、中等度の患者、重度で腹水を合併していない患者、重度で腹水を合併している患者においてそれぞれ  $46 \pm 20$ 、 $72 \pm 44$ 、 $67 \pm 11$ 、 $100 \pm 48$  時間であったのに対し、健康被験者では  $33 \pm 7$  時間であった（投与指針については、「用法・用量：肝機能障害患者」の項参照）。

**年齢：小児患者：**小児てんかん患者を対象とした 2 試験において、ラモトリギン 2mg/kg を単回投与した時のラミクタールの薬物動態を検討した（10 ヶ月~5.9 歳の患者：n=29、5~11 歳の患者：n=26）。43 例の患者は他の抗てんかん薬を併用しており、12 例はラミクタール単剤投与であった。小児患者におけるラモトリギン薬物動態パラメータを表 2 に示す。

2～18歳の患者における母集団薬物動態解析より、ラモトリギンのクリアランスは主に体重及び併用している抗てんかん薬に影響を受けることが明らかとなった。ラモトリギンの経口クリアランスは、体重換算した場合、成人よりも小児の方が高い値を示した。体重で標準化したラモトリギンのクリアランスは、体重30kg未満の症例で30kg以上の症例よりも高い値を示した。よって、体重30kg未満の患者に対しては、臨床効果に基づき、同じ抗てんかん薬を投与している体重30kg以上の患者と比較して維持用量を50%程度まで増加する必要があるかもしれない（「用法・用量」の項参照）。また、体重換算したラモトリギンのクリアランスは年齢により大きな影響を受けなかった。よって、小児でも年齢にかかわらず体重で補正した同じ用量を投与すること。成人においてラモトリギンのクリアランスに影響する抗てんかん薬は、小児においても同様に影響を与えた。

表2 小児てんかん患者における薬物動態パラメータの平均値

小児患者試験群	被験者数	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	Cl/F(mL/min/kg)
<b>年齢 10 ヶ月～5.3 歳</b>				
カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はプリミドン*服用患者	10	3.0 (1.0-5.9)	7.7 (5.7-11.4)	3.62 (2.44-5.28)
ラモトリギンの見かけのクリアランスに対する影響が明らかではない抗てんかん薬 (AED) 服用患者	7	5.2 (2.9-6.1)	19.0 (12.9-27.1)	1.2 (0.75-2.42)
バルプロ酸のみの服用患者	8	2.9 (1.0-6.0)	44.9 (29.5-52.5)	0.47 (0.23-0.77)
<b>年齢 5～11 歳</b>				
カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はプリミドン*服用患者	7	1.6 (1.0-3.0)	7.0 (3.8-9.8)	2.54 (1.35-5.58)
カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はプリミドン*+バルプロ酸服用患者	8	3.3 (1.0-6.4)	19.1 (7.0-31.2)	0.89 (0.39-1.93)
バルプロ酸のみ服用患者 <sup>†</sup>	3	4.5 (3.0-6.0)	65.8 (50.7-73.7)	0.24 (0.21-0.26)
<b>年齢 13～18 歳</b>				
カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はプリミドン*服用患者	11	‡	‡	1.3
カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はプリミドン*+バルプロ酸服用患者	8	‡	‡	0.5
バルプロ酸のみ服用患者	4	‡	‡	0.3

\* カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン及びプリミドンは、ラモトリギンの見かけのクリアランスを上昇させることが示されている。また、エストロゲンを含む経口避妊薬及びリファンピシンもラモトリギンの見かけのクリアランスを上昇させることが示されている（「臨床薬理：相互作用」及び「使用上の注意：相互作用」の項参照）。

<sup>†</sup> t<sub>max</sub>平均値の算出に被験者2名を含めた。

‡ パラメータが推定されていない。

**高齢者：**年齢65～76歳の高齢者12名（平均クレアチニンクリアランス=61mL/min、範囲=33～108 mL/min）を対象にラミクタール150mgを単回投与した時の薬物動態を検討した。ラモトリギンの消失半減期は平均で31.2時間（範囲=24.5～43.4時間）、クリアランスは平

均で 0.40mL/min/kg (範囲=0.26~0.48mL/min/kg) であった。

**性:** ラモトリギンのクリアランスは性による影響を受けなかった。しかし、維持量のバルプロ酸を服用しているてんかん患者 (n=77) を対象とした試験では、ラミクタールの漸増中における体重で補正していないラモトリギン濃度のトラフ値 (平均値) が、男性よりも女性で 24~45% (0.3~1.7 $\mu$ g/mL) 高かった。

**人種:** ラモトリギンの見かけの経口クリアランスは、白人より非白人において 25%低い値を示した。

#### 臨床試験:

**てんかん:** 複数の比較臨床試験の成績により、部分発作を認め、すでにカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はプリミドンのいずれか 1 剤を服用している成人患者における単剤投与として、又は部分発作を認める成人及び 2 歳から 16 歳までの小児患者における add-on 投与として、又は小児並びに成人患者の Lennox-Gastaut 症候群の全般発作における add-on 投与としてのラミクタールの有効性が確立された。

**部分発作を認め、すでにカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はプリミドンのいずれか 1 剤を服用している成人患者におけるラミクタール単剤投与:** ラミクタール単剤投与の有効性は、部分発作を認める成人外来患者 156 名を対象とした多施設共同二重盲検比較試験において確立された。ベースラインとしてカルバマゼピン又はフェニトイン単剤投与を受けている間の、連続する 4 週間ずつの 2 期間それぞれにおいて 4 回以上の単純部分発作、複雑部分発作及び/又は二次性全般発作を発現した患者を対象とした。まず、ラミクタール (標的用量は 500mg/日) 又はバルプロ酸 (1000mg/日) を、カルバマゼピン又はフェニトインのいずれかと 4 週間以上併用投与した。その後、次の 4 週間はラミクタール又はバルプロ酸単剤投与に変更し、その後の 12 週間は単剤投与を続行した。

試験治療の全週を完了したか、又は脱落基準に適合する場合、試験を終了又は中止した。ベースラインに関する脱落基準は次のいずれかである: (1) 月間の平均発作回数の倍増、(2) 連続する 2 日間の最大発作回数の倍増、(3) 試験治療期間中に生じている発作タイプより重度の新しい発作タイプ (8 週間のベースライン期間中に生じなかった発作と定義) の出現、(4) 全般強直間代 (GTC) 発作の臨床的に有意な延長。主要な有効性変数は、脱落基準に適合した各治療群の患者の比率とした。

ラミクタール群では、脱落基準に適合した患者の比率は 42% (32/76)、バルプロ酸群では 69% (55/80) であった。脱落基準に適合した患者比の差は、ラミクタール群で統計的に有意に ( $p=0.0012$ ) 低かった。年齢、性、人種による有効性の差は検出されなかった。

対照群患者には意図的に比較的低用量のバルプロ酸を投与した。本試験の唯一の目的はラミクタール単剤投与の有効性及び安全性を明らかにすることであり、十分な量のバルプロ酸よりラミクタールが優れていることを意味するものではない。

**部分発作を伴う成人患者におけるラミクタールによる add-on 投与:** add-on 投与薬 (他の抗てんかん薬に追加投与する) としてのラミクタールの有効性は、治療抵抗性の部分発作を認める成人患者 355 名を対象とした多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験 3 試験によって確立された。患者は、治療濃度の抗てんかん薬を 1 種類以上服用しているにもかかわらず 1 ヶ月に 4 回以上の部分発作を発現した患者を対象としており、この 3 試験のうち 2 試験では 8~12 週のベースライン期間中、従前通りの抗てんかん薬レジメンに基づいて患者を観察した。残りの 1 試験では、観察期間を設定せず、ベースライン期間中 1 ヶ月に 4 回以上の発作が持続した患者に、既存の治療に加えてラミクタール又はプラセボを追加投与した。上記 3 試験の全てにおいて、発作頻度がベースラインからどの程度変化したかを有効性の主要な評価項目とした。以下に述べる成績は、特に記載がない限り、各試験における ITT 群 (Intent to Treat 群: 試験治療を少なくとも 1 回以上受けた全ての患者) の部分発作の全例に関するものである。ベースラインにおける発作頻度の中央値は 1 週あたり 3 回であったが、有効性試験に登録した患者のベースラインにおける平均値は 1 週あたり 6.6 回であった。

第 1 の試験 (n=216) はプラセボ対照二重盲検並行試験で、24 週の治療期間からなる。患

者は3種以上の他の抗痙攣薬を使用しないこととし、バルプロ酸も使用しないこととした。患者は、プラセボ、標的用量 300mg/日のラミクタール、標的用量 500mg/日のラミクタールのいずれかの投与群に無作為に割り付けられた。すべての部分発作のベースラインと比較した発作頻度減少の中央値は、プラセボ群は 8%、ラミクタール 300mg/日群は 20%、ラミクタール 500mg/日群は 36%であった。発作頻度の減少はプラセボ群と比較した 500mg/日群では統計的に有意であったが、300mg/日群では有意でなかった。

第2の試験 (n=98) は、プラセボ対照二重盲検無作為化交叉試験で、14週ずつの2つの期間の治療期間 (最後の2週は用量漸減期間) からなる (各治療期間の間に、4週間の休薬期間を設定した)。患者は3種以上の他の抗痙攣薬を使用しないこととし、バルプロ酸も使用しないこととした。ラミクタールの標的用量は 400mg/日であった。治療期間の最初の12週について解析した結果、プラセボと比較してラミクタールによる発作頻度変化の中央値は 25%の減少であった ( $p < 0.001$ )。

第3の試験 (n=41) は、プラセボ対照二重盲検交叉試験で、12週ずつの2つの期間の治療期間からなる (各治療期間の間に、4週間の休薬期間を設定した)。患者は3種以上の他の抗痙攣薬を使用しないこととした。患者のうち13名はバルプロ酸を併用しており、これらの患者のラミクタール服用量は 150mg/日であった。これ以外の28名は標的用量 300mg/日のラミクタールを服用した。プラセボに対してラミクタールによる発作頻度変化の中央値は 26%の減少であった ( $p < 0.01$ )。

発作頻度の変化という点で、年齢、性、人種による有効性の差は検出されなかった。

**部分発作を伴う小児患者におけるラミクタールによる add-on 投与**：部分発作を伴う小児患者における add-on 投与薬としてのラミクタールの有効性は、2~16歳の患者 199名 (ラミクタール群 n=98、プラセボ群 n=101) を対象とした多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験によって確立された。患者は、8週間のベースライン期間の後、その時点で行われている抗てんかん薬2剤までのレジメンに加えて、18週にわたってラミクタール又はプラセボのいずれかを投与する群に無作為に割り付けられた。患者には体重及びバルプロ酸使用に基づき投与した。標的用量は、バルプロ酸服用患者には1日あたり約 5mg/kg (最大用量 250mg/日)、バルプロ酸非服用患者には1日あたり 15mg/kg (最大用量 750mg/日) となるようにデザインした。有効性の主たる評価項目は、全ての部分発作のベースラインからの変化率とした。ITT群の場合、全ての部分発作減少率の中央値はラミクタール投与群は 36%、プラセボ群は 7% であり、統計的に有意な差であった ( $p < 0.01$ )。

**Lennox-Gastaut 症候群を伴う小児及び成人患者におけるラミクタールによる add-on 投与**：Lennox-Gastaut 症候群患者における add-on 投与薬としてのラミクタールの有効性は、3~25歳の患者 169名 (ラミクタール群 n=79、プラセボ群 n=90) を対象とした多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験によって確立された。患者は、4週間の単盲検プラセボ相の後、その時点で行われている抗てんかん薬3剤までのレジメンに加えて、16週にわたってラミクタール又はプラセボのいずれかを投与する群に無作為に割り付けられた。患者には体重及びバルプロ酸使用を考慮し、一定量を投与した。標的用量は、バルプロ酸服用患者には1日あたり約 5mg/kg (最大用量 200mg/日)、バルプロ酸非服用患者には1日あたり 15mg/kg (最大用量 400mg/日) となるようにデザインした。有効性の主たる評価項目は、重度の運動発作 (脱力発作、強直発作、重度のミオクロニー発作、強直間代発作) のベースラインからの変化率とした。ITT群の場合、重度の運動発作減少率の中央値はラミクタール群は 32%、プラセボ群は 9% であり、統計的に有意な差であった ( $p < 0.05$ )。転倒発作は、プラセボ群 (9%) に比してラミクタール群 (34%) で有意に減少し、強直間代発作についても同様の結果であった (ラミクタール群：36%減少、プラセボ群：10%増加)。

**原発性全身強直間代発作を伴う小児及び成人患者におけるラミクタールによる add-on 投与**：原発性全身強直間代発作患者における add-on 投与薬としてのラミクタールの有効性は、成人及び2歳以上の小児患者 117名 (ラミクタール群 n=58、プラセボ群 n=59) を対象とした多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験によって確立された。8週間のベースライン期

間中に少なくとも3回の発作を経験した患者は、その時点で行われている抗てんかん薬2剤までのレジメンに加えて、19週又は24週にわたってラミクタール又はプラセボのいずれかを投与する群に無作為に割り付けられた。患者には一定量を投与し、標的用量は、併用抗てんかん薬に基づき、小児患者については3mg/kg/日から12mg/kg/日、成人患者については、200mg/日から400mg/日の範囲とした。

有効性の主たる評価項目は、原発性全身強直間代発作のベースラインからの変化率とした。ITT群の場合、原発性全身強直間代発作減少率の中央値は、ラミクタール群は66%、プラセボ群は34%であり、統計的に有意な差であった ( $p=0.006$ )。

**双極性障害：**双極I型障害に対して維持療法としてラミクタールを使用した時の有効性は、双極I型障害のDSM-IV診断基準に当てはまる成人患者を対象とした二つの多施設共同プラセボ比較対照二重盲検試験によって立証された。そのうち試験1が対象としたのは、DSM-IVの定義によるうつ状態が試験開始時点又は直前（試験開始前60日以内）に見られた患者であり、試験2が対象としたのは、DSM-IVの定義による躁病（又は軽躁病）状態が試験開始時点又は直前（試験開始前60日以内）に見られた患者であった。どちらの試験でも、急速交代型双極性障害（病相回数4～6回/年）を呈する患者群（試験1では404例中30%、試験2では171例中28%）が含まれていた。

両試験とも、8～16週間にわたるオープンラベルの期間を設けて、その間に全ての向精神薬の投与を徐々に中止しながら、各患者に対してadd-on投与もしくは単剤投与としてのラミクタールの目標用量（200mg）に向けた用量漸増が実施された。全体としてオープンラベルの期間に参加した患者1305例のうち81%は、ラミクタールの用量漸増期間中に一つもしくはそれ以上の向精神薬（ベンゾジアゼピン、選択的セロトニン再吸収抑制剤〔SSRI〕、非定型抗精神薬〔オランザピンを含む〕、バルプロ酸、リチウムなど）の投与を受けていた。連続する少なくとも4週間（その中には、ラミクタール単剤投与が実施された期間のうち少なくとも最後の1週間が含まれる）にわたりCGI重症値が3以下に抑えられていた患者が、プラセボを比較対照薬とした二重盲検投与期間（最高18ヵ月間）に無作為に割り当てられた。主要評価項目は「時間」（気分障害〔発現過程にあった事象を含む〕に対する処置までの時間や、双極性障害と関係があると判断された有害事象又は効果欠如のために投与が中止されるまでの時間）であった。気分障害は、うつ状態、躁状態、軽躁状態、及びそれらの混合のいずれも含めた。

試験1の患者では、二重盲検法によりラミクタール単剤（50mg/日〔 $n=50$ 〕、200mg/日〔 $n=124$ 〕、400mg/日〔 $n=47$ 〕）又はプラセボ〔 $n=121$ 〕が投与された。ラミクタール投与群（200mg/日投与群+400mg/日投与群）は、気分障害の発現を遅らせる点でプラセボ投与群よりも優れていた。200mg/日投与群と400mg/日投与群とを別個に分析したところ、用量を倍増しても、効果がさらに高まるということはないことが分かった。

試験2の患者では、二重盲検法によりラミクタール単剤（100～400mg/日〔 $n=59$ 〕）又はプラセボ〔 $n=70$ 〕が投与された。ラミクタールは、気分障害の発現を遅らせる点でプラセボよりも優れていた。ラミクタールの平均用量は約211mg/日であった。

これらの試験では、うつ状態と躁状態を分けて、それぞれが発現するまでの時間を判定する構造にはなっていなかったものの、二つの試験を統合した分析結果によると、うつ状態と躁状態のどちらについても、その発現時間を遅らせる点でラミクタールはプラセボを上回る効果があり、その差は統計的に有意なことが明らかとなった（ただし、うつ状態に対する効果のほうがより確かであった）。

## 効能・効果

## てんかん：

**add-on 療法としての使用：**ラミクタールは、部分発作、Lennox-Gastaut 症候群における全般発作、原発性全身強直間代発作を認める成人及び小児（2歳以上）患者における add-on 療法に適応される。

**単剤療法としての使用：**ラミクタールは、部分発作を認め、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン又はバルプロ酸のいずれか1剤を服用している成人患者における単剤療法への切り替えに適応される。

ラミクタールの安全性及び有効性は下記の場合については確立されていない。(1)初期の単剤療法として使用する場合、(2)カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン及びバルプロ酸以外の抗てんかん薬から単剤療法に切り替える場合、(3)2種以上の併用抗てんかん薬を同時に中止して単剤療法に切り替える場合（「用法・用量」の項参照）。

**双極性障害：**ラミクタールは双極 I 型障害の維持療法に適応とし、その目的は急性気分障害に対して標準的な治療を受けている患者において、気分障害（うつ状態、躁状態、軽躁状態、混合エピソード）が発現するまでの時間を遅らせることにある。急性気分障害に対するラミクタールの有効性は確立していない。

維持療法としてのラミクタールの有効性は、DSM-IV の定義に基づく双極 I 型障害の患者を対象として 18 ヶ月間にわたり実施された二つのプラセボ比較対照試験で立証された（「臨床試験：双極性障害」の項参照）。18 ヶ月間を超えてラミクタールの使用を選択した医師は、患者ごとに本剤の長期有用性を定期的に再評価すること。

## 禁忌

ラミクタールは本剤又はその成分に対する過敏症の既往のある患者には禁忌である。

## 特別な注意（WARNINGS）

入院及び投与中止を要する重篤な発疹の危険性について「警告（BOX WARNING）」の項を参照すること。

ラミクタールによって良性（軽度）の発疹も生じるが、どのような発疹が結果的に重篤又は生命を脅かすような転帰に至るかを確実に予測することは出来ない。したがって、ラミクタールの投与は通常、発疹と薬剤との関連性が明らかに否定できる場合を除いて、発疹の初期徴候を認めた時点で中止すべきである。治療を中止しても、発疹が生命を脅かす状態になることや永続的障害を来すこと、また外観的变化を残すことを防止できない場合もある。

**重篤な発疹：小児：**add-on 投与を受けている小児てんかん患者を対象とし、プロスペクティブに追跡したコホート試験では、入院やラミクタールの投与中止を必要とした重篤な発疹の発現率は、約 0.8%であった（16/1983）。これら症例のうち 14 例について 3 名の皮膚科専門医が再検証したところ、発疹の分類に関してもかなりの相違があった。すなわち、1 名の皮膚科医は上記患者のいずれも Stevens-Johnson 症候群ではないと判定した。別の皮膚科医は 14 例のうち 7 例が同症候群とした。これら 1983 例中 1 例に発疹による死亡例が報告された。さらに、米国及びその他の国における市販後の使用経験において、ごく少数であるが永続的障害や死亡を伴う又は伴わない中毒性表皮壊死症を発現した患者も報告されている。

小児患者において、バルプロ酸を含む多剤併用療法は、重篤で生命を脅かすおそれのある発疹発現の危険性が増加するという結果が得られている。バルプロ酸を併用した小児患者においては 1.2%（6/482）が重篤な発疹を発現しているが、バルプロ酸を併用していない患者は 0.6%（6/952）であった。

**成人：**てんかんを対象とした市販前の臨床試験において、入院やラミクタールの投与中止を必要とした重篤な発疹が認められたのは、ラミクタールが投与された成人患者の 0.3%

（11/3348）であった。双極性障害やその他の気分障害を対象とした臨床試験での重篤な発疹の発現率は、初回単剤投与としてラミクタールが投与された成人患者群では 0.08%（1/1233）であり、add-on 投与としてラミクタールが投与された成人患者群では 0.13%（2/1538）であった。これらの患者に死亡例は認められなかった。しかし、世界における市販後の使用経験

においては、まれに発疹に関連する死亡が報告されているが、その症例数はきわめて少数で正確な発現率を推定することはできない。

入院につながる発疹には Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症、血管浮腫のほか、発現例数は異なるものの、発熱、リンパ節症、顔面腫張、血液並びに肝機能異常などの全身性症状を伴う発疹がある。

成人において、バルプロ酸を多剤併用療法に加えると、重篤で生命を脅かすおそれのある発疹の発現の危険性が增大することが証明されている。具体的には、てんかんを対象とした臨床試験においてバルプロ酸とラミクタールの併用投与が行われた患者 584 例のうち、発疹により入院した例は 6 例 (1%) であったのに対して、バルプロ酸を併用せずラミクタールを単剤投与された患者並びに被験者 2398 例の場合、入院例は 4 例 (0.16%) であった。

これ以外にも、入院は要しなかったが重篤かつ生命を脅かすおそれのある発疹を発現した症例は市販前の開発中にも認められている。このうち 1 例は Stevens-Johnson 症候群様の症状であったことが報告されている。

**過敏反応：**ときに致死性的又は生命を脅かすおそれのある過敏反応も発現している。報告例の一部は、肝機能異常及び播種性血管内凝固症候群を含む多臓器不全／機能障害という臨床的な特徴を有していた。過敏症の初期症状（例えば、発熱、リンパ節症）は、発疹が発現していない場合にも生じうることに注意することが重要である。そのような徴候又は症状が認められた場合、患者をすみやかに診察しなければならない。他の原因が確認出来ない限り、ラミクタールの投与を中止すべきである。

**ラミクタールによる治療開始前に、発疹又は他の過敏症状（例えば、発熱、リンパ節症）から重篤な医学的事象に進展するかもしれないこと、及び患者がそのような症状を発現した場合は直ちに担当医に報告しなければならないことを、患者に指導すべきである。**

**急性多臓器不全：**ときに致死性的又は不可逆的な多臓器不全がラミクタール投与患者に認められている。多臓器不全に関連する致死例及び種々の程度の肝障害発現例が、臨床試験中にラミクタール投与を受けた成人患者の 2/3796、小児患者の 4/2435 に報告されている。双極性障害患者でのそうした死亡例は、臨床試験で報告されていない。治験外提供 (compassionate plea) 及び市販後の使用経験においても、まれに多臓器不全による死亡が報告されている。上記死亡例の大多数は、てんかん重積状態や重度の敗血症、ハンタウイルスなどの重篤な医学的事象を伴って発現しており、そのことが直接の原因を特定することを困難にしている。

さらに、3 例の患者 (45 歳女性、3.5 歳男児、11 歳女児) は、抗てんかん薬療法にラミクタールを追加投与して 9～14 日後に多臓器不全及び播種性血管内凝固症候群が発現した。全例に発疹及びトランスアミンアーゼ上昇を認め、また横紋筋融解症が 2 例の患者に認められた。両小児患者は共にバルプロ酸を併用していたが、成人患者はカルバマゼピン及びクロナゼパム投与を受けていた。患者は、その後ラミクタールの投与を中止し、支持療法により全て回復した。

**血液障害：**過敏症候群によって発現する可能性のある、もしくは過敏症候群によらないと思われる血液障害が報告されている。これら血液障害には、好中球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、汎血球減少、まれに再生不良性貧血及び赤芽球癆が含まれる。

**服薬中止による発作：**他の抗てんかん薬と同様、ラミクタールの投与も突然中止しないこと。てんかん患者では、発作頻度が高くなる可能性がある。双極性障害を対象とした臨床試験では、ラミクタールの投与を突然中止してからまもなく、2 例の患者が発作を経験している。しかしながら、そうした双極性障害患者の場合、そのほかにも複数の交絡因子が存在しており、それらが発作の発現を助長したかも知れない。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、ラミクタールの投与量は少なくとも 2 週間以上かけて減量しなければならない（「用法・用量」の項参照）。

## 使用上の注意

**経口避妊薬との併用：**いくつかのエストロゲン含有する経口避妊薬は、血清中ラモトリギン濃度を減少させる（「使用上の注意：相互作用」の項参照）。**ラミクタール投与中に、エ**

ストロゲンを含有する経口避妊薬の併用を開始又は中止した患者のほとんどは、投与量を調節する必要があると考えられる（「用法・用量：特別な集団：女性及び経口避妊薬：ラミクタールの維持用量の調節」の項参照）。1週間のホルモン剤（経口避妊薬）の休薬期間（pill-free 期間）中、血漿ラモトリギン濃度の上昇が見込まれ、週末には2倍ほどに上昇すると考えられる。ラモトリギン濃度上昇に伴う有害事象は、めまい、運動失調、複視といった事象が発現すると考えられる。

**皮膚科的事象（「警告（BOX WARNING）」、「特別な注意（WARNINGS）」の項参照）：**入院及びラミクタール投与中止を要する重篤な発疹が報告されている。まれに死亡例が報告されているが、症例数がきわめて少数で正確な発現率を推定することはできない。しかし、証明されてはいないが、(1)バルプロ酸を併用している、(2)ラミクタールの推奨初期投与量の超過、(3)ラミクタールの推奨漸増用量の超過によって発疹の発現の危険性が高まると推測されている。しかし、これらの因子が認められない症例も報告されている。

てんかんを対象とした臨床試験においては、ラミクタールを投与した全患者の約10%に発疹が認められた。双極性障害を対象とした臨床試験においては、ラミクタール投与患者の14%に発疹が認められた。ラミクタールに関連する特有な発疹はない。主として、発疹は治療開始後2～8週以内に認められる。しかし、長期投与後（たとえば6ヵ月後）に発現した症例も報告されている。したがって、最初に発疹が発現するまでの治療期間を、危険性を予測するための手段とみなすことはできない。

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を治療する場合、そのような既往歴のない患者に比べ、ラミクタール投与後の重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になるので注意すること。

ほとんどの発疹はラミクタールの投与を継続しても回復するが、どのような発疹が重篤又は生命を脅かすような転帰に至るかを確実に予測することは出来ない。**したがってラミクタールの投与は通常、発疹と薬剤との関連性が明らかに否定できる場合を除いて、発疹の初期徴候を認めた時点で中止すべきである。治療を中止しても、発疹が生命を脅かす状態になることや永続的障害を来すこと、また外観的变化を残すことを防止できない場合もある。**

過去にラミクタールの投与を受けた際に発疹のために投与が中止された患者では、ラミクタールは再投与すべきではない。ただし、予想される治療効果が明らかにリスクを上回る場合はこの限りではない。ラミクタールの投与を一度中止した患者において、再投与を決定する場合、初回の推奨用量で投与を再開すべきかどうかを判定すること。前回の投与以降、休薬期間が長いほど、初回推奨用量での投与再開について、より慎重な配慮が必要となる。本剤の投与を中止してから5半減期を経過した患者の場合、初回の推奨用量と投与方法に従うことが推奨されている。ラミクタールの半減期は、他の併用薬の影響を受ける（「臨床薬理：薬物動態と薬物代謝」、「用法・用量」の項参照）。

#### **てんかん患者での使用：**

**てんかん患者における原因不明の突然死（SUDEP）：**ラミクタール市販前の開発中に、コホート試験（てんかん患者4700例）において、20例の突然死及び原因不明の死亡が報告されている（5747患者年）。

これら症例の一部は、夜間であったため等発作が観察されなかった発作関連の死亡と考えられた。この死亡率は患者年で換算すると0.0035であり、年齢及び性別が同じ健康成人群の予測死亡率を上回っているが、ラミクタールを服用していないてんかん患者におけるSUDEP頻度の推定範囲内（てんかん患者全体としてのSUDEP頻度0.0005から、本剤の臨床試験と同様の患者群で近年行われた臨床試験における0.004及び難治性てんかん患者における0.005まで）であった。結果として、この死亡率が重要な意味を持つかどうかは、上記の患者群とラミクタールのコホート試験にて報告された患者群の比較と予測死亡率の精度に依存する。ラミクタールの投与を受けた患者でのSUDEP頻度は、ほぼ同時期に同様な集団で治験が行われた、他の抗てんかん薬の投与を受けた患者における推定SUDEP頻度と類似していた。特記すべきことは、他の抗てんかん薬はラミクタールと化学構造が異なることであ

る。これらのデータから確実に証明はし得ないが、SUDEP 頻度が高いことはてんかん患者集団としての特徴であり、薬剤による影響ではないことが示唆されている。

**てんかん重積状態：**ラミクタール投与患者における治療期間中に発現したてんかん重積症の発現率は、臨床試験に参加している報告者間の診断基準が異なる可能性があることから、有効な推定値を得ることが難しい。成人患者 2343 例のうち、少なくとも 7 例は明白に重積症と確認できる事象を発現した。さらに、種々に定義されている発作の急性増悪（発作の群発や興奮発作等）が多数報告されている。

#### **双極性障害患者での使用：**

**気分エピソードに対する急性治療：**ラミクタールを気分エピソードの急性治療に用いた場合の安全性及び有効性は確立されていない。

**18 歳未満の小児・青年期患者：**大うつ病性障害や他の精神疾患を有する小児・青年期患者では抗うつ薬の投与により、自殺念慮及び行為の危険性が高くなる。ラミクタールに当該患者群における類似の危険性があるかどうかは不明である。（「使用上の注意：臨床的悪化及び双極性障害に伴う自殺の危険性」の項参照）

気分障害を有する 18 歳未満の患者におけるラミクタールの安全性及び有効性は確立されていない。

**臨床的悪化及び双極性障害に伴う自殺の危険性：**双極性障害の患者は、双極性障害の薬剤の服用の有無にかかわらず、うつ症状、自殺念慮及び行為（自殺関連事象）が発現する可能性がある。臨床的状态の悪化（新たな症状の発現を含む）、自殺関連事象について、特に治療開始早期又は用量を変更する際には注意深く患者を観察すること。

また、自殺行為又は念慮の既往のある患者、治療開始前に明らかな自殺念慮傾向を示す患者、若年成人は自殺念慮又は自殺企図のリスクが高く、治療中は注意深く観察すること。

患者（及び患者の保護者）に臨床状態の悪化（新たな症状の発現を含む）、自殺念慮及び行為、自傷念慮についての観察の必要性を伝え、これらの症状が観察されたら、直ちに医学的助言を求めるよう指導すること。

臨床状態の悪化（新たな症状の発現を含む）、自殺念慮及び行為を発現している患者において、特にその症状が重症であったり、突然発現したり、又は患者のこれまでの症状の一部ではなかった場合には、治療中止の可能性も含めて治療計画の変更を考慮すること。

双極性障害では、自殺企図の可能性が高くなることから、薬物療法に際しては、高リスクの患者を注意深く監視すること。ラミクタールの処方箋には、患者を十分に管理できるだけの最低限の錠剤数を記入し、過量投与のリスクを減らすこと。これまでにラミクタールの過量投与例が複数報告されており、うち何例かは死亡している（「過量投与」の項参照）。

**バルプロ酸を含む多剤併用療法へのラミクタールの追加（用量の減量）：**バルプロ酸はラモトリギンのクリアランスを低下させるため、バルプロ酸投与中のラモトリギンの投与量は、バルプロ酸を投与していない場合の半量未満とすること（「用法・用量」の項参照）。

**合併症を有する患者における使用：**合併症を有する患者におけるラミクタールの臨床使用経験は限られている。腎、肝、心機能障害など薬物の代謝又は排泄に影響する疾患又は状態を有する患者にラミクタールを投与する場合には注意が必要である。

ラモトリギンの主な排泄経路は、肝におけるグルクロン酸抱合及びその後の腎排泄である（「臨床薬理」の項参照）。

他の抗てんかん薬を服用していない重度の慢性腎不全患者（平均クレアチニンクリアランス=13mL/min）における試験で、ラモトリギンの未変化体の消失半減期は腎機能が正常な患者に比し延長することが明らかとなった。十分な人数の重度腎機能障害患者に対するラミクタール長期投与の評価が行われるまで、そのような患者に対する投与は注意すべきであり、通常は著明な障害を認める患者には維持量を減量して投与すること。

肝機能障害を伴う患者におけるラミクタールの使用経験は限られているため、そのような患者への投与は未知の危険性を伴う可能性がある（「臨床薬理」及び「用法・用量」の項参照）。

**眼及び他のメラニン色素含有組織との結合：**ラモトリギンはメラニンと結合するため、長期

使用によりメラニンを含む組織に蓄積し、障害を発現するおそれがある。眼科的検査が義務付けられた比較臨床試験が実施されたが、長期投与後に生じる微小な影響又は傷害を除外するには不十分であった。さらに、ラモトリギンとメラニンの結合が生じた場合でも、それによる有害な作用を既存の検査で検出できるかどうか不明である。

したがって、特に定期的な眼科医による観察を強く推奨はしないものの、処方者は長期的な眼に対する影響について認識しておく必要がある。

**患者のための情報：**ラミクタールの投与開始前に、発疹又はその他過敏症の兆候又は症状（例えば、発熱、リンパ節症）は重篤な医学的事象に進展するかもしれないこと、及び患者はそのような事象が発現した場合には直ちに医師に報告しなければならないことを患者に伝えておくこと。このほか、発作のコントロール状況が悪化した場合にも医師に報告しなければならない。

また、ラミクタールの投与によって、めまい、傾眠及びその他中枢神経系抑制の症状並びに徴候が発現する可能性についても患者に注意しておくこと。したがって、ラミクタールが患者の精神及び／又は運動能力に有害な影響を与えるか否かを判断できる十分な服用経験が得られるまで、車の運転及び他の複雑な機械操作も行わないよう、患者に指導すること。

血液障害及び／又は急性多臓器不全発現の可能性、また、このような状態の徴候又は症状が現れた場合には、医師に直ちに連絡するように患者を指導すること（「特別な注意：血液障害、急性多臓器不全」の項参照）。

治療中に患者が妊娠した場合、又は妊娠を計画している場合は主治医に伝える必要がある。また、授乳を予定している場合、又は授乳中の場合も主治医に伝えなければならない。

経口避妊薬又はその他の女性用ホルモン剤の使用を開始又は中止する場合は、主治医に相談するよう女性患者に指導すること。エストロゲンを含有する経口避妊薬の投与開始は、ラモトリギンの血漿中濃度を著しく減少させるかもしれない、エストロゲンを含有する経口避妊薬の投与中止（pill-free 期間を含む）は、ラモトリギンの血漿中濃度を著しく上昇させるかもしれない（「使用上の注意：相互作用」の項参照）。また、ラミクタールとこれらの薬剤の併用中に有害事象又は月経異常（例えば、破綻出血）が認められた場合は、直ちに主治医に報告するよう指導すること。

患者が何らかの理由でラミクタールの服用を中止する場合、主治医にその旨を通知し、服用を再開する場合、主治医と相談するように患者を指導すること。

患者のための情報を記したリーフレットが有用であることを伝え、ラミクタールを服用する前にリーフレットを読むように指導しなければならない。患者用のリーフレットに記載されている内容については本資料の最後の「患者のための情報」を参照のこと。

**臨床検査：**ラミクタールの血漿中濃度モニタリングの意義は確立されていない。ラミクタールと抗てんかん薬を含む他の薬剤との間に薬物動態学的相互作用が生じる可能性があることから（表3参照）、特に用量を調節する場合には、ラミクタール及び併用薬の血漿中濃度モニタリングは必要かもしれない。一般的に、ラミクタールと他の薬剤の血漿中濃度モニタリング及び用量調節の必要性を考慮して臨床的な判断を下すこと。

#### **相互作用：**

ラミクタールとの相互作用の要点となる影響は、表3に表している（「用法・用量」の項参照）。

**経口避妊薬：**女性被験者16例を対象とした試験では、エチニルエストラジオール30 µg及びレボノルゲストレル150 µgを含有する経口避妊薬により、ラモトリギン（300 mg/日）の見かけのクリアランスは約2倍に増加し、AUC及びC<sub>max</sub>はそれぞれ平均52%及び39%低下した。本試験におけるホルモン剤（経口避妊薬）の1週間の休薬期間中の血清中ラモトリギン濃度のトラフ値は徐々に増加し、休薬期間終了時のトラフ値はホルモン剤（経口避妊薬）投与期間終了時の約2倍（平均値）に達した。

ラモトリギンのクリアランスを上昇（約2倍に上昇）させる薬剤（カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン又はリファンピシン）を服用していない女性で

は、1週間のホルモン剤（経口避妊薬）の休薬期間（pill-free 期間）中に、血漿中ラモトリギン濃度の緩やかな一過性の上昇がみられた。ラミクタールの用量を休薬期間前又は休薬期間中の数日間に増量した場合は、さらに血漿中ラモトリギン濃度が大きく上昇する可能性がある。ラモトリギンの血漿中濃度の上昇は、結果として用量依存的な有害事象を引き起こす（「使用上の注意：経口避妊薬との併用」の項参照）。

同じ試験において、女性被験者 16 例にラミクタール（300 mg/日）と経口避妊薬を併用投与した時、エチニルエストラジオールの薬物動態はラミクタールによる影響を受けなかったが、レボノルゲストレルのAUC及びC<sub>max</sub>はそれぞれ平均 19%及び 12%低下した。血清中FSH、LH及びエストラジオールを測定した結果、視床下部 - 下垂体 - 卵巣系に対する抑制作用の低下が示唆されたが、血清中プロゲステロンを測定した結果、16 例中いずれの被験者においても排卵を示唆する所見は認められなかった。

300 mg/日以外の用量におけるラミクタールの影響は、比較臨床試験において統計的な評価は検討されていない。

このホルモン変化の排卵に対する臨床的な影響は不明であるが、避妊効果が減弱する可能性は否定できないことから、月経異常（例えば、破綻出血）が認められた場合は、直ちに主治医に報告するよう指導すること。

エストロゲンを含む経口避妊薬を服用している女性では、投与量を調節する必要があると考えられる（「用法・用量：特別な集団：女性及び経口避妊薬」の項参照）。

**他のホルモン避妊薬又はホルモン補充療法：**ラモトリギンの薬物動態に対する他のホルモン避妊薬又はホルモン補充療法の影響は統計的な評価は検討されていない。プロゲステゲンではないエチニルエストラジオールは、ラモトリギンのクリアランスを2倍以上に上昇させ、プロゲステンのみの避妊薬は、ラモトリギンの血漿中濃度に影響を与えなかったとの報告がある。したがって、プロゲステゲンのみと併用する場合のラモトリギンの投与量の調節は必要ないと考えられる。

**ブプロピオン：**健康被験者（12名）を対象としたラミクタール投与 11 日前に開始したブプロピオン持続徐放剤（150mg を 1 日 2 回投与）の投与は、ラミクタール 100mg 単回投与後の薬物動態に影響を与えなかった。

**カルバマゼピン：**ラミクタールは、定常状態のカルバマゼピン血漿中濃度に対して、明らかな影響を及ぼさない。限られた臨床データからではあるが、ラミクタールとカルバマゼピンを併用している患者においては、ラミクタールと他の抗てんかん薬を併用している患者より、めまい、複視、失調、霧視の発現率が高いことが示唆されている（「副作用」の項参照）。この相互作用の機序は明らかでない。カルバマゼピンエポキシドの血漿中濃度に対するラミクタールの影響は不明である。プラセボ対照比較試験における少数例（n=7）の部分集団では、ラミクタールはカルバマゼピンエポキシドの血漿中濃度に影響を及ぼさなかったが、小規模のコントロールされていない試験（n=9）においてはカルバマゼピンエポキシド濃度が増加した。

カルバマゼピンの追加投与は、ラモトリギンの定常状態の濃度を約 40%低下させる。

**Felbamate：**健康被験者 21 名を対象とした felbamate（1,200mg を 1 日 2 回投与）とラミクタール（100mg を 1 日 2 回 10 日間投与）の併用投与では、ラモトリギンの薬物動態に対する臨床的関連のある影響はみられなかった。

**葉酸阻害剤：**ラモトリギンは弱いジヒドロ葉酸還元酵素の阻害剤である。処方者は、葉酸代謝を阻害する他の薬剤を処方する際にはこの作用に注意すること。

**ガバペンチン：**ラモトリギンとガバペンチンを併用した患者、ガバペンチンを併用しなかった患者 34 名についてのレトロスペクティブな血漿濃度についての検討によると、ガバペンチンは、ラモトリギンの見かけのクリアランスに影響を及ぼさない。

**Levetiracetam：**levetiracetam とラミクタールとの相互作用の可能性をプラセボ対照比較試験で得られた両剤の血清中濃度から検討した。その結果、ラミクタールは levetiracetam の薬物動態に影響を及ぼさず、levetiracetam はラミクタールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

**リチウム**：健康被験者（n=20）を対象としたラモトリギン 100 mg/日、6 日間の併用投与は、リチウムの薬物動態に影響を与えなかった。

**オランザピン**：健康男性（n=16）を対象にオランザピン（15 mg 1 日 1 回）とラミクタール（200 mg 1 日 1 回）を併用投与した時のオランザピンのAUC及びC<sub>max</sub>は、オランザピンを単独投与した時（n=16）のAUC及びC<sub>max</sub>と同程度であった。

同じ試験において、ラモトリギンのAUC及びC<sub>max</sub>は、ラミクタールを単独投与した時のAUC及びC<sub>max</sub>と比較し、それぞれ平均 24%及び 20%低下した。この血漿中ラモトリギン濃度の低下は臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられる。

**Oxcarbazepine**：健康男性（n=13）を対象にoxcarbazepine（600 mg 1 日 2 回）とラミクタール（200 mg 1 日 1 回）を併用投与した時のoxcarbazepine及びその活性代謝物である 10-monohydroxy oxcarbazepineのAUC及びC<sub>max</sub>は、oxcarbazepineを単独投与した時（n=13）のAUC及びC<sub>max</sub>と比較し、有意差は認められなかった。

同じ試験において、健康男性を対象にoxcarbazepine（600 mg 1 日 2 回）をラミクタールに追加投与した時のラモトリギンのAUC及びC<sub>max</sub>は、ラミクタールを単独投与した時のAUC及びC<sub>max</sub>と同程度であった。限られた臨床データからではあるが、ラミクタールとoxcarbazepineを併用投与した時のほうが、ラミクタール又はoxcarbazepineを単独投与した時と比較し、頭痛、めまい、嘔気及び傾眠の発現率が高いことが示唆されている。

**フェノバルビタール、プリミドン**：フェノバルビタール又はプリミドンの追加投与は、ラモトリギンの定常状態の濃度を約 40%低下させる。

**フェニトイン**：ラミクタールは、てんかん患者の定常状態の血漿中フェニトイン濃度に明らかな影響を及ぼさない。フェニトインの追加投与は、ラモトリギンの定常状態の濃度を約 40%低下させる。

**Pregabalin**：pregabalin（200mg を 1 日 3 回）との併用投与は、定常状態の血漿中ラモトリギンのトラフ濃度に影響を及ぼさない。ラミクタールと pregabalin との薬物動態学的相互作用はみられない。

**リファンピシン**：男性被験者 10 例を対象とした試験では、ラミクタール 25 mg 単回投与時の見かけのクリアランスは、リファンピシン（600 mg/日 5 日間）投与により約 2 倍と有意に増加した（AUC は約 40%低下）。

**Topiramate**：topiramate は、ラモトリギンの血漿中濃度に影響を及ぼさない。ラミクタールは、topiramate 濃度を 15%上昇させた。

**バルプロ酸**：薬物動態試験において、バルプロ酸を投与中の健康被験者（18 例）にラミクタールを投与した場合、定常状態における血漿中バルプロ酸のトラフ濃度は 3 週間以上で平均 25%低下し、その後安定した。しかし、比較臨床試験において既存治療へのラミクタールの追加投与は、成人及び小児患者のいずれにおいても血漿中バルプロ酸濃度に影響は与えなかった。

健康被験者においてバルプロ酸の追加投与はラモトリギンの定常状態の血中濃度を 2 倍強増加させる。バルプロ酸をラミクタールに追加投与した 1 試験では、バルプロ酸によるラモトリギンクリアランスの抑制作用は 250～500 mg/日の用量範囲で最大となり、さらに増量しても作用の増強は認められなかった。

**ゾニサミド**：てんかん患者 18 例を対象としたゾニサミド（200～400mg/日）とラミクタール（150～500mg/日）の 35 日間併用投与では、ラモトリギンの薬物動態に対し重大な影響はみられなかった。

**グルクロン酸抱合を誘導又は阻害する薬剤**：本項において記載している以外の薬剤について、ラミクタールとの併用についての統計的な評価は検討されていない。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ため、グルクロン酸抱合を誘導又は阻害することが知られている薬剤は、ラモトリギンの見かけのクリアランスに対し影響を与えることが考えられ、臨床効果に基づいたラモトリギンの投与量の調節が必要かもしれない。

**その他**：In vitro の実験成績から、アミトリプチリン、クロナゼパム、クロザピン、フル

オキセチン、ハロペリドール、ロラゼパム、フェネルジン、リスペリドン、セルトラリン、トラゾドンと併用しても、ラモトリギンのクリアランスが低下する可能性はないことが示唆されている（「臨床薬理：薬物動態と薬物代謝」の項参照）。

*In vitro* での試験成績から、主として CYP2D6 によって排泄される薬剤のクリアランスはラモトリギンによって低下しないことが示唆されている（「臨床薬理」の項参照）。

**表3 ラミクタールとの相互作用のまとめ**

薬剤	ラミクタールの Add-on 投与による併用薬剤の血漿中濃度*	Add-on 投与によるラモトリギン血漿中濃度†
経口避妊薬（例：エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル）‡	↔ <sup>§</sup>	↓
ブプロピオン	評価されていない	↔
カルバマゼピン	↔	↓
カルバマゼピンエポキシド <sup>  </sup>	?	
Felbamate	評価されていない	↔
ガバペンチン	評価されていない	↔
Levetiracetam	↔	↔
リチウム	↔	評価されていない
オランザピン	↔	↔ <sup>¶</sup>
Oxcarbazepine	↔	↔
10-mono-hydroxy oxcarbazepine metabolite <sup>#</sup>	↔	
フェノバルビタール、プリミドン	↔	↓
フェニトイン	↔	↓
Pregabalin	↔	↔
リファンピシン	評価されていない	↓
Topiramate	↔ <sup>**</sup>	↔
バルプロ酸	↓	↑
バルプロ酸 + フェニトイン及び（又は）カルバマゼピン	評価されていない	↔
ゾニサミド	評価されていない	↔

\* add-on 投与の臨床試験及び健康被験者の試験より。

† 実際の影響は add-on 投与の臨床試験及び健康被験者の試験から得られた平均クリアランスの比較によって推定した。

‡ ラモトリギンの薬物動態に対する他のホルモン避妊薬又はホルモン補充療法の影響は、臨床試験において統計的な評価は検討されていないが、エチニルエストラジオール/レボノルゲストレルとの併用で見られる影響と同様ではないと予測される。

§ レボノルゲストレル濃度の中等度の低下が認められた（「使用上の注意：相互作用：ラミクタールの経口避妊薬に対する影響」の項参照）。

|| カルバマゼピンの活性代謝物（投与はしていない）。

¶ 軽度低下が認められたが、臨床的に重要な影響はないと考えられる。

# oxcarbazepine の活性代謝物（投与はしていない）。

\*\* 軽度上昇が認められたが、臨床的に重要な影響はないと考えられる。

↔= 有意な影響なし。

?= 矛盾するデータが得られている。

**薬物/臨床検査との相互作用：**不明。

**発癌性、変異原性、受胎能障害：**最大耐用量のラモトリギンを2年まで経口投与した一つの

マウスの試験又は二つのラットの試験（マウス：30mg/kg/日、ラット：10～15mg/kg/日、それぞれ90mg/m<sup>2</sup>及び60～90mg/m<sup>2</sup>に相当）において、発癌性は認められなかった。定常状態の血漿中濃度は、マウスの試験では1～4μg/mL、ラットの試験では1～10μg/mLの範囲であった。ヒト推奨投与量（300～500mg/日）の血漿中濃度は通常、2～5μg/mLであるが、19μg/mLという高濃度も記録されている。

ラモトリギンの変異原性試験（Ames 試験及び *in vitro* マウスリンフォーマ試験）において、代謝活性化の有無に関わらず変異原性は認められていない。また、本剤のヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びラット骨髓細胞を用いた骨髓小核試験において、染色体異常（構造及び数）の発現頻度の増加は認められていない。

ラットにヒトの通常最大推奨維持用量の2.4倍（8.33mg/kg/日）、体表面積換算（mg/m<sup>2</sup>ベース）ではヒト臨床用量の0.4倍までのラモトリギンを経口投与した試験において、受胎能障害は認められなかった。本剤のヒト受胎能に対する影響は不明である。

**妊娠：催奇形作用：**妊娠カテゴリーC。ヒトにおける通常最大維持用量（すなわち500mg/日）のラモトリギンの1.2、0.5、1.1倍（mg/m<sup>2</sup>ベース）までをそれぞれ、器官形成期の妊娠マウス、ラット、ウサギに経口投与したところ、催奇形性作用は認められなかった。しかし、母動物に対する毒性及び胎児の体重減少及び/又は骨化の遅延をもたらす二次性胎児毒性がマウス及びラットにみられたが、この用量ではウサギにはみられなかった。催奇形性試験は、ラット及びウサギにラモトリギンのイセチオン酸塩をボーラス静注する方法でも行った。通常ヒト最大維持用量の0.6倍を静注したラット母動物において、催奇形性は認められなかったが、子宮内胎児死亡の発現率が増大した。

また、器官形成期に投与したラットにおいて行動の異常を調べる試験（behavioral teratology study）を実施した。生後21日において、1日あたり5mg/kg以上を投与した母動物の児は、オープンフィールド探索の潜伏時間が有意に長く、後ろ脚で立つ（rearing）回数が有意に少なかった。生後39～44日に実施した遊泳迷路試験では、1日あたり25mg/kgを投与した母動物の児においては脱出するまでの所要時間が延長した。これらの用量は、mg/m<sup>2</sup>ベースの臨床用量のそれぞれ0.1倍と0.5倍に相当する。

ラモトリギンは、ラットの交配前、交配期間、妊娠期間及び授乳期間を通して、mg/m<sup>2</sup>ベースの通常ヒト最大維持用量の0.4倍に等しい量を投与した場合、受胎能、催奇形性又は出生後の発達に影響を及ぼさなかった。

しかし、妊娠期間後期（妊娠15～20日）のラットに、通常ヒト最大維持用量（mg/m<sup>2</sup>ベース）の0.1、0.14、0.3倍量を経口投与した場合、母動物毒性及び胎児死亡がみられた。母動物において、摂餌量及び体重増加量が減少し、妊娠期間がやや延長（対照群の22.0日に対して22.6日）した。死産児は3用量群すべてにみられ、高用量群でもっとも多かった。出生後の死亡もみられたが高用量の2群のみで、1～20日の間に死亡した。この死亡例のうち数例は薬物関連死であり母動物毒性による二次性の死亡ではないように思われた。

no-observed-effect-level（作用が観察されないレベル、NOEL）はこの試験では決定することができなかった。

これらの試験においてラミクタールは催奇形性を示さなかったが、ラモトリギンはラット胎児の葉酸濃度（動物及びヒトの催奇形性との関連が知られている）を低下させた。妊婦における十分かつコントロールされた試験はない。動物を用いた生殖試験は常にヒトの反応を予測出来るとはかぎらないため、本薬の妊婦への投与は、その潜在的有益性が胎児に対する潜在的危険性を上回る場合にのみ行われるべきである。

**催奇形性以外の影響：**他の抗てんかん薬と同様、ラモトリギンの濃度や治療効果も妊娠期間中の生理的変化により、影響を受ける可能性がある。妊娠期間中のラモトリギン濃度の低下や、分娩後に分娩前の血中濃度に戻ることが報告されている。臨床効果を維持するため、用量調節が必要な場合もある。

**妊婦の登録：**ラモトリギンを服用した妊婦の胎児に関し、その転帰のモニタリングを容易にするため、胎児の転帰（例えば、超音波、羊水穿刺、出生など）が判明する前に、「ラモト

リギン投与妊婦登録」〔電話番号（888）336-2176（通話料無料）〕に患者を登録することが奨励されている。患者自身は North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry に電話で登録できる〔（888）233-2334（通話料無料）〕。

**分娩及び出産：**ヒトの分娩及び出産に対するラミクタールの影響は知られていない。

**授乳婦への投与：**予備的データでは、ラモトリギンがヒト乳汁中に移行することが示されている。この経路によってラミクタールに曝露した乳児における影響は不明であることから、ラミクタール服用中の授乳は推奨されない。

**小児への投与：**小児患者においては、ラミクタールは2歳以上の部分発作及び Lennox-Gastaut 症候群による全般発作、原発性全身強直間代発作に対する add-on 療法としての適応のみである。

18歳未満の双極性障害患者での安全性と有効性は確立されていない。

**高齢者への投与：**てんかんや双極性障害に関するラミクタールの臨床試験では、65歳以上の被験者数が十分でないことから、若年被験者と比べて高齢者での反応が異なるのかどうかは、判定できない。一般に、高齢者における用量調節には注意が必要であり、通常、肝、腎、心機能の低下、合併症又は併用薬剤の影響を考慮し、最低用量から投与開始する。

## 副作用

**Stevens-Johnson 症候群及び中毒性表皮壊死症を含む入院及びラミクタールの投与中止を必要とする重篤な発疹がラミクタール投与に関連して発現している。まれに死亡例が報告されているが、その症例数はきわめて少数のため発現率を正確に推定することはできない（「警告（BOX WARNING）」の項参照）。**

**てんかん：**

**臨床試験全体でもっとも一般的な有害事象：**成人てんかん患者における add-on 投与：成人における add-on 投与中、ラミクタールに関連してもっとも一般的に観察され（ $\geq 5\%$ ）、かつプラセボ投与群では同等の頻度でみられなかった有害事象は次のとおりである：めまい、失調、傾眠、頭痛、複視、霧視、嘔気、嘔吐、発疹。めまい、複視、失調、霧視、嘔気、嘔吐は用量相関性がみられた。めまい、複視、失調、霧視は、ラミクタールとカルバマゼピンを併用している患者において、ラミクタールと他の抗てんかん薬を併用している患者より高頻度でみられた。臨床データから、バルプロ酸を服用していない患者よりバルプロ酸を併用している患者において、重篤な発疹を含む発疹の発現率が高いことが示唆されている（「特別な注意（WARNINGS）」の項参照）。

市販前の臨床試験における add-on 投与としてラミクタールを投与された成人患者 3378 例のうち、約 11%が有害事象により投与を中止された。投与中止に関連するもっとも一般的な有害事象は発疹（3.0%）、めまい（2.8%）、頭痛（2.5%）であった。

成人における用量反応試験では、めまい、失調、複視、霧視、嘔気、嘔吐によりラミクタール投与を中止された割合は用量との相関性を示した。

**成人てんかん患者における単剤投与：**成人における単剤比較試験中にラミクタールに関連してもっとも高頻度に観察（ $\geq 5\%$ ）され、対照群では同様の頻度でみられなかった有害事象は、嘔吐、協調運動異常、消化不良、嘔気、めまい、鼻炎、不安、不眠、感染症、疼痛、体重減少、胸痛、月経困難であった。単剤投与（add-on 投与）への移行中、ラミクタール投与（追加投与）に関連してもっとも高頻度に観察（ $\geq 5\%$ ）され、低用量のバルプロ酸投与患者では同等の頻度でみられなかった有害事象は、めまい、頭痛、嘔気、無力症、協調運動異常、嘔吐、発疹、傾眠、複視、失調、予期しない受傷（外傷）、振戦、霧視、不眠、眼振、下痢、リンパ節症、そう痒症、副鼻腔炎であった。

市販前の臨床試験の単剤投与としてラミクタール投与を受けた成人患者 420 例のうち、約 10%は有害事象により投与を中止した。投与中止に関連するもっとも一般的な有害事象は、発疹（4.5%）、頭痛（3.1%）、無力症（2.4%）であった。

**小児てんかん患者における add-on 投与：**小児に対する add-on 投与としてのラミクタール投与に関連してもっとも一般的に観察（ $\geq 5\%$ ）され、対照群においては同等の頻度でみら

れなかった有害事象は、感染症、嘔吐、発疹、発熱、傾眠、予期しない受傷（外傷）、めまい、下痢、腹痛、嘔気、失調、振戦、無力症、気管支炎、インフルエンザ症候群、複視であった。

2歳から16歳までの部分発作又はLennox-Gastaut症候群による全般発作のある患者339例中、ラミクタール投与群の4.2%、プラセボ投与群の2.9%が有害事象により投与を中止した。投与中止につながった有害事象でもっとも一般的に報告された事象は、ラミクタール投与群患者では発疹、プラセボ投与群患者では発作のコントロール状況の悪化であった。

市販前の臨床試験でadd-on投与としてラミクタール投与を受けた小児患者1081例のうち、約11.5%が有害事象により投与を中止した。投与中止に関連してもっとも高頻度に認められた有害事象は発疹（4.4%）、攻撃的反応（1.7%）、失調（0.6%）であった。

**てんかん比較臨床試験における発現率：**日常の医療行為においては、患者の特徴並びにその他因子が臨床試験におけるそれとは異なる可能性があるため、有害事象の発現率を予測するために表4、5、6、7中の数字を使用することはできないことを処方者は認識しておかなければならない。同様に、示されている発現率は、異なる治療法、投与方法又は研究者を含む他の臨床試験から得られた値と直接的に比較することはできない。しかし、これらの発現率の検討は、処方者が臨床試験で検討された対象集団における有害事象の発現率に対する薬剤及び非薬剤因子の相対的寄与率を推定する上での一つの参考となるだろう。

**成人てんかん患者におけるadd-on投与比較試験における発現率：**表4は、プラセボ比較試験においてラミクタールを投与した成人てんかん患者の少なくとも2%以上に治療期間中に発現し、プラセボ群よりも例数の多かった徴候及び症状のリストである。この試験においては、患者の現在の抗てんかん薬治療にラミクタールかプラセボのいずれかを追加投与した。有害事象は通常、軽度ないし中等度であった。

**表4 成人てんかん患者でのプラセボ対照 add-on 投与の比較試験において治療期間中に発現した有害事象の発現率\*（ラミクタール投与患者の少なくとも2%以上で発現し、プラセボ群よりも例数が多かった有害事象）**

器官分類／有害事象†	ラミクタールを補助的に投与された患者における割合 (n=711)	プラセボを補助的に投与された患者における割合 (n=419)
全身		
頭痛	29	19
インフルエンザ症候群	7	6
発熱	6	4
腹痛	5	4
頸部痛	2	1
攻撃的反応（発作再燃）	2	1
消化器系		
嘔気	19	10
嘔吐	9	4
下痢	6	4
消化不良	5	2
便秘	4	3
歯の障害	3	2
食欲不振	2	1
筋骨格系		
関節痛	2	0
神経系		
めまい	38	13
失調	22	6

器官分類／有害事象†	ラミクタールを補助的に投与された患者における割合 (n=711)	プラセボを補助的に投与された患者における割合 (n=419)
傾眠	14	7
協調運動異常	6	2
不眠	6	2
振せん	4	1
うつ病	4	3
不安	4	3
痙攣	3	1
易刺激性	3	2
会話障害	3	0
集中力障害	2	1
呼吸器系		
鼻炎	14	9
咽頭炎	10	9
咳嗽増加	8	6
皮膚及び付属器		
発疹	10	5
そう痒症	3	2
特殊感覚器		
複視	28	7
霧視	16	5
視覚異常	3	1
泌尿生殖器		
(女性患者のみ)	(n=365)	(n=207)
月経困難	7	6
膣炎	4	1
無月経	2	1

\* これらの add-on 投与の試験の患者は、ラミクタール又はプラセボに加えて、次の抗てんかん薬のうち1～3剤を併用：カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はプリミドン。一人の患者が試験中又は投与中止時に複数の有害事象を報告している例もみられる。したがって一人の患者が2つ以上の有害事象に含まれることがある。

† ラミクタール投与患者の少なくとも2%以上で報告された有害事象が含まれる。

プラセボとラミクタール 300 及び 500mg/日を比較する無作為化並行試験において、高頻度に見られた薬物関連有害事象の一部は用量との相関性を示した（表 5 参照）。

**表 5 成人てんかん患者における無作為化プラセボ比較試験において用量相関を示した有害事象**

有害事象	有害事象を経験した患者の割合		
	プラセボ (n=73)	ラミクタール 300 mg (n=71)	ラミクタール 500 mg (n=72)
失調	10	10	28*†
霧視	10	11	25*†
複視	8	24*	49*†
めまい	27	31	54*†
嘔気	11	18	25*

有害事象	有害事象を経験した患者の割合		
	プラセボ (n=73)	ラミクタール 300 mg (n=71)	ラミクタール 500 mg (n=72)
嘔吐	4	11	18*

\* プラセボ群より有意に高い (p<0.05)。

† ラミクタール 300mg 服用群より有意に高い (p<0.05)。

このほか、1%以上に認められたが、プラセボ群と同等又はプラセボ群より高頻度で認められた事象は、無力症、背部痛、胸痛、鼓腸、月経異常、筋肉痛、錯感覚、呼吸障害、尿路感染であった。

ラミクタールに関する有害事象のプロファイルは男女間で同様で、年齢との相関性もなかった。プラセボ比較試験における最も大きい非白人種のサブグループは、ラミクタール投与を受けた患者の6%に過ぎないことから人種別に有害事象の分布を評価するにはデータ数が不十分である。一般的に、add-on 投与薬としてラミクタール又はプラセボ投与を受けた女性患者において報告された有害事象の数は、男性患者より多かった。ラミクタールに関する有害事象の中で男性より女性において10%を超えて多く報告された唯一の有害事象はめまいであった(差=16.5%) (プラセボ群では性差は認められなかった)。有害事象のためにラミクタールの投与を中止した比率は、男女間でほとんど差がなかった。

**成人の部分発作患者に対する単剤比較試験における発現率:**表6は、併用しているカルバマゼピン又はフェニトインの投与中止後に、二重盲検下においてラミクタール単剤投与を行ったてんかん患者の少なくとも5%以上に認められ、対照群では同等の比率では認められなかった徴候並びに症状のリストである。

**表6 成人部分発作での単剤比較試験において治療期間中に発現した有害事象の発現率\***  
(ラミクタール服用患者の少なくとも5%以上で発現し、プラセボ群よりも例数が多かった有害事象)

器官分類/有害事象†	ラミクタールの単剤投与を うけた患者における割合‡ (n=43)	低用量のバルプロ酸§の単剤投与 をうけた患者における割合 (n=44)
全身		
疼痛	5	0
感染症	5	2
胸痛	5	2
消化器系		
嘔吐	9	0
消化不良	7	2
嘔気	7	2
代謝及び栄養		
体重減少	5	2
神経系		
協調運動異常	7	0
めまい	7	0
不安	5	0
不眠症	5	2
呼吸器系		
鼻炎	7	2
泌尿生殖器系 (女性患者のみ)	(n=21)	(n=28)
月経困難	5	0

\* これらの試験の患者はカルバマゼピン又はフェニトインと併用する add-on 投与

からラミクタール又はバルプロ酸単剤投与へ移行した。一人の患者が試験中に複数の有害事象を報告している例もみられる。したがって一人の患者が2つ以上の有害事象に含まれることがある。

- † 患者の5%以上に報告された有害事象。
- ‡ 500mg/日まで。
- § 1000mg/日。

ラミクタール服用患者の2%以上5%未満で発現し、プラセボ群よりも例数が多かった有害事象は、次の通りであった：

- 全身**：無力症、発熱。
- 消化器系**：食欲不振、口内乾燥、直腸出血、消化性潰瘍。
- 代謝及び栄養**：末梢性浮腫。
- 神経系**：健忘症、失調、うつ病、感覚鈍麻、リビドー亢進、反射低下、反射亢進、眼振、易刺激性、自殺念慮。
- 呼吸器系**：鼻出血、気管支炎、呼吸困難。
- 皮膚及び付属器**：接触性皮膚炎、皮膚乾燥症、発汗。
- 特殊感覚器**：視覚異常。

**小児てんかん患者に対する add-on 投与の比較試験における発現率**：表7は、ラミクタールを1日あたり15mg/kgまで、又は最大用量で750mg/日を投与された部分発作又はLennox-Gastaut症候群による全般発作の小児患者339例中少なくとも2%以上に認められた有害事象のリストである。報告された有害事象はCOSTARTの専門用語を用いて分類した。

**表7 小児てんかん患者に対するプラセボ対照 add-on 投与試験における治療期間中に発現した有害事象の発現率（ラミクタール投与患者の少なくとも2%以上及びプラセボ群より高頻度に発現した事象）**

器官分類／有害事象	ラミクタールを服用した患者における割合 (n=168)	プラセボを服用した患者における割合 (n=171)
全身		
感染症	20	17
発熱	15	14
予期しない受傷（外傷）	14	12
腹痛	10	5
無力症	8	4
インフルエンザ症候群	7	6
疼痛	5	4
顔面浮腫	2	1
光線過敏	2	0
心血管系		
出血	2	1
消化器系		
嘔吐	20	16
下痢	11	9
嘔気	10	2
便秘	4	2
消化不良	2	1
歯の障害	2	1
血液及びリンパ系		
リンパ節症	2	0

器官分類／有害事象	ラミクタールを服用した患者における割合 (n=168)	プラセボを服用した患者における割合 (n=171)
代謝及び栄養 浮腫	2	0
神経系		
傾眠	17	15
めまい	14	4
失調	11	3
振戦	10	1
情動不安定	4	2
歩行異常	4	2
思考異常	3	2
痙攣	2	1
神経過敏	2	1
回転性眩暈	2	1
呼吸器系		
咽頭炎	14	11
気管支炎	7	5
咳嗽増加	7	6
副鼻腔炎	2	1
気管支痙攣	2	1
皮膚		
発疹	14	12
湿疹	2	1
そう痒	2	1
特殊感覚器		
複視	5	1
霧視	4	1
耳の障害	2	1
視覚異常	2	0
泌尿生殖器系		
男性及び女性患者 尿路感染	3	0
男性患者のみ 陰茎障害	n=93 2	n=92 0

**双極性障害:** 18 ヶ月間にわたる双極性障害の二つのプラセボ対照二重盲検比較試験におけるラミクタール単剤投与 (100~400 mg/日) に伴う有害事象のうち、最も一般的で (5%以上)、プラセボ群よりも多く認められた有害事象を表 8 にまとめた。それらの試験の用量増量期間中 (その時には患者は他剤を併用していた可能性もあった)、患者の少なくとも 5%以上で発現し、単剤投与期間と比べて多く認められた有害事象は、次の通りである: 頭痛 (25%)、発疹 (11%)、めまい (10%)、下痢 (8%)、異常な夢 (6%)、そう痒 (6%)。

18 ヶ月間にわたるプラセボ対照二重盲検試験の単剤投与期間において、有害事象のために投与が中止となったのは、ラミクタール単剤投与群 (100~400 mg/日) 227 例中 13%、プラセボ投与群 190 例中 16%、リチウム投与群 166 例中 23%であった。極めて高い頻度でラミクタールの投与中止につながった有害事象は、発疹 (3%) と躁病/軽躁/混合エピソード (2%) であった。市販前の治験において双極障害の治療用としてラミクタール (50~500 mg/日) が投与された患者 2401 例のうち、約 16%が有害事象のために投与中止となった。投与中止の原因となった主な有害事象は、発疹 (5%) と躁病/軽躁/混合エピソード (2%) であった。

**双極 I 型障害に対する維持療法としてのラミクタールの比較対照試験における頻度:** 18 ヶ

月間にわたる二つのプラセボ対照二重盲検試験において、他の向精神薬の投与中止後、ラミクタール単剤投与（100～400 mg/日）を受けた双極性障害患者のうち少なくとも5%以上で治療期間中に発現し、プラセボ群よりも例数が多かった徴候及び症状を表8にまとめた。

**表8 双極I型障害の成人患者を対象とした二つのプラセボ対照二重盲検試験において、治療期間中に発現した有害事象の発現率（ラミクタール単剤投与患者の少なくとも5%以上で発現し、プラセボ群よりも例数が多かった有害事象）**

器官分類／有害事象†	ラミクタールを服用した患者における割合 (n=227)	プラセボを服用した患者における割合 (n=190)
全身		
背部痛	8	6
疲労	8	5
腹痛	6	3
消化器系		
嘔気	14	11
便秘	5	2
嘔吐	5	2
神経系		
不眠症	10	6
傾眠	9	7
口内乾燥症	6	4
呼吸器系		
鼻炎	7	4
咳嗽増悪	5	3
咽頭炎	5	4
皮膚		
発疹（非重篤）‡	7	5

\* これらの試験の患者は、他の向精神薬を併用した add-on 投与から、ラミクタール（100～400 mg/日）又はプラセボの単剤投与に変更されたものである。試験中、患者は複数の有害事象を報告していた可能性がある。したがって同一患者が二つ以上の有害事象項目に算入されていることもある。

† 少なくとも5%以上の患者が報告した有害事象が含まれている。

‡ 双極性障害とその他の気分障害を合わせると、臨床試験での重篤な発疹の発現率は初回単剤投与としてラミクタールが投与された成人患者群で0.08%（1/1233）、add-on投与としてラミクタールが投与された成人患者群で0.13%（2/1538）であった（「特別な注意（WARNINGS）」の項参照）。

これらの有害事象の重症度は通常、軽度～中等度であった。

5%以上の頻度で発現したその他の有害事象のうち、プラセボ群と同等以上の頻度で発現したのは、次の通りであった：めまい、躁病、頭痛、感染症、インフルエンザ、疼痛、予期しない受傷（外傷）、下痢、消化不良。

ラミクタール投与群において発現率が1%以上5%未満であり、プラセボ群での例数を上回った有害事象は、次の通りであった：

**全身**：発熱、頸部痛。

**心臓血管系**：片頭痛。

**消化器系**：鼓腸。

**代謝及び栄養**：体重増加、浮腫。

**筋骨格系**：関節痛、筋肉痛。

**神経系**：健忘、うつ病、激越、感情不安定、統合運動障害、異常思考、異常な夢、

感覚鈍麻。

**呼吸器系**：副鼻腔炎。

**泌尿器系**：頻尿。

**突然の投与中止後に発現した有害事象**：二つの維持療法治験では、ラミクタールの投与を突然中止しても、双極性障害患者での有害事象の発現率、重症度、タイプなどに変化は見られなかった。双極性障害患者を対象とした臨床試験では、ラミクタールの投与を突然中止したすぐ後に2例の患者が発作を経験した。しかしながら、これらの双極性障害患者では、複数の交絡因子が存在し、それらが発作の発現を助長した可能性があった（「用法・用量」の項参照）。

**躁病／軽躁／混合エピソード**：双極Ⅰ型障害を対象とした二重盲検法によるプラセボ比較対照臨床試験（それらの試験では、他の向精神薬療法をラミクタール単剤投与〔100～400 mg/日〕に変更して、最高18ヵ月間にわたって追跡が行われた）では、有害事象として報告された躁病／軽躁病／混合エピソードの頻度は、ラミクタール投与群（n=227）が5%、リチウム投与群（n=166）が4%、プラセボ投与群（n=190）が7%であった。双極性障害の比較対照試験を全て合わせると、躁病（軽躁と混合エピソードを含む）の頻度は、ラミクタール投与群（n=956）が5%、リチウム投与群（n=280）が3%、プラセボ投与群（n=803）が4%であった。

全体的に見て、ラミクタールの有害事象は男女間、高齢患者／非高齢患者間、人種間で類似していた。

**てんかんもしくは双極性障害及びその他の気分障害が見られた成人並びに小児患者を対象とした臨床試験全体で観察されたその他の有害事象**：ラミクタールは6694例の患者に投与され、これら患者は全臨床試験（いくつかのプラセボ対照比較試験を含む）において完全に有害事象データが把握された。有害事象はすべて担当医がみずから選択した用語を用いて記録された。有害事象の発現率は意味のある推定値を得るため、類似するタイプの事象は、修正したCOSTART辞書用語を用いてより少数のカテゴリーにまとめられた。表示した頻度は6694例における頻度であり、ラミクタール服用中に少なくとも1回以上報告された事象である。報告された有害事象は全て含まれている。ただし、本文書中のこれまでの表や他の箇所掲げたもの、一般的すぎて情報とはなり得ないもの、本剤の使用と理論的に関連しないもの、などは除外した。

事象をさらに器官別に分類し、頻度の高い順に：「頻繁（frequent）」は、患者の1/100以上；「頻繁でない（infrequent）」は患者の1/100～1/1000；「まれ（rare）」は患者の1/1000未満に認められた事象と定義する。

**全身**：頻繁でない：アレルギー反応、さむけ、口臭、倦怠感。**まれ**：腹部膨満、膿瘍、自殺／自殺企図。

**心血管系**：頻繁でない：潮紅、ほてり、高血圧、動悸、起立性低血圧、失神、頻脈、血管拡張。**まれ**：狭心症、心房細動、深部静脈血栓症、ECG異常、心筋梗塞。

**皮膚**：頻繁でない：座瘡、脱毛、男性型多毛症、斑状丘疹性皮疹、皮膚変色、蕁麻疹。**まれ**：血管浮腫、紅斑、剥離性皮膚炎、真菌性皮膚炎、帯状疱疹、白斑、多形性紅斑、点状出血性発疹、膿疱性皮疹、脂漏、Stevens-Johnson症候群、水疱性皮疹。

**消化器系**：頻繁でない：嚥下障害、おくび、胃炎、歯肉炎、食欲亢進、唾液過多、肝機能検査値異常、口腔潰瘍形成。**まれ**：胃腸出血、舌炎、歯肉出血、歯肉増生、吐血、出血性大腸炎、肝炎、メレナ、胃潰瘍、口内炎、口渇、舌浮腫。

**内分泌系**：**まれ**：甲状腺腫、甲状腺機能低下。

**血液及びリンパ系**：頻繁でない：斑状出血、白血球減少症。**まれ**：貧血、好酸球増加症、フィブリン減少、フィブリノゲン減少、鉄欠乏性貧血、白血球増加症、リンパ球増加症、大球性貧血、点状出血、血小板減少症。

**代謝及び栄養障害**：頻繁でない：AST上昇。**まれ**：アルコール不耐性、ALP上昇、ALT上昇、ビリルビン血症、全身浮腫、γ-GTP上昇、高血糖。

**筋骨格系：頻繁でない：**関節炎、下肢痙攣、筋無力症、攣縮。**まれ：**滑液包炎、関節障害、筋萎縮、病的骨折、腱性拘縮。

**神経系：頻繁：**錯乱、錯感覚。**頻繁でない：**アカシジア、無感情、失語症、中枢神経系抑制、離人症、構語障害、ジスキネジー、多幸症、幻覚、敵意、運動過多、筋緊張亢進、リビドー減退、記憶減退、闘争心高揚、運動障害、ミオクローヌス、パニック発作、妄想反応、人格障害、精神病、睡眠障害、昏迷、自殺念慮。**まれ：**小脳症候群、脳血管発作、脳静脈洞血栓症、舞蹈病アテトーゼ、中枢神経系刺激、せん妄、妄想、気分不快、ジストニー、錐体外路症候群、脱力、大発作型痙攣、片麻痺、痛覚過敏、知覚過敏、運動低下、筋緊張低下、躁鬱反応、筋攣縮、神経痛、神経症、麻痺、末梢神経炎。

**呼吸器系：頻繁でない：**あくび。**まれ：**しゃっくり、過換気。

**特殊感覚器：頻繁：**弱視。**頻繁でない：**調節異常、結膜炎、眼乾燥、耳痛、羞明、味覚倒錯、耳鳴。**まれ：**難聴、流涙障害、動揺視、嗅覚錯誤、下垂、斜視、味覚欠如、ぶどう膜炎、視野欠損。

**泌尿生殖器系：頻繁でない：**射精異常、乳房痛、血尿、インポテンス、月経過多、多尿、尿失禁、尿異常。**まれ：**急性腎不全、無オルガスム症、乳房膿瘍、乳房新生物、クレアチニン上昇、膀胱炎、排尿困難、精巣上体炎、女性の乳汁分泌、腎不全、腎臓痛、夜間頻尿、尿閉、尿意切迫、膾モニリア症。

**市販後及びその他の経験：**ラミクタールの臨床試験中に報告された有害事象に加えて、諸外国における非比較投与試験やラミクタール市販品を投与された患者に下記の有害事象が発現したと報告されている。これらの有害事象は上記には記載されておらず、発現率又は因果関係を確立することは困難である。

**血液及びリンパ系：**無顆粒球症、再生不良性貧血、播種性血管内凝固症候群、溶血性貧血、好中球減少症、汎血球減少症、赤芽球癆

**胃腸管系：**食道炎

**肝臓・胆のう・膵臓系：**膵炎

**免疫系：**ループス様反応、血管炎

**下部呼吸器系：**無呼吸

**筋骨格筋系：**横紋筋融解が過敏症反応を示す患者において認められている。

**神経系：**パーキンソン病患者における症状の増悪、チック

**器官に特異的でない事象：**過敏症反応、多臓器不全、進行性免疫抑制

## 薬物乱用及び依存性

臨床試験においてラミクタールの乱用及び依存性の可能性は評価されていない。

## 過量投与

**ヒトでの過量投与の経験：**ラミクタールについて 15g までの過量服用が報告されており、このうちの数例は致死性であった。過量投与により失調、眼振、発作回数増加、意識レベルの低下、昏睡、心室内伝導遅延が発現した。

**過量投与時の対処：**ラミクタールの特異的解毒薬はない。過量投与が疑われた場合、患者を入院させることが推奨される。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するなど一般的な支持療法が必要である。また、必要に応じ、催吐又は胃洗浄を実施する。気道確保のための一般的注意を怠らないこと。ラモトリギンの吸収は速やかであることを認識しておくこと（「臨床薬理」参照）。血中からのラモトリギンの除去方法としての血液透析の有効性は明確でない。腎不全患者 6 例において、4 時間の血液透析によりラモトリギンは約 20%除去された。ラミクタールの過量投与の管理に関する情報は、毒物管理センター（Poison Control Center）に連絡をとること。

## 用法・用量

てんかん：

**add-on 療法としての使用:** ラミクタールは、部分発作及び Lennox-Gastaut 症候群の全般発作、原発性全身強直間代発作を認める成人及び小児（2 歳以上）患者における add-on 療法に適応される。

**単剤療法としての使用:** ラミクタールは、部分発作を認め、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン又はバルプロ酸のいずれか 1 剤を服用している成人患者におけるラミクタール単剤療法への切り替えに適応される。

ラミクタールの安全性及び有効性は下記の場合については確立されていない。(1)初期の単剤療法として使用する場合、(2)カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン及びバルプロ酸以外の抗てんかん薬からラミクタールの単剤療法に切り替える場合、(3)2 種以上の併用抗てんかん薬を同時に中止してラミクタールの単剤療法に切り替える場合。

**双極性障害:** ラミクタールは双極 I 型障害の維持療法を適応とし、その目的は急性気分障害に対して標準的な治療を受けている患者において、気分障害（うつ状態、躁状態、軽躁状態、混合エピソード）が発現するまでの時間を遅らせることにある。急性気分障害の治療におけるラミクタールの有効性は確立されていない。

**てんかんと双極性障害の患者での用法・用量に関する一般的注意:** ラミクタールの推奨初期用量及び/又は推奨漸増用量を超過した場合と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では、重篤でない発疹の危険性が增大する。証明されてはいないが、(1)ラミクタールとバルプロ酸との併用投与、(2)ラミクタールの推奨初期投与量の超過、(3)ラミクタールの推奨漸増量の超過によって重度で生命を脅かすおそれのある発疹を発現する危険性が高まると推測されている。しかし、これらの因子が認められない症例も報告されている（「警告（BOX WARNING）」の項参照）。したがって、推奨投与法に厳密に従うことが重要である。

ラミクタールを用いた過去の治療において、発疹のために投与を中止した患者では、ラミクタールの再投与を実施すべきではないとされている。ただし、予想される治療効果が明らかにリスクを上回る場合はこの限りではない。ラミクタールの投与を一度中止した患者において、再投与を決定する場合、初回推奨用量で投与を再開すべきかどうかを判定すること。前回の投与以降、休薬期間が長ければ長いほど、初回推奨用量での投与再開には、より慎重な配慮が必要となる。本剤の投与を中止してから 5 半減期を経過した患者の場合、初回の推奨用量と投与方法に従うことが推奨されている。

**ラミクタールのグルクロン酸抱合を誘導又は阻害する薬剤に追加投与した場合:** 「使用上の注意」の相互作用の項において記載している以外の薬剤について、ラミクタールとの併用についての統計的な評価は検討されていない。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ため、グルクロン酸抱合を誘導又は阻害することが知られている薬剤は、ラモトリギンの見かけのクリアランスに対し影響を与えることが考えられ、臨床効果に基づいたラモトリギンの投与量の調節が必要かもしれない。

**てんかん又は双極性障害患者に対する目標血漿中濃度:** ラモトリギンの治療上の血漿中濃度範囲は確立されていない。ラミクタールの投与は臨床効果に基づいて行うこと。

ラミクタールの半減期は、他の併用薬の影響を受ける（「臨床薬理：薬物動態と薬物代謝」の項参照）。

「用法・用量」の特別な集団の項も参照すること。

**特別な集団：女性及び経口避妊薬：経口避妊薬を服用している女性にラミクタールの投与を開始する場合:** エストロゲン含有する経口避妊薬はラモトリギンのクリアランスを上昇させることが示されているが（「使用上の注意：相互作用」の項参照）、エストロゲン含有する経口避妊薬を使用しているという理由だけでラミクタールの推奨漸増法を調節する必要はない。したがって、追加投与する抗てんかん薬（表 11 参照）に基づいた、それぞれの推奨漸増法にしたがってラミクタールを投与すること。エストロゲン含有する経口避妊薬を服用している女性についての add-on 療法時の維持用量については、下記参照。

**ラミクタールの維持用量の調節:** (1) **エストロゲンを含有する経口避妊薬服用中:**カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン又はリファンピシンを服用していない女性が一定のラモトリギンの血漿中濃度を維持するために、ほとんどの症例でラミクタールの維持用量を推奨目標維持用量の2倍程度まで増量することが必要になる場合がある（「使用上の注意：相互作用」の項参照）。(2) **エストロゲンを含有する経口避妊薬服用開始時:**ラモトリギンを維持用量で投与し、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン又はリファンピシンを服用していない女性については、一定のラモトリギンの血漿中濃度を維持するために、ほとんどの症例でラミクタールの維持用量を推奨目標維持用量の2倍程度まで増量することが必要になる場合がある。投与量の増量は、臨床効果に応じ、急激な増量を行わないよう毎週50~100mg/日を目処に、経口避妊薬の投与を開始し継続するときと同じ時期に始めるべきである。投与量の増量は、これまでのラモトリギンの血漿中濃度又は臨床効果を超えることのないよう、推奨された増量の割合を超えることなく行うべきである（表11、第2列参照）。1週間のホルモン剤（経口避妊薬）の休薬期間（pill-free期間）中に、ラモトリギンの血漿中濃度の緩やかな一過性の上昇が起こる可能性があり、ラミクタールの用量を休薬期間前又は休薬期間中に増量した場合は、さらにラモトリギンの血漿中濃度が大きく上昇する可能性がある。ラモトリギンの血漿中濃度の上昇は、結果として、めまい、運動失調、複視のような有害事象を引き起こす（「使用上の注意：相互作用」の項参照）。ホルモン剤（経口避妊薬）の休薬期間（pill-free期間）中に、ラモトリギンによる有害事象が相次いで発現した場合には、総合的な維持用量の調節が必要となるかもしれない。ホルモン剤（経口避妊薬）の休薬期間（pill-free期間）に限った用量調節は推奨されない。カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン又はリファンピシンに加えラミクタールを服用している女性については、ラミクタールの用量の調節は必要ない。(3) **エストロゲンを含有する経口避妊薬服用中止時:**カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン又はリファンピシンを服用していない女性が一定のラモトリギンの血漿中濃度を維持するために、ほとんどの症例でラミクタールの維持用量を経口避妊薬併用時の50%程度まで減量することが必要になる場合がある。ラミクタールの投与量の減量は、臨床効果又はラモトリギンの血漿中濃度がなんらかの徴候を示さない限り、2週目以降の1日投与量の25%を超えないこと（「使用上の注意：相互作用」の項参照）。ラミクタールとカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン又はリファンピシンに加えラミクタールを服用している女性では、ラミクタールの用量を調節する必要はない。

**女性及び他のホルモン避妊薬又はホルモン補充療法:**ラモトリギンの薬物動態に対する他のホルモン避妊薬又はホルモン補充療法の影響について、統計的な評価は検討されていない。プロゲステゲンではないエチニルエストラジオールは、ラモトリギンのクリアランスを2倍以上に上昇させ、プロゲステンのみの避妊薬は、ラモトリギンの血漿中濃度に影響を与えなかったとの報告がある。したがって、プロゲステゲンのみと併用する場合のラミクタールの投与量の調節は必要ないと考えられる。

**肝機能障害患者:**肝機能障害患者への投与経験は限られている。軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者24例における臨床薬理試験に基づき（「臨床薬理」の項参照）、次に述べる一般的推奨用量が設定される。軽度の肝機能障害患者については、用量の調節は必要ない。初期用量、漸増用量、維持用量は通常、腹水を合併していない中等度から重度の肝機能障害患者で約25%、腹水を合併している重度の肝機能障害患者で約50%減量すべきである。漸増用量と維持用量は、臨床効果に応じて調整する必要があるかもしれない。

**腎機能障害患者:**ラミクタールの初期用量は、患者の抗てんかん薬療法に基づくこと（上記参照）。著しく腎機能が低下した患者では、維持用量の減量が効果的と思われる（「臨床薬理」の項参照）。ラミクタールの長期投与中に評価が行われた重度の腎機能障害患者における経験は不十分であるため、そのような患者へのラミクタール投与は慎重に行うこと。

**てんかん:**

**ラミクタールによる add-on 療法:**本項は2~12歳の患者と、12歳を超える患者に対する

個別の推奨投与法について述べる。この年齢群のそれぞれにおいて、併用する抗てんかん薬によって具体的な推奨投与法を提示する（2～12歳の患者については表9、12歳を超える患者については表11を参照）。小児患者に対するバルプロ酸との併用についての体重換算に基づく投与指針については、表10に示している。

**2～12歳の患者：**推奨投与法ガイドラインを表9に示す。

下記の初期用量及び漸増用量（表9）は、臨床試験で使用された用量と異なることに注意すること。しかしながら、維持用量は臨床試験で用いた用量と同じである。発疹を来す可能性は、初期用量が少なく、漸増が緩やかである場合に低下するのではないかと推測されるため、臨床試験で用いた用量より少ない初期用量と、より緩徐な漸増法が推奨される。したがって、維持用量に達するまでの期間は臨床試験の場合より長く時間要する。実際の医療上では、患者ごとの維持用量に達するまでに数週から数ヵ月を要すると思われる。体重30kg未満の患者における維持用量は、年齢及び併用している抗てんかん薬にかかわらず、臨床効果に基き50%程度まで増加する必要があるかもしれない。

**ラミクタールチュアブルディスパージブル錠の市販後製剤の最少の力価は2mgであり、錠剤をそのまま服用すること。算出した投与量が錠剤の力価に一致しない場合、投与量の端数を切り捨ててもっとも近い力価の錠剤を使用する。（ラミクタールチュアブルディスパージブル錠の市販サイズの説明に関しては、「包装」及び「患者用情報」の項参照）**

**表9 2～12歳のでんかん患者におけるラミクタールの漸増レジメン**

	バルプロ酸を投与している患者（表10の体重換算に基づく投与指針参照）	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、バルプロ酸以外の抗てんかん薬を投与している患者*	バルプロ酸を投与していない、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドンを投与している患者*
1及び2週目	<b>0.15mg/kg/日</b> を1回投与又は2分割投与、端数は切り捨ててもっとも近い完全な錠剤を用いる（表10の体重換算に基づく投与指針参照）。	<b>0.3mg/kg/日</b> を1回投与又は2分割投与、端数は切り捨ててもっとも近い完全な錠剤を用いる。	<b>0.6mg/kg/日</b> を2分割投与、端数は切り捨ててもっとも近い完全な錠剤を用いる。
3及び4週目	<b>0.3mg/kg/日</b> を1回投与又は2分割投与、端数は切り捨ててもっとも近い完全な錠剤を用いる（表10の体重換算に基づく投与指針参照）。	<b>0.6mg/kg/日</b> を2分割投与、端数は切り捨ててもっとも近い完全な錠剤を用いる。	<b>1.2mg/kg/日</b> を2分割投与、端数は切り捨ててもっとも近い完全な錠剤を用いる。
5週目以降維持用量まで	各1～2週間ずつかけて次のように増量する： 0.3mg/kg/日で算出し、この量の端数は切り捨ててもっとも近い完全な錠剤を用い、この量をそれまで投与していた1日用量に追加する。	各1～2週間ずつかけて次のように増量する： 0.6mg/kg/日で算出し、この量の端数は切り捨ててもっとも近い完全な錠剤を用い、この量をそれまで投与していた1日用量に追加する。	各1～2週間ずつかけて次のように増量する： 1.2mg/kg/日で算出し、この量の端数は切り捨ててもっとも近い完全な錠剤を用い、この量をそれまで投与していた1日用量に追加する。
通常の維持用量	<b>1～5mg/kg/日</b> （最大200mg/日を1回投与又は2分割投与）。 バルプロ酸単剤投与にラミクタールを追加投与	<b>4.5～7.5mg/kg/日</b> （最大300mg/日を2分割投与）。	<b>5～15mg/kg/日</b> （最大400mg/日を2分割投与）。

	与する場合は、1～3mg/kg/日。		
体重 30kg 未満の患者における維持用量	臨床効果に基づき、50%程度まで増加することが必要な場合がある。	臨床効果に基づき、50%程度まで増加することが必要な場合がある。	臨床効果に基づき、50%程度まで増加することが必要な場合がある。

注意：完全な錠剤を用いて用量調節を行う

\* リファンピシン及びエストロゲンを含有する経口避妊薬もラモトリギンの見かけのクリアランスを上昇させることが示されている（「使用上の注意：相互作用」の項参照）。

**表 10 パルプロ酸を投与している 2～12 歳のでんかん患者における体重換算に基づく漸増投与指針（1 から 4 週目）**

患者の体重		ラミクタールの 2mg 錠と 5mg 錠の最も適切な組み合わせを用いて、1 日量を投与する。	
以上	以下	1 及び 2 週目	3 及び 4 週目
6.7kg	14kg	1 日おきに 2mg	1 日 2mg
14.1kg	27kg	1 日 2mg	1 日 4mg
27.1kg	34kg	1 日 4mg	1 日 8mg
34.1kg	40kg	1 日 5mg	1 日 10mg

12 歳以上の患者：推奨投与法ガイドラインを表 11 に示す。

**表 11 12 歳以上のでんかん患者におけるラミクタールの漸増レジメン**

	バルプロ酸を投与している患者	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、バルプロ酸以外の抗てんかん薬を投与している患者*	バルプロ酸を投与していない、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドンを投与している患者*
1 及び 2 週目	1 日おきに 25mg	1 日 25mg	1 日 50mg
3 及び 4 週目	1 日 25mg	1 日 50mg	100mg/日 (2 分割投与)
5 週目以降維持用量まで	各 1～2 週間ずつかけて 25～50mg/日を増量する。	各 1～2 週間ずつかけて 50mg/日を増量する。	各 1～2 週間ずつかけて 100mg/日を増量する。
通常 の維持 用量	100～400mg/日（1 回投与又は 2 分割投与）。 バルプロ酸単剤投与にラミクタールを追加投与する場合は 100～200mg/日。	225～375mg/日 (2 分割投与)	300～500mg/日 (2 分割投与)

\* リファンピシン及びエストロゲンを含有する経口避妊薬もラモトリギンの見かけのクリアランスを上昇させることが示されている（「使用上の注意：相互作用」の項参照）。

**16 歳以上のでんかん患者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、プリミドン又はバルプロ酸のいずれか 1 剤との add-on 療法からラミクタール単剤療法への変更**：移行レジメンのゴールは、ラミクタールの急速な増量に関連する重篤な発疹の危険性を緩和しつつ、十分な発作管理が確実に行われる状況下で、ラミクタール単剤療法への切り替えを効果的に達成することである。

単剤療法としてのラミクタールの推奨維持用量は 500mg/日であり、2 分割して投与する。発疹を来す危険性が増大するのを防ぐため、ラミクタールの推奨初期用量並びにその後の

用量漸増量を超過してはならない（「警告（BOX WARNING）」の項参照）。

**カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はプリミドンとのadd-on療法からラミクタール単剤療法への変更：**表11のガイドラインにしたがってラミクタールの用量を500mg/日まで増量後、併用抗てんかん薬の用量を4週間以上かけて1週間毎に20%ずつ減量し、中止する。併用する抗てんかん薬の断薬レジメンは、単剤投与比較臨床試験で得た経験に基づく。

**バルプロ酸とのadd-on療法からラミクタール単剤療法への変更：**単剤療法への変更は4段階で行う（表12参照）。

**表12 16歳以上の患者におけるバルプロ酸とのadd-on療法からラミクタール単剤療法への変更**

	ラミクタール	バルプロ酸
ステップ1	表11のガイドラインにしたがって200mg/日まで増量（すでに200mg/日を服用している場合を除く）	これまでと同じ用量を維持
ステップ2	200mg/日を維持	毎週500mg/日以下の割合で500mg/日まで減量し、1週間維持
ステップ3	300mg/日に増量し、1週間維持	同時に250mg/日に減量し、1週間維持
ステップ4	1週間毎に100mg/日ずつ500mg/日まで増量	中止

**カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン及びバルプロ酸以外の抗てんかん薬とのadd-on療法からラミクタール単剤療法への変更：**カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン及びバルプロ酸以外の抗てんかん薬とのadd-on療法からラミクタール単剤療法への変更について、具体的な投与方法ガイドラインを提示することはできない。

**てんかんにおける通常の維持用量：**表9-11に示した通常の維持用量は、ラミクタールの有効性が確立されたadd-on投与のプラセボ比較試験で使用された投与レジメンから得ている。**バルプロ酸を服用せずに**カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はプリミドンを使用する多剤併用レジメンの患者においては、700mg/日という高用量のラミクタールがadd-on療法の維持用量として使用されている。**バルプロ酸のみ**服用している患者において、ラミクタールの維持用量は200mg/日が使用されている。表9-12に推奨されている維持用量以上の用量を投与することの利点は比較試験で確立されていない。

**てんかん患者に対する投与中止方法：**他の抗てんかん薬とラミクタールを併用している患者において、発作コントロールの変化又は有害事象の発現又は悪化が認められた場合、レジメン中の抗てんかん薬すべての再評価を検討すること。

ラミクタール投薬中止の決定がなされた場合、安全性の見地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週間かけて（1週につき約50%）段階的に減量することが推奨される（「使用上の注意」の項参照）。

カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はプリミドンの投薬中止はラミクタールの半減期を延長すると考えられる。バルプロ酸の投薬中止はラモトリギンの半減期を短縮すると考えられる。

**双極性障害：**ラミクタールを用いた維持療法の目的は、急性気分障害に対して標準的な治療を受けている患者において、気分障害（うつ状態、躁状態、軽躁状態、混合エピソード）が発現するまでの時間を遅らせることにある。ラミクタールの目標用量は200mg/日（ラモトリギンの見かけのクリアランスを低下させるバルプロ酸との併用では100mg/日、バルプロ酸を併用せずラモトリギンの見かけのクリアランスを上昇させるカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン又はリファンピシンの併用では400mg/日）である。臨床試験では単剤投与で最高400mg/日までの用量が検討されているが、200mg/日と比

べて 400 mg/日によって効果が追加されるわけではないことが分かった（「臨床試験：双極性障害」の項参照）。したがって 200 mg/日を超える用量は推奨されない。ラミクタールによる治療は併用薬を基本として、表 13 に示した投与法にしたがって開始される。用量が安定化した後に他の向精神薬の投与を中止した場合、ラミクタールの用量を調節すること。バルプロ酸の投与を中止した患者の場合、ラミクタールの用量は毎週同じ増量の割合で 2 週間かけて 2 倍にすること（表 14 参照）。カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン又はリファンピシンの投与を中止した場合、ラミクタールの用量は最初の 1 週間はそのままとし、その後は毎週同じ割合で減らしながら、2 週間かけて半分にする（表 14 参照）。ラミクタールの用量は临床上の必要に応じて、目標用量（200mg）に到達するまで、その後もさらに調節を続けてもよい。

ラミクタール投与中に、エストロゲンを含む経口避妊薬の投与を開始又は投与中止したほとんどの患者に対して、用量を調節しなければならないことがある（「用法・用量：特別な集団：女性及び経口避妊薬：ラミクタールの維持用量の調節」の項参照）。

その後、他剤を追加した場合、ラミクタールの用量を調節しなければならないこともある。特に、バルプロ酸を追加した場合には、ラミクタールの用量を減量しなければならない（「臨床薬理：相互作用」の項参照）。

発疹のリスクが増加することを避けるため、ラミクタールの推奨初期用量とその後の漸増量を超えないこと（「警告（BOX WARNING）」の項参照）。

**表 13 双極性障害患者に対するラミクタール増量法\***

	バルプロ酸を服用している患者‡	バルプロ酸を服用せず、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン又はリファンピシン†を服用していない患者	バルプロ酸を服用せず、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン又はリファンピシン†を服用している患者
1 週目と 2 週目	1 日おきに 25mg	1 日 25mg	1 日 50mg
3 週目と 4 週目	1 日 25mg	1 日 50mg	1 日 100mg（分割投与）
5 週目	1 日 50mg	1 日 100mg	1 日 200mg（分割投与）
6 週目	1 日 100mg	1 日 200mg	1 日 300mg（分割投与）
7 週目	1 日 100mg	1 日 200mg	1 日 400mg まで（分割投与）

\* 相互作用に関しては「臨床薬理：相互作用」及び「使用上の注意：相互作用」の項参照。

† カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン及びリファンピシンは、ラモトリギンの見かけのクリアランスを上昇させることが示されている。

‡ バルプロ酸はラモトリギンの見かけのクリアランスを低下させることが示されている。

**表 14 向精神薬投与中止後、双極性障害患者に対するラミクタール投与増減法\***

	カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン†又はバルプロ酸‡を除く向精神薬の投与中止	バルプロ酸の投与中止後‡	カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン又はリファンピシン†の投与中止後
		現在のラミクタール用量 (mg/日) 100	現在のラミクタール用量 (mg/日) 400
1 週目	現在のラミクタール用量を維持	150	400
2 週目	現在のラミクタール用量を維持	200	300

3 週目以降	現在のラミクタール 用量を維持	200	200
--------	--------------------	-----	-----

- \* 相互作用に関しては「臨床薬理：相互作用」及び「使用上の注意：相互作用」の項参照。
- † カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン及びリファンピシ  
ンは、ラモトリギンの見かけのクリアランスを上昇させることが示されている。
- ‡ バルプロ酸はラモトリギンの見かけのクリアランスを低下させることが示されて  
いる。

患者でのラミクタール投与期間をどれくらいにすべきかについては、答えることができるだけの十分な知見が得られていない。ラミクタールの有効性に関して、うつ病又は躁病の患者を対象とした系統的評価試験において、8～16 週間の標準療法による急性治療期間中に反応が見られた患者をラミクタール投与群又はプラセボ投与群のどちらかに無作為に割り付け、最高 76 週間にわたり情動の再発の有無を観察した結果、このような維持療法にメリットがあることが証明された（「臨床試験：双極性障害」の項参照）。しかし、患者を定期的に再評価して、維持療法の必要性を確認すべきである。

**双極性障害での中止方法：**他の抗てんかん薬と同様、ラミクタールについても投与を突然中止しないこと。比較対照臨床試験では、ラミクタールの投与を突然中止しても、有害事象の発現率、重症度、タイプなどに変化はみられなかった。双極性障害を対象とした臨床試験では、ラミクタールの投与を突然中止したすぐ後に、2 例の患者が発作を経験した。しかしながら、それらの患者ではそのほかにも複数の交絡因子が存在して、それらが発作発現を助長した可能性があった。ラミクタールの投与中止は少なくとも 2 週間かけて（1 週間につき約 50% ずつ）段階的に減量すべきである。ただし、安全性の見地から、直ちに投与の中止が必要な場合は、その限りではない。

**ラミクタールチュアブルディスパージブル錠の投与：**ラミクタールチュアブルディスパージブル錠は、そのまま嚥下しても、咀嚼しても、水又は希釈したフルーツジュースに溶解してもよい。咀嚼した場合には、嚥下しやすくするため、少量の水又は希釈したフルーツジュースを飲むこと。

ラミクタールチュアブルディスパージブル錠を崩壊させるためには、少量の液体（ティースプーン 1 杯、又は錠剤が浸る程度）を錠に加える。約 1 分後、錠が完全に崩壊すれば、溶液をまぜ、全量を直ちに服用する。崩壊した錠剤の一部だけを服用することのないようにすること。

#### 包装：

##### ラミクタール錠、25mg

白色、割線あり、「LAMICTAL」及び「25」と刻印した盾型錠剤。100 錠入りビン（NDC0173-0633-02）。

25°C (77° F) で保管すること。15～30°C (59～86° F) の乾燥した場所でも可（USP 参照）

##### ラミクタール錠、100mg

桃色、割線あり、「LAMICTAL」及び「100」と刻印した盾型錠剤。100 錠入りビン（NDC0173-0642-55）。

##### ラミクタール錠、150mg

クリーム色、割線あり、「LAMICTAL」及び「150」と刻印した盾型錠剤。60 錠入りビン（NDC0173-0643-60）。

##### ラミクタール錠、200mg

青色、割線あり、「LAMICTAL」及び「200」と刻印した盾型錠剤。60 錠入りビン（NDC0173-0644-60）。

25°C (77° F) で保管すること。15～30°C (59～86° F) の乾燥した暗所でも可（USP 参照）

#### **ラミクタールチュアブルディスパーシブル錠、2mg**

白色からオフホワイト、"2"の上に"LTG"と刻印した円型錠剤。30錠入りビン (NDC0173-0699-00)。直接 GlaxoSmithKline に注文してください (1-800-334-4153)

#### **ラミクタールチュアブルディスパーシブル錠、5mg**

白色からオフホワイト、"GX CL2"と刻印したカプレット型錠剤。100錠入りビン (NDC0173-0526-00)。

#### **ラミクタールチュアブルディスパーシブル錠、25mg**

白色、"GX CL5"と刻印した超楕円型錠剤。100錠入りビン (NDC0173-0527-00)。

25°C (77° F) (USP 参照) で保管すること。15~30°C (59~86° F) の乾燥した場所でも可 (USP 参照)

#### **バルプロ酸服用中の患者用ラミクタールスターターキット**

25mg、白色、割線入りの盾型錠剤で、“LAMICTAL”と“25”の刻印がある35錠入りブリスターパック包装となっている (NDC 0173-0633-10)。

25°C (77°F) で保管すること。15~30°C (59~86°F) の乾燥した場所でも可 (USP 参照)。

#### **カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン又はリファンピシン服用、バルプロ酸非服用中の患者用ラミクタールスターターキット**

25mg は白色、割線入りの盾型錠剤で、“LAMICTAL”と“25”の刻印があり、100mg は桃色、割線入りの盾型錠剤で、“LAMICTAL”と“100”の刻印があり、前者は84錠入り、後者は14錠入りのブリスターパック包装となっている (NDC 0173-0594-01)。

25°C (77°F) で保管すること。15~30°C (59~86°F) の乾燥、遮光した場所でも可 (USP 参照)。

#### **カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン又はバルプロ酸非服用患者用ラミクタールスターターキット**

25mg は白色、割線入りの盾型錠剤で、“LAMICTAL”と“25”の刻印があり、100mg は桃色、割線入りの盾型錠剤で、“LAMICTAL”と“100”の刻印があり、前者は42錠入り、後者は7錠入りのブリスターパック包装となっている (NDC 0173-0594-02)。

25°C (77°F) で保管すること。15~30°C (59~86°F) の乾燥、遮光した場所でも可 (USP 参照)。

#### **患者用情報**

以下の内容は患者に配布されるリーフレットに記載される。

#### **患者のための情報**

##### **ラミクタール®(ラモトリギン)錠**

##### **ラミクタール®(ラモトリギン)チュアブルディスパーシブル錠**

##### **ラミクタールが正しく処方されていることを必ず確認してください**

ラミクタールと同様の名前の薬剤が多いため、ラミクタールが処方されたにもかかわらず、時として別の薬剤が誤って処方されることがあります。誤った薬剤を服用することにより、重篤な健康被害が生じる可能性があります。あなたの主治医がラミクタールを処方した場合、次の点に注意してください。

- 処方箋をはっきり読み取ることができるか確認してください。
- 正しい薬剤を渡されたかどうか薬剤師に確認してください。
- 受け取った錠剤を下記の図と照合してください。図はラミクタール錠及びチュアブルディスパーシブル錠各剤型の、実際の形、サイズ、色及び識別コードを示しています。

## ラミクタール（ラモトリギン）錠

 <b>25mg、白色</b> <b>LAMICTAL 25</b> と刻印されている。	 <b>100mg、桃色</b> <b>LAMICTAL 100</b> と刻印されている	 <b>150mg、クリーム色</b> <b>LAMICTAL 150</b> と刻印されている。	 <b>200mg、青色</b> <b>LAMICTAL 200</b> と刻印されている。
--	---	---	--

## ラミクタール（ラモトリギン）チュアブルディスパージブル錠

 <b>2mg、白色</b> <b>LTG 2</b> と刻印されて いる。	 <b>5mg、白色</b> <b>GX CL2</b> と刻印され ている。	 <b>25mg、白色</b> <b>GX CL5</b> と刻印され ている。
--	---	--

ラミクタールを服用する前に、このリーフレットをよくお読みください。そして、情報が変わっている場合に備えて、再度処方された場合にもらうリーフレットもお読みください。このリーフレットには、あなたの薬についての情報がまとめて記載されています。あなたが薬を飲み終わるまで、このリーフレットを捨てないようにしてください。このリーフレットにラミクタールについてのすべての情報が記載されているわけではありませんし、主治医に相談する必要がなくなるわけではありません。ラミクタールについて何かご質問があれば、主治医又は薬剤師にお尋ねください。

### あなたの薬に関する情報：

薬の名前はラミクタール（ラモトリギン）です。ラミクタールを使用するか否かは、あなたと主治医と一緒に決めることです。ラモトリギンを服用するときには、主治医の指示にしたがっていただくことが大切です。

#### 1. あなたの薬の目的：

**てんかん患者向け：**ラミクタールは単独で使用するか、又は他の薬剤と一緒に使用するよう意図された薬剤であり、2歳以上の患者さんの発作を治療することが目的となっております。

**双極性障害患者向け：**ラミクタールは双極I型障害の維持療法として使用し、その目的は急性気分障害のために標準的な治療を受けている18歳以上の患者さんにおいて、気分エピソードが発現するまでの時間を遅らせることにあります。

あなたが異常な気分変動を防ぐのを助けるためにラミクタールを服用している場合、数週間完全な効果が得られないことがあります。ときに、うつ病又は双極性障害の症状として、あなた自身を傷つけることや自殺をしようとする考えがでてくるかもしれません。もし、投与開始早期あるいはそれ以外のときでも抑うつの思考や発現があった場合は、直ちに担当医に知らせるか近くの病院に行ってください。また、投与中に臨床状態が悪化したり、新たな症状が現れた場合にも担当医に知らせてください。

うつ病を治療する際に使用されるいくつかの薬剤により、小児や十代の子供に自殺念慮や自殺行為が現れています。ラミクタールは小児や十代の子供の双極性障害やうつ病等の気分障害の治療には承認されていません。

#### 2. ラミクタールを服用してはいけない人：

過去にラミクタールに対してアレルギー反応が現れたことがある場合は服用しないでください。

#### 3. 注意しなければならない副作用：

- ラミクタールは、ほとんどの患者さんで、大きな問題なく服用いただけます。ラミクタールの服用でよく見られる副作用としては、めまい、頭痛、かすみ目又は複視、協調運

動の欠如、眠気、吐気、嘔吐、不眠症、振戦、発疹があります。ラミクタールの服用で起こる可能性のある副作用は、これ以外にもあります。気になる何らかの副作用や症状が発現した場合、あるいはもっと詳しい情報を必要とされる場合には、主治医にご連絡ください。

- ラミクタール服用中に発疹が出た患者のほとんどは軽度ないし中等度の症状ですが、患者さんによっては入院が必要な重篤な皮膚反応を起こすことがあります。軽度の発疹がより重篤な発疹になるか否かを予測することはできません。まれに死亡例が報告されています。このような重篤な皮膚反応はほとんどの場合、ラミクタールを服用し始めてから8週間以内に起きています。重篤な皮膚反応は、成人より小児に多く起きています。
- 発疹が出やすいのは次の場合です：(1)ラミクタールをバルプロ酸〔DEPAKENE<sup>®</sup>（バルプロ酸）又はDEPAKOTE<sup>®</sup>（ジバルプロックスナトリウム）〕と一緒に服用している場合、(2)服用し始めた際に、主治医が処方した量より多量のラミクタール初期量を服用した場合、(3)主治医が処方された量以上にラミクタールの服用量を増加した場合。
- **あなたが発疹の有無にかかわらず、じんま疹、発熱、リンパ腺の腫れ、口内又は目の周囲の痛み、唇又は舌の腫れを経験したら、すぐに医師に伝えてください。このような症状は重篤な反応の最初の兆候かもしれませんので、医師はあなたの状態を判断し、ラミクタールの服用を続けるか否かを決定しなくてはなりません。**
- ラミクタールの投与による重篤な血液障害又は肝障害が報告されているため、普通ではない痛み又は出血、激しい筋肉痛、衰弱、疲労、目又は皮膚の黄色への変色及び／又は頻繁な感染といった症状が発現した場合には、医師に伝えてください。

#### 4. 妊婦及び授乳婦へのラミクタールの投与：

妊娠中におけるラミクタールの影響は現時点では不明です。あなたが妊娠している場合、又は妊娠を計画している場合、医師に伝えてください。ラミクタールの一部は母乳に移行しますが、このことが乳児に与える影響は不明です。したがって、あなたが母乳を与えている場合、このことについて医師と相談し、ラミクタールの服用を続けるべきか否かを決定する必要があります。

#### 5. 避妊薬又はその他の女性用ホルモン剤の使用：

- 避妊薬又はその他の女性用ホルモン剤の使用を開始又は中止する場合は、必ず医師に相談してください。これらの薬剤の開始又は中止により、有害事象（例えば、めまい、協調運動の欠如、複視等）が発現するかもしれなく、又はラミクタールの効果が減弱するかもしれません。
- ラミクタールと避妊薬又はその他の女性用ホルモン剤の服用中、有害事象又は月経異常（例えば、破綻出血）が認められた場合は、直ちに主治医に連絡してください。

#### 6. ラミクタールの使用法：

- ラミクタールは、主治医の指示を厳密に守って服用することが重要です。ラミクタールの増量は、ゆるやかに行わなければなりません。主治医があなたの症状の反応に基づいて最終的な服用量を決定するまで、数週間又は数ヵ月かかることもあります。
- 主治医が指示した用量や回数以上のラミクタールを服用しないでください。何らかの理由でラミクタールの服用を止める場合、主治医に連絡してください。主治医に相談せずに、服用を再開しないでください。
- ラミクタールを1回飲み忘れても、次に2回分飲んではいけません。
- あなたが他の処方薬又は市販薬を服用している場合は、いつでも主治医と薬剤師に伝えてください。また、他の薬剤の服用を開始する場合は、医師に相談のうえ開始してください。
- 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場合は医師にその旨を伝えてください。
- 主治医の指示がない限り、ラミクタールも他の薬剤も服用を止めてはいけません。
- 車の運転又は複雑で危険な機械の操作をする前に、ラミクタールがそのような作業をす

る能力に影響するかどうかは判るまでは注意してください。

- てんかん患者さんの場合、発作がひどくなったり、新しい型の発作が起きた場合は主治医にその旨を伝えてください。

#### **7. ラミクタールの服用法：**

ラミクタール錠は咬まずにそのまま飲み込んでください。錠剤を咬むと苦みが口に残ります。

ラミクタールチュアブルディスパーシブル錠は、そのまま飲み込んでも、咬んでも、水又は薄いフルーツジュースに溶かして服用してもかまいません。この錠剤を咬んだ場合、飲み込みやすくするため少量の水又は薄めたフルーツジュースを飲んでください。

ラミクタールチュアブルディスパーシブル錠を崩すためには、コップ又はスプーンに入れた錠剤に少量の液体（ティースプーン1杯又は錠剤が十分浸る程度）を加えます。約1分後、錠剤が完全に崩れたら、混ぜてから全量をすぐに服用してください。

#### **8. 薬の保管法：**

ラミクタールは熱や直射日光の当たらない場所に室温で保管してください。薬は常に子供の手の届かない場所に保管しましょう。

この薬はあなたの発作や双極性障害の治療用として、あなた専用として処方されたものです。他の人に薬をあげてはいけません。

主治医がこの薬の服用を中止することを決定した場合には、主治医の指示がない限り、残りの薬を保存しないでください。薬は指示のとおり処分にしてください。



Manufactured for  
GlaxoSmithKline  
Research Triangle Park, NC 27709  
by DSM Pharmaceuticals, Inc.  
Greenville, NC 27834 or  
GlaxoSmithKline  
Research Triangle Park, NC 27709

DEPAKENE 及び DEPAKOTE は Abbott Laboratories の登録商標です。

©2007, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

2007年5月

RL-2370

## 1.6.2. 英国添付文書の原文及び和訳

# SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

## Product Summary

### 1. Trade Name of the Medicinal Product

Lamictal Dispersible 100 mg

### 2. Qualitative and Quantitative Composition

Lamictal Dispersible 100 mg contain 100 mg lamotrigine.

Lamictal Dispersible 100 mg are white, multifaceted, superelliptical tablets with '100' on one side and 'GSCL7' on the other.

### 3. Pharmaceutical Form

Tablets for oral suspension/Chewable tablets.

## Clinical Particulars

### 4.1 Therapeutic Indications

Epilepsy: Monotherapy in adults and children over 12 years of age:

Simple partial seizures

Complex partial seizures

Secondarily generalised tonic-clonic seizures

Primary generalised tonic-clonic seizures

Monotherapy in children under 12 years of age is not recommended until such time as adequate information is made available from controlled trials in this particular target population.

Add-on therapy in adults and children over 2 years of age

Simple partial seizures

Complex partial seizures

Secondarily generalised tonic-clonic seizures

Primary generalised tonic-clonic seizures

Lamictal is also indicated for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut Syndrome.

## 4.2 Posology and Method of Administration

### **Administration**

Lamictal Tablets should be swallowed whole with a little water.

Lamictal Dispersible tablets may be chewed, dispersed in a small volume of water (at least enough to cover the whole tablet) or swallowed whole with a little water.

To ensure a therapeutic dose is maintained the weight of a child must be monitored and the dose reviewed as weight changes occur.

If a calculated dose of lamotrigine (e.g. for use in children and patients with hepatic impairment) does not equate to whole tablets the dose to be administered is that equal to the lower number of whole tablets.

When concomitant antiepileptic drugs are withdrawn to achieve Lamictal monotherapy or other antiepileptic drugs (AEDs)/medications are added-on to treatment regimes containing Lamictal consideration should be given to the effect this may have on lamotrigine pharmacokinetics (see 4.5 Interaction with other Medicinal Products and other Forms of Interaction).

### Restarting Therapy

Prescribers should assess the need for escalation to maintenance dose when restarting lamotrigine in patients who have discontinued lamotrigine for any reason, since the risk of serious rash is associated with high initial doses and exceeding the recommended dose escalation for lamotrigine (see section 4.4). The greater the interval of time since the previous dose, the more consideration should be given to escalation to the maintenance dose. When the interval since discontinuing lamotrigine exceeds five half-lives (see section 5.2), lamotrigine should generally be escalated to the maintenance dose according to the appropriate schedule, as though initiating therapy (see section 4.2).

### **Dosage in monotherapy**

Adults and children over 12 years (see Table 1)

The initial Lamictal dose in monotherapy is 25mg once a day for two weeks, followed by 50mg once a day for two weeks. Thereafter, the dose should be increased by a maximum of 50mg-100mg every 1-2 weeks until the optimal response is achieved. The usual maintenance dose to achieve optimal response is 100 - 200mg/day given once a day or as two divided doses. Some patients have required 500mg/day of Lamictal to achieve the desired response.

The initial dose and subsequent dose escalation should not be exceeded to minimise the risk of rash (see Special Warnings and Special Precautions for Use).

Children aged 2 to 12 years

There is insufficient evidence available from appropriate studies in children, upon which to base dosage recommendations for monotherapy use in children under the age of 12 years (see Therapeutic Indications).

### **Dosage in add-on therapy**

Adults and children over 12 years (see Table 1)

In patients taking valproate with / without any other anti-epileptic drug (AED) the initial Lamictal dose is 25 mg every alternate day for two weeks, followed by 25 mg once a day for two weeks. Thereafter, the dose should be increased by a maximum of 25-50mg every 1-2 weeks until the optimal response is achieved. The usual maintenance dose to achieve optimal response is 100-200mg/day given once a day or in two divided doses.

In those patients taking concomitant AEDs or other medications (see section 4.5) that induce lamotrigine glucuronidation with / without other AEDs (except valproate) the initial Lamictal dose is 50 mg once a day for two weeks, followed by 100 mg/day given in two divided doses for two weeks. Thereafter, the dose should be increased by a maximum of 100mg every 1-2 weeks until the optimal response is achieved. The usual maintenance dose to achieve optimal response is 200-400mg/day given in two divided doses. Some patients have required 700 mg/day of Lamictal to achieve the desired response.

In those patients taking oxcarbazepine without any other inducers or inhibitors of lamotrigine glucuronidation, the initial lamotrigine dose is 25 mg once a day for two weeks, followed by 50 mg once a day for two weeks. Thereafter, the dose should be increased by a maximum of 50 to 100 mg every one to two weeks until the optimal response is achieved. The usual maintenance dose to achieve an optimal response is 100 to 200 mg/day given once a day or as two divided doses.

Table 1 Recommended treatment regimen for adults and children over 12 years of age

Treatment regimen		Weeks 1 + 2	Weeks 3 + 4	Usual Maintenance Dose
Monotherapy		25 mg (once a day)	50 mg (once a day)	100 – 200 mg (once a day or two divided doses) To achieve maintenance, doses may be increased by 50 – 100 mg every one to two weeks
Add-on therapy with valproate regardless of any concomitant medications		12.5 mg (given 25 mg on alternate days)	25 mg (once a day)	100 – 200 mg (once a day or two divided doses) To achieve maintenance, doses may be increased by 25 – 50 mg every one to two weeks
Add-on therapy without valproate	This dosage regimen should be used with: phenytoin carbamazepine phenobarbital primidone  or with other inducers of lamotrigine glucuronidation (see section 4.5).	50 mg (once a day)	100 mg (two divided doses)	200 – 400 mg (two divided doses) To achieve maintenance, doses may be increased by 100 mg every one to two weeks
	With oxcarbazepine without inducers or inhibitors of lamotrigine glucuronidation	25 mg (once a day)	50 mg (once a day)	100 – 200 mg (once a day or two divided doses) To achieve maintenance, doses may be increased by 50 – 100 mg every one to two weeks
<p>Note: In patients taking AEDs where the pharmacokinetic interaction with lamotrigine is currently not known (see section 4.5), the treatment regimen as recommended for lamotrigine with concurrent valproate should be used, thereafter, the dose should be increased until optimal response is achieved.</p>				

The initial dose and subsequent dose escalation should not be exceeded to minimise the risk of rash (see Special Warnings and Special Precautions for Use).

Children aged 2 to 12 years (see Table 2)

In patients taking valproate with / without any other anti-epileptic drug (AED), the initial Lamictal dose is 0.15 mg/kg bodyweight/day given once a day for two weeks, followed by 0.3 mg/kg/day given once a day for two weeks. Thereafter, the dose should be increased by a maximum of 0.3 mg/kg every 1-2 weeks until the optimal response is achieved. The usual maintenance dose to achieve optimal response is 1-5 mg/kg/day given once a day or in two divided doses.

In those patients taking concomitant AEDs or other medications (see section 4.5) that induce lamotrigine glucuronidation with / without other AEDs (except valproate) the initial Lamictal dose is 0.6 mg/kg bodyweight/day given in two divided doses for two weeks, followed by 1.2mg/kg/day for two weeks. Thereafter, the dose should be increased by a maximum of 1.2 mg/kg every 1-2 weeks until the optimal response is achieved. The usual maintenance dose to achieve optimal response is 5-15mg/kg/day given in two divided doses.

In patients taking oxcarbazepine without any inducers or inhibitors of lamotrigine glucuronidation, the initial lamotrigine dose is 0.3 mg/kg bodyweight/day given once a day or in two divided doses for two weeks, followed by 0.6 mg/kg/day given once a day or in two divided doses for two weeks. Thereafter, the dose should be increased by a maximum of 0.6 mg/kg every one to two weeks until the optimal response is achieved. The usual maintenance dose to achieve optimal response is 1 to 10 mg/kg/day given once a day or in two divided doses, with a maximum of 200 mg/day.

Table 2 Recommended treatment regimen of Lamictal for children aged 2-12 years (Total daily dose in mg/kg bodyweight/day)

Treatment regimen		Weeks 1 + 2	Weeks 3 + 4	Usual Maintenance Dose
Add-on therapy with valproate regardless of any other concomitant medication		0.15 mg/kg* (once a day)	0.3 mg/kg (once a day)	0.3 mg/kg increments every one to two weeks to achieve a maintenance dose of 1 – 5 mg/kg (once a day or two divided doses).
Add-on therapy without valproate	This dosage regimen should be used with: phenytoin carbamazepine phenobarbital primidone  or with other inducers of lamotrigine glucuronidation (see section 4.5).	0.6 mg/kg (two divided doses)	1.2 mg/kg (two divided doses)	1.2 mg/kg increments every one to two weeks to achieve a maintenance dose of 5 – 15 mg/kg (two divided doses).
	With oxcarbazepine without inducers or inhibitors of lamotrigine glucuronidation	0.3 mg/kg (one or two divided doses)	0.6 mg/kg (one or two divided doses)	0.6 mg/kg increments every one to two weeks to achieve a maintenance dose of 1 – 10 mg/kg (once a day or two divided doses) to a maximum of 200 mg/day.
<p>Note: In patients taking AEDs where the pharmacokinetic interaction with lamotrigine is currently not known (see section 4.5), the treatment regimen as recommended for lamotrigine with concurrent valproate should be used, thereafter, the dose should be increased until optimal response is achieved.</p>				
<p>* If the calculated daily dose in patients taking valproate is 1 to 2 mg, then 2 mg lamotrigine may be taken on alternate days for the first two weeks. If the calculated daily dose in patients taking valproate is less than 1 mg, then lamotrigine should not be administered.</p>				

The initial dose and subsequent dose escalation should not be exceeded to minimise the risk of rash (see Special Warnings and Special Precautions for Use).

It is likely that patients aged 2-6 years will require a maintenance dose at the higher end of the recommended range.

Children aged less than 2 years

There is insufficient information on the use of Lamictal in children aged less than 2 years.

Women and Hormonal Contraceptives (see sections 4.4 and 4.5)

(a) Starting lamotrigine in patients taking hormonal contraceptives

Dose escalation should follow the guidelines recommended in Table 1 above (see sections 4.4 and 4.5).

(b) Starting hormonal contraceptives in patients taking lamotrigine

For women NOT taking inducers of lamotrigine glucuronidation such as phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, primidone or rifampicin, the maintenance dose of lamotrigine may need to be increased by as much as two-fold, according to clinical response (see sections 4.4 and 4.5). For women taking lamotrigine in addition to inducers of lamotrigine glucuronidation, adjustment may not be necessary.

(c) Stopping hormonal contraceptives in patients taking lamotrigine

For women NOT taking inducers of lamotrigine glucuronidation the maintenance dose of lamotrigine may need to be decreased by as much as 50%, according to clinical response (see sections 4.4 and 4.5).

For women taking lamotrigine in addition to inducers of lamotrigine glucuronidation, adjustment may not be necessary.

Pregnancy and *post-partum*

Dose adjustment may be necessary during pregnancy and post-partum (see section 4.6).

Elderly

No dosage adjustment from recommended schedule is required. The pharmacokinetics of lamotrigine in this age group do not differ significantly from a non-elderly population.

### **Hepatic Impairment**

Initial, escalation and maintenance doses should generally be reduced by approximately 50% in patients with moderate (Child-Pugh grade B)) and 75% in severe (Child-Pugh grade C) hepatic impairment. Escalation and maintenance doses should be adjusted according to clinical response.

### 4.3 Contra-indications

Lamictal is contraindicated in individuals with known hypersensitivity to lamotrigine.

### 4.4 Special Warnings and Precautions for Use

There have been reports of adverse skin reactions, which have generally occurred within the first 8 weeks after initiation of lamotrigine (Lamictal) treatment. The majority of rashes are mild and self limiting, however, rarely serious potentially life threatening skin rashes including Stevens Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) have been reported (see Undesirable Effects).

The approximate incidence of serious skin rashes reported as SJS in adults and children over the age of 12 is 1 in 1000. The risk in children under the age of 12 is higher than in adults. Available data from a number of studies suggest the incidence of rashes associated with hospitalisation in children under the age of 12 is from 1 in 300 to 1 in 100 (see undesirable effects).

In children, the initial presentation of a rash can be mistaken for an infection, physicians should consider the possibility of a drug reaction in children that develop symptoms of rash and fever during the first eight weeks of therapy.

Additionally the overall risk of rash appears to be strongly associated with:-

High initial doses of lamotrigine and exceeding the recommended dose escalation of lamotrigine therapy (see Posology and Method of Administration).

Concomitant use of valproate (See Posology and Method of Administration).

Caution is also required when treating patients with a history of allergy or rash to other antiepileptic drugs as the frequency of non-serious rash after treatment with lamotrigine was approximately three times higher in these patients than in those without such history. All patients (adults and children) who develop a rash should be promptly evaluated and lamotrigine withdrawn immediately unless the rash is clearly not drug related. Lamotrigine should not be restarted in patients with previous hypersensitivity (see section 4.3).

Rash has also been reported as part of a hypersensitivity syndrome associated with a variable pattern of systemic symptoms including fever, lymphadenopathy, facial oedema and abnormalities of the blood and liver. The syndrome shows a wide spectrum of clinical severity and may, rarely, lead to disseminated intravascular coagulation (DIC) and multiorgan failure. It is important to note that early manifestations of hypersensitivity (e.g., fever, lymphadenopathy) may be present even though rash is not evident. Patients should be warned to seek immediate medical advice if signs and symptoms develop. If such signs and symptoms are present the patient should be

evaluated immediately and Lamictal discontinued if an alternative aetiology cannot be established

Specialist contraceptive advice should be given to women who are of child-bearing age. Women of child-bearing age should be encouraged to use effective alternative non-hormonal methods of contraception.

Effects of hormonal contraceptives on lamotrigine efficacy:

Systemic lamotrigine concentrations are approximately halved during co-administration of oral contraceptives. This may result in reduced seizure control in women on a stable lamotrigine dose who start an oral contraceptive, or in adverse effects following withdrawal of an oral contraceptive. Dose adjustments of lamotrigine may be required (see sections 4.2 and 4.5).

The effects of co-administration of other hormonal contraceptives and hormone replacement therapy have not been studied; they may similarly affect lamotrigine pharmacokinetic parameters.

Effects of lamotrigine on hormonal contraceptive efficacy:

An interaction study demonstrated some loss of suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis when 300mg lamotrigine was co-administered with a combined oral contraceptive (see section 4.5). The impact of these changes on ovarian ovulatory activity is unknown. However, the possibility of decreased contraceptive efficacy cannot be excluded. Therefore, women should have a review of their contraception when starting lamotrigine, and the use of alternative non-hormonal methods of contraception should be encouraged. A hormonal contraceptive should only be used as the sole method of contraception if there is no other alternative. If the oral contraceptive pill is chosen as the sole method of contraception, women should be advised to promptly notify their physician if they experience changes in menstrual pattern (e.g. breakthrough bleeding) while taking Lamictal as this may be an indication of decreased contraceptive efficacy. Women taking Lamictal should notify their physician if they plan to start or stop use of oral contraceptives or other female hormonal preparations.

As with other AEDs, abrupt withdrawal of Lamictal may provoke rebound seizures. Unless safety concerns (for example rash) require an abrupt withdrawal, the dose of Lamictal should be gradually decreased over a period of 2 weeks.

During clinical experience with lamotrigine used as add-on therapy, there have been, rarely, deaths following rapidly progressive illnesses with status epilepticus, rhabdomyolysis, multiorgan dysfunction and disseminated intravascular coagulation (DIC). The contribution of lamotrigine to these events remains to be established.

Lamictal is a weak inhibitor of dihydrofolate reductase hence there is a possibility of interference with folate metabolism during long-term therapy. However, during prolonged human dosing, lamotrigine did not induce significant changes in the haemoglobin

concentration, mean corpuscular volume, or serum or red blood cell folate concentrations up to 1 year or red blood cell folate concentrations for up to 5 years.

In single dose studies in subjects with end stage renal failure, plasma concentrations of lamotrigine were not significantly altered. However, accumulation of the glucuronide metabolite is to be expected; caution should therefore be exercised in treating patients with renal failure.

In patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh grade C) it has been shown that initial and maintenance doses should be reduced by 75%. Caution should be exercised when dosing this severely hepatically impaired population.

#### 4.5 Interaction with Other Medicaments and Other Forms of Interaction

UDP-glucuronyl transferases have been identified as the enzymes responsible for metabolism of lamotrigine. There is no evidence that lamotrigine causes clinically significant induction or inhibition of hepatic oxidative drug-metabolising enzymes, and interactions between lamotrigine and drugs metabolised by cytochrome P450 enzymes are unlikely to occur. Lamotrigine may induce its own metabolism but the effect is modest and unlikely to have significant clinical consequences.

Table 3 Effects of other drugs on glucuronidation of lamotrigine

Drugs that significantly inhibit glucuronidation of lamotrigine	Drugs that significantly induce glucuronidation of lamotrigine	Drugs that do not significantly inhibit or induce glucuronidation of lamotrigine
Valproate	Carbamazepine Phenytoin Primidone Phenobarbital Rifampicin Ethinylestradiol/ levonorgestrel combination*	Olanzapine Oxcarbazepine

\* Other hormonal contraceptives and hormone replacement therapy have not been studied; they may similarly affect lamotrigine pharmacokinetic parameters.

#### Interactions involving AEDs (see section 4.2)

Certain antiepileptic agents which induce drug-metabolising enzymes (such as phenytoin, carbamazepine, phenobarbital and primidone) induce the glucuronidation of lamotrigine and enhance the metabolism of lamotrigine and may increase dose requirements.

Sodium valproate, which inhibits the glucuronidation of lamotrigine, reduces the metabolism of lamotrigine and increases the mean half life of lamotrigine nearly two fold.

Although changes in the plasma concentrations of other antiepileptic drugs have been reported, controlled studies have shown no evidence that lamotrigine affects the plasma concentrations of concomitant antiepileptic drugs. Evidence from in vitro studies indicates that lamotrigine does not displace other antiepileptic drugs from protein binding sites.

There have been reports of central nervous system events including headache, nausea, blurred vision, dizziness, diplopia and ataxia in patients taking carbamazepine following the introduction of lamotrigine. These events usually resolve when the dose of carbamazepine is reduced. A similar effect was seen during a study of lamotrigine and oxcarbazepine in healthy adult volunteers, but dose reduction was not investigated.

In a study in healthy adult volunteers using doses of 200 mg lamotrigine and 1200 mg oxcarbazepine, oxcarbazepine did not alter the metabolism of lamotrigine and lamotrigine did not alter the metabolism of oxcarbazepine.

#### **Interactions involving other psychoactive agents (see section 4.2)**

In a study in healthy adult volunteers, 15 mg olanzapine reduced the AUC and C<sub>max</sub> of lamotrigine by an average of 24% and 20%, respectively. Therefore an effect of this magnitude is generally not expected to be clinically relevant but may be important to consider in some patients. Lamotrigine at 200 mg did not affect the pharmacokinetics of olanzapine.

#### **Interactions involving Oral Contraceptives**

Effect of oral contraceptives on lamotrigine:

Systemic lamotrigine concentrations are approximately halved during co-administration of oral contraceptives. This may result in reduced seizure control after the addition of an oral contraceptive, or adverse effects following withdrawal of an oral contraceptive. Dose adjustments of lamotrigine may be required (see section 4.2).

In a study of 16 female volunteers, 30 mcg ethinylestradiol/150 mcg levonorgestrel in a combined oral contraceptive pill caused an approximately two-fold increase in lamotrigine oral clearance, resulting in an average 52% and 39% reduction in lamotrigine AUC and C<sub>max</sub>, respectively. Serum lamotrigine concentrations gradually increased during the course of the week of inactive medication (e.g. "pill-free" week), with pre-dose concentrations at the end of the week of inactive medication being, on average, approximately two-fold higher than during co-therapy.

The effect of other hormonal contraceptive products or hormone replacement therapy has not been evaluated although the effect may be similar.

Effect of lamotrigine on oral contraceptives:

Co-administration of 300mg lamotrigine in a study of 16 female volunteers had no effect on the pharmacokinetics of the ethinylestradiol component of a combined oral contraceptive pill. A modest increase in oral clearance of the levonorgestrel component was observed, resulting in an average 19% and 12% reduction in levonorgestrel AUC and C<sub>max</sub>, respectively. Measurement of serum follicle-stimulating hormone (FSH), luteinising hormone (LH) and estradiol during the study indicated some loss of suppression of ovarian hormonal activity, although measurement of serum progesterone indicated that there was no hormonal evidence of ovulation in any of the 16 subjects. The impact of the modest increase in levonorgestrel clearance, and the changes in serum FSH and LH, on ovarian ovulatory activity is unknown (see section 4.4). Vaginal bleeding was reported by some volunteers (see section 4.4). The effects of doses of lamotrigine other than 300mg/day have not been studied and studies with other female hormonal preparations have not been conducted.

## **4.6 Pregnancy and Lactation**

### **Fertility**

Administration of Lamictal did not impair fertility in animal reproductive studies. There is no experience of the effect of Lamictal on human fertility.

### **Pregnancy**

Risk related to antiepileptic drugs in general

Specialist advice should be given to women who are of childbearing potential. The need for antiepileptic treatment should be reviewed when a woman is planning to become pregnant. Sudden discontinuation of antiepileptic therapy should be avoided as this may lead to breakthrough seizures which could have serious consequences for the woman and the unborn child.

The risk of congenital malformations is increased by a factor of 2 to 3 in the offspring of mothers treated with antiepileptics compared with the expected incidence in the general population of approximately 3%. The most frequently reported defects are cleft lip, cardiovascular malformations and neural tube defects.

Multiple antiepileptic drug therapy is associated with a higher risk of congenital malformations than monotherapy and therefore monotherapy should be used whenever possible.

Risk related to lamotrigine

Epidemiological studies involving in total approximately 2000 women exposed to lamotrigine monotherapy during pregnancy cannot exclude an increased risk for congenital malformations. One registry has reported an increased incidence of facial clefts. Other data sets have not confirmed this finding. Animal studies have shown developmental toxicity (see section 5.3).

If therapy with lamotrigine is considered necessary during pregnancy, the lowest possible therapeutic dose is recommended.

Lamotrigine has a slight inhibitory effect on dihydrofolic acid reductase and could therefore theoretically lead to an increased risk of embryofetal damage by reducing folic acid levels. Intake of folic acid when planning pregnancy and during early pregnancy may be considered.

Physiological changes during pregnancy may affect lamotrigine levels and/or therapeutic effect. There have been reports of decreased lamotrigine plasma levels during pregnancy. Appropriate clinical management of pregnant women during lamotrigine therapy should be ensured.

#### **Lactation**

There is limited information on the use of lamotrigine in lactation. Preliminary data indicate that it passes into breast milk in concentrations usually of the order of 40-60% of the serum concentration. In a small number of infants known to have been breastfed, the serum concentrations of lamotrigine reached levels at which pharmacological effects may occur. The potential benefits of breast feeding should be weighed against the potential risk of adverse effects occurring in the infant.

#### **4.7 Effects on Ability to Drive and Use Machines**

Two volunteer studies have demonstrated that the effect of lamotrigine on fine visual motor co-ordination, eye movements, body sway and subjective sedative effects did not differ from placebo.

In clinical trials with lamotrigine adverse events of a neurological character such as dizziness and diplopia have been reported. As there is individual variation in response to all antiepileptic drug therapy patients should consult their physician on the specific issues of driving and epilepsy.

#### **4.8 Undesirable Effects**

In double-blind, add-on clinical trials, skin rashes occurred in up to 10% of patients taking lamotrigine and in 5% of patients taking placebo. The skin rashes led to the withdrawal of lamotrigine treatment in 2% of patients. The rash, usually maculopapular in appearance,

generally appears within eight weeks of starting treatment and resolves on withdrawal of lamotrigine (see Special Warnings and Special Precautions for Use).

Rarely, serious potentially life threatening skin rashes, including Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (Lyell Syndrome) have been reported. Although the majority recover on drug withdrawal, some patients experience irreversible scarring and there have been rare cases of associated death. (See Special Warnings and Special Precautions for Use)

The approximate incidence of serious skin rashes reported as SJS in adults and children over the age of 12 is 1 in 1000. The risk in children under the age of 12 is higher than in adults. Available data from a number of studies suggest the incidence of rashes associated with hospitalisation in children under the age of 12 is from 1 in 300 to 1 in 100 (see Special Warnings and Special Precautions for Use).

In children, the initial presentation of a rash can be mistaken for an infection, physicians should consider the possibility of a drug reaction in children that develop symptoms of rash and fever during the first eight weeks of therapy.

Additionally the overall risk of rash appears to be strongly associated with:-

High initial doses of lamotrigine and exceeding the recommended dose escalation of lamotrigine therapy (see Posology and Method of Administration).

Concomitant use of valproate (See Posology and Method of Administration).

All patients (adults and children) who develop a rash should be promptly evaluated and lamotrigine withdrawn immediately unless the rash is clearly not drug related.

Rash has also been reported as part of a hypersensitivity syndrome associated with a variable pattern of systemic symptoms including fever, lymphadenopathy, facial oedema and abnormalities of the blood and liver. The syndrome shows a wide spectrum of clinical severity and may, rarely, lead to disseminated intravascular coagulation (DIC) and multiorgan failure. It is important to note that early manifestations of hypersensitivity (e.g., fever, lymphadenopathy) may be present even though rash is not evident. Patients should be warned to seek immediate medical advice if signs and symptoms develop. If such signs and symptoms are present the patient should be evaluated immediately and Lamictal discontinued if an alternative aetiology cannot be established

Adverse experiences reported during Lamictal monotherapy trials include headache, tiredness, rash, nausea, dizziness, drowsiness and insomnia.

Other adverse experiences have included diplopia, blurred vision, conjunctivitis, dizziness, drowsiness, headache, tiredness, gastrointestinal disturbance (including

vomiting and diarrhoea), irritability/aggression, agitation, confusion and hallucinations. Very rarely, lupus-like reactions have been reported.

There have been reports of haematological abnormalities which may or may not be associated with the hypersensitivity syndrome. These have included neutropenia, leucopenia, anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, and very rarely aplastic anaemia and agranulocytosis.

Movement disorders such as tics, unsteadiness, ataxia, nystagmus and tremor have also been reported. There have been reports that Lamictal may worsen parkinsonian symptoms in patients with pre-existing Parkinson's disease, and isolated reports of extrapyramidal effects and choreoathetosis in patients with this underlying condition. Very rarely, increase in seizure frequency has been reported.

Elevations of liver function tests and rare reports of hepatic dysfunction, including hepatic failure, have been reported. Hepatic dysfunction usually occurs in association with hypersensitivity reactions but isolated cases have been reported without overt signs of hypersensitivity.

Additionally, arthralgia, pain and back pain were reported commonly during the clinical development programme for lamotrigine in bipolar disorder.

## **4.9 Overdose**

### **Symptoms and signs**

Acute ingestion of doses in excess of 10 – 20 times the maximum therapeutic dose has been reported. Overdose has resulted in symptoms including nystagmus, ataxia, impaired consciousness and coma.

### **Treatment**

In the event of overdosage, the patient should be admitted to hospital and given appropriate supportive therapy. Gastric lavage should be performed if indicated.

## **Pharmacological Properties**

### **5.1 Pharmacodynamic Properties**

#### **Mode of action**

The results of pharmacological studies suggest that lamotrigine is a use-dependent blocker of voltage gated sodium channels. It produces a use- and voltage-dependent block of sustained repetitive firing in cultured neurones and inhibits pathological release of glutamate (the amino acid which plays a key role in the generation of epileptic seizures), as well as inhibiting glutamate-evoked bursts of action potentials.

## **Pharmacodynamics**

In tests designed to evaluate the central nervous system effects of drugs, the results obtained using doses of 240 mg lamotrigine administered to healthy volunteers did not differ from placebo, whereas both 1000 mg phenytoin and 10 mg diazepam each significantly impaired fine visual motor coordination and eye movements, increased body sway and produced subjective sedative effects.

In another study, single oral doses of 600mg carbamazepine significantly impaired fine visual motor co-ordination and eye movements, while increasing both body sway and heart rate, whereas results with lamotrigine at doses of 150mg and 300mg did not differ from placebo.

## **5.2 Pharmacokinetic Properties**

Lamotrigine is rapidly and completely absorbed from the gut with no significant first pass metabolism. Peak plasma concentrations occur approximately 2.5 hours after oral drug administration. Time to maximum concentration is slightly delayed after food but the extent of absorption is unaffected. The pharmacokinetics are linear up to 450mg, the highest single dose tested. There is considerable inter-individual variation in steady state maximum concentrations but within an individual concentrations vary very little.

Binding to plasma proteins is about 55%. It is very unlikely that displacement from plasma proteins would result in toxicity. The volume of distribution is 0.92 to 1.22 L/kg.

The mean steady state clearance in healthy adults is  $39 \pm 14$  mL/min. Clearance of lamotrigine is primarily metabolic with subsequent elimination of glucuronide-conjugated material in urine. Less than 10% is excreted unchanged in the urine. Only about 2% of drug-related material is excreted in faeces. Clearance and half-life are independent of dose. The mean elimination half-life in healthy adults is 24 to 35 hours. UDP-glucuronyl transferases have been identified as the enzymes responsible for metabolism of lamotrigine. In a study of subjects with Gilbert's Syndrome, mean apparent clearance was reduced by 32% compared with normal controls but the values are within the range for the general population.

Lamotrigine induces its own metabolism to a modest extent depending on dose. However, there is no evidence that lamotrigine affects the pharmacokinetics of other AEDs and data suggest that interactions between lamotrigine and drugs metabolised by cytochrome P450 enzymes are unlikely to occur.

The half-life of lamotrigine is greatly affected by concomitant medication. Mean half-life is reduced to approximately 14 hours when given with glucuronidation-inducing drugs such as carbamazepine and phenytoin and is increased to a mean of approximately 70 hours when co-administered with sodium valproate alone. (see sections 4.2 and 4.5).

Clearance adjusted for bodyweight is higher in children aged 12 years and under than in adults with the highest values in children under five years. The half-life of lamotrigine is generally shorter in children than in adults with a mean value of approximately 7 hours when given with enzyme-inducing drugs such as carbamazepine and phenytoin and increasing to mean values of 45 to 50 hours when co-administered with sodium valproate alone (see Posology and Method of Administration).

The results of pharmacokinetic studies of lamotrigine in 12 healthy elderly volunteers aged 65 to 76 years and 12 young volunteers aged 26 to 38 years following a 150mg single dose revealed that average plasma clearance was about 37% lower in the elderly. However the mean clearance in the elderly (0.39 mL/min/kg) lies within the range of the mean clearance values (0.31 to 0.65 mL/min/kg) obtained in 9 studies with non-elderly adults after single doses of 30 to 450mg. A population pharmacokinetic analysis with both young and elderly subjects (including 12 elderly volunteers from the pharmacokinetic study and 13 elderly epilepsy patients enrolled in monotherapy clinical trials) indicated that the clearance of lamotrigine did not change to a clinically relevant extent. After single doses apparent clearance decreased by 12% from 35mL/min at age 20 to 31 mL/min at 70 years. The decrease after 48 weeks of treatment was 10% from 41 to 37mL/min between the young and elderly groups. To date there have been no specific studies of lamotrigine pharmacokinetics in elderly patients with epilepsy.

There is no experience of treatment with lamotrigine of patients with renal failure. Pharmacokinetic studies using single doses in subjects with renal failure indicate that lamotrigine pharmacokinetics are little affected but plasma concentrations of the major glucuronide metabolite increase almost eight-fold due to reduced renal clearance.

A single dose pharmacokinetic study was performed in 24 subjects with various degrees of hepatic impairment and 12 healthy subjects as controls. The median apparent clearance of lamotrigine was 0.31, 0.24, 0.10 mL/min/kg in patients with Grade A, B or C (Child-Pugh Classification) hepatic impairment respectively, compared to 0.34 mL/min/kg in the healthy controls. Reduced doses should generally be used in patients with Grade B or C hepatic impairment (see 4.2 Posology and Method of Administration)

### **5.3 Preclinical Safety Data**

#### **Teratogenicity**

In reproductive and developmental toxicity studies in rodents and rabbits, no teratogenic effects but reduced foetal weight and retarded skeletal ossification were observed, at exposure levels below or similar to the expected clinical exposure. Since higher exposure levels could not be tested in animals due to maternal toxicity, the teratogenic potential of lamotrigine has not been characterised above clinical exposure.

In rats, enhanced foetal as well as postnatal mortality was observed when lamotrigine was administered later during gestation (day 15-20). These effects were observed at the expected clinical exposure.

Animal experiments did not reveal impairment of fertility by lamotrigine. Lamotrigine reduced foetal folic acid levels in rats. Folic acid deficiency is assumed to be associated with an enhanced risk of congenital malformations in animals as well as in humans.

### **Mutagenicity**

The results of a wide range of mutagenicity tests indicate that Lamictal does not present a genetic risk to man.

### **Carcinogenicity**

Lamictal was not carcinogenic in long-term studies in the rat and the mouse.

## **Pharmaceutical Particulars**

### **6.1 List of Excipients**

Calcium carbonate PhEur  
Low substituted hydroxypropyl cellulose USNF  
Aluminium magnesium silicate BP  
Sodium starch glycollate PhEur  
Povidone K30 PhEur  
Saccharin sodium PhEur  
Blackcurrant flavour Regulatory Release Spec F1799 RRREL  
Magnesium stearate PhEur

### **6.2 Incompatibilities**

None reported.

### **6.3 Shelf Life**

3 years

### **6.4 Special Precautions for Storage**

Store below 30°C. Keep dry. Protect from light.

### **6.5 Nature and Contents of Container**

Lamictal Dispersible 100mg Blister pack of 4 x 14 tablets.

Amber glass bottles with absorbent cotton wool wadding, fitted with polyethylene snap-fitting caps containing 56 tablets.  
Not all pack sizes may be marketed.

## **6.6 Instructions for Use/Handling**

None

## **Administrative Data**

### **7. Marketing Authorization Holder**

The Wellcome Foundation Ltd  
Glaxo Wellcome House  
Berkeley Avenue  
Greenford  
Middlesex UB6 0NN  
England

Trading as  
GlaxoSmithKline UK  
Stockley Park West  
Uxbridge  
Middlesex UB11 1BT

### **8. Marketing Authorization Numbers**

Lamictal Dispersible 100mg  
PL 00003/0348

### **9. Date of First Authorization/Renewal of Authorization**

6<sup>th</sup> September 1999.

### **10. Date of (Partial) Revision of the Text**

1 March 2007

### **11. Legal Status**

POM

## 製品特徴概要

### 製品概要

#### 1. 医薬品名

ラミクタール錠 25mg  
ラミクタール錠 50mg  
ラミクタール錠 100mg  
ラミクタール錠 200mg  
ラミクタール ディスパーシブル 2mg  
ラミクタール ディスパーシブル 5mg  
ラミクタール ディスパーシブル 25mg  
ラミクタール ディスパーシブル 100mg

#### 2. 組成

ラミクタール錠 25mg はラモトリギン 25mg を含有する。  
ラミクタール錠 50mg はラモトリギン 50mg を含有する。  
ラミクタール錠 100mg はラモトリギン 100mg を含有する。  
ラミクタール錠 200mg はラモトリギン 200mg を含有する。  
ラミクタール ディスパーシブル 2mg はラモトリギン 2mg を含有する。  
ラミクタール ディスパーシブル 5mg はラモトリギン 5mg を含有する。  
ラミクタール ディスパーシブル 25mg はラモトリギン 25mg を含有する。  
ラミクタール ディスパーシブル 100mg はラモトリギン 100mg を含有する。

添加物に関しては 6.1 参照。

#### 3. 性状

ラミクタール錠 25mg は、黄白色がかかった茶色で多面体をしたスーパー楕円形で割線のない錠剤である。片面に“GSEC7”と刻印があり、もう片面には‘25’と刻印がある。

ラミクタール錠 50mg は、黄白色がかかった茶色で多面体をしたスーパー楕円形で割線のない錠剤である。片面に“GSEE1”と刻印があり、もう片面には‘50’と刻印がある。

ラミクタール錠 100mg は、黄白色がかかった茶色で多面体をしたスーパー楕円形で割線のない錠剤である。片面に“GSEE5”と刻印があり、もう片面には‘100’と刻印がある。

ラミクタール錠 200mg は、黄白色がかかった茶色で多面体をしたスーパー楕円形で割線のない錠剤である。片面に“GSEE7”と刻印があり、もう片面には‘200’と刻印がある。

ラミクタール ディスパーシブル 2mg は白色からオフホワイトの円形錠剤で、blackcurrant 香を有する。片面は縁が傾斜しており、2 の上に LTG の刻印がある。もう一方には、超楕円を直角に重ねあわせた形が刻印されている。

ラミクタール ディスパーシブル 5mg は白色の細長い両凸の錠剤で、片面に‘5’、もう片面に“GSCL2”と刻印されている。

ラミクタール ディスパーシブル 25mg は白色の多面体で、片面に‘25’、もう片面に

“GSCL5”と刻印されている超楕円形の錠剤。

ラミクタール ディスパーシブル 100mg は白色の多面体で、片面に‘100’、もう片面に“GSCL7”と刻印されている超楕円形の錠剤。

## 臨床的事項

### 4.1 効能・効果

てんかん：成人及び12歳を超える小児での単剤療法：

単純部分発作  
複雑部分発作  
二次性全般化強直間代発作  
全般性強直間代発作

12歳未満の小児での単剤療法は、この年齢層を対象とした対照試験から十分な情報が得られない限り推奨しない。

成人及び2歳を超える小児での add-on 療法：

単純部分発作  
複雑部分発作  
二次性全般化強直間代発作  
全般性強直間代発作

ラミクタールは、Lennox-Gastaut 症候群による発作の治療にも適応される。

### 4.2 用法・用量

#### 投与

ラミクタール錠はそのまま少量の水で飲み込むこと。  
ラミクタール ディスパーシブル錠は咀嚼するかあるいは少量の水（少なくとも錠剤すべてを覆う程度）に溶解させるかそのまま少量の水で飲み込むこと。

治療投与量が維持されていることを確認するために、小児の体重変化をモニターし、それによって投与量を見直すこと。

体重から算出された投与量が錠剤の含有量と等しくない場合（例えば小児及び肝障害患者の場合）、その用量を越えない範囲でかつ最も近い用量となるよう錠剤を組み合わせること。

ラミクタール単剤療法へ切り替えるために併用てんかん薬を中止する場合、又はラミクタールを含む治療に他の抗てんかん薬（AED）/療法を add-on する場合は、ラモトリギンの薬物動態に与える影響を考慮すること（「4.5 薬物相互作用」の項参照）。

再投与

重篤な発疹の危険性が、ラモトリギンの高い初期投与量や推奨漸増量を超えることに関連するため、何らかの理由でラモトリギンの投与を中止した患者において投与を再開する際には、処方者は維持投与量まで漸増する必要性を評価すること（「4.4」の項参照）。前回の投与からの期間が長い程、維持投与量までの漸増をより慎重に考えること。ラモトリギンの投与中止からの期間が消失半減期の5倍を超える場合には（「5.2」の項参照）、一般的に、投与開始時のように、適切な用法に従って、維持投与量まで漸増すること。

### 単剤療法の用法

成人及び12歳を超える小児（表1参照）

単剤療法のラミクタール初期投与量は最初の2週間は1日1回25mg及びそれに続く2週間は1日1回50mgである。その後は、最適の反応が得られるまで1～2週毎に最大50～100mgずつ増量する。最適な反応が得られる通常維持投与量は1日1回あるいは2分割投与で1日あたり100～200mgである。一部の患者では期待される反応を得るために1日あたりラミクタール500mgの投与が必要であった。

発疹発現の危険性を最小限に抑えるために、推奨初期投与量及び推奨漸増基準を超過しないこと（「特別な注意及び特別な使用上の注意」の項参照）。

2～12歳までの小児

12歳未満の小児における単剤療法の推奨投与量を設定するための適切な試験から十分な結果は得られていない（「効能・効果」の項参照）。

### add-on 療法の用法

成人及び12歳を超える小児（表1参照）

他の抗てんかん薬（AED）の併用の有無にかかわらず、バルプロ酸を投与されている場合のラミクタール初期投与量は2週間まで一日おきに25mgで、続く2週間では1日1回25mgである。その後、最適な反応が得られるまで1～2週毎に最大25～50mgずつ増量する。最適な反応を得るための通常維持投与量は1日1回投与あるいは2分割投与で1日あたり100～200mgである。

バルプロ酸を除く他のAED併用の有無にかかわらず、ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導するAED又は他の薬剤（「4.5」の項参照）を投与されている場合のラミクタール初期投与量は2週間まで1日1回50mgで、続く2週間では1日2回の分割投与で1日あたり100mgである。その後、最適な反応が得られるまで1～2週毎に最大100mgずつ増量する。最適な反応を得るための通常維持投与量は1日2分割投与で1日あたり200～400mgである。一部の患者では期待される反応を得るために1日あたりラミクタール700mgの投与が必要であった。

ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導又は阻害する薬剤を併用しておらず、オキシカルバゼピンを投与されている場合のラモトリギン初期投与量は2週間まで1日1回25mgで、続く2週間では1日1回50mgである。その後、最適な反応が得られるまで1～2週毎に最大50～100mgずつ増量する。最適な反応を得るための通常維持投与量は1日1回又は1日2分割投与で1日あたり100～200mgである。

表1 成人及び12歳を超える小児に対して推奨されるラミクタールの治療法

治療法		1+2週	3+4週	通常維持用量
単剤療法		25mg (1日1回)	50mg (1日1回)	100~200mg (1日1回あるいは2回分割投与) 最適維持用量に達するまで、1~2週毎に50~100mgずつ増量する。
バルプロ酸との add-on 療法 (他の薬剤併用の有無にかかわらず)		12.5mg (1日おきに 25mgを投与)	25mg (1日1回)	100~200mg (1日1回あるいは2回分割投与) 最適維持用量に達するまで、1~2週毎に25~50mgずつ増量する。
バルプロ酸以外との add-on 療法	本用法は、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、又は他のラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤と併用する(4.5参照)。	50mg (1日1回)	100mg (2回分割投与)	200~400mg (2回分割投与) 最適維持用量に達するまで、1~2週毎に100mgずつ増量する。
	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導又は阻害する薬剤を併用せずに、オキシカルバゼピンと併用する場合。	25mg (1日1回)	50mg (1日1回)	100~200mg (1日1回又は1日2回分割投与) 最適維持用量に達するまで、1~2週毎に50~100mgずつ増量する。
注意：ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない AED (4.5 参照) を服用している患者に対しては、バルプロ酸とラモトリギンを併用する場合の推奨治療法を適用すること。その後、最適の反応が得られるまで増量すること。				

発疹発現の危険性を最小限に抑えるために、推奨初期投与量及び推奨漸増基準を超過しないこと（「特別な注意及び特別な使用上の注意」の項参照）。

2~12歳までの小児（表2参照）

他の抗てんかん薬（AED）の併用の有無にかかわらず、バルプロ酸を投与されている場合のラミクタール初期投与量は、2週間まで1日1回投与で0.15mg/kg/日であり、続く2週間では1日1回投与で0.3mg/kg/日である。その後、最適な反応が得られるまで1~2週毎に最大0.3mg/kgずつ増量する。最適な反応を得るための通常維持投与量は1日1回あるいは2分割投与で1~5mg/kg/日である。

バルプロ酸を除く他の AED 併用の有無にかかわらず、ラモトリギンのグルクロン酸抱

合を誘導する AED 又は他の薬剤（「4.5」の項参照）を投与されている場合のラミクタール初期投与量は、2週間まで2分割投与で0.6mg/kg/日であり、続く2週間では1.2mg/kg/日である。その後、最適な反応が得られるまで1～2週毎に最大1.2mg/kg ずつ増量する。最適な反応を得るための通常維持投与量は1日2分割投与で5～15mg/kg/日である。

ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導又は阻害する薬剤を併用しておらず、オキシカルバゼピンを投与されている場合のラモトリギン初期投与量は2週間まで1日1回又は1日2分割投与で0.3mg/kg/日、続く2週間では1日1回又は1日2分割投与で0.6mg/kg/日である。その後、最適な反応が得られるまで1～2週毎に最大0.6mg/kg/日ずつ増量する。最適な反応を得るための通常維持投与量は1日1回又は1日2分割投与で1～10mg/kg/日であり、1日用量は200mg までとする。

**表2 2歳～12歳までの小児に対して推奨されるラミクタールのレジメン  
(1日総投与量 mg/kg/日)**

治療法		1+2週	3+4週	通常維持用量
バルプロ酸との add-on 療法 (他の薬剤併用の有無にかかわらず)		0.15mg/kg* (1日1回)	0.3mg/kg (1日1回)	1～5mg/kg (1日1回あるいは2回分割投与)の維持用量に達するまでに、1～2週毎に0.3mg/kg ずつ増量する。
バルプロ酸以外との add-on 療法	本用法は、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、又は他のラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤と併用する。(4.5参照)	0.6mg/kg (2回分割投与)	1.2mg/kg (2回分割投与)	5～15mg/kg (2回分割投与)の維持用量に達するまでに、1～2週毎に1.2mg/kg ずつ増量する。
	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導又は阻害する薬剤を併用せずに、オキシカルバゼピンと併用する場合。	0.3mg/kg (1日1回又は1日2回分割投与)	0.6mg/kg (1日1回又は1日2回分割投与)	維持投与量1～10mg/kg (1日1回又は1日2分割投与)までは、1～2週毎に0.6mg/kg ずつ増量し、最大1日用量は200mg までとする。
注意：ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない AED (4.5 参照) を服用している患者に対しては、バルプロ酸とラモトリギンを併用する場合の推奨治療法を適用すること。その後、最適な反応が得られるまで増量すること。				
*バルプロ酸を併用している患者において、計算上の1日投与量が1～2mg の場合には、最初の2週間は1日おきに2mg のラミクタールを投与してよい。1mg 以下の場合には、ラミクタールは投与すべきではない。				

発疹発現の危険性を最小限に抑えるために、推奨初期投与量及び推奨漸増法を超過しないこと（「特別な注意及び使用上の注意」の項参照）。

2～6歳の患者は推奨範囲の最大限の維持量が必要であろうと思われる。

2歳未満の小児

2歳未満の小児でのラミクタールの十分な使用経験はない。

女性及びホルモン避妊薬（「4.4」及び「4.5」の項参照）

(a)ホルモン避妊薬を服用している患者に対し、ラモトリギンの投与を開始する場合  
上記表1の推奨ガイドラインに従って増量すること（「4.4」及び「4.5」の項参照）。

(b)ラモトリギンを服用している患者においてホルモン避妊薬の投与を開始する場合  
フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン又はリファンピシン  
等のラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を服用していない女性において  
は、ラモトリギンの維持用量は、臨床効果に応じて、2倍程度まで増量する必要がある  
かもしれない（「4.4」及び「4.5」の項参照）。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ている女性においては、調節は必要ないかもしれない。

(c)ラモトリギンを服用している患者においてホルモン避妊薬を中止する場合  
ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を服用していない女性においては、ラ  
モトリギンの維持用量は、臨床反応に応じて、50%程度減量する必要があるかもしれ  
ない（「4.4」及び「4.5」の項参照）。ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤  
を併用している女性においては、調節は必要ないかもしれない。

妊娠及び分娩後

妊娠中及び分娩後は用量を調節する必要があるかもしれない（「4.6」の項参照）。

高齢者

推奨用量の調節は必要ない。高齢者でのラミクタールの薬物動態が若年層と大きく異なる  
ことはない。

### 肝疾患

初期用量、漸増用量及び維持用量は、通常、肝機能障害が中等度（Child-Pugh グレード  
B）の患者では約50%、重度（Child-Pugh グレードC）の患者では約75%、減量する必  
要がある。漸増用量及び維持用量は、臨床効果をみながら調整すること。

## 4.3 禁忌

ラミクタールはラモトリギンに対する過敏症の既往のある患者に対して禁忌である。

## 4.4 特別な注意及び特別な使用上の注意

ラモトリギン（ラミクタール）による治療により、有害な皮膚症状が生じることが報告  
されている。この皮膚症状は一般的に最初の8週間以内に生じる。発疹の大部分は症状  
が軽く、自然寛解する。しかしながら、まれに、Stevens-Johnson 症候群（SJS）や、中毒  
性表皮壊死症（TEN）等、生命を脅かすおそれのある重篤な発疹が生じることが報告さ  
れている（「副作用」の項参照）。

成人及び12歳を超える小児でSJSとして報告された重篤な発疹の発現率は1000人に1  
人の割合である。12歳未満の小児ではその危険性は成人より高くなる。多数の試験から  
入手したデータによれば、12歳未満の小児における入院加療が必要な発疹の発現率は

300 人に 1 人ないし 100 人に 1 人と推測される（「副作用」の項参照）。

小児では、発疹の初期症状を感染症と誤診しやすいので、医師は最初の 8 週間の間に小児に生じる発疹や熱の兆候は、薬物反応の可能性を考慮すること。

このほか、発疹を来す全般的危険性は下記の状況に強く関連するように思われる。

- ・ラモトリギンの初期投与量が高く、推奨漸増量を超えている（「用法・用量」の項参照）。
- ・バルプロ酸との併用（「用法・用量」の項参照）。

他の抗てんかん薬に対して発疹の既往歴又はアレルギー歴のある患者は、そのような既往歴のない患者に比べ、ラモトリギン投与後に重篤ではない発疹の発現頻度が約 3 倍であったため、注意が必要である。

発疹を認める全患者（成人及び小児）についてはすみやかに評価し、発疹と薬物の関連性が明らかに否定できる場合を除いて、ラモトリギン投与を直ちに中止すること。過敏症の既往のある患者にはラモトリギンを再投与しないこと（「4.3」項参照）。

発疹は、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過敏症症候群としても報告されている。この症候群は広範囲なスペクトルの臨床的重症度を示し、まれに播種性血管内凝固症候群（DIC）及び多臓器不全に至ることがある。過敏症の初期症状（例えば、発熱、リンパ節症）は発疹を伴わないこともあることに注意することが重要である。そのような兆候及び症状が発現した場合、すみやかに医師の診察を受けるように患者を指導するべきである。そのような兆候及び症状が発現した場合、すみやかに評価し、別の発症因子が確認されない場合にはラミクタールの投与を中止すること。

出産適齢期の女性には、避妊療法の専門医の助言を受けること。出産適齢期の女性は、有効な非ホルモンによる代替避妊手段をとることが推奨される。

ホルモン避妊薬がラモトリギンの効果に及ぼす影響：

全身ラモトリギン濃度は、経口避妊薬投与中は約半減する。そのため、ラモトリギンを継続服用しており経口避妊薬の服用を開始した女性における発作コントロールを悪化させる可能性や、経口避妊薬の中止後に副作用が発現する可能性がある。ラモトリギンの用量調節が必要となるかもしれない。（「4.2」及び「4.5」の項参照）

他のホルモン避妊薬やホルモン補充療法との併用による影響は研究されていないが、同様にラモトリギンの薬物動態に影響を与えることが予想される。

ラモトリギンがホルモン避妊薬の効果に及ぼす影響：

ラモトリギン 300mg と経口避妊薬を併用した相互作用試験において、一部の患者で視床下部－脳下垂体－卵巣軸の抑制減弱が示された（「4.5」の項参照）。これらの変化が卵巣の排卵作用に影響を及ぼすか否かは明らかではない。しかしながら、避妊効果を減弱させる可能性は否定できない。したがって、ラモトリギンの投与を開始する場合には、女性患者は避妊法について再検討を行うこと。また、代替の非ホルモンによる避妊手段が推奨される。他に代替がない場合には、ホルモン避妊薬は避妊の単独の方法としてのみ使用されるべきである。経口避妊薬が避妊の単独の方法として選択される場合、ラミクタール服用中に月経パターンの変化（例えば、破綻出血）が認められた場合は、避妊効果減弱の兆候の可能性があるので、すぐに医師に知らせるよう、患者に指導すること。

経口避妊薬や他の女性ホルモン剤を開始又は中止する予定の場合、ラミクタールを服用している女性患者は医師に知らせること。

他の AED と同様に、ラミクタールの突然の中止は発作の再発を引き起こす可能性がある。これは安全性の見地（例えば、発疹）から直ちに休薬する必要がない限り、ラミクタールの用量を2週間以上にわたり徐々に減量して中止すること。

add-on 投与によるラモトリギンの投与中に、まれにてんかん重積状態を伴うてんかん状態の急速な悪化、横紋筋融解症、多臓器不全及び播種性血管内凝固症候群（DIC）による死亡がみられた。これらの事象についてのラモトリギンとの関連性はまだ明らかにされていない。

ラミクタール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、長期治療中に葉酸代謝を阻害するおそれがある。しかしながら、ヒトへの長期投与中においてラモトリギンは、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、血清中又は赤血球中の葉酸濃度については1年まで、また赤血球中葉酸濃度については5年まで、有意な変化を誘発することはなかった。

末期腎不全患者における単回投与試験では、血漿中ラモトリギン濃度は有意な変化を示さなかった。しかしながら、ラモトリギン-グルクロン酸抱合体の蓄積が予想されるため、腎不全患者への投与には注意する必要がある。

重度の肝機能障害患者（Child-Pugh グレード C）においては、初期用量及び維持用量を75%減量する必要がある。重度の肝機能障害患者への投与には注意する必要がある。

#### 4.5 薬物相互作用

UDP-グルクロニルトランスフェラーゼがラモトリギンの代謝酵素として確認されている。肝において、ラモトリギンが酸化的薬物代謝酵素の臨床的意義のある誘導又は阻害作用を有することは確認されておらず、ラモトリギン及びチトクローム P450 を介して代謝される他の薬剤が相互作用を起こす可能性は低い。ラモトリギンは自己代謝の誘導を来すことがあるが、その影響は軽度であり臨床的に問題は認められていない。

表3 ラモトリギンのグルクロン酸抱合における他剤の影響

ラモトリギンのグルクロン酸抱合を有意に阻害する薬剤	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を有意に誘導する薬剤	ラモトリギンのグルクロン酸抱合に対する有意な誘導又は阻害を示さない薬剤
バルプロ酸	カルバマゼピン フェニトイン プリミドン フェノバルビタール リファンピシン エチニルエストラジオール ／レボノルゲストレル合剤*	オランザピン オキシカルバゼピン

\*他のホルモン避妊薬及びホルモン補充療法については試験が実施されていないが、ラモトリギンの薬物動態に同様の影響を与えることが予想される。

#### **AED 剤との相互作用（「4.2」の項参照）**

薬物代謝酵素を誘導するいくつかの抗てんかん薬（例えば、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールやプリミドン）は、ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導してラモトリギンの代謝を促進し、必要投与量を増加させるおそれがある。

バルプロ酸ナトリウムは、ラモトリギンのグルクロン酸抱合を阻害し、ラモトリギン代謝を減少させ、ラモトリギンの平均半減期を2倍近く延長する。

他の抗てんかん薬の血漿中濃度の変化が報告されているが、比較対照試験において、ラモトリギンが併用抗てんかん薬の血漿中濃度に及ぼす影響は認められなかった。In vitro 試験では、ラモトリギンと他の抗てんかん薬との間でタンパク結合の置換は認められなかった。

カルバマゼピン服用中の患者に、ラモトリギンを追加投与した場合、頭痛、悪心、霧視、めまい、複視や失調などの中枢神経系の事象が報告されている。これらの反応は通常カルバマゼピンの投与量を減量することにより消失する。同様な事象が、健康成人にラモトリギンとオキシカルバゼピンを併用した試験中にみられているが、用量の減量は研究されていない。

健康成人にラモトリギン 200mg とオキシカルバゼピン 1200mg を併用した試験において、オキシカルバゼピンはラモトリギンの代謝に影響を与えず、ラモトリギンはオキシカルバゼピンの代謝に影響を与えなかった。

#### **向精神薬との相互作用（「4.2」の項参照）**

健康成人の試験において、オランザピン 15mg の投与により、ラモトリギンの AUC 及び C<sub>max</sub> はそれぞれ平均 24%、20%減少した。この減少の程度は、臨床的に問題ではないと思われるが、一部の患者では考慮することが重要であるかもしれない。ラモトリギン 200mg の投与は、オランザピンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

#### **経口避妊薬との相互作用**

ラモトリギンに対する経口避妊薬の効果：

全身ラモトリギン濃度は、経口避妊薬投与中は約半減する。そのため、経口避妊薬の服用開始後に発作コントロールを悪化させる可能性や、経口避妊薬の中止後に副作用が発現する可能性がある。ラモトリギンの用量調節が必要となるかもしれない（「4.2」の項参照）。

女性被験者 16 例を対象とした試験において、エチニルエストラジオール 30 μg / レボノルゲストレル 150 μg を含有する配合経口避妊薬を服用したところ、ラモトリギンの経口クリアランスは約 2 倍に上昇し、AUC、C<sub>max</sub> はそれぞれ平均 52%、及び 39%低下した。経口避妊薬の休薬期間において、ラモトリギンの血清中濃度は徐々に上昇し、休薬期間終了時では併用期間と比較して平均約 2 倍に上昇した。

他のホルモン避妊製剤又はホルモン補充療法については、同様な効果があるかどうかは評価されていない。

経口避妊薬に対するラモトリギンの効果：

女性被験者 16 例を対象とした試験において、ラモトリギン 300mg を投与した場合は、経口避妊薬の成分であるエチニルエストラジオールの薬物動態に影響を与えなかった。レボノルゲストレルの経口クリアランスはわずかに上昇し、AUC、C<sub>max</sub> はそれぞれ平均

19%、及び12%低下した。血清プロゲステロン濃度測定より、16例中いずれの被験者においても排卵が行われたというホルモンの証拠は示されなかったが、試験中に測定した血清FSH、LH及びエストラジオール濃度より、一部の患者で卵巣のホルモン活性の抑制の減弱が示された。レボノルゲストレルのクリアランスのわずかな上昇及び血清FSH及びLHの変化が、卵巣の排卵作用に影響するか否かは不明である（4.4 参照）。一部の被験者で陰出血が報告された（「4.4」の項参照）。ラモトリギン 300mg/日以外の用量での試験及び他の女性ホルモン剤における試験はなされていない。

#### 4.6 妊婦及び授乳中の患者への投与

##### 生殖能

動物の生殖試験において、ラミクタールの投与は生殖能を損なわなかった。ヒトの生殖能へのラミクタールの影響に関する検討は行われていない。

##### 妊娠

一般的な抗てんかん薬と関連したリスク

妊娠の可能性がある患者に対して専門的なアドバイスをするべきである。患者が妊娠を計画したときには、てんかん治療の必要性を見直すべきである。突然の抗てんかん薬の中止は、患者と胎児にとって深刻な結果となる急激な発作を引き起こすかもしれないため避けるべきである。

先天性奇形のリスクは、一般人口での予測される頻度である約3%に比べ、てんかん治療を受けている母親の子供は2~3倍高くなる。最も多く報告された異常は口唇裂、心血管奇形、神経管欠損である。

抗てんかん薬の多剤併用療法は単剤療法に比べ先天性奇形のリスクが高い。したがって、可能であれば単剤療法を行うべきである。

ラモトリギンと関連したリスク

妊娠中にラモトリギンの単剤療法を受けた約2000例についての疫学調査からは、先天性奇形のリスクの増加を除外することはできていない。1つの調査において、顔面裂の頻度の増加を報告しているが、他の調査のデータからはこのような結果は得られていない。動物実験では発生毒性がみられている（「5.3」の項参照）。

もし、妊娠中にラモトリギンの治療が必要と判断する場合、可能な限り低用量を用いることが推奨される。

ラモトリギンはジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有しており、したがって、理論上、葉酸濃度の減少による胎児へのダメージのリスクの増加を引き起こす。妊娠を計画したときと妊娠初期には、葉酸を摂取することを考慮すべきかもしれない。

妊娠中の生理的変化がラモトリギン濃度及び/又は治療効果に影響を与えるかもしれない。妊娠中のラモトリギンの血漿中濃度が減少したとの報告がある。ラモトリギン治療中の妊婦に対する適切な臨床管理を行うべきである。

##### 授乳

授乳期のラモトリギン投与については、情報が限られている。予備データから、ラモト

リギンは血清中濃度の 40～60%が母乳へ移行することが示されている。授乳を受けている乳児の少数では、薬理作用が起こりうるレベルまで血清中濃度が達していた。このため、授乳については乳児に起こりうる副作用のリスクを踏まえて考慮すること。

#### 4.7 自動車の運転及び機械の操作能力に対する影響

志願者による 2つの試験で、微細な視覚運動調整、眼球運動、体躯振動と自覚的鎮静効果にラモトリギンが及ぼす影響にはプラセボとの差はなかった。

ラモトリギンの臨床試験で、めまい、複視といった神経学的特徴のある有害事象が報告されている。すべての抗てんかん薬療法には個人差があるために、運転やてんかんに関する特定の問題について、患者は医師と相談すること。

#### 4.8 副作用

add-on 投与の二重盲検試験では、ラモトリギン投与患者の最大 10%及びプラセボ投与患者の 5%に発疹が生じた。ラモトリギン投与の中止に至った発疹は患者の 2%であった。発疹は通常斑状丘疹性皮疹で、一般的に投与開始から 8 週間以内に発現し、ラモトリギンの投与中止により消失する（「特別な注意及び特別な使用上の注意」の項参照）。

まれに、Stevens-Johnson 症候群及び中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）を含め、重篤で生命に危険が及ぶおそれがある発疹が報告されている。大多数は投与中止により回復するが、患者によっては不可逆性の瘢痕を来すことがあり、まれに死亡の転帰をたどる場合もある（「特別な注意及び特別な使用上の注意」の項参照）。

成人及び 12 歳を超える小児での SJS として報告された重篤な発疹の発現率は 1000 人に 1 人の割合である。成人に比べて 12 歳未満の小児ではその危険性はより高くなる。多数の試験から入手できるデータによれば、12 歳未満の小児の入院加療が必要な発疹の発現率は 300 人に 1 人ないし 100 人に 1 人と推測される（「特別の警告及び特別の使用上の注意」の項参照）。

小児では、発疹の初期症状を感染症と誤診しやすいので、医師は最初の 8 週間の間に小児に生じる発疹や熱の兆候は、薬物反応の可能性を考慮すること。

このほか、発疹を来す全般的危険性は下記の状況に強く関連する。  
ラモトリギンの初期投与量が高く、推奨漸増量を超えている（「用法・用量」の項参照）。  
バルプロ酸との併用（「用法・用量」の項参照）。

発疹を認める患者（成人及び小児）についてはすみやかに評価し、発疹と薬物の関連性が明らかに否定できる場合を除いて、ラモトリギン投与を直ちに中止すること。

発疹は、発熱、リンパ節症、顔面浮腫、血液障害及び肝機能障害を含む種々の全身性症状を伴う過敏症症候群としても報告されている。この症候群は広範な臨床的重症度を示し、まれに播種性血管内凝固症候群（DIC）及び多臓器不全に至ることがある。過敏症の初期症状（例えば、発熱、リンパ節症）は発疹を伴わないこともあることに注意することが重要である。患者は、そのような兆候及び症状が発現した場合、すみやかに医師の診察を受けるように指導すること。そのような兆候及び症状が発現した場合、患者についてすみやかに評価し、別の発症因子が確認されない場合にはラミクタールの投与を中止すること。

ラミクタールの単剤投与の臨床試験期間に報告された副作用には、頭痛、疲労感、発疹、

悪心、めまい、傾眠及び不眠があった。

他の有害事象には、複視、霧視、結膜炎、めまい、傾眠、頭痛、疲労感、胃腸障害（嘔吐及び下痢を含む）、易刺激性／攻撃性、振戦、激越、錯乱、幻覚であった。非常にまれにループス様反応が報告されている。

過敏症症候群を伴う／伴わない血液学的異常が報告されている。これらには好中球減少症、白血球減少症、貧血、血小板減少症、汎血球減少症が含まれる。また、非常にまれに再生不良性貧血、無顆粒球症も報告されている。

チック、不安定、失調、眼振、振戦などを含む運動機能障害も報告されている。ラミクタールはパーキンソン病に罹患している患者においてパーキンソン症状を増悪するという報告もあり、これらの患者では錐体外路系への影響及び舞蹈病アテトーゼも別に報告されている。非常にまれに発作頻度の上昇が報告されている。

肝機能検査値上昇及び、まれに肝不全を含む肝機能障害が報告されている。肝機能障害は通常過敏症反応を併発するが、明確な過敏症の症状を伴わない例も報告されている。

さらに、関節痛、痛み、背部痛は、双極性障害に対するラモトリギンの臨床試験中に多く報告されている。

## 4.9 過量投与

### 徴候と症状

ラモトリギンの最大治療用量の 10～20 倍以上を単回投与した例が報告されている。過量投与により眼振、失調、意識障害、昏睡がみられた。

### 処置

過量投与の際には、患者を入院させ、適切な支持療法を行わなくてはならない。必要に応じ胃洗浄を行うこと。

## 薬理学的特徴

### 5.1 薬力学特徴

#### 作用機序

薬理試験成績により、ラモトリギンは電位依存性Na<sup>+</sup>チャンネルを頻度依存性に抑制することが示されている。ラモトリギンは、培養神経細胞における持続的な反復発射を頻度及び電位依存性に阻害し、グルタミン酸（てんかん発作の発生に主要な役割を果たすアミノ酸）の過剰遊離を抑制する。また、グルタミン酸誘発活動電位バーストも抑制する。

#### 薬力学

中枢神経系に対する薬物の影響を評価する試験で、健康被験者にラモトリギン 240mg を投与した結果、プラセボとの差はなかった。一方、フェニトイン 1000mg 及びジアゼパム 10mg を投与した結果、それぞれ有意に微細な視覚運動調整及び眼球運動が障害され、体躯振動の増加及び自覚的鎮静効果が生じた。

また、カルバマゼピン 600mg の経口単回投与による試験を行った結果、微細な視覚運動調整及び眼球運動が障害され、一方で体躯振動と心拍数が増加したが、ラモトリギン 150mg 及び 300mg 投与の結果にプラセボとの間に差は認められなかった。

## 5.2 薬物動態学特徴

ラモトリギンは急速かつ完全に腸管から吸収され、有意な初回通過効果は認められない。経口投与後の血漿中濃度のピークは約 2.5 時間後である。食後では最大濃度に達する時間はやや遅延するが吸収率には影響しない。薬物動態は試験した最大の単回投与量である 450mg まで線形性を示す。定常状態の最大濃度には相当な個人差があるが、個体内では濃度はほとんど変化しない。

血漿タンパクとの結合率は約 55% である。血漿タンパクでの置換が毒性の原因となることはなく、分布容積は 0.92~1.22 L/kg である。

定常状態でのクリアランスの平均値は健康成人で  $39 \pm 14 \text{ mL/min}$  である。ラモトリギンは主に尿中へラモトリギン-グルクロン酸抱合体として排泄される。尿中に未変化体として排泄されるのは 10% 未満である。糞便中に排泄される薬物関連物質は約 2% である。クリアランスと半減期は投与量に依存しない。健康成人での消失半減期の平均は 24~35 時間である。UDP-グルクロニルトランスフェラーゼがラモトリギン代謝に関与する酵素であることが明らかにされている。Gilbert 症候群患者での試験において、平均の見かけのクリアランスは正常コントロール群と比較し 32% 減少したが、その値は一般集団の範囲内であった。

ラモトリギンは、用量依存的にわずかに自己代謝を誘導する。しかしながら、ラモトリギンが他の AED の薬物動態に影響するという証拠はなく、データから、ラモトリギンはチトクローム P-450 酵素によって代謝される薬物との間に相互作用は生じ難いことが推測される。

ラモトリギンの半減期は併用薬により大きく影響を受ける。カルバマゼピンやフェニトインといったグルクロン酸抱合誘導性薬剤を併用した場合には、平均半減期は約 14 時間に短縮する。またバルプロ酸ナトリウムとのみ併用した際には、平均半減期は約 70 時間に延長する（「4.2」「4.5」の項参照）。

体重補正したクリアランスは 12 歳以下の小児で成人よりも高く、5 歳未満の小児で最も高い値を示した。カルバマゼピンやフェニトインのような酵素誘導性薬剤を投与された際のラモトリギンの半減期は、一般的に小児で成人よりも短く平均約 7 時間で、バルプロ酸ナトリウムとのみ併用した場合には平均 45~55 時間に延長する（「用法・用量」の項参照）。

65~75 歳の 12 名の健康高齢志願者及び 26~38 歳の 12 名の志願者を対象としたラモトリギン 150mg の単回投与による薬物動態試験を実施した。平均血漿クリアランスは高齢者で約 37% 低かった。しかしながら、高齢者における平均クリアランス ( $0.39 \text{ mL/min/kg}$ ) は、非高齢者を対象とした 9 試験で得た 30~450mg の単回投与後の平均クリアランス値の範囲 ( $0.31 \sim 0.65 \text{ mL/min/kg}$ ) に含まれた。若年者、高齢者（薬物動態試験に参加した 12 名の高齢志願者及び単剤投与臨床試験に参加した 13 名の高齢てんかん患者）の両者を対象としたポピュレーション PK 分析では、ラモトリギンのクリアランスに臨床的に意味のある変化はみられなかった。単回投与後には見かけのクリアランスは 12% 減少した（20 歳： $35 \text{ mL/min}$ 、70 歳： $31 \text{ mL/min}$ ）。投与 48 週間の減少は 10%（若年者： $47 \text{ mL/min}$ 、高齢者： $37 \text{ mL/min}$ ）であった。現在までに、高齢てんかん患者でのラモトリギンの薬物動態は、特に試験されていない。

腎不全のてんかん患者にラモトリギン投与を行った経験はない。腎不全患者での単回投

与による薬物動態試験によって、ラモトリギンの薬物動態はほとんど影響を受けないが、主要なグルクロン酸代謝体の血漿中濃度は腎クリアランスの減少によりほぼ8倍に増加することが示された。

単回投与の薬物動態試験が、24名の重症度の異なる肝障害患者を対象に、12名の健康被験者を対照として行われた。ラモトリギンの見かけのクリアランスの中央値は、グレードA、B、C（Child-Pugh分類）の患者でそれぞれ0.31、0.24、0.10mL/min/kgであったのと比較し、健康被験者では0.34mL/min/kgであった。グレードB及びCの肝障害患者には、通常、投与量を減量すること（「用法・用量」の項参照）。

### 5.3 前臨床安全性データ

#### 奇形発生

げっ歯類とウサギでの生殖・発生毒性試験において、催奇形性作用はみられていないが、胎児の体重減少と頭蓋骨の骨化の遅延が、予測される臨床暴露量と同じか低い暴露量でみられた。母体毒性を引き起こすことから、動物を用いた高曝露量での試験は行っていないため、臨床暴露量以上でのラモトリギンの催奇形性は明かになっていない。

ラットにおいて、妊娠期間後期（第15～20日）にラモトリギンを投与したときに出産後死亡率と同様に胎児死亡率も増加した。この効果は予想される臨床暴露量でもみられている。

動物実験では、ラモトリギンによる生殖機能障害について明かになっていない。ラモトリギンはラットの胎仔の葉酸濃度を減少させる。葉酸の不足は人間でも動物でも先天性奇形のリスクの増加と関連があると考えられる。

#### 変異原性

広範な変異原性試験の結果、ラミクタールのヒトに対する遺伝的危険性は示されなかった。

#### 発癌性

ラットとマウスを対象にした長期試験で、ラミクタールの発癌性は認められなかった。

### 製剤学的事項

#### 6.1 添加物一覧

ラミクタール錠  
乳糖  
結晶セルロース  
ポビドン  
カルボキシメチルスターチナトリウム  
酸化鉄イエロー（E172）EEC Requirements  
ステアリン酸マグネシウム

ラミクタール ディスパーシブル錠  
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  
カルボキシメチルスターチナトリウム  
ポビドン K30

サッカリンナトリウム  
Blackcurrant flavour  
ステアリン酸マグネシウム

## 6.2 配合禁忌

該当なし

## 6.3 使用期限

ラミクター錠 25mg	3年
ラミクター錠 50mg	3年
ラミクター錠 100mg	3年
ラミクター錠 200mg	3年
ラミクター ディスパーシブル 2mg	2年
ラミクター ディスパーシブル 5mg	3年
ラミクター ディスパーシブル 25mg	3年
ラミクター ディスパーシブル 100mg	3年

## 6.4 保管上の特別な注意

ラミクター錠 25mg	30℃以下で貯蔵し、乾燥を保つこと。
ラミクター錠 50mg	30℃以下で貯蔵し、乾燥を保つこと。
ラミクター錠 100mg	30℃以下で貯蔵し、乾燥を保つこと。
ラミクター錠 200mg	30℃以下で貯蔵し、乾燥を保つこと。
ラミクター ディスパーシブル 2mg	保管に関する特別な注意事項はない。
ラミクター ディスパーシブル 5mg	30℃以下で貯蔵し、乾燥を保つこと。
ラミクター ディスパーシブル 25mg	30℃以下で貯蔵し、乾燥を保つこと。
ラミクター ディスパーシブル 100mg	30℃以下で貯蔵し、乾燥を保つこと。

## 6.5 容器の性質及び内容量

ラミクター錠 25mg 42錠	PVC/アルミニウム ホイル ブリスターパック 21 又は
ラミクター錠 50mg	PVC/アルミニウム ホイル ブリスターパック 42錠
ラミクター錠 100mg	PVC/アルミニウム ホイル ブリスターパック 56錠
ラミクター錠 200mg	PVC/アルミニウム ホイル ブリスターパック 56錠
ラミクター ディスパーシブル 2mg	30錠入りのHDPEボトル
ラミクター ディスパーシブル 5mg	PVC/アルミニウム ホイル ブリスター パック 28錠
ラミクター ディスパーシブル 25mg	PVC/アルミニウム ホイル ブリスター パック 56錠
ラミクター ディスパーシブル 100mg	PVC/アルミニウム ホイル ブリスター パック 28錠

## 6.6 廃棄上及び取り扱い上の注意

なし

## 管理データ

### 7. 販売承認取得者

The Wellcome Foundation Ltd  
Glaxo Wellcome House  
Berkeley Avenue  
Greenford  
Middlesex UB11 1BT

Trading as  
GlaxoSmithKline UK  
Stockley Park West  
Uxbridge  
Middlesex UB11 1BT

### 8. 販売承認番号

ラミクタール錠 25mg : PL 0003/0272  
ラミクタール錠 50mg : PL 0003/0273  
ラミクタール錠 100mg : PL 0003/0274  
ラミクタール錠 200mg : PL 0003/0297  
ラミクタールディスパーシブル 2mg : PL 0003/0375  
ラミクタールディスパーシブル 5mg : PL 0003/0346  
ラミクタールディスパーシブル 25mg : PL 0003/0347  
ラミクタールディスパーシブル 100mg : PL 0003/0348

### 9. 承認日／承認更新日

ラミクタール錠 25mg : 1997 年 8 月 27 日  
ラミクタール錠 50mg : 1997 年 8 月 27 日  
ラミクタール錠 100mg : 1997 年 8 月 27 日  
ラミクタール錠 200mg : 1999 年 9 月 6 日  
ラミクタールディスパーシブル 2mg : 2000 年 12 月 18 日  
ラミクタールディスパーシブル 5mg : 1999 年 9 月 6 日  
ラミクタールディスパーシブル 25mg : 1999 年 9 月 6 日  
ラミクタールディスパーシブル 100mg : 1999 年 9 月 6 日

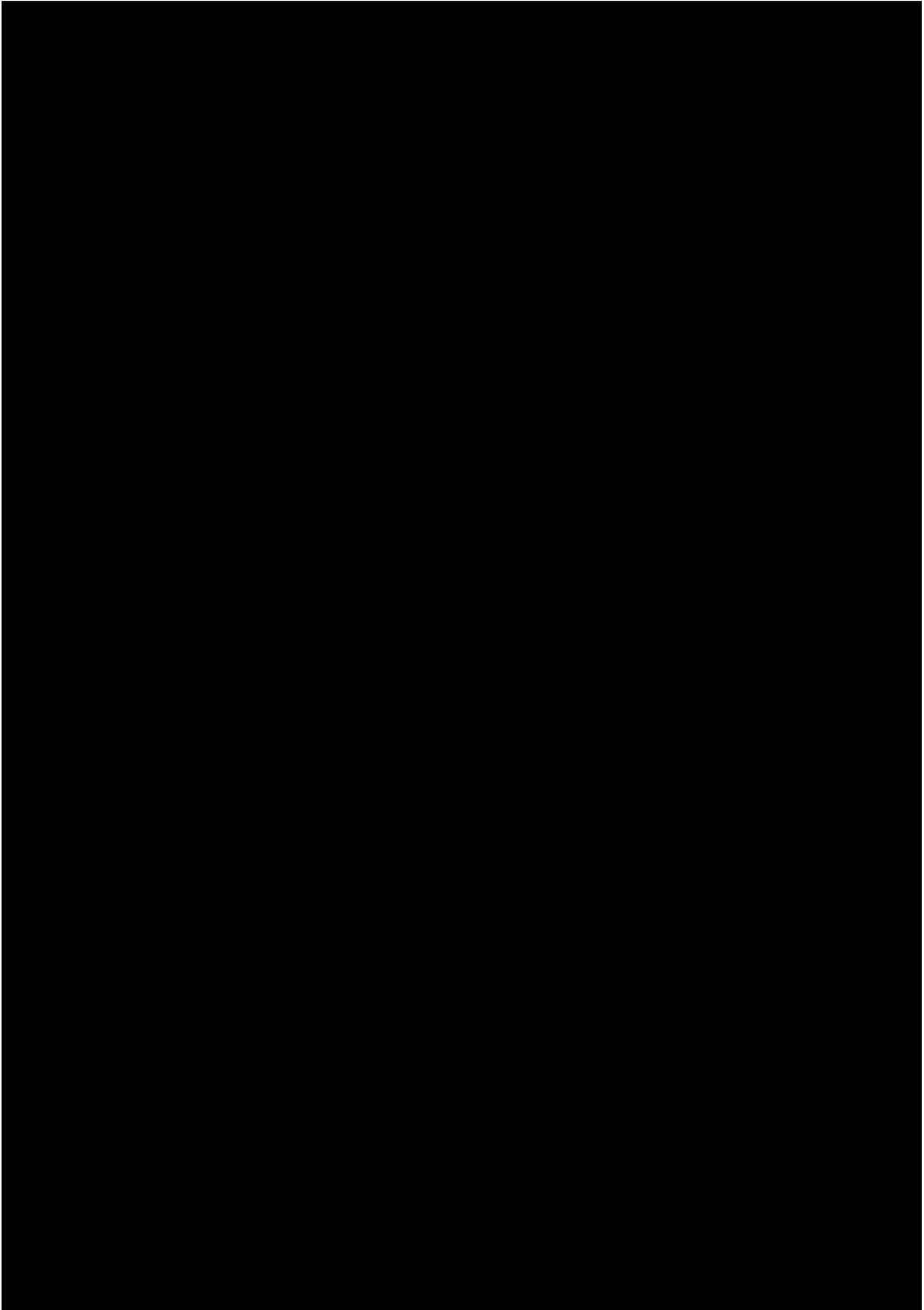
### 10. 文書改訂日

2007 年 3 月 1 日

### 11. 規制区分

処方せん医薬品

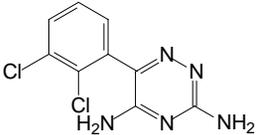
### 1.6.3. 企業中核データシート



### 1.7. 同種同効品一覧表

同種同効品として、抗てんかん薬のうち、小児難治てんかん患者を対象とした本剤の第Ⅲ相臨床試験における対照薬であるゾニサミド（                    、                    ）に加えてバルプロ酸ナトリウム（                    、                    ）、ガバペンチン（                    、                    、                    ）及びトピラマート（                    、                    ）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意等を、本剤と対比してそれぞれ表 1.7-1～4 に示す。

表 1.7-1 同種同効品（ゾニサミド）との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表

一般名	ラモトリギン	ゾニサミド
販売名 (会社名)	ラミクタール <sup>®</sup> 錠小児用 2mg、ラミクタール <sup>®</sup> 錠小児用 5mg、 ラミクタール <sup>®</sup> 錠 25mg、ラミクタール <sup>®</sup> 錠 100mg (グラクソ・スミスクライン株式会社)	
承認 年月日	—	
再審査 再評価	— —	
規制区分	—	
化学 構造式		
剤型及び 含量	ラミクタール <sup>®</sup> 錠小児用 2mg : 1錠中ラモトリギン 2mg を含有 ラミクタール <sup>®</sup> 錠小児用 5mg : 1錠中ラモトリギン 5mg を含有 ラミクタール <sup>®</sup> 錠 25mg : 1錠中ラモトリギン 25mg を含有 ラミクタール <sup>®</sup> 錠 100mg : 1錠中ラモトリギン 100mg を含有	
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	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ゾニサミド
用法 ・用量	<p>成人（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：               <p>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。</p> </li> <li>・バルプロ酸を併用しない場合：               <p>(1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用する場合：                   <p>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。</p> </p></li> <li>(2)(1)以外の抗てんかん薬<sup>注2)</sup>を併用する場合：                   <p>バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。</p> </li> </ul> <p>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）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：               <p>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。</p> </li> </ul>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ゾニサミド
用法 ・用量	<p>維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用する場合は1日1~5mg/kgとし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>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。</p> <p>・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：</p> <p>(1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用する場合：            通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6mg/kgを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。</p> <p>(2)(1)以外の抗てんかん薬<sup>注2)</sup>を併用する場合：            バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。</p> <p>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）</p> <p>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）</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ゾニサミド
	<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 本剤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。〕</p> <p>(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、併用する抗てんかん薬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で投与すること（「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。</p> <p>(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抗てんかん薬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）。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ゾニサミド
用法 ・用量	<p>(4) 小児へ投与する場合に、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。</p> <p>(5) 経口避妊薬等、抗てんかん薬以外でも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）。</p> <p>(6) 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）。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ゾニサミド
使用上の注意	<p><b>【禁忌】</b>（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</p> <p><b>【警告】</b> 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）。</p>	
	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 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）</p> <p>(2) 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）</p> <p>(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。〕</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ゾニサミド
使用上の注意	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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）。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 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。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ゾニサミド									
使用上の注意	<p>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）</p> <table border="1" data-bbox="331 418 1083 865"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 418 583 475">薬剤名等</th> <th data-bbox="583 418 932 475">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="932 418 1083 475">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 475 583 613">バルプロ酸ナトリウム</td> <td data-bbox="583 475 932 613">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）。</td> <td data-bbox="932 475 1083 613">肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 613 583 865">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</td> <td data-bbox="583 613 932 865">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）。</td> <td data-bbox="932 613 1083 865">肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。</td> </tr> </tbody> </table>	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。	
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。									

(続く)

一般名	ラモトリギン			ゾニサミド
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
	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	
	経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン合剤）	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル製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」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	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ゾニサミド
使用上の注意	<p>4. 副作用</p> <p>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。</p> <p>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）。</p> <p>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。</p> <p>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）。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ゾニサミド
使用上の注意	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.5%) 及び中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (頻度不明<sup>註)</sup>) 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)。</p> <p>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<sup>註)</sup>) 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。</p> <p>3) 再生不良性貧血(頻度不明<sup>註)</sup>)、汎血球減少(頻度不明<sup>註)</sup>)、無顆粒球症(頻度不明<sup>註)</sup>) 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。</p> <p>4) 肝炎、肝機能障害及び黄疸(頻度不明<sup>註)</sup>) 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。</p> <p>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<sup>註)</sup>) 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。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ゾニサミド
使用上の注意		

(続く)

一般名	ラモトリギン				ゾニサミド
使用上の注意	(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 <sup>(注)</sup>
	皮膚	発疹			
	全身症状			発熱、疲労、疼痛	
	精神神経系	めまい、傾眠	頭痛、不眠、失調、易刺激性、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加	振戦、眼振、攻撃性、運動障害、幻覚	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、貧血、好中球減少、血小板減少		リンパ節症
	眼		複視	霧視、結膜炎	
	筋骨格系			関節痛	背部痛
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。					

一般名	ラモトリギン	ゾニサミド
使用上の注意	<p>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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>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。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ゾニサミド
使用上の注意	<p>(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。</p> <p>(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。〔ヒト乳汁中への移行が報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与 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）。</p> <p>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、昏睡等の症状の発現が報告されている。 処置：必要に応じ患者を入院させ、支持療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄を行うこと。</p> <p>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。〕 (2) 本剤は多湿を避けて保存するよう指導すること。〔本剤は吸湿により淡褐色のはん点が生じることがある。はん点が認められた場合には使用しないよう指導すること。〕</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ゾニサミド
使用上の注意	<p>10. その他の注意</p> <p>(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複数のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺行動及び自殺念慮が認められた患者は、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2.1人(95%信頼区間:0.7,4.2)多いと推定され、発現のリスクがプラセボ群と比較して高かった。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2.5人多いと推定されている。</p> <p>(2) 海外で実施された本剤におけるてんかんや双極性障害を含む神経・精神疾患を対象とした複数のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、本剤投与群での自殺行動及び自殺念慮の発現頻度は、プラセボ群より高かったが、統計学的には有意な差は認められなかった(本剤投与群3695例中43例(1.16%)、プラセボ投与群2824例中25例(0.89%))。なお、てんかん患者のサブグループでは、両群ともに自殺行動及び自殺念慮の発現例は少数であり、群間で統計学的に有意な差はなかった(本剤投与群1073例中6例(0.56%)、プラセボ投与群805例中2例(0.25%))。</p> <p>(3) 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。</p>	
参照した添付文書	—	
備考	—	

表 1.7-2 同種同効品（バルプロ酸ナトリウム）との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
販売名 (会社名)	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 (グラクソ・スミスクライン株式会社)	
承認 年月日	—	
再審査 再評価	— —	
規制区分		
化学 構造式		
剤型及び 含量	ラミクタール®錠小児用 2mg : 1錠中ラモトリギン 2mg を含有 ラミクタール®錠小児用 5mg : 1錠中ラモトリギン 5mg を含有 ラミクタール®錠 25mg : 1錠中ラモトリギン 25mg を含有 ラミクタール®錠 100mg : 1錠中ラモトリギン 100mg を含有	
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	

(続く)

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
用法 ・用量	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 <sup>注1)</sup> を併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日 50mg を1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 <sup>注2)</sup> を併用する場合： バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。	

(続く)

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
用法 ・用量	<p>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）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：           <p>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。</p> <p>維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用する場合は 1 日 1～5mg/kg とし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>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。</p> </li> <li>・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：           <p>(1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用する場合：               <p>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。</p> </p></li> <li>(2)(1)以外の抗てんかん薬<sup>注2)</sup>を併用する場合：               <p>バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。</p> </li> </ul> <p>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）</p> <p>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）</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
用法 ・用量	<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 本剤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。〕</p> <p>(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、併用する抗てんかん薬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）。</p> <p>(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抗てんかん薬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）。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
用法 ・用量	<p>(4) 小児へ投与する場合に、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。</p> <p>(5) 経口避妊薬等、抗てんかん薬以外でも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）。</p> <p>(6) 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）。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
使用上の注意	<div data-bbox="289 305 1096 376" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>【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</p></div>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
使用上の注意	<p><b>【警告】</b>            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）。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 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）</p> <p>(2) 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）</p> <p>(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。〕</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
使用上の注意	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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）。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 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。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム									
使用上の注意	<p>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。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="296 777 1058 1268"> <thead> <tr> <th data-bbox="296 777 514 834">薬剤名等</th> <th data-bbox="514 777 905 834">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="905 777 1058 834">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="296 834 514 980">バルプロ酸ナトリウム</td> <td data-bbox="514 834 905 980">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）。</td> <td data-bbox="905 834 1058 980">肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="296 980 514 1268">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</td> <td data-bbox="514 980 905 1268">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）。</td> <td data-bbox="905 980 1058 1268">肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。</td> </tr> </tbody> </table>	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。	
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。									

(続く)

一般名	ラモトリギン			バルプロ酸ナトリウム
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
	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	
	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>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
使用上の注意	<p>4. 副作用</p> <p>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。</p> <p>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）。</p> <p>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。</p> <p>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）。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
使用上の注意	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.5%) 及び中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (頻度不明<sup>注)</sup>) 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)。</p> <p>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<sup>注)</sup>) 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。</p> <p>3) 再生不良性貧血 (頻度不明<sup>注)</sup>)、汎血球減少 (頻度不明<sup>注)</sup>)、無顆粒球症 (頻度不明<sup>注)</sup>) 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。</p> <p>4) 肝炎、肝機能障害及び黄疸 (頻度不明<sup>注)</sup>) 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。</p> <p>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<sup>注)</sup>) 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。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
使用上の注意		

(続く)

一般名	ラモトリギン				バルプロ酸ナトリウム
使用上の注意	(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 <sup>注)</sup>	
皮膚	発疹				
全身症状			発熱、疲労、疼痛		
精神神経系	めまい、傾眠	頭痛、不眠、失調、易刺激性、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加	振戦、眼振、攻撃性、運動障害、幻覚	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、貧血、好中球減少、血小板減少		リンパ節症	
眼		複視	霧視、結膜炎		
筋骨格系			関節痛	背部痛	
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。				

(続く)

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
使用上の注意	<p>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。</p> <p>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。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
使用上の注意	<p>(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。</p> <p>(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。〔ヒト乳汁中への移行が報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与 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）。</p> <p>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、昏睡等の症状の発現が報告されている。 処置：必要に応じ患者を入院させ、支持療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄を行うこと。</p> <p>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。〕 (2) 本剤は多湿を避けて保存するよう指導すること。〔本剤は吸湿により淡褐色のはん点が生じることがある。はん点が認められた場合には使用しないよう指導すること。〕</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
使用上の注意	<p>10. その他の注意</p> <p>(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複数のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺行動及び自殺念慮が認められた患者は、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 2.1 人 (95%信頼区間 : 0.7, 4.2) 多いと推定され、発現のリスクがプラセボ群と比較して高かった。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 2.5 人多いと推定されている。</p> <p>(2) 海外で実施された本剤におけるてんかんや双極性障害を含む神経・精神疾患を対象とした複数のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、本剤投与群での自殺行動及び自殺念慮の発現頻度は、プラセボ群より高かったが、統計学的には有意な差は認められなかった (本剤投与群 3695 例中 43 例 (1.16%)、プラセボ投与群 2824 例中 25 例 (0.89%) )。なお、てんかん患者のサブグループでは、両群ともに自殺行動及び自殺念慮の発現例は少数であり、群間で統計学的に有意な差はなかった (本剤投与群 1073 例中 6 例 (0.56%)、プラセボ投与群 805 例中 2 例 (0.25%) )。</p> <p>(3) 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。</p>	
参照した添付文書	—	
備考	—	

表 1.7-3 同種同効品（ガバペンチン）との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表

一般名	ラモトリギン	ガバペンチン
販売名 (会社名)	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 (グラクソ・スミスクライン株式会社)	
承認 年月日	—	
再審査 再評価	— —	
規制区分	—	
化学 構造式		
剤型及び 含量	ラミクタール®錠小児用 2mg : 1錠中ラモトリギン 2mg を含有 ラミクタール®錠小児用 5mg : 1錠中ラモトリギン 5mg を含有 ラミクタール®錠 25mg : 1錠中ラモトリギン 25mg を含有 ラミクタール®錠 100mg : 1錠中ラモトリギン 100mg を含有	
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	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ガバペンチン
用法 ・用量	<p>成人（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：               <p>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。</p> </li> <li>・バルプロ酸を併用しない場合：               <p>(1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用する場合：                   <p>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。</p> </p> <p>(2)(1)以外の抗てんかん薬<sup>注2)</sup>を併用する場合：                   <p>バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。</p> </p> </li> </ul>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ガバペンチン
用法 ・用量	<p>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）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：           <p>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<sup>注1)</sup>を併用する場合は1日 1～5mg/kg とし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>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。</p> </li> <li>・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：           <p>(1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用する場合：               <p>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。</p> </p> <p>(2)(1)以外の抗てんかん薬<sup>注2)</sup>を併用する場合：               <p>バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。</p> </p> </li> </ul> <p>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）</p> <p>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）</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ガバペンチン
用法 ・用量	<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 本剤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。〕</p> <p>(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、併用する抗てんかん薬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で投与すること（「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。</p> <p>(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抗てんかん薬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）。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ガバペンチン
用法 ・用量	<p>(4) 小児へ投与する場合に、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。</p> <p>(5) 経口避妊薬等、抗てんかん薬以外でも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）。</p> <p>(6) 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）。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ガバペンチン
使用上の注意	<p data-bbox="317 305 1100 375"><b>【禁忌】</b>（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</p> <p data-bbox="317 402 1100 607"><b>【警告】</b> 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）。</p> <p data-bbox="317 760 1100 1094">1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）            (1) 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）            (2) 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。]（「薬物動態」の項参照）            (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。]</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ガバペンチン
使用上の注意	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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）。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 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。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ガバペンチン															
使用上の注意	<p>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）</p> <table border="1" data-bbox="317 418 1100 1117"> <thead> <tr> <th data-bbox="317 418 583 448">薬剤名等</th> <th data-bbox="583 418 905 448">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="905 418 1100 448">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="317 448 583 558">バルプロ酸ナトリウム</td> <td data-bbox="583 448 905 558">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）。</td> <td data-bbox="905 448 1100 558">肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="317 558 583 808">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</td> <td data-bbox="583 558 905 808">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）。</td> <td data-bbox="905 558 1100 808">肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="317 808 583 976">カルバマゼピン</td> <td data-bbox="583 808 905 976">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。</td> <td data-bbox="905 808 1100 976">機序不明</td> </tr> <tr> <td data-bbox="317 976 583 1117">リスペリドン</td> <td data-bbox="583 976 905 1117">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）。</td> <td data-bbox="905 976 1100 1117">機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	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。	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	
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。															
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															

(続く)

一般名	ラモトリギン			ガバペンチン
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
	経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン合剤）	<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>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ガバペンチン
使用上の注意	<p>4. 副作用</p> <p>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。</p> <p>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）。</p> <p>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。</p> <p>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）。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ガバペンチン
使用上の注意	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.5%）及び中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）（頻度不明<sup>注1</sup>）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）。</p> <p>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<sup>注1</sup>）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。</p> <p>3) 再生不良性貧血（頻度不明<sup>注1</sup>）、汎血球減少（頻度不明<sup>注1</sup>）、無顆粒球症（頻度不明<sup>注1</sup>）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。</p> <p>4) 肝炎、肝機能障害及び黄疸（頻度不明<sup>注1</sup>）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。</p> <p>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<sup>注1</sup>）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。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン				ガバペンチン
使用上の注意	(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 <sup>(注)</sup>
	皮膚	発疹			
	全身症状			発熱、疲労、疼痛	
	精神神経系	めまい、傾眠	頭痛、不眠、失調、易刺激性、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加	振戦、眼振、攻撃性、運動障害、幻覚	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、貧血、好中球減少、血小板減少		リンパ節症
	眼		複視	霧視、結膜炎	
	筋骨格系			関節痛	背部痛
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。					

(続く)

一般名	ラモトリギン	ガバペンチン
使用上の注意	<p>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。</p> <p>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。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ガバペンチン
使用上の注意	<p>(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。</p> <p>(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。〔ヒト乳汁中への移行が報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>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）。</p> <p>8. 過量投与</p> <p>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。</p> <p>処置：必要に応じ患者を入院させ、支持療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄を行うこと。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ガバペンチン
使用上の注意	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(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。〕</p> <p>(2) 本剤は多湿を避けて保存するよう指導すること。〔本剤は吸湿により淡褐色のはん点が生じることがある。はん点が認められた場合には使用しないよう指導すること。〕</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(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複数のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺行動及び自殺念慮が認められた患者は、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2.1人（95%信頼区間：0.7, 4.2）多いと推定され、発現のリスクがプラセボ群と比較して高かった。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2.5人多いと推定されている。</p> <p>(2) 海外で実施された本剤におけるてんかんや双極性障害を含む神経・精神疾患を対象とした複数のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、本剤投与群での自殺行動及び自殺念慮の発現頻度は、プラセボ群より高かったが、統計学的には有意な差は認められなかった（本剤投与群 3695 例中 43 例（1.16%）、プラセボ投与群 2824 例中 25 例（0.89%））。なお、てんかん患者のサブグループでは、両群ともに自殺行動及び自殺念慮の発現例は少数であり、群間で統計学的に有意な差はなかった（本剤投与群 1073 例中 6 例（0.56%）、プラセボ投与群 805 例中 2 例（0.25%））。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	ガバペンチン
使用上の注意	(3) 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。	
参照した添付文書	—	
備考	—	

表 1.7-4 同種同効品（トピラマート）との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表

一般名	ラモトリギン	トピラマート
販売名 (会社名)	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 (グラクソ・スミスクライン株式会社)	
承認 年月日	—	
再審査 再評価	—	
規制区分	—	
化学 構造式		
剤型及び 含量	ラミクタール®錠小児用 2mg：1錠中ラモトリギン 2mg を含有 ラミクタール®錠小児用 5mg：1錠中ラモトリギン 5mg を含有 ラミクタール®錠 25mg：1錠中ラモトリギン 25mg を含有 ラミクタール®錠 100mg：1錠中ラモトリギン 100mg を含有	
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	

(続く)

一般名	ラモトリギン	トピラマート
用法 ・用量	<p>成人（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：               <p>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。</p> </li> <li>・バルプロ酸を併用しない場合：</li> </ul> <p>(1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用する場合：</p> <p>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。</p> <p>(2)(1)以外の抗てんかん薬<sup>注2)</sup>を併用する場合：</p> <p>バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	トピラマート
用法 ・用量	<p>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）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：               <p>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<sup>注1)</sup>を併用する場合は 1 日 1～5mg/kg とし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>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。</p> </li> <li>・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：               <p>(1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用する場合：                   <p>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。</p> </p> <p>(2)(1)以外の抗てんかん薬<sup>注2)</sup>を併用する場合：                   <p>バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。</p> </p> </li> </ul> <p>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）</p> <p>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）</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	トピラマート
用法 ・用量	<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 本剤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。〕</p> <p>(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、併用する抗てんかん薬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で投与すること（「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。</p> <p>(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抗てんかん薬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）。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	トピラマート
用法 ・用量	<p>(4) 小児へ投与する場合に、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。</p> <p>(5) 経口避妊薬等、抗てんかん薬以外でも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）。</p> <p>(6) 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）。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	トピラマート
使用上の注意	<b>【禁忌】</b> （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	
	<b>【警告】</b> 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）。	

(続く)

一般名	ラモトリギン	トピラマート
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 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）</p> <p>(2) 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）</p> <p>(3) 他の抗てんかん薬に対シ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。〕</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	トピラマート
使用上の注意	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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）。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 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。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	トピラマート															
使用上の注意	<p>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）</p> <table border="1" data-bbox="317 418 1100 1198"> <thead> <tr> <th data-bbox="317 418 583 448">薬剤名等</th> <th data-bbox="583 418 863 448">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="863 418 1100 448">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="317 448 583 586">バルプロ酸ナトリウム</td> <td data-bbox="583 448 863 586">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）。</td> <td data-bbox="863 448 1100 586">肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="317 586 583 837">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</td> <td data-bbox="583 586 863 837">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）。</td> <td data-bbox="863 586 1100 837">肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="317 837 583 1032">カルバマゼピン</td> <td data-bbox="583 837 863 1032">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。</td> <td data-bbox="863 837 1100 1032">機序不明</td> </tr> <tr> <td data-bbox="317 1032 583 1198">リスペリドン</td> <td data-bbox="583 1032 863 1198">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）。</td> <td data-bbox="863 1032 1100 1198">機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	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。	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	
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。															
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															

(続く)

一般名	ラモトリギン			トピラマート
使用上の注意	<p>薬剤名等</p> <p>経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン合剤）</p>	<p>臨床症状・措置方法</p> <p>本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲステ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) レボノルゲステ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>機序・危険因子</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>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	トピラマート
使用上の注意	<p>4. 副作用</p> <p>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。</p> <p>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）。</p> <p>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。</p> <p>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）。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	トピラマート
使用上の注意	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.5%）及び中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）（頻度不明<sup>注1</sup>）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）。</p> <p>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<sup>注1</sup>）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。</p> <p>3) 再生不良性貧血（頻度不明<sup>注1</sup>）、汎血球減少（頻度不明<sup>注1</sup>）、無顆粒球症（頻度不明<sup>注1</sup>）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。</p> <p>4) 肝炎、肝機能障害及び黄疸（頻度不明<sup>注1</sup>）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。</p> <p>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<sup>注1</sup>）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。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン				トピラマート
使用上の注意	(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 <sup>(注)</sup>
	皮膚	発疹			
	全身症状			発熱、疲労、疼痛	
	精神神経系	めまい、傾眠	頭痛、不眠、失調、易刺激性、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加	振戦、眼振、攻撃性、運動障害、幻覚	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、貧血、好中球減少、血小板減少		リンパ節症
	眼		複視	霧視、結膜炎	
	筋骨格系			関節痛	背部痛
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。					

(続く)

一般名	ラモトリギン	トピラマート
使用上の注意		

(続く)

一般名	ラモトリギン	トピラマート
使用上の注意	<p>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。</p> <p>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。</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	トピラマート
使用上の注意	<p>(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。</p> <p>(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。〔ヒト乳汁中への移行が報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与 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）。</p> <p>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、昏睡等の症状の発現が報告されている。 処置：必要に応じ患者を入院させ、支持療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄を行うこと。</p> <p>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。〕 (2) 本剤は多湿を避けて保存するよう指導すること。〔本剤は吸湿により淡褐色のはん点が生じることがある。はん点が認められた場合には使用しないよう指導すること。〕</p>	

(続く)

一般名	ラモトリギン	トピラマート
使用上の注意	<p>10. その他の注意</p> <p>(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複数のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺行動及び自殺念慮が認められた患者は、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 2.1 人 (95%信頼区間 : 0.7, 4.2) 多いと推定され、発現のリスクがプラセボ群と比較して高かった。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 2.5 人多いと推定されている。</p> <p>(2) 海外で実施された本剤におけるてんかんや双極性障害を含む神経・精神疾患を対象とした複数のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、本剤投与群での自殺行動及び自殺念慮の発現頻度は、プラセボ群より高かったが、統計学的には有意な差は認められなかった (本剤投与群 3695 例中 43 例 (1.16%)、プラセボ投与群 2824 例中 25 例 (0.89%) )。なお、てんかん患者のサブグループでは、両群ともに自殺行動及び自殺念慮の発現例は少数であり、群間で統計学的に有意な差はなかった (本剤投与群 1073 例中 6 例 (0.56%)、プラセボ投与群 805 例中 2 例 (0.25%) )。</p> <p>(3) 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。</p>	
参照した添付文書	—	
備考	—	

**1.8. 添付文書（案）**

**1.8.1. 添付文書（案）**

添付文書（案）は審査段階のものであり、  
最新の添付文書を参照すること。

2008年7月改訂 第7版（医薬品部会用）

規制区分：

日本標準商品分類番号
871139

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**  
**ラミクタール® 錠 25mg**  
**ラミクタール® 錠 100mg**  
 Lamictal® Tablets 2mg, Tablets 5mg, Tablets 25mg, Tablets 100mg  
 ラモトリギン錠

貯法 : 室温保存  
 使用期限 : 包装に表示  
 注意 : 「取扱い上の注意」の項参照

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1990年11月

**【警告】**

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）。

**【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 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
成分・含量	1錠中ラモトリギン 2mg	1錠中ラモトリギン 5mg	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、カルボキシメチルスターチナトリウム、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 2mg	LTG 2				約 40
ラミクタール錠小児用 5mg	GS CL2				約 101
ラミクタール錠 25mg	GS CL5				約 63
ラミクタール錠 100mg	GS CL7				約 253

**【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

**【用法・用量】**

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<sup>※1)</sup>を併用する場合：**

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1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<sup>※2)</sup>を併用する場合：**

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

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<sup>※1)</sup>を併用する場合は1日1～5mg/kgとし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>※1)</sup>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<sup>※1)</sup>を併用する場合：**

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6mg/kgを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<sup>※2)</sup>を併用する場合：**

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

注1) フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、ブリミドン、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）

**用法・用量に関連する使用上の注意**

- (1) 本剤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、併用する抗てんかん薬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抗てんかん薬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**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) **経口避妊薬等**、抗てんかん薬以外でも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）。
- (6) **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) 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）
- (2) 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）
- (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。〕

**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）。
- (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) 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。  
 (4) 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 ロビナビル・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。
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
経口避妊薬（卵ホルモン・黄体ホルモン合剤）	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲステル製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」及び「薬物動態」の項参照）。 2) レボノルゲステルの血中濃度が減少し、血中卵ホルモン（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**

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）。

**(1) 重大な副作用**

- 1) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.5%）  
及中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）**（頻度不明<sup>注</sup>）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）。
- 2) **過敏症候群**（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<sup>注</sup>）があらわれることがあるので、過敏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。
- 3) **再生不良性貧血**（頻度不明<sup>注</sup>）、**汎血球減少**（頻度不明<sup>注</sup>）、**無顆粒球症**（頻度不明<sup>注</sup>）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) **肝炎、肝機能障害及び黄疸**（頻度不明<sup>注</sup>）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。
- 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<sup>注</sup>）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。

**(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 <sup>注</sup>
<b>皮膚</b>	発疹			
<b>全身症状</b>			発熱、疲労、疼痛	
<b>精神神経系</b>	めまい、傾眠	頭痛、不眠、失調、易刺激性、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数増加	振戦、眼振、攻撃性、運動障害、幻覚	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、舞蹈病アテトゼ
<b>消化器</b>		胃腸障害（嘔気・嘔吐、下痢等）、食欲不振		
<b>肝臓</b>	肝機能検査値異常			
<b>血液</b>		白血球減少、貧血、好中球減少、血小板減少		リンパ節症
<b>眼</b>		複視	霧視、結膜炎	
<b>筋骨格系</b>			関節痛	背部痛
<b>その他</b>				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ため、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) 妊娠中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中への移行が報告されている。]

**7. 小児等への投与**

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）。

**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、昏睡等の症状が発現が報告されている。

**処置：**必要に応じ患者を入院させ、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。]
- (2) 本剤は多湿を避けて保存するよう指導すること。[本剤は吸湿により淡褐色のはん点が生じることがある。はん点が認められた場合には使用しないよう指導すること。]

**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複数のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺行動及び自殺念慮が認められた患者は、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 2.1 人（95%信頼区間：0.7, 4.2）多いと推定され、発現のリスクがプラセボ群と比較して高かった。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 2.5 人多いと推定されている。
- (2) 海外で実施された本剤におけるてんかんや双極性障害を含む神経・精神疾患を対象とした複数のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、本剤投与群での自殺行動及び自殺念慮の発現頻度は、プラセボ群より高かったが、統計学的には有意な差は認められなかった（本剤投与群 3695 例中 43 例（1.16%）、プラセボ投与群 2824 例中 25 例（0.89%））。なお、てんかん患者のサブグループでは、両群ともに自殺行動及び自殺念慮の発現例は少数であり、群間で統計学的に有意な差はなかった（本剤投与群 1073 例中 6 例（0.56%）、プラセボ投与群 805 例中 2 例（0.25%））。

1.8.1. 添付文書（案）

(3) 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C<sub>max</sub>に達し、t<sub>1/2</sub>は約31～38時間であった。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>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。

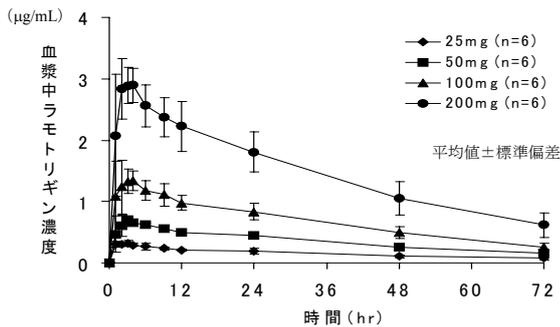


図1：健康成人にラモトリギン25～200mgを単回経口投与した場合の血漿中濃度推移

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	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (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<sup>1)~7)</sup>

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			ラモトリギン維持用量 (mg/日)	患者数 (サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度 <sup>b</sup> (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 <sup>a</sup>	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	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) <sup>c</sup>

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			ラモトリギン維持用量 (mg/kg/日)	患者数 (サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度 <sup>b</sup> (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 <sup>a</sup>	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	非併用	併用又は非併用	1～3	18 (45)	3.85 (1.07～11.38)
	併用		1～5	48 (101)	2.32 (0.29～5.91)
非併用	非併用	併用	5～15	30 (54)	3.30 (0.70～9.82)

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<sub>1/2</sub>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<sub>1/2</sub>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T<sub>max</sub>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<sup>14</sup>C-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<sup>8),9)</sup>

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素（主にUGT1A4）で代謝される。ヒト肝細胞にアミトリプチリン、クロナゼパム、ハロペリドール、もしくはロラゼパム（臨床血漿中濃度）存在下で<sup>14</sup>C-ラモトリギンを添加した際、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）<sup>10)</sup>

腎機能障害患者12例（クレアチンクリアランス：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<sub>1/2</sub>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。

## 1.8.1. 添付文書（案）

### 6. 肝機能障害患者における薬物動態（外国人のデータ）<sup>11)</sup>

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。

表 4：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 (対象群) (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
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	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)
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	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）

### 7. 高齢者における薬物動態（外国人のデータ）<sup>12)</sup>

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)  $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$  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)  $\mu\text{g/mL}$ 、117.30 (24.61)  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、31.2 (6.4) 時間、0.313 (0.087)  $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$  と顕著な差はなかった。

### 8. 相互作用（外国人のデータ）

#### (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。

表 5：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	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{min}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{ss}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	$CL/F$ ( $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ )	$Vd/F$ (L/kg)
50mg	18	3.45 $\pm 0.61$	2.53 $\pm 0.46$	1.83 $\pm 0.98$	75.3 $\pm 14.1$	66.7 $\pm 10.9$	0.17 $\pm 0.03$	0.94 $\pm 0.10$
100mg		6.78 $\pm 1.13$	5.02 $\pm 0.97$	1.96 $\pm 1.00$	69.6 $\pm 14.3$	132.5 $\pm 22.6$	0.17 $\pm 0.04$	0.88 $\pm 0.09$
150mg		9.44 $\pm 1.71$	6.48 $\pm 1.52$	2.02 $\pm 0.96$	69.6 $\pm 14.8$	178.2 $\pm 37.1$	0.20 $\pm 0.05$	1.03 $\pm 0.18$

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本剤 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。本剤単独投与（プラセボ 5 日間投与の翌日に本剤 25mg を単回経口投与）した時の

みかけのクリアランス値及び  $t_{1/2}$  はそれぞれ 2.6L/hr 及び 23.8 時間であり、リファンピシンの前投与によりラモトリギンのみかけのクリアランス値は有意に増加し、 $t_{1/2}$  は有意に短縮した<sup>13)</sup>。

#### (3) ロピナビル・リトナビル合剤

健康成人を対象とした試験において、本剤とロピナビル・リトナビル合剤との併用投与により、ラモトリギンの血中濃度が約 50%低下した<sup>14)</sup>。

#### (4) リスペリドン

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。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。

#### (5) 経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 $\mu\text{g}$ 及びレボノルゲストレル 150 $\mu\text{g}$ 含有）

健康成人女性に本剤 300mg と経口避妊薬を併用した時、血漿中ラモトリギンの  $AUC_{0-24}$  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漿中ラモトリギン濃度は明らかに低下した。経口避妊薬休業期間（7 日間）では、本剤の血中濃度が徐々に上昇し、休業終了時には経口避妊薬服用期間と比較して平均約 2 倍となった。また、レボノルゲストレルの  $AUC_{0-24}$  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  $AUC_{0-24}$  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。

#### (6) オランザピン

健康成人男性に本剤 200mg（1 日 1 回）とオランザピン 15mg（1 日 1 回）を反復投与した時の定常状態（56 日目）におけるラモトリギンの  $AUC_{0-24}$  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  $AUC_{0-24}$  及び  $C_{max}$  の幾可平均値はオランザピン単独投与時と同程度であった。

#### (7) ゾニサミド

てんかん患者において、本剤（150～500mg/日）とゾニサミド（200～400mg/日）を 35 日間併用した時、ラモトリギンの薬物動態に影響を与えなかった<sup>15)</sup>。

#### (8) ガバペンチン

本剤単独及び本剤とガバペンチンの併用投与を受けた 34 例のてんかん患者におけるレトロスペクティブ分析によれば、ガバペンチンはラモトリギンのみかけのクリアランスに影響を与えなかった<sup>16)</sup>。

#### (9) トピラマート

てんかん患者において、本剤とトピラマート（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<sup>17)</sup>。

#### (10) 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本剤 25mg を単回経口投与した時と本剤単独投与（プラセボ 5 日間投与の翌日に本剤 25mg を単回経口投与）した時のラモトリギンの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった<sup>13)</sup>。

#### (11) リチウム

健康成人男性に本剤 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。

## 【臨床成績】

### <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（二重盲検比較試験）

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<sup>18)</sup> 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。

1.8.1. 添付文書（案）

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（単盲検比較試験）

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有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<sup>19)</sup>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%)

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三相臨床試験では 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三相臨床試験	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%)

(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

国内で実施された成人及び小児でんかん患者を対象とした第二相及び第三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<sup>20), 21)</sup>

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。

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

注1)：プラセボとの差、注2)：バルプロ酸ナトリウム併用の場合  
\*\*\*：p<0.001

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<sup>22)</sup>

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。

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

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<sup>23)</sup>

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。

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

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<sup>24)</sup>

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

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

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 <sup>(注)</sup> で投与した海外臨床試験 <sup>24)</sup>	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 <sup>20)~23), 25)~27)</sup>	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)

## 【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。

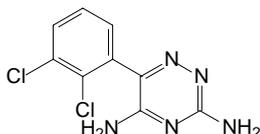
- マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制する<sup>28)</sup>。
- 薬物 (ペンチレンテトラゾール、4-アミノピリジン及び 6,7-dimethoxy-4-ethyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylate (DMCM)) によりマウスに誘発される強直性痙攣を抑制する<sup>28)~30)</sup>。
- ラット及びイヌの海馬における電気刺激誘発後発射を抑制する<sup>31)</sup>。
- 扁桃核及び海馬キンドリングラットにおいて、キンドリング発作を抑制し、後発射持続時間を短縮する<sup>32), 33)</sup>。また、扁桃核キンドリングラットにおいてはキンドリングの形成を抑制する<sup>33)</sup>。
- 各種遺伝的てんかん動物モデル (聴原性発作マウス及びラット、EL マウス、lethargic マウス) のてんかん様発作を抑制する<sup>34)~36)</sup>。
- ラットにおける協調性運動障害作用は弱く、治療係数 (協調性運動障害を示す ED<sub>50</sub> 値/抗痙攣作用の ED<sub>50</sub> 値の比) は、フェニトインやジアゼパムよりも高い値を示す<sup>35)</sup>。

### 2. 作用機序

Na<sup>+</sup>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<sup>37), 38)</sup>。

## 【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 : C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>  
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)

## 【取扱い上の注意】

本剤は乾燥剤入りの包装としているため、開封後は多湿を避けて保存することが望ましい。[本剤は吸湿により淡褐色のはん点を生じることがある。はん点が認められた場合は使用しないこと。]

## 【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

## 【主要文献】

- Wolf P., et al.: J Epilepsy, **5**, 73-79(1992)
- Yuen A. W. C., et al.: Br J Clin Pharmacol, **33**, 511-513(1992)
- Binnie C. D., et al.: Epilepsia, **27**, 248-254(1986)
- Jawad S., et al.: Epilepsy Res, **1**, 194-201(1987)
- Anderson G.D., et al.: Clin Pharmacol Ther, **60**, 145-156(1996)
- Morris R. G., et al.: Br J Clin Pharmacol, **46**, 547-551(1998)
- Yuen W. C., et al.: Br J Clin Pharmacol, **26**, 242P(1988)
- Magdalou J., et al.: J Pharmacol Exp Ther, **260**, 1166-1173(1992)
- Green M.D., et al.: Drug Metab Dispos, **23**, 299(1995)
- Fillastre J. P., 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 M.J., et al.: Clin Pharmacol Ther, **80**, 159-168(2006)
- Levy R.H., et al.: Ther Drug Monit, **27**, 193-198(2005)
- Weintraub D., et al.: Arch Neurol, **62**, 1432-1436(2005)
- Doose D.R., et al.: Epilepsia, **44**, 917-922(2003)
- 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.A., et al.: Epilepsia, **35**, 113-121(1994)
- Schapel G. J., 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**, 1807-12(1997)
- Messenheimer J. A., et al.: Neurology, **65**, 1737-1743(2005)
- Matsuo F., et al.: Neurology, **43**, 2284-2291(1993)
- Schachter S.C., et al.: J Epilepsy, **8**, 201-209(1995)
- Sander J.W.A.S., et al.: Epilepsy Res, **6**, 221-226(1990)
- Miller A. A., et al.: Epilepsia, **27**, 483-489(1986)
- Cramer C. L., et al.: Life Sci, **54**, PL271-275(1994)
- Dalby N. O., et al.: Epilepsy Res, **28**, 63-72(1997)
- Wheatley P. L., et al.: Epilepsia, **30**, 34-40(1989)
- Otsuki K., et al.: Epilepsy Res, **31**, 101-112(1998)
- Stratton S. C., et al.: Epilepsy Res, **53**, 95-106(2003)
- De Sarro G., et al.: Neuropharmacology, **35**, 153-158(1996)
- Smith S. E., et al.: Epilepsy Res, **15**, 101-111(1993)
- Hosford D. A., et al.: Epilepsia, **38**, 408-414(1997)
- Xie X., et al.: Pflügers Arch, **430**, 437-446(1995)
- Leach M. J., 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  
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15  
カスタマー・ケア・センター  
Tel : 0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日を除く)  
Fax : 0120-561-047 (24 時間受付)

## グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15  
http://www.glaxosmithkline.co.jp  
®登録商標

## 1.8.2. 効能・効果（案）及びその設定根拠

### 1.8.2.1. 効能・効果（案）

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

本薬（ラモトリギン：以下、LTG）は、海外の臨床試験成績より部分発作に対する有効性が認められており、本邦の臨床試験においても二次性全般化発作を含む部分発作に対し、良好な発作抑制効果を示すことが示唆された。また、全般発作についても、本邦及び海外の臨床試験成績において、強直間代発作に対して良好な発作抑制効果を示すことが示唆された（1.8.2.3.3 参照）。

また、小児期における悪性てんかんの特殊型である Lennox-Gastaut 症候群では知的障害を高率に伴うことを特徴とし<sup>1)</sup>、発作の持続は知的荒廃を促進するため、早期診断、早期治療が特に重要視されるが、海外の試験成績では、Lennox-Gastaut 症候群患者に LTG を add-on 投与した際の全般発作に対する有効性が認められており、本邦での臨床試験成績におけるてんかん発作抑制効果は海外成績と同程度であると推察された（1.8.2.3.3 参照）。

したがって、初回申請時（20■年■月■日申請）の効能・効果（案）を再検討し、上述した内容を踏まえた効能・効果（案）に変更した。

初回申請時の効能・効果（案）

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の下記発作型における  
抗てんかん薬との併用

(1) 部分発作

(2) 全般発作

### 1.8.2.2. てんかんの定義、分類及び疫学

てんかんは、「さまざまな原因により起こる慢性の脳の疾患であり、大脳の神経細胞の過剰な興奮に由来する反復性の発作（てんかん発作）を主徴とし、それに変化に富んだ臨床及び検査上の異常を伴うもの」と定義されており<sup>2)</sup>、その主な症状は、発作性に反復出現する痙攣及び意識消失である。

てんかん発作の発作型は、「部分（焦点、局所）発作」及び「全般発作（痙攣性又は非痙攣性）」に大別されているが<sup>3)</sup>（表 1.8.2-1）、てんかん患者は、これらの発作型を単独又は複数有しており、同じ発作を反復し脳波に棘（徐）波が現れるという共通した特徴を有する。

表 1.8.2-1 てんかん発作の国際分類

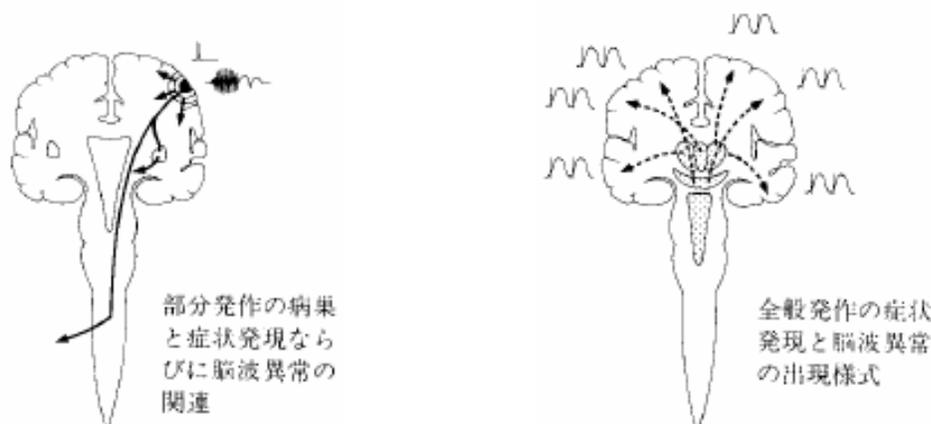
引用文献3) を一部改変

I. 部分（焦点、局所）発作	A.単純部分発作（意識消失がない）
	B.複雑部分発作（意識消失がある）
	C.二次性全般化発作
II. 全般発作（痙攣性又は非痙攣性）	A.欠神発作
	B.ミオクロニー発作
	C.間代発作
	D.強直発作
	E.強直間代発作
	F.脱力発作（失立発作）
III. 上記の分類に含まれない分類不能てんかん発作	
IV. 付記	

部分発作では、てんかん発作を引き起こす神経細胞の過剰な同期性発射（焦点）が大脳皮質や皮質下構造の一部に限局して存在し、その部位の過剰発射によって発作症状が出現するので、病変部位に連携する機能の臨床症状や脳波変化が現れることを特徴とする（図 1.8.2-1：左図）。意識消失がない場合を「単純部分発作」、意識消失がある場合を「複雑部分発作」、更に両者から後述の全般発作へ進展する場合を「二次性全般化発作」として分類される。これらの発作表出は複数であっても、単純部分発作から複雑部分発作へと進展する過程を連続して繰り返す傾向を示す一型（Compound）発作とされており、その発作表出の違いは、大脳におけるてんかん発射の空間的・時間的な伝播様態の違いに過ぎない<sup>4)</sup>。

一方、全般発作は、最初の臨床変化に両側半球がはじめから巻き込まれていることを示す発作であり、通常、初発徴候の意識消失があり、運動徴候は両側性である（図 1.8.2-1：右図）。全般発作には、痙攣性又は非痙攣性の発作が含まれ、その主なものには、欠神発作、非定型欠神発作、ミオクロニー発作、間代発作、強直発作、強直間代発作、脱力発作（失立発作）などがあげられる。また、部分発作とは異なり、質的に異なる発作型が合併

（Combined）しうることもあり、発作時・発作間欠期の脳波像は異なり、抗てんかん薬治療の選択も異なる<sup>4)</sup>。



引用文献5) 図 2-5 を転載

図 1.8.2-1 部分発作（左）及び全般発作（右）の発現模式図

成年期に見られるてんかんは、幼児期から思春期に発病し、成年期に至っても発作が持続している患者及び成年期に発病する患者に分けられる。成年期に発病するてんかん患者は、幼児期及び思春期に発病する患者より少なく、全てんかん患者の20～25%を占める<sup>6)</sup>。なお、てんかんの発作型は、年齢とともに全般発作から部分発作を持つ患者の割合が高まっていき、その性質が成長に伴って変化してくる。

一方、小児てんかんは、年齢層に特異的な症状と脳波像を示すこと（以下、年齢依存性）が注目される。年齢依存性てんかん性脳症のような難治てんかん発作及び激烈な脳波異常が継続すると、発作による転倒などで単に身体に危険が及ぶだけでなく、てんかん性脳波（発作波）が脳機能低下を引き起こし、精神運動面の発達が著しく障害される。放置すると、回復不可能なまでに脳機能が低下していくという、極めて深刻な状況を伴う。特に悪性てんかんの特殊型である Lennox-Gastaut 症候群では知的障害を高率に伴うことを特徴とし、発作の持続は知的荒廃を促進するため、早期診断、早期治療が重視される。そのため、種々の治療法を用いて、可及的速やかに、てんかん発作の克服を目指しているものの、①難治全般発作の治療薬が限られていること、②治療抵抗性が高い患者群が存在すること、③行動異常、知的障害を併有している場合が多いこと、などの問題がある。

### 1.8.2.3. 設定根拠

#### 1.8.2.3.1. 非臨床試験成績

LTG は部分発作の動物モデルである最大電撃痙攣試験（マウス及びラット）<sup>7)</sup> において抑制作用を示し（2.6.2.2.1.1 参照）、海馬後発射試験（ラット及びイヌ）<sup>8)</sup> において抑制作用を示すことが報告されている。また、複雑部分発作の動物モデルである EL マウスの痙攣、複雑部分発作並びに二次性全般化発作の動物モデルである扁桃核キンドリングラットのキンドリング発作を抑制し（2.6.2.2.1.3.1 及び 2.6.2.2.1.4 参照）、更に海馬キンドリングラットのキンドリング発作を抑制することが報告されている<sup>9)</sup>。これらのことから、臨床において二次性全般化発作を含む部分発作に対して有効である可能性が示唆された。

LTG は全般発作の動物モデルである DBA/2 マウス<sup>10)</sup> 及び GEP ラット<sup>11)</sup> の痙攣を抑制することが報告されている。また、強直間代発作の動物モデルである最大電撃痙攣試験（マウス及びラット）<sup>7)</sup>（2.6.2.2.1.1 参照）及び PTZ 誘発痙攣試験（2.6.2.2.1.2 参照）において抑制作用を示し、4-アミノピリジン<sup>12)</sup> 及び DMCM 誘発<sup>13)</sup> 痙攣試験（マウス）において抑制作用を示すことが報告されている。これらのことから、強直間代性発作などの全般発作に有効である可能性が示唆された。LTG は欠神発作及びミオクロニー発作の動物モデルと考えられている PTZ による twitch の発現潜時に対しては抑制作用を示さなかったが（2.6.2.2.1.2 参照）、別の欠神発作の動物モデルである lethargic (lh/lh) マウスの欠神発作様痙攣に対して抑制作用を示すことが報告されており<sup>14)</sup>、欠神発作に対しても有効である可能性が考えられた。

LTG の抗痙攣作用の発現時間は早く、持続的で、少なくとも投与 24 時間後までは作用が持続することが報告されている<sup>7,9)</sup>。更に、LTG は抗痙攣作用を示す用量で、鎮静及び運動失調などの副作用を示さないことが報告されている<sup>7,9,10,15)</sup>。

一方、LTGは、扁桃核キンドリングモデルにおいては、キンドリングの形成も抑制したことから（2.6.2.2.1.3.2参照）、臨床において、てんかん原性の獲得や進行も防止できる可能性が示された。

また、LTGは幼若ラットのPTZ誘発痙攣試験においても抗痙攣作用を示すことが報告されており<sup>15)</sup>、小児てんかんの治療にも有効である可能性が示唆された。

LTGのてんかん動物モデルにおける試験成績を既存の抗てんかん薬と比較すると、部分発作の動物モデルである海馬後発射試験におけるLTGの抑制作用はPHT及びPBよりも強いことが報告されており<sup>8)</sup>、複雑部分発作の動物モデルであるELマウスにおける痙攣抑制作用はPHT及びCBZよりも強かった（2.6.2.2.1.4参照）。部分発作及び強直間代発作の動物モデルである最大電撃痙攣試験における強直性伸展痙攣抑制作用のED<sub>50</sub>値は、LTG=DZP=PHT<CBZ<PB<VPA<<ESMの順であることが報告されている<sup>7)</sup>。強直間代発作の動物モデルであるPTZ誘発痙攣試験における強直性伸展痙攣抑制作用のED<sub>50</sub>値は、DZP<LTG=PHT=PB<CBZ<VPA<<ESMであることが報告されている<sup>7)</sup>。更に、GEPラットにおいて算出したLTGの治療係数は、PHT及びDZPに比べて各々2、1.5倍高く<sup>11)</sup>、PHT抵抗性扁桃核キンドリングラットに対しても抗痙攣作用を示すことが報告されている<sup>16)</sup>。

表 1.8.2-2 てんかん発作型と各種てんかん動物モデル

2.6.2.2.1 表 4 を一部改変

発作型		動物モデル
部分発作		最大電撃痙攣
	単純部分発作	—
	複雑部分発作	ELマウスの痙攣、キンドリング発作
	二次性全般化発作	キンドリング発作
全般発作		
	強直間代発作	最大電撃痙攣 PTZ誘発全身性間代性痙攣発現潜時
	欠伸発作/ミオクロニー発作	PTZ誘発 twitch の発現潜時

以上の成績から、LTGは臨床において成人及び小児の様々なタイプのでんかん発作の治療に有用であり、てんかん原性の獲得や進行を防止できる可能性も示唆された。

## 1.8.2.3.2. 本邦で実施した臨床試験成績

## a. 成人

本邦では、難治てんかん患者を対象として実施した前期第Ⅱ相試験（2.7.6.3.2.1 参照）において、既存の抗てんかん薬に LTG の海外承認用法・用量を参考として、瀬踏み的に非盲検下で漸増法により add-on 投与し有効性及び安全性を確認した。また、前期第Ⅱ相試験の成績において、Induced group（本薬の主な代謝経路であるグルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬 [CBZ、PHT など] の併用例）及び Balanced group（VPA [グルクロン酸抱合を阻害] 及びグルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬の併用例）ともに用量と血漿中濃度の間に正の相関が認められ、Balanced group は Induced group の半量で同程度の血漿中濃度が得られると考えられるとともに、海外での薬物動態特性と同様の知見が得られていることから、Induced group における用量反応性を検討することにより、Balanced group の用量設定が可能と考え、次相の後期第Ⅱ相試験（2.7.6.3.1.1 参照）において、Induced group のみを対象に、LTG add-on 投与時の臨床至適維持用量を探索し、1日 300mg（1日 2回：以下、1日量）であると判断した。

本用法・用量を用いた第Ⅲ相比較試験（以下、LTG-2-03 試験：2.7.6.3.1.2 参照）では、上述した Induced group のみならず、Balanced group（用法・用量は、前期第Ⅱ相試験における血漿中 LTG 濃度成績から、Induced group の半量である 150mg、1日 2回）も含めた難治てんかん患者を対象に、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較により LTG を add-on 投与した結果、改善率（「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合）は LTG 群 34%、プラセボ群 24%であり、主要評価項目とした最終全般改善度の判定分布において、プラセボ投与と比べて有意に優れた改善効果が認められた（ $p=0.0119$ 、表 1.8.2-3）。

表 1.8.2-3 最終全般改善度（LTG-2-03 試験）

5.3.5.1.2 表 7-1 を一部改変

投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	検定 <sup>1</sup>
プラセボ群	89	8(9)	13(15)	9(10)	34(38)	23(26)	2(2)	p=0.0119
LTG 群	87	10(11)	20(23)	16(18)	26(30)	12(14)	3(3)	
投与群	症例数	改善率 <sup>2</sup>	差の 95%CI (%)	検定 <sup>3</sup>				
プラセボ群	89	21(24)	-4~25	p=0.1353				
LTG 群	87	30(34)						

FAS 解析対象

括弧内は症例数に対する割合(%)

1. Wilcoxon 二標本検定
2. 「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合
3. Fisher の直接確率法

## b. 小児

成人前期第Ⅱ相試験の終了後、成人後期第Ⅱ相試験と並行して、小児難治てんかん患者に対する LTG add-on 投与時の維持用量を探索するために、海外承認用法・用量を参考に用法・用量を設定し第Ⅱ相試験（2.7.6.3.2.5 参照）を実施した。小児難治てんかん患者は全般発作を有する患者が多く、結果として、全般発作治療の第一選択薬である VPA が使用される場合が多い。したがって、小児第Ⅱ相試験においては成人後期第Ⅱ相試験と異なり、Induced group だけでなく VPA を併用する Balanced group 及び Inhibited group（VPA 単剤併用例）を含めて検討した結果、小児難治てんかん患者に LTG を add-on 投与した際の有効性が示唆され、安全性にも特に問題ないことを確認した。

第Ⅲ相比較試験（以下、LTG-1-02 試験：2.7.6.3.1.3 参照）では、既存薬である ZNS を対照とした単盲検、並行群間比較により、LTG を add-on 投与した結果、主要評価項目とした最終全般改善度の判定分布において、両群間に有意な差が認められた（ $p=0.0009$ ）。改善率は LTG 群 44%、ZNS 群 24%であり、LTG add-on 投与の有効性は、既存薬である ZNS と同程度もしくはそれ以上であることが検証され、更に有意に優れていることが示された（改善率の差の 90%CI：7～33%、 $p=0.0092$ ：表 1.8.2-4）。

表 1.8.2-4 最終全般改善度（LTG-1-02 試験）

5.3.5.1.3 表 7-1 を一部改変

投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	検定 <sup>1</sup>
ZNS 群	82	3(4)	17(21)	17(21)	22(27)	20(24)	3(4)	p=0.0009
LTG 群	86	12(14)	26(30)	18(21)	18(21)	9(10)	3(3)	
投与群	症例数	改善率 <sup>2</sup>	差の 95%CI (%)	差の 90%CI (%)	検定 <sup>3</sup>			
ZNS 群	82	20(24)	5～35	7～33	p=0.0092			
LTG 群	86	38(44)						

FAS 解析対象

括弧内は症例数に対する割合(%)

1. Wilcoxon 二標本検定
2. 「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合
3. Fisher の直接確率法

**<本邦で実施した臨床試験成績のまとめ>**

第Ⅲ相比較試験の成績から、成人難治てんかん患者に対し LTG を add-on 投与することにより、プラセボに比べて有意な改善を示し、良好な有効性が確認された（2.7.6.3.1.2 参照）。また、小児難治てんかん患者に対し LTG を add-on 投与することにより、既存薬である ZNS と比べて有意に優れた改善がみられ、その有効性は ZNS と同程度もしくはそれ以上であることが確認された（2.7.6.3.1.3 参照）。

以上のように、本邦で実施した成人又は小児の難治てんかん患者に対する臨床試験成績から、LTG の add-on 投与は良好な有効性をもたらすことが確認されたが、①てんかん発作の発作型は「部分発作」及び「全般発作」に大別され、これらの発現機序は異なると考えられていること（1.8.2.2 参照）、②てんかんの薬物治療において、各発作型に有効あるいは無効な抗てんかん薬の組み合わせが経験的に知られていること（2.5.1.3.1 参照）、③英国及び米国においては臨床試験成績を基に、「部分発作」、「Lennox-Gastaut 症候群における全般発作」とともに、「全般発作」のうち「強直間代発作」の効能を取得していることから、本邦で得られた臨床試験成績においても「部分発作」、「強直間代発作」及び「Lennox-Gastaut 症候群における全般発作」に LTG の add-on 投与が有効であるか否かについて検討する必要があるため、海外の評価基準である発作頻度減少率（中央値及び 50%減少率）を算出し、海外の臨床試験成績とともに示した。

なお、1.8.2.2 に示したように、単純又は複雑部分発作の表出の違いは、大脳におけるてんかん発射あるいは空間的・時間的な伝播様態の違いに過ぎず、一型（Compound）発作であるとの概念から、海外では、①部分発作全体（単純部分発作＋複雑部分発作＋二次性全般化発作）、②部分発作（単純部分発作＋複雑部分発作）、③二次性全般化発作の 3 種類に分けて発作頻度減少率を算出しているため、本邦の試験においても海外と同様に、これら 3 種類の発作分類について発作頻度減少率を算出した。

### 1.8.2.3.3. 本邦及び海外の難治てんかんに対する各発作型別の有効性の検討 <部分発作>

2.5.4.7.1

#### a. 成人

本邦の LTG-2-03 試験における部分発作に対する発作頻度減少率を、同一の維持用量を含む試験デザインである海外 P42-05 試験の成績とともに示した（表 1.8.2-5）。

両試験において、LTG 300mg（LTG-2-03 試験の VPA 併用例には 150mg）を維持用量として add-on 投与した際の発作頻度減少率（中央値及び 50%減少率）は、二次性全般化発作を除き同程度であった。LTG-2-03 試験の選択基準では、P42-05 試験に比べてベースライン期の発作頻度が低い症例も組み入れることが可能であったため、LTG-2-03 試験組み入れ症例のうち、P42-05 試験の基準に準拠した症例（ベースライン期の発作頻度が 4 週間に 4 回以上）を抽出し解析した結果、LTG 300mg 投与群における部分発作全体の発作頻度減少率（中央値）は、P42-05 試験の 500mg 群（31.8% [最小値-463.6%、最大値 95.2%]）には及ばないものの、300mg 群（22.9% [最小値-259.3%、最大値 93.9%]）よりも高値（27.3% [最小値-388.5%、最大値 100.0%]）を示した。

表 1.8.2-5 発作頻度減少率（LTG-2-03 及び P42-05 試験：部分発作）

5.3.5.1.2 表 7-3, 7-4、5.3.5.1.4 表 16, 17, 18, 19, 20、引用文献 17) 表 G.15 を一部改変

発作分類	試験番号	評価時期	投与群	症例数	発作頻度 <sup>1</sup> (中央値)	発作頻度減少率				
						中央値(%) (最小値、最大値)	検定 <sup>2</sup>	50%減少率 <sup>3</sup>	検定 <sup>4</sup>	
部分発作 全体	LTG-2-03	維持用量期	プラセボ群	66	6.3	0.0 (-1318.7、100.0)	p=0.2181	26%	p=1.0000	
			LTG 群 <sup>6</sup>	65	9.0	20.0 (-600.0、100.0)		25%		
		維持用量期 <sup>5</sup>	プラセボ群	45	9.0	9.7 (-447.9、100.0)	p=0.1267	27%		—
			LTG 群 <sup>6</sup>	51	12.2	27.3 (-388.5、100.0)		25%		
	P42-05	維持用量期	プラセボ群	67	3.2	13.6 (-268.0、82.7)	—	18%	—	
			300mg 群	65	3.0	22.9 (-259.3、93.9)		p=0.696		20%
500mg 群			59	2.9	31.8 (-463.6、95.2)	p=0.031		34%		
部分発作 (単純+複雑)	LTG-2-03	維持用量期	プラセボ群	60	6.5	10.8 ( <sup>-7</sup> 、100.0)	p=0.7995	27%	p=0.8372	
			LTG 群 <sup>6</sup>	61	9.5	19.8 ( <sup>-7</sup> 、100.0)		25%		
		維持用量期 <sup>5</sup>	プラセボ群	42	9.6	16.7 (-183.0、100.0)	p=0.5630	29%		—
			LTG 群 <sup>6</sup>	48	12.3	22.5 (-388.5、100.0)		25%		
	P42-05	維持用量期	プラセボ群	63	3.1	12.9 (-268.0、82.7)	—	17%	—	
			300mg 群	63	3.0	24.0 (-255.6、100.0)		p=0.544		27%
500mg 群			57	2.4	35.7 (-463.6、95.2)	p=0.044		33%		
二次性 全般化発作	LTG-2-03	維持用量期	プラセボ群	18	2.0	-18.0 ( <sup>-7</sup> 、100.0)	p=0.0160	17%	p=0.6906	
			LTG 群 <sup>6</sup>	18	2.8	31.6 (-110.0、100.0)		28%		
		維持用量期 <sup>5</sup>	プラセボ群	4	16.3	-47.0 (-86.7、0.0)	p=0.0233	0%		—
			LTG 群 <sup>6</sup>	7	8.5	39.4 (-23.1、82.7)		14%		
	P42-05	維持用量期	プラセボ群	22	0.2	8.8 (-600.0、100.0)	—	41%	—	
			300mg 群	24	0.3	0.0 (-300.0、100.0)		21%		
500mg 群			17	1.1	23.9 (-100.0、100.0)	41%				

LTG-2-03 試験：FAS 解析対象（Full Analysis Set）、P42-05 試験：PE 解析対象（Preferred Efficacy Analysis）

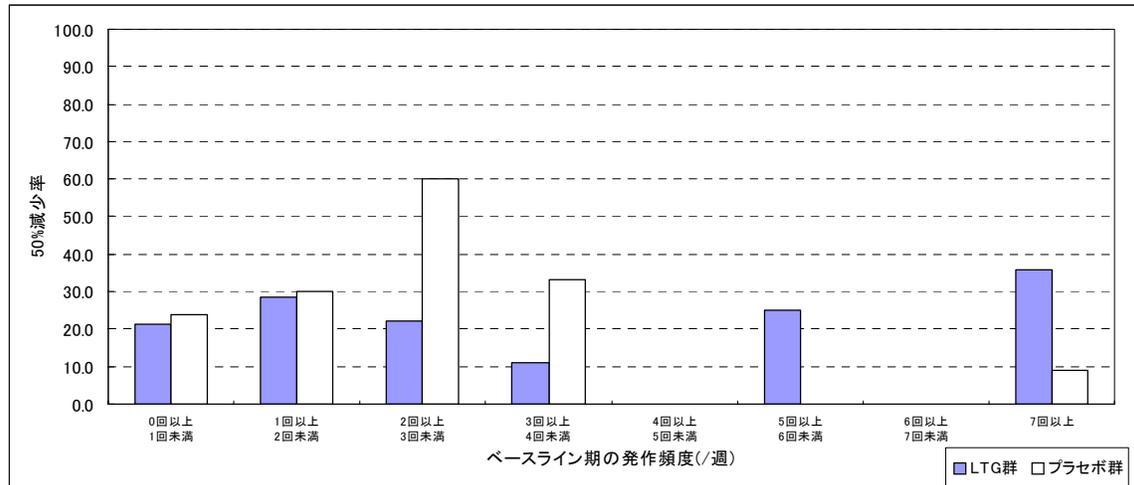
1. ベースライン期の発作頻度：単位は LTG-2-03 試験が回/4 週、P42-05 試験が回/週
2. LTG-2-03 試験：Wilcoxon 二標本検定  
P42-05 試験：対数変換した発作頻度のベースライン期からの変化率を分散分析  
(一般線形モデルによりプラセボ群と比較)
3. 発作頻度が 50%以上減少した症例の割合
4. Fisher の直接確率法
5. ベースライン期の発作頻度を P42-05 試験の基準（ベースライン期の発作頻度が 4 週間に 4 回以上）に準拠した症例を抽出した解析
6. 1 日 300mg 分 2 投与（VPA 併用例では 1 日 150mg 分 2 投与）
7. 基準期間の発作頻度が 0 のため算出不能

なお、LTG-2-03 試験のプラセボ群における 50%減少率は、P42-05 試験の 300mg 群よりも高値を示し、プラセボ群よりも約 10%高い値を示した。LTG-2-03 試験のプラセボ群にお

るベースライン期の発作頻度は LTG 300mg 投与群に比べて低かったことから、ベースライン期の発作頻度の違いが 50%減少率に及ぼす影響を検討した。その結果、LTG-2-03 試験においては、ベースライン期の発作頻度が少ない 0 回以上～2 回未満/週までの低頻度層で、LTG 群とプラセボ群の 50%減少率は同程度であったが、ベースライン期の発作頻度が 7 回以上/週の高頻度層では、LTG 群がプラセボ群に比べて高値を示した（図 1.8.2-2）。同様に、P42-05 試験においては、低頻度層で 300mg 群及び 500mg 群の 50%減少率は同程度であり、いずれもプラセボ群よりも高値を示したが、高頻度層では 300mg 群がプラセボ群に比べて低値を示し、500mg 群がプラセボ群に比べて高値を示した（図 1.8.2-3）。

これらのことから、LTG-2-03 及び P42-05 試験における低頻度層は、同一の傾向を示しておらず、低頻度層では自然変動による 1 回の発作の有無が 50%減少率に及ぼす影響が大きい。ため、本来の薬効に加えて、てんかん発作の自然変動の影響を大きく受けた可能性が示唆された。一方、高頻度層では、てんかん発作の自然変動のうち 1 回の発作の有無が 50%減少率に及ぼす影響が小さくなるため、薬効評価を行うには適切であると考えた。

自然変動の影響を受けにくい高頻度層において、LTG-2-03 試験の LTG 群の 50%減少率は、P42-05 試験において統計学的に有意差が示された 500mg 群の 50%減少率と同程度であったことから、本邦においても LTG は有効であることが示された（2.7.3.3.2.2.1.1 参照）。

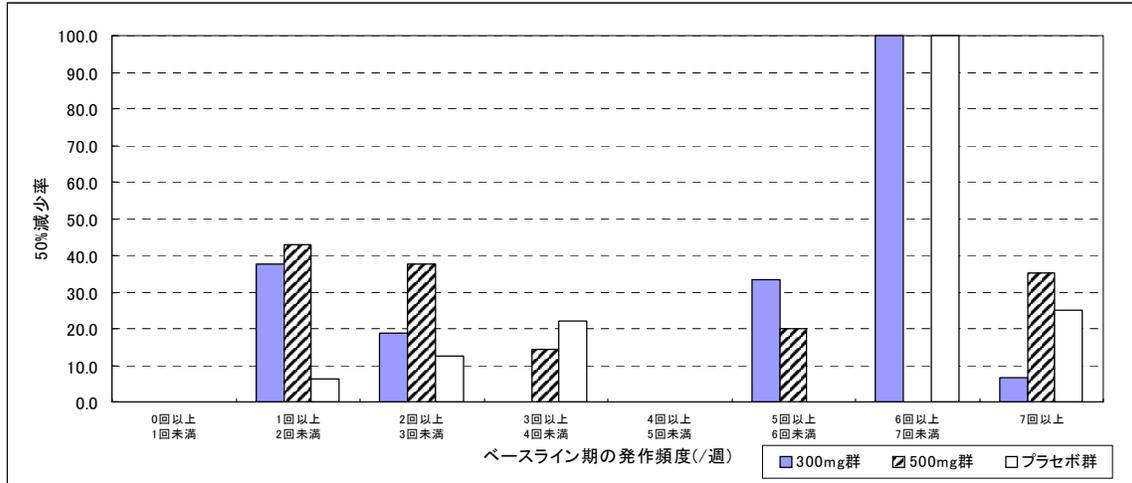


(縦軸数字は%)

投与群	ベースライン期の発作頻度 (/週)	0回以上 1回未満	1回以上 2回未満	2回以上 3回未満	3回以上 4回未満	4回以上 5回未満	5回以上 6回未満	6回以上 7回未満	7回以上
		症例数	14	14	9	9	0	4	1
LTG 群	50%減少例数	3	4	2	1	0	1	0	5
	50%減少率(%)	21.4	28.6	22.2	11.1	—	25.0	0.0	35.7
	症例数	21	20	5	6	2	1	0	11
プラセボ 群	50%減少例数	5	6	3	2	0	0	0	1
	50%減少率(%)	23.8	30.0	60.0	33.3	0.0	0.0	—	9.1

新たな解析

図 1.8.2-2 発作頻度減少率：ベースライン期の発作頻度別  
(LTG-2-03 試験：部分発作全体)



(縦軸数字は%)

投与群	ベースライン期の発作頻度 (/週)	0回以上 1回未満	1回以上 2回未満	2回以上 3回未満	3回以上 4回未満	4回以上 5回未満	5回以上 6回未満	6回以上 7回未満	7回以上
300mg 群	症例数	0	16	16	13	3	3	1	15
	50%減少例数	0	6	3	0	0	1	1	1
	50%減少率(%)	—	37.5	18.8	0.0	0.0	33.3	100.0	6.7
500mg 群	症例数	1	21	8	7	3	5	1	17
	50%減少例数	0	9	3	1	0	1	0	6
	50%減少率(%)	0.0	42.9	37.5	14.3	0.0	20.0	0.0	35.3
プラセボ 群	症例数	0	16	16	9	10	2	1	16
	50%減少例数	0	1	2	2	0	0	1	4
	50%減少率(%)	—	6.3	12.5	22.2	0.0	0.0	100.0	25.0

新たな解析

図 1.8.2-3 発作頻度減少率：ベースライン期の発作頻度別  
(P42-05 試験：部分発作全体)

以上、本邦及び海外の臨床試験成績から、LTG の add-on 投与時の発作抑制効果は本邦及び海外で同程度であり、本邦においても LTG を add-on 投与することにより、成人部分発作に対して良好な発作抑制効果を示すと推察した。

## b. 小児

本邦で実施した LTG-1-02 試験における部分発作の発作頻度減少率を、LTG-1-02 試験と同一の維持用量を含む試験デザインである海外 105-040 試験の成績とともに示した（表 1.8.2-6）。

LTG-1-02 及び 105-040 試験において、LTG を 5～15mg/kg の維持用量（VPA 併用例では 1～5mg/kg）で add-on 投与した結果、LTG-1-02 試験における LTG 群の発作頻度減少率（中央値及び 50%減少率）は、いずれの発作分類においても、同試験の ZNS 群又は 105-040 試験の LTG 群に比べて低値を示した。

**表 1.8.2-6 発作頻度減少率（LTG-1-02 及び 105-040 試験：部分発作）**

5.3.5.1.3 表 7-5, 7-6、5.3.5.1.8 表 13, 14, 16, 17 を一部改変

発作分類	試験番号	評価時期	投与群	症例数	発作頻度 <sup>1</sup> (中央値)	発作頻度減少率			
						中央値(%) (最小値、最大値)	検定 <sup>2</sup>	50% 減少率 <sup>3</sup>	検定 <sup>4</sup>
部分発作 全体	LTG-1-02	維持用量期	ZNS 群	33	13.7	36.2 (-*, 100.0)	p=0.4253	39%	p=0.7943
			LTG 群	29	28.9	16.7 (-193.8, 100.0)		34%	
	105-040	維持用量期	プラセボ群	101	10.1	12.8 (-650.0, 100.0)	p=0.012	24.7%	p=0.004 <sup>5</sup>
			LTG 群	98	7.4	44.0 (-527.3, 100.0)		45.2%	
部分発作 (単純+複雑)	LTG-1-02	維持用量期	ZNS 群	25	6.7	45.5 (-*, 100.0)	p=0.3465	44%	p=0.5607
			LTG 群	24	15.7	18.9 (-193.8, 100.0)		33%	
二次性 全般化発作	LTG-1-02	維持用量期	ZNS 群	15	9.9	55.0 (-*, 100.0)	p=0.5694	53%	p=1.0000
			LTG 群	9	70.0	38.6 (-569.3, 100.0)		44%	
	105-040	維持用量期	プラセボ群	46	1.6	11.2 (-400.0, 100.0)	p=0.013	29.5%	p=0.023 <sup>5</sup>
			LTG 群	40	1.8	66.7 (-240.0, 100.0)		56.8%	

LTG-1-02 試験：FAS 解析対象、105-040 試験：ITT 解析対象

105-040 試験では部分発作（単純部分発作+複雑部分発作）に対する成績がないため、LTG-1-02 試験成績のみ表示

1. ベースライン期の発作頻度：単位は LTG-1-02 試験が回/4 週、105-040 試験が回/週
2. LTG-1-02 試験：Wilcoxon 二標本検定、105-040 試験：Cochran-Mantel-Haenszel 検定
3. 発作頻度が 50%以上減少した症例の割合
4. Fisher の直接確率法
5. 5.3.5.1.8（105-040 試験）本文から引用

\*：基準期間の発作頻度が 0 のため算出不能

部分発作全体について各症例の発作頻度減少率をベースライン期の発作頻度別に検討した。

LTG-1-02 試験における 50%減少率は、ベースライン期の発作頻度が 0 回以上 1 回未満/週では LTG 群が ZNS 群に比べて高く、1 回以上 2 回未満/週及び 2 回以上 3 回未満/週では ZNS 群が LTG 群に比べて高くなり、一定の傾向を示さなかった。また、ベースライン期の発作頻度が 7 回以上/週では LTG 群と ZNS 群が同程度の 50%減少率を示した（図 1.8.2-4）。同様に、105-040 試験における 50%減少率は、0 回以上 1 回未満では LTG 群及びプラセボ群とも 0%、1 回以上～4 回未満の各層では LTG 群がプラセボ群に比べて高値を示

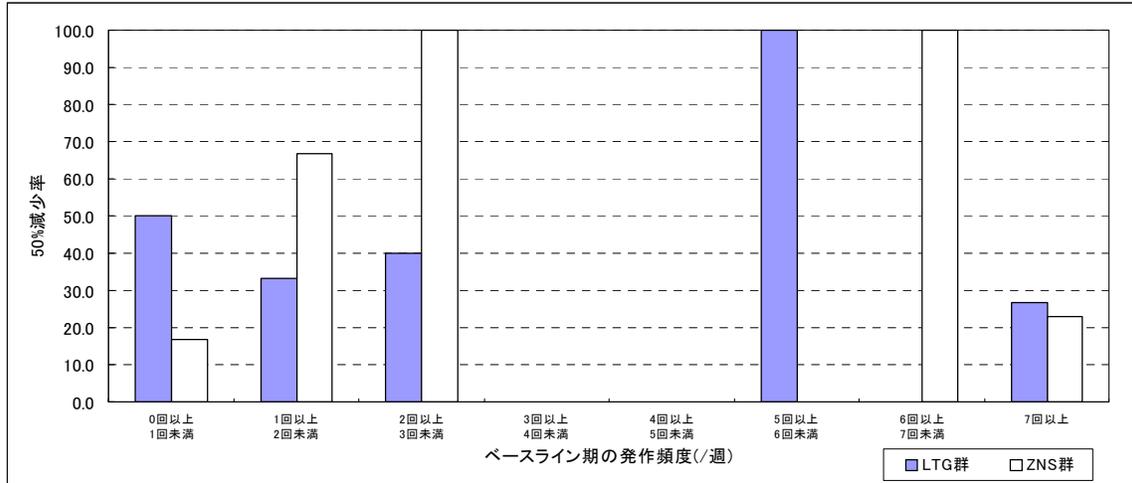
し、高頻度層である7回以上/週においてもLTG群がプラセボ群に比べて高値を示した（図1.8.2-5）。

成人と同様、低頻度層では自然変動による1回の発作の有無が50%減少率に及ぼす影響が大きいため、本来の薬効に加えて、てんかん発作の自然変動の影響を大きく受けた可能性が示唆された。一方、高頻度層では、てんかん発作の自然変動のうち1回の発作の有無が50%減少率に及ぼす影響が小さくなるため、薬効評価を行うには適切であると考えた。

自然変動の影響を受けにくい高頻度層において、LTG-1-02試験のLTG群は、ZNS群と同程度の50%減少率を示し、105-040試験のLTG群はプラセボ群に比べて高値を示したことから、小児においてもLTGは有効であることが示された。

更に、維持用量までの到達日数を検討した結果、105-040試験では強制的に漸増させ、維持用量に到達してから12週間を評価しているのに対し、LTG-1-02試験では投与初期の安全性を考慮してLTGの投与量を緩徐に漸増させる試験デザインであったため、維持用量到達からの評価期間は4週間と短かった。

したがって、本邦の臨床試験において、LTGのadd-on投与による発作頻度減少率は、ZNSと大きく異なるものではなく海外に比べてやや低かったものの、十分量のLTGを投与した期間が海外と比べて短く、発作頻度減少率に影響した可能性が推察されたことから、LTG-1-02試験成績が小児部分発作に対するLTG add-on投与の発作抑制効果を否定するものではないと推察した。

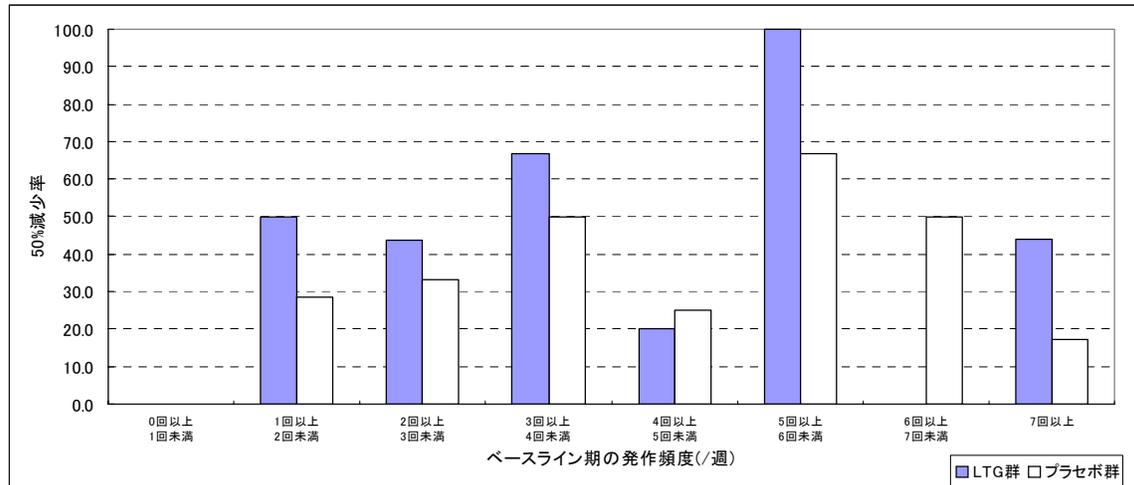


(縦軸数字は%)

投与群	ベースライン期の発作頻度 (/週)	0回以上 1回未満	1回以上 2回未満	2回以上 3回未満	3回以上 4回未満	4回以上 5回未満	5回以上 6回未満	6回以上 7回未満	7回以上
LTG 群	症例数	4	3	5	0	1	1	0	15
	50%減少例数	2	1	2	0	0	1	0	4
	50%減少率(%)	50.0	33.3	40.0	—	0.0	100.0	—	26.7
ZNS 群	症例数	6	6	4	1	0	2	1	13
	50%減少例数	1	4	4	0	0	0	1	3
	50%減少率(%)	16.7	66.7	100.0	0.0	—	0.0	100.0	23.1

新たな解析

図 1.8.2-4 発作頻度減少率：ベースライン期の発作頻度別  
(LTG-1-02 試験：部分発作全体)



(縦軸数字は%)

投与群	ベースライン期の発作頻度 (/週)	0回以上 1回未満	1回以上 2回未満	2回以上 3回未満	3回以上 4回未満	4回以上 5回未満	5回以上 6回未満	6回以上 7回未満	7回以上
		症例数	2	12	16	12	5	1	0
LTG 群	50%減少例数	0	6	7	8	1	1	0	22
	50%減少率(%)	0.0	50.0	43.8	66.7	20.0	100.0	—	44.0
	症例数	3	21	6	4	4	3	2	58
プラセボ 群	50%減少例数	0	6	2	2	1	2	1	10
	50%減少率(%)	0.0	28.6	33.3	50.0	25.0	66.7	50.0	17.2

新たな解析

図 1.8.2-5 発作頻度減少率：ベースライン期の発作頻度別  
(105-040 試験：部分発作全体)

### <強直間代発作>

#### a. 成人

本邦で実施した LTG-2-03 試験における強直間代発作の発作頻度減少率（中央値及び 50% 減少率）を表 1.8.2-7 に示した。発作頻度減少率はプラセボ群が LTG 群に比べて高値を示した。しかし、LTG 群ではベースライン期の発作頻度がいずれの症例とも 4 週間に 1 回以上であったのに対し、プラセボ群では発作頻度が少なく、自然変動の影響が大きいと考えられた症例が 2 例（各々、10 週間に 2 回、5 週間に 1 回）存在した。これら 2 例を除外したときの発作頻度減少率（中央値）は除外前の 33.3%（最小値-3932.0%、最大値 100.0%）から 2.5%（最小値-3932.0%、最大値 100.0%）に減少するため、プラセボ群ではベースライン期の発作頻度が少ない症例による自然変動の影響を受けた可能性が示唆され、LTG-2-03 試験成績のみでは明確な結論は得られなかった。

**表 1.8.2-7 発作頻度減少率（LTG-2-03 試験：強直間代発作）**

5.3.5.1.2 表 7-3, 7-4 を一部改変

発作型	評価時期	投与群	症例数	発作頻度 <sup>1</sup> (中央値)	発作頻度減少率			
					中央値(%) (最小値、最大値)	検定 <sup>2</sup>	50% 減少率 <sup>3</sup>	検定 <sup>4</sup>
強直間代発作	維持用量期	プラセボ群	11	2.5	33.3 (-3932.0、100.0)	p=0.8650	27%	p=1.0000
		LTG 群	5	25.0	25.4 (-43.2、88.3)		20%	

FAS 解析対象

1. ベースライン期の発作頻度(回/4 週)
2. Wilcoxon 二標本検定
3. 発作頻度が 50%以上減少した症例の割合
4. Fisher の直接確率法

#### b. 小児

本邦で実施した LTG-1-02 試験における強直間代発作の発作頻度減少率（中央値及び 50% 減少率）を表 1.8.2-8 に示したが、LTG 群は ZNS 群よりも高い減少率を示した。

**表 1.8.2-8 発作頻度減少率（LTG-1-02 試験：強直間代発作）**

5.3.5.1.3 表 7-5, 7-6 を一部改変

発作型	評価時期	投与群	症例数	発作頻度 <sup>1</sup> (中央値)	発作頻度減少率			
					中央値(%) (最小値、最大値)	検定 <sup>2</sup>	50% 減少率 <sup>3</sup>	検定 <sup>4</sup>
強直間代発作	維持用量期	ZNS 群	10	8.1	-22.0 (-5、100.0)	p=0.0106	20%	p=0.0903
		LTG 群	13	5.2	71.4 (-19.2、100.0)		62%	

FAS 解析対象

1. ベースライン期の発作頻度(回/4 週)
2. Wilcoxon 二標本検定
3. 発作頻度が 50%以上減少した症例の割合
4. Fisher の直接確率法
5. 基準期間の発作頻度が 0 のため算出不能

## c. 成人及び小児

海外で実施した LAM40097 試験における強直間代発作の発作頻度のベースライン期からの変化率を表 1.8.2-9 に示した。維持用量期における変化率は、LTG 群-81.9%（最小値-100.0%、最大値 239.1%）、プラセボ群-42.97%（最小値-100.0%、最大値 782.2%）であり、両群間に有意な差が認められた（ $p=0.006$  [二元配置分散分析]）。

表 1.8.2-9 発作頻度のベースライン期からの変化率（LAM40097 試験：強直間代発作）

5.3.5.1.10 表 14.1 を一部改変

時期		LTG 群(N=58)	プラセボ群(N=59)	p 値 <sup>1</sup>
漸増期	平均値	-47.92	-10.49	0.038
	標準偏差	52.77	95.80	
	中央値	-60.63	-32.83	
	範囲	-100.0~83.7	-100.0~430.6	
維持用量期	平均値	-60.57	7.08	0.006
	標準偏差	58.50	156.16	
	中央値	-81.90	-42.97	
	範囲	-100.0~239.1	-100.0~782.2	
全投与期	平均値	-54.25	-1.70	0.006
	標準偏差	48.48	110.15	
	中央値	-66.47	-34.20	
	範囲	-100.0~144.9	-100.0~430.6	

1. 投与群及び年齢カテゴリーを予測因子とした二元配置分散分析

以上のとおり、LTG-2-03 試験では明確な結論は得られなかったものの、LTG-1-02 及び LAM40097 試験より、LTG は強直間代発作に対し、良好な発作抑制効果を示すと推察した。

## ＜Lennox-Gastaut 症候群における全般発作＞

海外の 105-123 試験は Lennox-Gastaut 症候群患者を対象としており、その代表的な発作（ミオクロニー発作、強直発作、強直間代発作、脱力発作）を、①全主要発作（ミオクロニー発作+強直発作+強直間代発作+脱力発作）、②転倒発作（ミオクロニー発作+強直発作+脱力発作）、③強直間代発作の 3 つに分類し、発作頻度減少率を検討している。

一方、本邦で実施した LTG-1-02 試験では小児難治てんかん患者を対象としたが、Lennox-Gastaut 症候群患者が含まれていたことから当該患者を抽出し、105-123 試験での発作分類に従い、発作頻度減少率（中央値及び 50%減少率）を算出し、105-123 試験成績とともに表 1.8.2-10 に示した（2.5.4.7.3 参照）。

その結果、いずれの発作分類においても、LTG 群の発作頻度減少率（中央値及び 50%減少率）は、本邦及び海外ともにおおむね 30%以上であったことから、LTG の add-on 投与による発作抑制効果は本邦及び海外で同程度であり、Lennox-Gastaut 症候群における全般発作に対し良好な発作抑制効果が認められた。

**表 1.8.2-10 発作頻度減少率**  
**(LTG-1-02 及び 105-123 試験 : Lennox-Gastaut 症候群における全般発作)**

5.3.5.1.9 表 16, 17, 20, 21, 23, 24 を一部改変

発作分類	試験番号	評価時期	投与群	症例数	発作頻度 <sup>1</sup> (中央値)	発作頻度減少率			
						中央値(%) (最小値、最大値)	検定 <sup>2</sup>	50% 減少率 <sup>3</sup>	検定 <sup>4</sup>
全主要発作 <sup>5</sup>	LTG-1-02 <sup>6</sup>	維持用量期	ZNS 群	32	113.6	7 (-*、100.0)	p=0.0293	13%	p=0.0219
			LTG 群	31	137	35.3 (-169.4、100.0)		39%	
	105-123	維持用量期	プラセボ群	89	13.5	14.6 (-1647、98.1)	p=0.054	20%	p=0.014 <sup>7</sup>
			LTG 群	78	16.4	35.2 (-1093、100.0)		39%	
転倒発作 <sup>5</sup>	LTG-1-02 <sup>6</sup>	維持用量期	ZNS 群	32	113.6	11 (-*、100.0)	p=0.0511	13%	p=0.0380
			LTG 群	30	131.3	29.5 (-169.4、100.0)		37%	
	105-123	維持用量期	プラセボ群	88	11.6	17.4 (-4241、98.1)	p=0.062	25%	p=0.039 <sup>7</sup>
			LTG 群	75	14.5	37.2 (-1749、100.0)		42%	
強直間代発作	LTG-1-02 <sup>6</sup>	維持用量期	ZNS 群	3	3.4	-19 (-250.0、100.0)	p=0.2991	33%	p=1.0000
			LTG 群	7	8	41.7 (-18.0、100.0)		43%	
	105-123	維持用量期	プラセボ群	64	1.0	0.0 (-2054、100.0)	p=0.024	27%	p=0.024 <sup>7</sup>
			LTG 群	60	2.7	48.4 (-330.8、100.0)		49%	

LTG-1-02 試験 : FAS 解析対象、105-123 試験 : ITT 解析対象

1. ベースライン期の発作頻度 : 単位は LTG-1-02 試験が回/4 週、105-123 試験が回/週
  2. LTG-1-02 試験 : Wilcoxon 二標本検定、105-123 試験 : Cochran-Mantel-Haenszel 検定
  3. 発作頻度が 50%以上減少した症例の割合
  4. Fisher の直接確率法
  5. 全主要発作 : ミオクロニー発作+強直発作+強直間代発作+脱力発作を合算して集計  
転倒発作 : ミオクロニー発作+強直発作+脱力発作を合算して集計
  6. 新たな解析
  7. 5.3.5.1.9 (105-123 試験) 本文から引用
- \* : 基準期間の発作頻度が 0 のため算出不能

### ＜難治てんかんに対する各発作型別の有効性のまとめ＞

本邦及び海外の成績を比較した結果、部分発作、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 LTG add-on 投与の発作抑制効果は、以下のとおりと考えられた。

#### ①部分発作

- 難治成人部分発作に対し LTG を add-on 投与することにより、本邦及び海外で同程度の発作抑制効果を示すと推察した。
- 難治小児部分発作に対する LTG add-on 投与の有効性は、発作頻度減少率では LTG と ZNS で大きく異なるものではないと推察した。本邦における発作頻度減少率は海外に比べてやや低いが、これは本邦では十分量の LTG を投与した期間が海外と比べて短いことが発作頻度減少率に影響したと推察した。

#### ②強直間代発作

- 難治成人強直間代発作に対し LTG を add-on 投与した症例は少なく、明確な結論は得られなかった。
- 難治小児強直間代発作に対し LTG を add-on 投与した症例は少なかったが、LTG は ZNS よりも良好な発作抑制効果を示すと推察した。
- 海外の成人及び小児強直間代発作を対象とした試験成績において、プラセボに対する LTG の有意な発作頻度減少率が認められたことから、LTG の add-on 投与は良好な発作抑制効果を示すと推察した。

#### ③Lennox-Gastaut 症候群における全般発作

- Lennox-Gastaut 症候群における全般発作に対し LTG を add-on 投与することにより、良好な発作抑制効果を示すと推察した。

### 1.8.2.4. 結論

本邦及び海外の成績から、本邦の難治てんかん患者に対し LTG を add-on 投与することにより、部分発作には、成人では海外と同程度、小児では ZNS と同程度の有効性が得られると推察した。一方、強直間代発作には、成人では、強直間代発作に対する有効性が否定されるものではなく、小児では、良好な発作抑制効果を示し、海外では成人及び小児の強直間代発作に対し、良好な発作抑制効果を示すと推察した。更に、Lennox-Gastaut 症候群における全般発作には、良好な発作抑制効果を示すと推察した。

なお、Lennox-Gastaut 症候群患者は、幼児期に発症し、その後寛解せず成人となる症例が多い。また、てんかんの発作型は、年齢とともに全般発作から部分発作の割合が高まっていく（2.5.1.2.2 参照）ことが知られているが、既存薬では部分発作及び全般発作に対する治療薬が成人と小児で異なるものではない。したがって、LTG の add-on 投与は、小児の強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群における全般発作に対し良好な発作抑制効果を示したことから、本邦の試験では明確な結論は得られていないものの、成人の強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群における全般発作に対しても良好な有効性を示すと推察した。

以上のことから、本邦における LTG の効能・効果を、「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」とした。

- 
- 1) Dulac O, Guyen TN. The Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsia* 1993;34(suppl.7):S7-17.
  - 2) Gastaut H. Dictionary of Epilepsy Part 1:Definition 7-9. World Health Organization, Geneva 1973.
  - 3) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy : Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
  - 4) 清野 昌一. てんかん概説 II てんかんの概念、定義. 松下 正明 総編集. 臨床精神医学講座 9 -てんかん- 1998.p.11-9.
  - 5) 山内 俊雄. 第 2 章 てんかん発作の見分け方 2.てんかん一般. 秋元 波留夫 監修. てんかん 1995.p.39-58.
  - 6) 中野 隆史. てんかん類型と疫学 I .てんかん類型とその特徴 G.成年期, 老年期のてんかん. 松下 正明 総編集. 臨床精神医学講座 9 -てんかん- 1998.p.265-72.
  - 7) Miller AA, Wheatley P, Sawyer DA, Baxter MG, Roth B. Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug: I. Anticonvulsant profile in mice and rats. *Epilepsia* 1986;27:483-9.
  - 8) Wheatley PL, Miller AA. Effects of lamotrigine on electrically induced afterdischarge duration in anaesthetised rat, dog, and marmoset. *Epilepsia* 1989;30:34-40.
  - 9) Otsuki K, Morimoto K, Sato K, Yamada N, Kuroda S. Effects of lamotrigine and conventional anti-epileptic drugs on amygdala- and hippocampal-kindled seizures in rats. *Epilepsy Res* 1998;31:101-12.
  - 10) De Sarro G, Nava F, Aguglia U, De Sarro A. Lamotrigine potentiates the antiseizure activity of some anticonvulsants in DBA/2 mice. *Neuropharmacology* 1996;35:153-8.
  - 11) Smith SE, al-Zubaidy ZA, Chapman AG, Meldrum BS. Excitatory amino acid antagonists, lamotrigine and BW1003C87 as anticonvulsants in the genetically epilepsy-prone rat. *Epilepsy Res* 1993;15: 101-11.
  - 12) Cramer CL, Stagnitto ML, Knowles MA, Palmer GC. Kainic acid and 4-aminopyridine seizure models in mice: evaluation of efficacy of anti-epileptic agents and calcium antagonists. *Life Sci* 1994;54: PL271-5.
  - 13) Dalby NO, Nielsen EB. Comparison of the preclinical anticonvulsant profiles of tiagabine, lamotrigine, gabapentin and vigabatrin. *Epilepsy Res* 1997;28:63-72.
  - 14) Hosford DA, Wang Y. Utility of the lethargic(lh/lh) mouse model of absence seizures in predicting the effects of lamotrigine, vigabatrin, tiagabine, gabapentin, and topiramate against human absence seizures. *Epilepsia* 1997;38:408-14.
  - 15) Stankova L, Kubova H, Mares P. Anticonvulsant action of lamotrigine during ontogenesis in rats. *Epilepsy Res* 1992;13:17-22.
  - 16) Ebert U, Reissmuller E, Loscher W. The new antiepileptic drugs lamotrigine and felbamate are effective in phenytoin-resistant kindled rats. *Neuropharmacology* 2000;39:1893-903.
  - 17) 社内資料 (Item 8, Section G. Integrated Summary of Effectiveness Data. 1991 [Document No.:THZZ/91/0255])

### 1.8.3. 用法・用量（案）及びその設定根拠

#### 1.8.3.1. 用法・用量（案）

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<sup>注1)</sup>を併用する場合：
 

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 50mg を 1 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<sup>注2)</sup>を併用する場合：
 

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

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<sup>注1)</sup>を併用する場合は 1 日 1～5mg/kg とし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>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<sup>注1)</sup>を併用する場合：
 

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.6mg/kg を 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<sup>注2)</sup>を併用する場合：
 

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

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

注<sup>2)</sup> 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

本邦における本剤の用法・用量（案）について表 1.8.3-1 及び表 1.8.3-2 に示した。

**表 1.8.3-1 本邦における本剤の用法・用量（案）：成人**

併用抗てんかん薬	1～2 週	3～4 週	維持用量
VPA 併用 <sup>1</sup> (他剤併用は問わない)	12.5mg (1 回 25mg を隔日)	25mg (1 日 1 回)	100～200mg(1 日 2 回) 1～2 週ごとに 25～50mg ずつ増量する
VPA 非併用 (グルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>2</sup> を併用)	50mg (1 日 1 回)	100mg (1 日 2 回)	200～400mg(1 日 2 回) 1～2 週ごとに最大 100mg ずつ増量する

1 日投与量で記載

1. ZNS、GBP、TPM、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のみを併用する場合は VPA 併用の用法・用量に準じる
2. PHT、CBZ、PB、PRM、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤

**表 1.8.3-2 本邦における本剤の用法・用量（案）：小児**

併用抗てんかん薬	1～2 週	3～4 週	維持用量
VPA 併用 <sup>1</sup> (他剤併用は問わない)	0.15mg/kg (1 日 1 回)	0.3mg/kg (1 日 1 回)	1～5mg/kg 又は 1～3mg/kg <sup>3</sup> (1 日 2 回) 1～2 週ごとに最大 0.3mg/kg ずつ増量する (最高 1 日 200mg)
VPA 非併用 (グルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>2</sup> を併用)	0.6mg/kg (1 日 2 回)	1.2mg/kg (1 日 2 回)	5～15mg/kg(1 日 2 回) 1～2 週ごとに最大 1.2mg/kg ずつ増量する (最高 1 日 400mg)

1 日投与量で記載

1. ZNS、GBP、TPM、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のみを併用する場合は VPA 併用の用法・用量に準じる
2. PHT、CBZ、PB、PRM、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤
3. PHT、CBZ、PB、PRM、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 VPA のみを併用する場合

### 1.8.3.2. 用法・用量の設定根拠

抗てんかん薬によるてんかん治療は、発作抑制効果と副作用発現抑制のバランスが重要であり、個々の患者における最適な有効用量を探るため、漸増法による投与を行うことが一般的である。

本邦では、海外における本薬（ラモトリギン：以下、LTG）の用法・用量の変更を考慮して試験を実施した上で、本邦における用法・用量を設定していることから、本項では、はじめに海外における用法・用量の設定根拠を記載し、本邦における用法・用量の設定根拠については、「初期用量及び漸増方法」と「維持用量」に分けて記載した。

また、海外における薬物動態試験の成績から、LTG の薬物動態は併用抗てんかん薬の種類により顕著な影響を受けることが確認されている（2.7.2.2.2.2 参照）。

したがって、併用する抗てんかん薬の組み合わせ（併用抗てんかん薬グループ<sup>注)</sup>）の違いにより、LTG add-on 投与時の用量調節が必要であることから、本邦及び海外では併用抗てんかん薬グループを Induced group、Balanced group 及び Inhibited group の3併用グループに分けて検討した臨床試験成績に基づき、LTG add-on 投与時の用法・用量を、VPA を併用する場合又はVPAを併用しない場合に分けて設定している。本邦で実施した臨床試験成績については、主にこれらの3グループにおける有効性・安全性の成績を示した。

なお、LTG 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、海外においては、VPA を併用する場合と同様の用法・用量で投与が行われたことから、本邦の臨床試験においても LTG 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、Balanced group と同様の用法・用量で投与を行った。

#### 1.8.3.2.1. 海外における用法・用量設定の経緯

成人難治てんかん患者に対する LTG add-on 投与時の初期用量（以下、1日量）は、VPA を併用しない場合 (Induced group) は 100mg (1回 50mg、1日 2回)、VPA を併用する場合 (Balanced group 及び Inhibited group) は Induced group の半量とし 50mg (1回 50mg、1日 1回) として、1991年に英国で最初に承認された。

しかしながら、海外で実施した各臨床試験において、LTG に起因すると考えられる皮膚障害が発現していたため、英国での承認後に VPA のみを併用した場合 (Inhibited group) の LTG の初期用量を承認用量の半量 (1回 25mg、1日 1回) 及び 1/4 量 (1回 25mg、隔日) とし、緩やかに漸増させた H34-105-C88 試験 (2.7.6.3.2.7 参照) の結果、皮膚障害の発現が低減したことから、1993年に用法・用量が変更され (表 1.8.3-3)、その後のドイツにおける LTG 投与例での皮膚反応調査<sup>1)</sup>においても、本変更により皮膚障害の発現を低減させられることが示唆されている (2.7.4.2.1.4.1.6 参照)。

<sup>注)</sup> 併用抗てんかん薬グループ：

- ・ Induced group : LTG のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用
- ・ Balanced group : LTG のグルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬及び VPA との併用  
又は LTG への影響が明らかではない抗てんかん薬のみの併用
- ・ Inhibited group : VPA を単剤併用

なお、米国における維持用量は、海外で実施した P42-05 試験成績を基に承認されたため、1 日の維持用量は異なっている。

表 1.8.3-3 欧米における LTG の用法・用量：成人

		1～2 週	3～4 週	維持用量
VPA 併用 <sup>1</sup>	1991 年英国承認時	50mg(1 日 1 回)	—	100～200mg(1 日 2 回)
	1993 年英国変更	12.5mg (1 回 25mg を隔日投与)	25mg(1 日 1 回)	100～200mg(1 日 1 又は 2 回)
	1994 年米国承認			100～150mg(1 日 2 回)
	1998 年米国変更			100～200mg <sup>2</sup> 又は 100～400mg (1 日 1 又は 2 回)
VPA 非併用	1991 年英国承認時	100mg(1 日 2 回)	—	200～400mg(1 日 2 回)
	1993 年英国変更	50mg(1 日 1 回)	100mg(1 日 2 回)	200～400mg(1 日 2 回)
	1994 年米国承認			300～500mg(1 日 2 回)

米国及び英国における最新の用法・用量は 1.6 項に記載した  
1 日投与量で記載

1. LTG 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 VPA 併用の用法・用量に準じる
2. 米国における VPA 単剤併用時の維持用量

一方、小児難治てんかん患者に対する LTG add-on 投与時の初期用量は、VPA を併用する場合 (Balanced group 及び Inhibited group) は 0.2mg/kg、VPA を併用しない場合 (Induced group) は 2mg/kg として 1994 年に英国において承認された。その後、米国での申請において、小児における重篤な発疹の発現率が成人に比べて高いのではないかとの指摘を受け、母集団薬物動態学的検討を行った結果 (2.7.2.3.1.2.3.1 参照)、VPA の併用・非併用にかかわらず、初期用量を引き下げ、漸増幅を見直すこととし、1998 年に米国では初期用量について VPA を併用する場合は 0.15mg/kg、VPA を併用しない場合は 0.6mg/kg として承認され、英国においても 1999 年に同様の変更が行われた (表 1.8.3-4)。

表 1.8.3-4 欧米における LTG の用法・用量：小児

		1～2 週	3～4 週	5 週以降	維持用量
VPA 併用 <sup>1</sup>	1994 年 英国承認時	0.2mg/kg (1 日 1 回)	0.5mg/kg (1 日 1 回)	1～2 週ごとに 0.5～1mg/kg ずつ増量	1～5mg/kg(1 日 1 又は 2 回) 最大 200mg
	1998 年米国承認 1999 年英国変更	0.15mg/kg (1 日 1 回 <sup>2</sup> )	0.3mg/kg (1 日 1 回 <sup>2</sup> )	1～2 週ごとに 0.3mg/kg ずつ増量	1～5mg/kg(1 日 1 又は 2 回) 最大 200mg
	2003 年米国変更				1～5mg/kg 又は 1～3mg/kg <sup>3</sup> (1 日 1 又は 2 回) 最大 200mg
VPA 非併用	1994 年 英国承認時	2mg/kg (1 日 2 回)	5mg/kg (1 日 2 回)	1～2 週ごとに 2～3mg/kg ずつ増量	5～15mg/kg(1 日 2 回) 最大 400mg
	1998 年米国承認 1999 年英国変更	0.6mg/kg (1 日 2 回)	1.2mg/kg (1 日 2 回)	1～2 週ごとに 1.2mg/kg ずつ増量	5～15mg/kg(1 日 2 回) 最大 400mg

米国及び英国における最新の用法・用量は 1.6 項に記載した  
1 日投与量で記載

1. LTG 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 VPA 併用の用法・用量に準じる
2. 米国においては 1 日 1 又は 2 回
3. 米国における VPA 単剤併用時の通常維持用量

なお、海外で食事の影響を検討した臨床薬理試験において、食後投与及び空腹時投与の LTG の AUC<sub>0-168</sub> 及び C<sub>max</sub> の平均値の比の 95% 信頼区間は、いずれも生物学的同等性の許容範囲内

であり、LTG の薬物動態は食事の影響を受けないと考えられたこと（2.7.1.2.6 参照）から、食前、食間及び食後などの投与方法については、成人、小児ともに特に設定されていない。

### 1.8.3.2.2. 本邦における初期用量及び漸増方法の設定根拠

海外においては、皮膚障害の発現を軽減させるために初期用量を引き下げており、本邦においても、海外に準じて臨床試験を実施した。

なお、本邦において実施した第 I 相試験の成績から、LTG は 25～200mg の投与量の範囲で線形の薬物動態を示し、反復経口投与による薬物動態は単回経口投与時と比べて明らかな違いはみられなかった（2.7.6.2.1.1 参照）。

#### <成人難治てんかん>

前述のとおり、本邦における初期用量の設定は、はじめに海外から得られた情報を基に本邦で実施した臨床試験成績を検討することにより行われた。

成人前期第 II 相試験（以下、LTG-2-01 試験）の開始当時から、既に海外では皮膚障害の発現は LTG 投与初期に多いことが知られていた。また、本邦の第 I 相試験において 3 例に発疹が発現していた。これらを勘案し、LTG-2-01 試験では、Induced group、Balanced group とともに海外臨床試験での用法・用量（Induced group：1 回 50mg、1 日 2 回、Balanced group：1 回 50mg、1 日 1 回）及び本邦の第 I 相試験での反復投与時の用法・用量（1 回 50mg、1 日 2 回）から下げ、初期用量 50mg（1 回 25mg、1 日 2 回）で LTG を add-on 投与し、漸増法により有効性及び安全性を漸踏み的に検討した。その結果、Balanced group 3 例、有害事象発現日に治験薬が投与されていないため併用抗てんかん薬グループに分類できない 1 例で、投与初期（13～17 日目）に皮膚障害（うち 2 例は重度）が発現し、治験薬の投与が中止された（2.7.6.3.2.1 参照）。

次相の成人後期第 II 相試験（以下、LTG-2-02 試験）では、LTG-2-01 試験で得られた血漿中 LTG 濃度から、Balanced group は Induced group の半量で同程度の血漿中濃度が得られると考えたことから、VPA の併用例を除外して Induced group のみで本剤の用量検討が可能と判断し（1.8.3.2.3 参照）、初期用量は 100 及び 300mg 群ともに 50mg から LTG を add-on 投与し、漸増法により有効性及び安全性を検討した。その結果、重篤ではないものの、100mg 群 4 例、300mg 群 7 例に皮膚障害が発現し、300mg 群の 4 例は中等度と判定され、治験薬の投与が中止された。これら 4 例の中止時期は、投与 85 日目に発現した 1 例を除き投与初期（20～42 日目）であった。一方、有害事象による中止率は両群間で大きな差はなかった（100mg 群 8 例 [12%]、300mg 群 12 例 [18%]）。これらの結果を踏まえると、維持用量 300mg の安全性に問題があるのではなく、その漸増幅（100→300mg への漸増）が大きいことが安全性に問題を引き起こす可能性があるかと推察された（2.7.6.3.1.1 参照）。

引き続き実施した成人第 III 相比較試験（以下、LTG-2-03 試験）の開始当時、①海外では LTG の初期用量及び漸増幅が皮膚障害発現の危険因子であるとの知見が得られたこと

（2.7.4.2.1.4.1.6 参照）、②前相 LTG-2-02 試験の 300mg 群において、維持用量に到達するまでに皮膚障害が発現し、治験薬の投与が中止された症例が少なくなかったことから、LTG-2-02 試験における漸増法、すなわち Induced group での漸増期における 100mg から維持用量 300mg までの増量を、更に緩やかに漸増させる必要があると考えられた。なお、本邦では、海外で引き下げた初期用量は Inhibited group にあたると考え、LTG-2-03 試験では血漿中濃度の関係から Balanced group の初期用量を 25mg（1 回 25mg、1 日 1 回）とし、Induced group は前相と

同じ 50mg（1 回 25mg、1 日 2 回）として、緩やかに漸増させることにより、LTG を add-on 投与した際の有効性及び安全性を検討した。その結果、皮膚障害が 4 例発現し、そのうち **Balanced group** の 3 例が重篤と判定された。これらの症例における皮膚障害の発現時期は、おおむね投与初期（14～62 日目）であった。なお、これら重篤 3 例のうち 2 例（スティーブンス・ジョンソン症候群及び発疹：各 1 例）は LTG の初期用量が規定量を超えており、このうち発疹を発現した 1 例は維持用量も規定量を超えていた（2.7.6.3.1.2 参照）。

以上のように、LTG-2-03 試験では **Induced group** における初期用量の設定には問題ないことが確認されたが、①**Balanced group** では LTG-2-01 試験よりも初期用量を引き下げ、漸増法を見直したにもかかわらず重篤な皮膚障害が発現しており、3 例中 2 例は規定の用法・用量を遵守していない症例で発現したこと、②ドイツにおける LTG 投与例での皮膚反応調査<sup>リ</sup>において、初期用量の引き下げ及び漸増幅の見直しにより、LTG add-on 投与に起因すると考えられる皮膚障害、特に重篤なスティーブンス・ジョンソン症候群などの発現が低減したこと（2.7.4.2.1.4.1.6 参照）、③成人難治てんかん患者における LTG の薬物動態は、本邦及び海外で同様であると示唆されていること（2.7.2.3.1.2.2.2 参照）が確認されている。

これらの状況を踏まえると、本邦の成人難治てんかん患者に LTG を add-on 投与する場合においても、海外と同様、低用量で投与を開始し、個々の患者に必要な維持用量に到達するまでに緩やかな漸増及び十分な漸増期間が必要であると考え、患者の安全性確保の観点から、海外において変更された初期用量及び漸増法を導入するべきであると判断した（表 1.8.3-3）。

そこで、皮膚障害発現の危険性が高い VPA 併用患者を対象に、海外と同様の初期用量及び漸増方法を用いて LTG の安全性について検討するために、新たに LAM107844 試験を実施した結果、本初期用量及び漸増方法はこれまでに実施した本邦の試験に比べて、発疹（スティーブンス・ジョンソン症候群などの重症型薬疹を含む）の発現率を抑えることが可能と判断した（2.7.4.2.1.4.2 参照）。

更に用法・用量の徹底、特に初期用量及び漸増用量の不遵守を防ぐために、LTG による治療開始時の投与管理ツールとして、投与初期に服用する錠剤を 1 セットにした資材・薬剤一体型のツールである「スターターパック」又は資材に薬剤を適宜装填する形態のツール「服薬指導シート」を導入することとした。

### <小児難治てんかん>

小児第Ⅱ相試験（以下、LTG-1-01 試験）の開始当時、①LTG の初期用量が高い場合、②推奨漸増用量を超えて増量した場合、③LTG の代謝を阻害する VPA と併用することが、LTG add-on 投与に起因すると考えられる皮膚障害発現の危険因子であることが確認されていた（2.7.4.2.1.4.1.6 参照）。また、英国では、それまでの臨床使用経験から、皮膚障害の発現率低下を最優先させるために VPA 併用時の初期用量を更に低く設定し、投与方法を簡便なものとするために、初期用量を VPA の併用時又は非併用時の 2 パターンに分類して 1994 年に承認された。本邦においても、この海外における初期用量の引き下げ及び漸増幅の見直しについて検討した結果、小児難治てんかん患者では全般発作を有する患者が多く、全般発作治療の第一選択薬である VPA が使用される場合が多いことから、LTG-1-01 試験では、初期用量

を3つの併用抗てんかん薬グループに分け、Induced groupで2mg/kg、Balanced groupで0.5mg/kg、Inhibited groupで0.2mg/kgとしてLTGをadd-on投与し、漸増法により本邦における維持用量を探索的に検討した。その結果、皮膚障害が7例（Induced group 2例、Balanced group 1例、Inhibited group 4例）に発現し、このうち3例では治験薬の投与が中止されたが、ステイブンス・ジョンソン症候群が発現した1例は重篤と判定された。また、これら皮膚障害の発現時期は、投与82及び121日目に発現した2例を除き、投与初期（2～29日目）であった。これらの結果から、VPA併用例では、投与初期の皮膚障害発現に注意を払う必要があると考えられた。なお、皮膚障害が発現した7例のうち2例は初期用量が規定量を超えていた（2.7.6.3.2.5参照）。

引き続き実施した小児第Ⅲ相比較試験（以下、LTG-1-02試験）では、前相LTG-1-01試験の有効性及び安全性の成績とともに、海外での報告と大きく異ならないと考えたことから初期用量は前相と同一とし、漸増法によりLTG add-on投与時の有効性及び安全性を検討した。

その結果、皮膚障害が6例（Balanced group 5例、Inhibited group 1例：6例中1例はZNSに割り付けられたが、ZNSとLTGの両方が投与された症例）に発現したが、いずれも投与初期（9～30日目）に発現した。また、ステイブンス・ジョンソン症候群を発現したBalanced groupの1例が重篤と判定された。なお、皮膚障害が発現した6例のうち2例は初期用量が規定量を超えていた（2.7.6.3.1.3参照）。

LTG-1-02試験終了後、米国及び英国では薬物動態学的根拠に基づき、初期用量及び漸増幅が引き下げられた（1.8.3.2.1参照）。本邦においてもLTG投与による皮膚障害の発現が認められたことから、初期用量及び漸増幅について再検討した。LTG-1-01及びLTG-1-02試験から得られた血漿中LTG濃度について、海外の血漿中LTG濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、本邦及び海外の小児におけるLTGの薬物動態は同様であると考えた

（2.7.2.3.1.2.3.2参照）。したがって、本邦においても患者の安全性を優先させ、海外と同様に低用量で投与を開始し、個々の患者に必要な維持用量に到達するまでに緩やかな漸増及び十分な漸増期間が必要であると考えた。

そこで、皮膚障害発現の危険性が高いVPA併用患者を対象に、海外と同様の初期用量及び漸増方法を用いてLTGの安全性について検討するために、新たにLAM107844試験を実施した結果、本初期用量及び漸増方法はこれまでに実施した本邦の試験に比べて、発疹（ステイブンス・ジョンソン症候群などの重症型薬疹を含む）の発現率を抑えることが可能と判断した（2.7.4.2.1.4.2参照）。

以上のことから、本邦においても海外の初期用量及び漸増法（表 1.8.3-4）を導入し、VPA併用例（Balanced group及びInhibited group）では初期用量を0.15mg/kg（1日1回）、VPA非併用例（Induced group）では0.6mg/kg（1日2回）と設定した。また、LTG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の初期用量は、VPA併用例に従うこととした。

## 1.8.3.2.3. 本邦における維持用量の設定根拠

## ＜成人難治てんかん＞

本邦の健康成人男性に LTG（25～200mg）を単回投与した第 I 相試験の結果、 $t_{max}$  は用量にかかわらず約 1.7～2.5 時間とほぼ一定であった。また、 $t_{1/2}$  及び CL/F も投与量にかかわらず、ほぼ一定の値を示した。AUC<sub>0-72</sub> 及び C<sub>max</sub> は投与量に伴って増加し、ともに投与量との間に高い相関が認められた。更に、LTG 50mg を 1 日 2 回、10 日間反復経口投与した結果、 $t_{1/2}$  は約 31.0 時間、AUC<sub>0-12</sub> は 30.1 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL であり、これらは LTG 50mg 単回投与時と比べて明らかな違いはみられなかった（2.7.2.2.2.1.1 参照）。

LTG-2-01 試験開始前に実施した海外臨床試験では、維持用量として Induced group で 200～400mg、Balanced group で 100～200mg の LTG を add-on 投与することにより、プラセボに比べて有意なてんかん発作抑制効果が認められていたことから、LTG-2-01 試験では、海外の維持用量を用いて、Induced group で 400mg、Balanced group で 200mg まで漸増し、LTG の add-on 投与時における有効性及び安全性を瀬踏み的に検討した（2.7.6.3.2.1 参照）。その結果、Induced group の高用量の投与を受けた層（1 日 300mg 超～400mg 以下）において全般改善度が低かったが（表 1.8.3-5）、これは良好な効果が得られた場合に投与量は維持され、効果が不十分と考えられた症例において増量が行われるという試験デザインによるものと考えられた。

表 1.8.3-5 最終全般改善度：最終維持用量別（LTG-2-01 試験）

5.3.5.2.10 表 15-10 を一部改変

併用抗てんかん薬 グループ	最終維持用量 (mg/日)	症例数	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	判定 不能	改善率 <sup>1</sup>
Induced group	～100	1	1	0	0	0	0	0	100%(1/1)
	100 超～200	5	1	2	1	1	0	0	60%(3/5)
	200 超～300	5	1	1	2	1	0	0	40%(2/5)
	300 超～400	8	1	1	3	3	0	0	25%(2/8)
	400 超	0	—	—	—	—	—	—	—
Balanced group	～50	0	—	—	—	—	—	—	—
	50 超～100	0	—	—	—	—	—	—	—
	100 超～150	0	—	—	—	—	—	—	—
	150 超～200	4	1	2	1	0	0	0	75%(3/4)
	200 超	0	—	—	—	—	—	—	—

有効性解析対象

1. 「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合(%)

一方、安全性については、LTG の add-on 投与に起因すると考えられる有害事象として、傾眠、浮動性めまい、複視、発疹が高頻度に発現したことから、これら 4 事象が発現した全例の発現傾向を発現時用量別に検討した。その結果、Induced group では LTG が高用量になるのに従い、浮動性めまい及び複視が高頻度に発現する傾向が認められたが、Balanced group ではこれらの事象の発現率と LTG の投与量との関連は認められなかった（表 1.8.3-6）。

表 1.8.3-6 主な有害事象の発現状況：発現時用量別（LTG-2-01 試験）

5.3.5.2.10 表 16-7, 16-13 を一部改変

< Induced group >							
発現時用量(mg/日)	全体	～50	50 超～100	100 超～200	200 超～300	300 超～400	400 超
症例数	27	26	26	23	10	16	0
有害事象発現例数	21(78)	6(23)	5(19)	6(26)	5(50)	9(56)	0
傾眠	14(52)	4(15)	1(4)	1(4)	3(30)	5(31)	0
浮動性めまい	8(30)	1(4)	2(8)	1(4)	1(10)	3(19)	0
複視	5(19)	0	0	0	2(20)	3(19)	0
発疹	1(4)	0	0	0	0	1(6)	0
< Balanced group >							
発現時用量(mg/日)	全体	～25	25 超～50	50 超～100	100 超～150	150 超～200	200 超
症例数	14	0	13	9	2	8	3
有害事象発現例数	8(57)	0	4(31)	2(22)	0	0	1(33)
傾眠	2(14)	0	1(8)	0	0	0	0
発疹	4(29)	0	2(15)	1(11)	0	0	1(33)

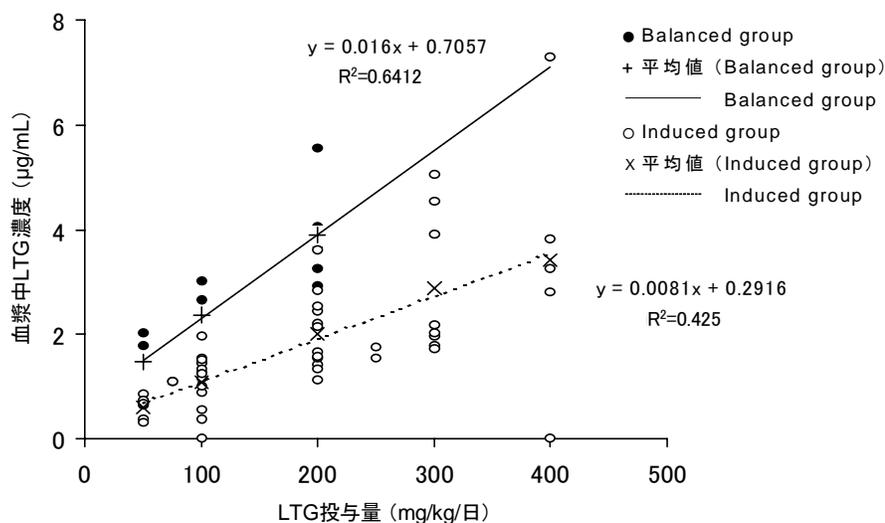
LTG の add-on 投与に起因すると考えられ、高頻度に発現した有害事象について、治験薬との因果関係が否定された症例も含めて発現時用量別に提示

症例数は延べ例数

括弧内は症例数に対する割合(%)

併用抗てんかん薬グループを変更した 1 例を含む

また、併用抗てんかん薬グループ別に LTG の用量と血漿中濃度の関係を検討した結果、両グループともに線形の薬物動態を示し、正の相関が認められた（図 1.8.3-1）。血漿中 LTG 濃度から求めた回帰直線の傾きは、Induced group が Balanced group の約 1/2 であり、本邦でも海外と同様、Balanced group の投与量は Induced group の半量とすることで、同程度の血漿中 LTG 濃度が得られると考えられた。したがって、Induced group において用量設定を行うことにより、Balanced group の用量設定は可能と考え、次相の LTG-2-02 試験では Induced group のみを対象とした。



5.3.5.2.10 図 19-1 を転載

図 1.8.3-1 定常状態における血漿中 LTG 濃度と投与量の関係（LTG-2-01 試験）

LTG-2-02 試験では、LTG add-on 投与時の有効性、安全性及び臨床至適維持用量を探索するために、LTG の薬物動態に影響を及ぼす VPA の併用例 (Balanced group 又は Inhibited group) を除外して VPA 非併用例 (Induced group) のみを対象とし、前相 LTG-2-01 試験の Induced group では有害事象の発現に伴い、維持用量 400mg から 200 あるいは 300mg への減量例が多かったことから (5.3.5.2.10 参照)、低用量群が 100mg まで (以下、100mg 群)、高用量群が 300mg まで (以下、300mg 群) 漸増した際の用量反応性を検討した (2.7.6.3.1.1 参照)。その結果、最終全般改善度の判定分布において、両群間に有意差が認められた ( $p=0.0184$  [Wilcoxon 二標本検定])。また、改善率は、100mg 群 24%、300mg 群 43%であり、両群間に有意な差は認められなかったものの、300mg 群は高値を示した (表 1.8.3-7)。

**表 1.8.3-7 最終全般改善度 (LTG-2-02 試験)**

5.3.5.1.1 表 7-1 を一部改変

投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	検定 <sup>1</sup>	改善率 <sup>2</sup>	95%CI (%)	検定 <sup>3</sup>
100mg 群	50	4(8)	8(16)	10(20)	21(42)	7(14)	0	$p=0.0184$	12(24)	13~38	$p=0.0672$
300mg 群	37	9(24)	7(19)	9(24)	9(24)	3(8)	0		16(43)	27~61	

EES 解析対象

括弧内は症例数に対する割合(%)

1. Wilcoxon 二標本検定
2. 「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合(%)
3. Fisher の直接確率法

一方、安全性については、有害事象が 100mg 群 49%、300mg 群 65%に発現し、傾眠、浮動性めまい、複視、発疹の発現率が 300mg 群で高値であったものの (表 1.8.3-8)、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 100mg 群 12%、300mg 群 18%と大きな差はなかったことから、300mg 群の安全性が特に問題となるものではないと考えられた。

**表 1.8.3-8 主な有害事象 (LTG-2-02 試験：いずれかの群で発現率 5%以上)**

5.3.5.1.1 表 16-5 を一部改変

有害事象名	100mg 群(N=65)	300mg 群(N=66)
有害事象発現例数	32(49)	43(65)
傾眠	7(11)	14(21)
浮動性めまい	5(8)	14(21)
複視	0	5(8)
発疹	3(5)	7(11)

括弧内は症例数に対する割合(%)

これらの結果を踏まえ、難治てんかん患者に対する薬物治療では、発作頻度あるいは発作の強さ・長さを減少させると同時に、副作用発現を抑制することも重要である。しかしながら、てんかん発作の抑制効果が乏しい低用量の投与により、てんかんが再発し薬剤の投与を中止するのでは治療上の意義はないと考えられることから、本邦における Induced group の臨床至適維持用量を 300mg とし、LTG-2-01 試験における血漿中 LTG 濃度の成績を踏まえ、Balanced group の臨床至適維持用量は 150mg と推定した。

次相の LTG-2-03 試験では、LTG-2-02 試験成績を基に、Induced group は 300mg まで、Balanced group は 150mg まで漸増させ、プラセボを対照とした LTG add-on 投与の優越性を検証した（2.7.6.3.1.2 参照）。その結果、改善率（「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合）は LTG 群 34%、プラセボ群 24%であり、主要評価項目とした最終全般改善度の判定分布において、プラセボ投与と比べて有意に優れた改善効果が認められた（ $p=0.0119$  [Wilcoxon 二標本検定]）。また、併用抗てんかん薬グループ別に維持用量と改善率を検討した結果、Induced group では 100mg 超～300mg、Balanced group では 150mg までの維持用量において、改善率が高値を示した（表 1.8.3-9）。

**表 1.8.3-9 最終全般改善度：最終維持用量別（LTG-2-03 試験：LTG 群）**

5.3.5.1.2 表 13-20 を一部改変

併用抗てんかん薬グループ	最終維持用量 (mg/日)	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率 <sup>1</sup>
Induced group	～100	7	0	0	1	4	1	1	0%(0/7)
	100 超～200	5	1	1	1	1	1	0	40%(2/5)
	200 超～300	22	1	6	3	7	5	0	32%(7/22)
	300 超～400	0	—	—	—	—	—	—	—
	400 超	0	—	—	—	—	—	—	—
Balanced group	～50	9	1	2	0	3	1	2	33%(3/9)
	50 超～100	9	2	1	1	2	3	0	33%(3/9)
	100 超～150	33	5	9	10	8	1	0	42%(14/33)
	150 超～200	1	0	0	0	1	0	0	0%(0/1)
	200 超	1	0	1	0	0	0	0	100%(1/1)

FAS 解析対象

1. 「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合(%)

一方、安全性については、LTG の add-on 投与に起因すると考えられる有害事象として、傾眠、浮動性めまい、頭痛、複視がプラセボ群に比べて高頻度に発現したことから、これら 4 事象が発現した全例の発現傾向を発現時用量別に検討した。その結果、Induced group、Balanced group とともに漸増期の低用量投与時に、これらの事象が発現したが、いずれのグループにおいても有害事象の発現率と LTG の投与量との関連はないと考えられた（表 1.8.3-10）。また、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、LTG 群 14%、プラセボ群 8%と大きな差はなく、LTG 群の安全性プロファイルは特に問題となるものではないと考えられた。

以上、検証試験の成績から、本邦での LTG add-on 投与時の維持用量として Induced group で 300mg、Balanced group で半量の 150mg を用いることにより、良好な有効性が得られ、忍容性も良好であることが示された。

表 1.8.3-10 主な有害事象の発現状況：発現時用量別（LTG-2-03 試験）

5.3.5.1.2 表 14-6, 14-14, 14-15 を一部改変

< Induced group >							
発現時用量(mg/日)	全体	～50	50 超～100	100 超～200	200 超～300	300 超～400	400 超
症例数	34	34	32	28	23	0	0
有害事象発現例数	18(53)	10(29)	11(34)	3(11)	4(17)	0	0
傾眠	8(24)	4(12)	1(3)	2(7)	3(13)	0	0
浮動性めまい	6(18)	3(9)	2(6)	0	1(4)	0	0
頭痛	5(15)	3(9)	2(6)	0	0	0	0
複視	2(6)	0	1(3)	1(4)	1(4)	0	0
< Balanced group >							
発現時用量(mg/日)	全体	～25	25 超～50	50 超～100	100 超～150	150 超～200	200 超
症例数	53	51	49	45	35	2	2
有害事象発現例数	32(60)	14(27)	8(16)	14(31)	4(11)	1(50)	1(50)
傾眠	10(19)	5(10)	1(2)	3(7)	1(3)	0	0
浮動性めまい	7(13)	3(6)	0	3(7)	0	1(50)	0
頭痛	2(4)	2(4)	0	0	0	0	0
複視	3(6)	2(4)	0	1(2)	0	0	0

LTG の add-on 投与に起因すると考えられ、高頻度に発現した有害事象について、治験薬との因果関係が否定された症例も含めて発現時用量別に提示

括弧内は症例数に対する割合(%)

症例数は延べ例数

なお、LTG を短期間 add-on 投与した前述の 3 試験（LTG-2-01、LTG-2-02 及び LTG-2-03 試験：2.7.6.3.1.1, 2.7.6.3.1.2 及び 2.7.6.3.2.1 参照）において、LTG の有用性が認められた症例のうち、治験終了後に LTG の投与を打ち切ることにより症状が悪化するおそれがあり、かつ代替薬がないなどの症例は、長期投与期に移行して LTG の投与を継続していたが、これら 3 試験では短期投与期終了後、更なる発作抑制を目指して最高 400mg までの用量調整を可能としており、長期投与期では 400mg の投与例が存在している。

成人長期投与期（以下、LTG-2-05 試験：2.7.6.3.2.3 参照）に移行した 134 例の平均維持用量別の最終全般改善度（1 年時評価）を参考として表 1.8.3-11 に示した。

Induced group では 200～400mg の投与例が多く、最終全般改善度の改善率は 200～300mg を投与した層で高値を示した。Balanced group では 100mg 超～150mg の投与例が多く、最終全般改善度の改善率は 100mg 超～200mg を投与した層で高値を示した。なお、Induced group で 300mg 超～400mg を投与した層での改善率は他の層に比べて 18%と低かったが、これは用量調整が行われた結果、良好な効果が得られた場合に投与量は維持され、効果が不十分と考えられた症例において増量が行われたことに起因するものと考えられた。

なお、Induced group では、200mg 未満の投与例においても改善率は高く、低用量から漸増し維持用量に到達する前に十分な効果が得られる症例も存在したが、ほとんどの症例は 200～400mg までの範囲で投与され有効性が示されていることから、LTG-2-03 試験における最終全般改善度の判定分布において、プラセボ投与と有意な差が認められ、安全性に問題ないことが確認された 300mg を中心に、維持用量を 200～400mg とすることが適切であると考えた。また、Balanced group では、200mg を超えた投与例においても改善率は高かったが、有害事象の発現率が高いため、維持用量は 100～200mg とすることが適切であると考えた。

表 1.8.3-11 最終全般改善度—1年時評価：平均維持用量別（LTG-2-05 試験）

平均維持用量(mg/日)	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率 <sup>1</sup>
<Induced group>								
～100	2	0	1	0	1	0	0	50%(1/2)
100超～200未満	14	2	3	3	4	1	1	36%(5/14)
200	12	3	3	2	1	3	0	50%(6/12)
200超～300	42	7	11	10	8	5	1	43%(18/42)
300超～400	34	1	5	8	14	5	1	18%(6/34)
400超	1	0	0	0	0	1	0	0%(0/1)
申請維持用量未満(200未満)	16	2	4	3	5	1	1	38%(6/16)
申請維持用量範囲(200～400)	88	11	19	20	23	13	2	34%(30/88)
申請維持用量超過(400超)	1	0	0	0	0	1	0	0%(0/1)
<Balanced group>								
～50	0	—	—	—	—	—	—	—
50超～100未満	1	0	0	0	0	1	0	0%(0/1)
100	1	0	0	1	0	0	0	0%(0/1)
100超～150	16	5	5	6	0	0	0	63%(10/16)
150超～200	5	2	1	2	0	0	0	60%(3/5)
200超	3	0	3	0	0	0	0	100%(3/3)
申請維持用量未満(100未満)	1	0	0	0	0	1	0	0%(0/1)
申請維持用量範囲(100～200)	22	7	6	9	0	0	0	59%(13/22)
申請維持用量超過(200超)	3	0	3	0	0	0	0	100%(3/3)

新たな解析：併用抗てんかん薬グループが1年時評価期間内で変更された症例は集計から除いた

1. 「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合(%)

一方、LTG-2-05 試験の1年時評価において、LTGの add-on 投与に起因すると考えられる有害事象として、傾眠、浮動性めまい、発疹が高頻度（5%以上）に発現したが、これら3事象が発現した全例の発現傾向を併用抗てんかん薬グループ別に検討したところ、同程度の発現頻度であった（表 1.8.3-12）。また、LTGの投与中止に至った有害事象の発現率は7%であり、その発現率は長期試験全期間で同程度であったことから（2.7.6.3.2.3 参照）、LTG add-on 投与の400mgまでの忍容性は良好であると考えられた。

表 1.8.3-12 主な有害事象—1年時評価：併用抗てんかん薬グループ別（LTG-2-05 試験）

5.3.5.2.11 表 14-10, 14-15 を一部改変

有害事象名	LTG 群(N=134)	Induced group(N=108)	Balanced group(N=29)
有害事象発現例数	70(52)	53(49)	17(59)
浮動性めまい	22(16)	18(17)	4(14)
傾眠	15(11)	12(11)	3(10)
発疹	7(5)	5(5)	2(7)

LTGの add-on 投与に起因すると考えられ、高頻度に発現した有害事象について、治験薬との因果関係が否定された症例も含めて提示

括弧内は症例数に対する割合(%)

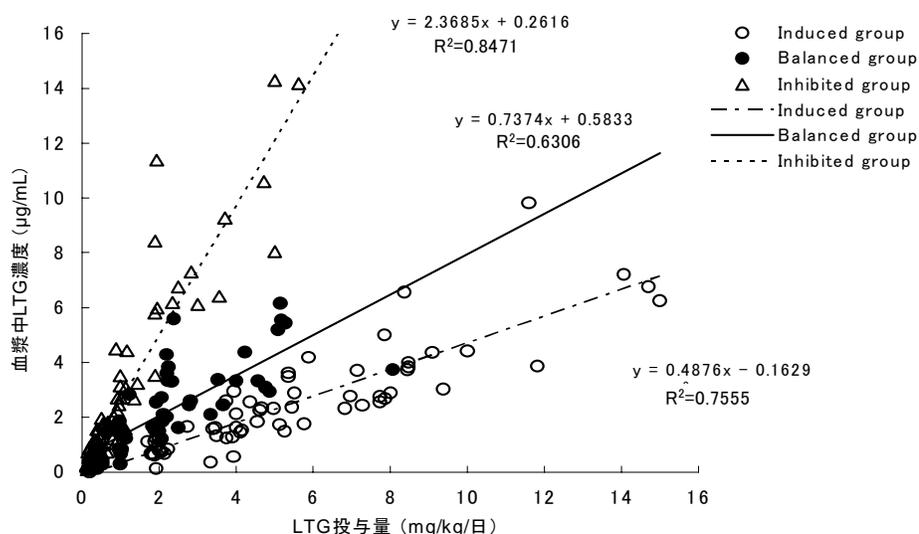
以上の結果から、本邦の成人難治てんかん患者に対するLTGの維持用量は、至適用量である300mg(VPA併用例では150mg)を中心とし、Induced groupでは200～400mg、Balanced groupではInduced groupの半量である100～200mgと設定した。なお、前述のとおり、海外では皮膚障害の発現を考慮し、漸増幅の見直しに合わせてVPA併用例における維持用量期の用法を1日1～2回と変更しており、患者の安全性確保の観点から、本邦においても海外の用法（表 1.8.3-3）を導入するべきであると判断した。

### ＜小児難治てんかん＞

小児においても、各種抗てんかん薬との併用により薬物動態は変化し、その特性は成人と同様であった（2.7.2.2.2.5 参照）。また、海外で小児患者を対象として実施した7つの臨床試験から得られた血漿中 LTG 濃度を用いて母集団薬物動態解析を行った結果、小児における薬物動態特性は成人と同様であると考えられた（2.7.2.3.1.2.3.1 参照）。

本邦では小児難治てんかん患者を対象とした LTG-1-01 試験において、海外と同様の推奨維持用量（Induced group 5～15mg/kg、Balanced group 2～5mg/kg、Inhibited group 1～5mg/kg）を用いて、本邦における維持用量を探索し有効性及び安全性を検討した（2.7.6.3.2.5 参照）。

LTG の用量と血漿中濃度の関係を検討した結果、いずれの併用抗てんかん薬グループにおいても線形の薬物動態を示し、用量と血漿中濃度の間に正の相関が認められた（図 1.8.3-2：5.3.5.2.12 参照）。



5.3.5.2.12 図 20-1 を転載

図 1.8.3-2 定常状態における血漿中 LTG 濃度と投与量の関係（LTG-1-01 試験）

また、すべての併用抗てんかん薬グループを対象とした最終全般改善度の改善率は46%であり、小児難治てんかん患者に対する LTG の有効性が示唆された。更に、Induced group における投与量カテゴリー別の最終全般改善度の改善率は45～57%と良好なものであり、Balanced group では2～3.5mg/kg 未満、Inhibited group では1～3mg/kg 未満における改善率が高かったことから、本試験で用いた海外の推奨維持用量の投与により、本邦においても良好なてんかん発作の抑制効果が得られると考えた。

一方、安全性については、LTG の add-on 投与に起因すると考えられる有害事象として、傾眠、発疹、浮動性めまいが高頻度に発現したが、これら3事象が発現した全例の発現傾向を併用抗てんかん薬グループ別に検討した。その結果、傾眠及び浮動性めまいは Induced group、発疹は Inhibited group で高頻度に発現したものの、ほとんどの事象が軽度又は中等度であった。また、血漿中 LTG 濃度の検討において、Inhibited group では他のグループに比べて推奨

維持用量上限付近の投与により LTG の血漿中濃度が高くなる傾向がみられたが（5.3.5.2.12 参照）、有害事象の発現率は低用量（1mg/kg 以下）で高く、他のグループでは LTG の投与量との明確な関連は認められなかった（表 1.8.3-13）。なお、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 9% であった。

表 1.8.3-13 主な有害事象の発現状況：発現時用量別（LTG-1-01 試験）

5.3.5.2.12 表 16-7, 16-13, 16-14, 16-15 を一部改変

< Induced group >							
発現時用量(mg/kg/日)	全体	～2	2 超～4	4 超～5	5 超～10	10 超～15	15 超
症例数	30	25	28	17	23	6	0
有害事象発現例数	23(77)	5(20)	16(57)	6(35)	12(52)	2(33)	0
傾眠	9(30)	0	5(18)	1(6)	2(9)	1(17)	0
浮動性めまい	4(13)	0	0	1(6)	3(13)	0	0
発疹	2(7)	1(4)	1(4)	0	0	0	0
< Balanced group >							
発現時用量(mg/kg/日)	全体	～0.5	0.5 超～1	1 超～2	2 超～3.5	3.5 超～5	5 超
症例数	24	14	18	18	19	11	4
有害事象発現例数	14(58)	6(43)	4(22)	2(11)	7(37)	3(27)	1(25)
傾眠	3(13)	1(7)	0	0	2(11)	1(9)	0
浮動性めまい	1(4)	0	1(6)	0	0	0	0
発疹	1(4)	0	1(6)	0	0	0	0
< Inhibited group >							
発現時用量(mg/kg/日)	全体	～0.2	0.2 超～0.5	0.5 超～1	1 超～3	3 超～5	5 超
症例数	21	15	18	18	14	4	1
有害事象発現例数	15(71)	6(40)	7(39)	7(39)	4(29)	1(25)	0
傾眠	4(19)	1(7)	0	2(11)	1(7)	1(25)	0
発疹	3(14)	0	2(11)	0	1(7)	0	0

LTG の add-on 投与に起因すると考えられ、高頻度に発現した有害事象について、治験薬との因果関係が否定された症例も含めて発現時用量別に提示  
括弧内は症例数に対する割合(%)

引き続き実施した LTG-1-02 試験では、LTG-1-01 試験と同一の用法・用量としたものの、Inhibited group での推奨維持用量上限付近において、LTG の血漿中濃度が高くなる傾向が認められたことから、LTG の安全性及び有効血漿中濃度を他のグループと同様とすることを考慮し、Inhibited group では維持用量上限を 5mg/kg から 3mg/kg に変更し、既存薬である ZNS を対照として LTG add-on 投与時の有効性及び安全性を検討した（2.7.6.3.1.3 参照）。

その結果、最終全般改善度の判定分布において、両群間に有意差が認められた（ $p=0.0009$  [Wilcoxon 二標本検定]）。改善率は LTG 群 44%、ZNS 群 24% であり、LTG add-on 投与の有効性は、既存薬である ZNS と同程度もしくはそれ以上であることが検証され、更に有意に優れていることが示された（改善率の差の 90%CI: 7～33%、 $p=0.0092$  [Fisher の直接確率法]）。更に、併用抗てんかん薬グループの最終維持用量別の最終全般改善度を表 1.8.3-14 に示したが、LTG 群では、いずれの併用抗てんかん薬グループでも、最終維持用量が低用量域の症例において改善率が高かった。これは、LTG-1-02 試験における増量が緩やかに行われたため、高用量域に到達した症例が少なかったためと考えられた（2.7.4.1.2 参照）。

表 1.8.3-14 最終全般改善度：最終維持用量別（LTG-1-02 試験）

5.3.5.1.3 表 15-21 を一部改変

併用抗てんかん薬 グループ	最終維持用量 (mg/kg/日)	症例数	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	判定 不能	改善率 <sup>1</sup>
Induced group	5未満	1	0	0	0	1	0	0	0%(0/1)
	5～10未満	12	0	6	2	3	1	0	50%(6/12)
	10～15	5	0	1	3	1	0	0	20%(1/5)
	15超	2	0	1	1	0	0	0	50%(1/2)
Balanced group	1未満	0	—	—	—	—	—	—	—
	1～2未満	2	1	0	0	0	1	0	50%(1/2)
	2～3.5未満	16	6	5	2	1	2	0	69%(11/16)
	3.5～5	13	1	3	2	4	2	1	31%(4/13)
	5超	4	0	0	3	1	0	0	0%(0/4)
Inhibited group	1未満	2	0	2	0	0	0	0	100%(2/2)
	1～2未満	12	4	6	1	1	0	0	83%(10/12)
	2～3	5	0	0	1	2	2	0	0%(0/5)
	3超	3	0	2	1	0	0	0	67%(2/3)

FAS 解析対象

網掛け箇所が推奨維持用量データ

1. 「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合(%)

一方、LTG に起因すると考えられる有害事象として、傾眠、浮動性めまいが高頻度に発現したが、ほとんどの有害事象が軽度又は中等度と判定された。これら2事象が発現した全例の発現傾向を併用抗てんかん薬グループ別に検討した結果、Inhibited group において投与量が1mg/kg以下の層では、投与量の漸増に伴い有害事象の増加傾向がみられたが、Induced group、Balanced group では漸増期の低用量投与時における有害事象の発現率も高く、投与量との明確な関連は認められなかった。また、Balanced group で推奨維持用量を超えた1例においてLTGに起因すると考えられる傾眠、浮動性めまいなどの発現が認められた。投与初期に有害事象が多発する傾向は本邦及び海外で同様であり、規定した維持用量範囲内では、LTGに起因すると考えられる有害事象の発現が用量依存的に増加する傾向は認められなかった(表 1.8.3-15)。なお、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、LTG 群 11%、ZNS 群 6%であった。

以上の結果から、本邦の小児難治てんかん患者に対するLTGの維持用量として、Induced groupでは5～15mg/kg、Balanced groupでは1～5mg/kg、Inhibited groupでは1～3mg/kgをadd-on投与することにより、良好なてんかん発作の抑制効果が認められ、忍容性に大きな問題はないと考えられた。なお、LTG-1-01試験において、VPA併用例に対し1日1回投与を行っていること、海外でVPA併用例における維持用量の投与方法を1日1～2回としていることから、用法は海外と同様とした(表 1.8.3-4)。

表 1.8.3-15 主な有害事象の発現状況：発現時用量別（LTG-1-02 試験）

5.3.5.1.3 表 16-13 を一部改変

< Induced group >						
発現時用量(mg/kg/日)	～2	2 超～4	4 超～5	5 超～10	10 超～15	15 超
症例数	15	19	12	18	7	2
有害事象発現例数	6(40)	6(32)	3(25)	11(61)	4(57)	0
傾眠	2(13)	1(5)	0	2(11)	1(14)	0
浮動性めまい	0	1(5)	0	3(17)	1(14)	0
< Balanced group >						
発現時用量(mg/kg/日)	～0.5	0.5 超～1	1 超～2	2 超～3.5	3.5 超～5	5 超
症例数	31	38	38	34	17	5
有害事象発現例数	11(35)	9(24)	15(39)	11(32)	3(18)	1(20)
傾眠	3(10)	2(5)	4(11)	2(6)	1(6)	1(20)
浮動性めまい	0	0	1(3)	0	0	1(20)
< Inhibited group >						
発現時用量(mg/kg/日)	～0.2	0.2 超～0.5	0.5 超～1	1 超～2	2 超～3	3 超
症例数	16	20	22	21	8	3
有害事象発現例数	3(19)	5(25)	9(41)	8(38)	3(38)	0
傾眠	1(6)	2(10)	1(5)	2(10)	1(13)	0

LTG の add-on 投与に起因すると考えられ、高頻度に発現した有害事象について、治験薬との因果関係が否定された症例も含めて発現時用量別に提示  
括弧内は症例数に対する割合(%)

#### 1.8.3.2.4. 本邦及び海外の臨床試験における維持用量の検討

##### <成人難治てんかん患者>

これまでに述べたとおり、本邦の成人難治てんかん患者に対する LTG の維持用量は、主要評価項目である「最終全般改善度」を基に設定している。すなわち、LTG add-on 投与の有効性が示された 300mg を中心に、長期投与した LTG-2-05 試験における使用実態に基づき、LTG の維持用量を 200～400mg（VPA 併用例では 100～200mg）と設定した。

また、①てんかん発作の発作型は「部分発作」及び「全般発作」に大別され、これらの発現機序は異なると考えられていること（1.8.2.2 参照）、②てんかんの薬物治療において、各発作型に有効あるいは無効な抗てんかん薬の組み合わせが経験的に知られていること（2.5.1.3.1 参照）、③英国及び米国においては臨床試験成績を基に、「部分発作」、「Lennox-Gastaut 症候群における全般発作」とともに、「全般発作」のうち「強直間代発作」の効能を取得していることから、本邦で得られた臨床試験成績においても「部分発作」、「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 LTG の add-on 投与が有効であるか否かについて検討する必要がある。しかしながら、本邦で実施した臨床試験（LAM107844 試験を除く）は、当時の本邦における類薬の臨床試験において汎用されていた「最終全般改善度」を有効性の主要評価項目として症例数を設定しており、前述した「部分発作」、「強直間代発作」及び「Lennox-Gastaut 症候群における全般発作」に対して LTG の add-on 投与が有効であるか否かについての結論を導き出すように症例数を設定していない。

一方、海外臨床試験においては、本邦とは異なり発作頻度減少率（中央値及び 50%減少率）を有効性の主要評価項目とし、「部分発作」、「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 LTG の良好な有効性が示されている。また、海外におけるエキスパートコンセンサスガイドラインにおいても、LTG は広範な発作型に対する抗てんかん薬として高い評価を受けている（2.5.1.4 参照）。

したがって、本邦で中心となる維持用量を決定した LTG-2-03 試験において、症例数がある程度確保された部分発作全体（単純部分発作＋複雑部分発作＋二次性全般化発作）の成績を代表として、海外と同一の基準である発作頻度減少率（中央値及び 50%減少率）を、海外の臨床試験成績とともに示した。また、本邦で設定した維持用量範囲で LTG を add-on 投与した海外の臨床試験成績における代表的な発作型の成績を参考として示すこととした。

**①本邦及び海外における維持用量 300mg の発作抑制効果**

本邦の LTG-2-02 及び LTG-2-03 試験、海外の P42-05 試験における部分発作全体の発作頻度減少率を表 1.8.3-16 に示した（2.5.4.7.1 参照）。

LTG 300mg の add-on 投与時における発作頻度減少率の中央値は、本邦 2 試験で各々 20.0%（最小値-600.0%、最大値 100.0%）、29.8%（最小値-188.9%、最大値 100.0%）、P42-05 試験で 22.9%（最小値-259.3%、最大値 93.9%）であり、同程度であった。また、LTG-2-03 及び P42-05 試験の LTG 300mg 投与では、両試験ともにプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。50%減少率は、本邦 2 試験の LTG 300mg add-on 投与時で各々 25、39%であり、P42-05 試験の 300 及び 500mg 群の範囲（20、34%）と同程度であった。

LTG-2-03 試験の選択基準では、P42-05 試験に比べてベースライン期の発作頻度が低い症例も組み入れることが可能であったため、LTG-2-03 試験組み入れ症例のうち、P42-05 試験の基準に準拠した症例（ベースライン期の発作頻度が 4 週間に 4 回以上）を抽出して解析した結果、LTG-2-03 試験の LTG 300mg 投与群における部分発作全体に対する発作頻度減少率（中央値）は、P42-05 試験の 500mg 群（31.8% [最小値-463.6%、最大値 95.2%]）には及ばないものの、300mg 群（22.9% [最小値-259.3%、最大値 93.9%]）よりも高値（27.3% [最小値-388.5%、最大値 100.0%]）を示した。一方、LTG-2-02 試験は割り付けられた用量まで強制増量させるデザインであったため、300mg 群ではほとんどの症例が 300mg まで増量されていた。P42-05 試験が強制増量のデザインであったことから、同じ強制増量のデザインで投与された LTG-2-02 試験の 300mg 群の成績を海外の P42-05 試験と比較すると、LTG-2-02 試験の LTG 300mg 群における部分発作全体に対する発作頻度減少率（中央値）は 29.8%（最小値-188.9%、最大値 100.0%）であり、P42-05 試験の 500mg 群（31.8% [最小値-463.6%、最大値 95.2%]）には及ばないものの、300mg 群（22.9% [最小値-259.3%、最大値 93.9%]）よりも高値を示した。また、50%減少率は 39%で、P42-05 試験の 500mg 群（34%）と同程度であった。

表 1.8.3-16 発作頻度減少率（LTG-2-02、LTG-2-03 及び P42-05 試験：部分発作全体）

5.3.5.1.1 表 7-3, 7-4、5.3.5.1.2 表 7-3, 7-4、5.3.5.1.4 表 16, 17、引用文献 2) 表 G.15 を一部改変

試験番号	評価時期	投与群	症例数	発作頻度 <sup>1</sup> (中央値)	発作頻度減少率				
					中央値(%) (最小値、最大値)	検定 <sup>2</sup>	50% 減少率 <sup>3</sup>	95%CI <sup>4</sup> (%)	検定 <sup>5</sup>
LTG-2-02	維持用量期	100mg 群	47	8.5	3.8 (-200.0、100.0)	p=0.0182	7(15)	6~28	p=0.0208
		300mg 群	36	7.7	29.8 (-188.9、100.0)		14(39)		
LTG-2-03	維持用量期	プラセボ群	66	6.3	0.0 (-1318.7、100.0)	p=0.2181	17(26)	-18~15	p=1.0000
		LTG 群 <sup>7</sup>	65	9.0	20.0 (-600.0、100.0)		16(25)		
	維持用量期 <sup>6</sup>	プラセボ群	45	9.0	9.7 (-447.9、100.0)	p=0.1267	12(27)	-	-
		LTG 群 <sup>7</sup>	51	12.2	27.3 (-388.5、100.0)		13(25)		
	維持用量期 <sup>8</sup>	プラセボ群	30	9.0	12.3 (-447.9、100.0)	p=0.5536	8(27)	-32~22	p=0.7558
		LTG 群 <sup>9</sup>	23	9.5	22.2 (-60.5、90.0)		5(22)		
P42-05	維持用量期	プラセボ群	67	3.2	13.6 (-268.0、82.7)	/	12(18)	/	/
		300mg 群	65	3.0	22.9 (-259.3、93.9)	p=0.696	13(20)	-	-
		500mg 群	59	2.9	31.8 (-463.6、95.2)	p=0.031	20(34)	-	-

LTG-2-02 試験：EES 解析対象、LTG-2-03 試験：FAS 解析対象、P42-05 試験：PE 解析対象

括弧内は症例数に対する割合(%)

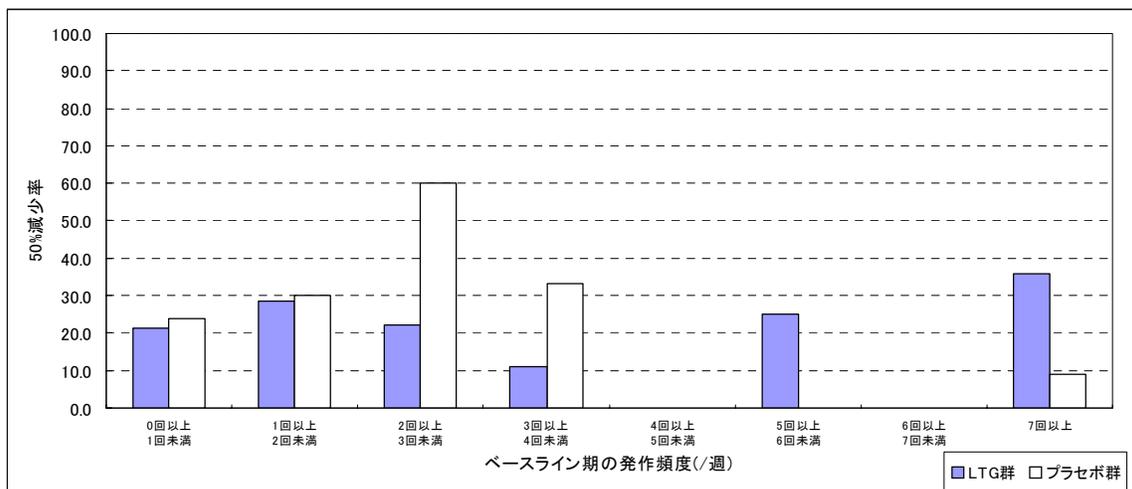
1. ベースライン期の発作頻度：単位は LTG-2-02 及び LTG-2-03 試験が回/4 週、P42-05 試験が回/週
2. LTG-2-03 試験：Wilcoxon 二標本検定  
P42-05 試験：対数変換した発作頻度のベースライン期からの変化率を分散分析（一般線形モデルによりプラセボ群と比較）
3. 発作頻度が 50%以上減少した症例の割合
4. LTG-2-03 試験は差の 95%CI
5. Fisher の直接確率法
6. ベースライン期の発作頻度を P42-05 試験の基準（ベースライン期の発作頻度が 4 週間に 4 回以上）に準拠した症例を抽出した解析
7. 1 日 300mg 分 2 投与（VPA 併用例では 1 日 150mg 分 2 投与）
8. 新たな解析。ベースライン期の発作頻度を P42-05 試験の基準（ベースライン期の発作頻度が 4 週間に 4 回以上）に準拠し、かつ VPA 非併用の症例を抽出した解析
9. 1 日 300mg 分 2 投与

なお、LTG-2-03 試験のプラセボ群における 50%減少率は、P42-05 試験の 300mg 群よりも高値を示し、プラセボ群よりも約 10%高い値を示した。LTG-2-03 試験のプラセボ群におけるベースライン期の発作頻度は LTG 300mg 投与群に比べて低かったことから、ベースライン期の発作頻度の違いが 50%減少率に及ぼす影響を検討した結果、LTG-2-03 試験においては、ベースライン期の発作頻度が少ない 0 回以上～2 回未満/週までの低頻度層で、LTG 群とプラセボ群の 50%減少率は同程度であったが、ベースライン期の発作頻度が 7 回以上/週の高頻度層では、LTG 群がプラセボ群に比べて高値を示した（図 1.8.3-3）。同様に、P42-05 試験においては、低頻度層で 300mg 群及び 500mg 群の 50%減少率は同程度であり、いずれもプラセボ

群よりも高値を示したが、高頻度層では 300mg 群がプラセボ群に比べて低値を示し、500mg 群がプラセボ群に比べて高値を示した（図 1.8.3-4）。

LTG-2-03 及び P42-05 試験における低頻度層は、同一の傾向を示しておらず、低頻度層では自然変動による 1 回の発作の有無が 50%減少率に及ぼす影響が大きいため、本来の薬効に加えて、てんかん発作の自然変動の影響を大きく受けた可能性が示唆された。一方、高頻度層では、てんかん発作の自然変動のうち 1 回の発作の有無が 50%減少率に及ぼす影響が小さくなるため、薬効評価を行うには適切であると考えた。

自然変動の影響を受けにくい高頻度層において、LTG-2-03 試験の LTG 群の 50%減少率は、P42-05 試験において統計学的に有意差が示された 500mg 群の 50%減少率と同程度であったことから、本邦においても LTG は有効であることが示された（2.7.3.3.2.2.1.1 参照）。

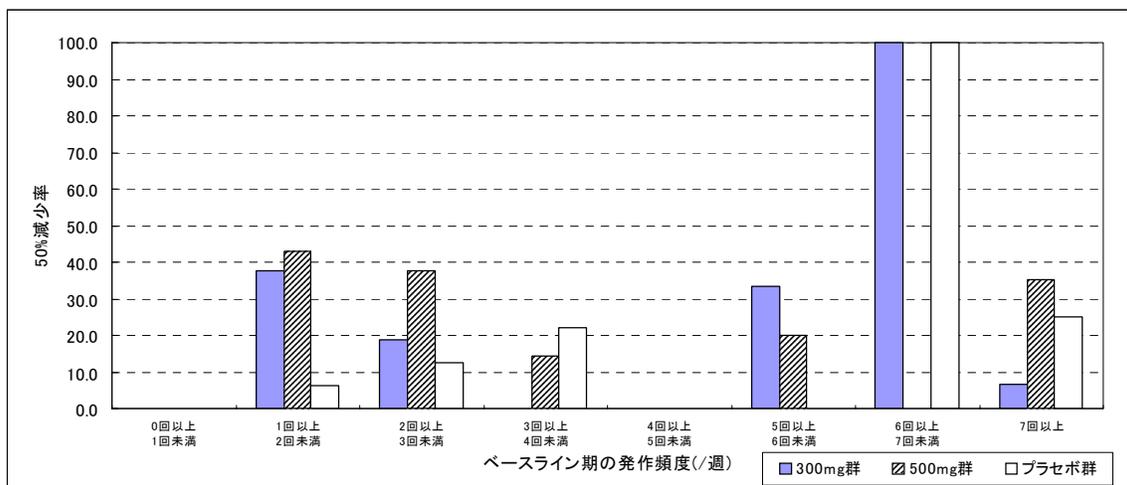


(縦軸数字は%)

投与群	ベースライン期の発作頻度 (/週)	0回以上1回未満	1回以上2回未満	2回以上3回未満	3回以上4回未満	4回以上5回未満	5回以上6回未満	6回以上7回未満	7回以上
LTG 群	症例数	14	14	9	9	0	4	1	14
	50%減少例数	3	4	2	1	0	1	0	5
	50%減少率(%)	21.4	28.6	22.2	11.1	—	25.0	0.0	35.7
プラセボ群	症例数	21	20	5	6	2	1	0	11
	50%減少例数	5	6	3	2	0	0	0	1
	50%減少率(%)	23.8	30.0	60.0	33.3	0.0	0.0	—	9.1

新たな解析

図 1.8.3-3 発作頻度減少率：ベースライン期の発作頻度別  
(LTG-2-03 試験：部分発作全体)



(縦軸数字は%)

投与群	ベースライン期の発作頻度(週)	0回以上 1回未満	1回以上 2回未満	2回以上 3回未満	3回以上 4回未満	4回以上 5回未満	5回以上 6回未満	6回以上 7回未満	7回以上
300mg 群	症例数	0	16	16	13	3	3	1	15
	50%減少例数	0	6	3	0	0	1	1	1
	50%減少率(%)	—	37.5	18.8	0.0	0.0	33.3	100.0	6.7
500mg 群	症例数	1	21	8	7	3	5	1	17
	50%減少例数	0	9	3	1	0	1	0	6
	50%減少率(%)	0.0	42.9	37.5	14.3	0.0	20.0	0.0	35.3
プラセボ 群	症例数	0	16	16	9	10	2	1	16
	50%減少例数	0	1	2	2	0	0	1	4
	50%減少率(%)	—	6.3	12.5	22.2	0.0	0.0	100.0	25.0

新たな解析

図 1.8.3-4 発作頻度減少率：ベースライン期の発作頻度別 (P42-05 試験：部分発作全体)

LTG-2-03 試験では LTG の維持用量期における平均投与量を集計していないが、VPA 非併用例では 200~300mg の範囲での投与例が多く、P42-05 試験の維持用量期における LTG の平均投与量は、300mg 群で 291.1mg (範囲：194~304) であったことから、両試験における LTG 300mg の add-on 投与例における維持用量は大きく異ならないと考えられた。

また、いずれの試験も発作頻度減少率の中央値では、LTG 300mg 投与群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかったが、試験デザインがプラセボを対照とした並行群間比較試験であり、有意な群間差を検出するための症例数が不足していたと考えられた。

一方、少数例で検討可能なクロスオーバー比較を用いた海外の H34-035-C86 試験では、LTG 300mg を維持用量として add-on 投与した際の部分発作に対する有効性を検討しており、その成績を表 1.8.3-17 に示した (2.7.6.3.1.6 参照)。

H34-035-C86 試験のプラセボ投与期に対する LTG 投与期（300mg add-on 投与期）の発作頻度減少率の差の推定値は 20～46% であり、部分発作全体及び部分発作（単純部分発作＋複雑部分発作）においては、プラセボ投与期に比べて LTG 投与期に発作頻度の有意な減少が認められた。二次性全般化発作では有意な差は認められなかったものの、発作頻度減少率の差の推定値は 45.8%、50%減少率も高値（53%）を示したことから、二次性全般化発作に対する LTG の発作抑制効果を否定するものではないと推察された。

表 1.8.3-17 発作頻度減少率（H34-035-C86 試験：部分発作）

引用文献 2) 表 G.10, G.11, G.12 を一部改変

発作分類	症例数	発作頻度(中央値[回/週])		減少率	推定値 <sup>2</sup> (%)		検定 <sup>3</sup>	50%減少率 <sup>4</sup>
		LTG 投与期	プラセボ投与期	中央値 <sup>1</sup> (%) (最小値、最大値)	差	95%CI		
部分発作全体	41	2.7	3.5	26*	23.89 <sup>5</sup>	11.46～34.58 <sup>5</sup>	p<0.001 <sup>5</sup>	22%
部分発作(単純+複雑)	39	2.5	3.4	26 (-83, 78)	20.45 <sup>5</sup>	5.54～33.0 <sup>5</sup>	p<0.05 <sup>5</sup>	21%
二次性全般化発作	17	0.3	0.6	50 (-80, 100)	45.8 <sup>5</sup>	-0.014～71.06 <sup>5</sup>	n.s. <sup>5</sup>	53%

有効性解析対象

n.s.: not significant

1. プラセボ投与期に対する LTG 投与期の発作頻度減少率
2. Hodges-Lehmann 推定量
3. 分散分析：一般線形モデル
4. 発作頻度が 50%以上減少した症例の割合
5. 5.3.5.1.6 (H34-035-C86 試験) 本文から引用

\*: 原資料に最小値、最大値の記載なし

以上の結果から、LTG 300mg を維持用量として add-on 投与することにより、LTG-2-03 及び P42-05 試験において同程度の発作抑制効果を示すこと、並びに H34-035-C86 試験の結果、当該維持用量の投与がプラセボ投与よりも有意に優れた発作抑制効果を示したことを考慮すると、本邦においても LTG 300mg の add-on 投与は、部分発作に対して良好な発作抑制効果を示すと推察した。

## ②維持用量範囲の妥当性

前述のとおり、LTG-2-05 試験では、本邦における LTG 200～400mg を add-on 投与した使用経験が得られていることから、本邦の維持用量上限とした 400mg について、クロスオーバー比較により検討した海外の P42-06 試験における部分発作に対する成績を表 1.8.3-18 に示した (2.7.6.3.1.5 参照)。

P42-06 試験における平均維持用量は 150～400mg の範囲で分布し、88 例中 67 例が 400mg の投与を受けていた。プラセボ投与期に対する LTG 投与期の発作頻度減少率の差の推定値は、部分発作全体及び部分発作（単純部分発作＋複雑部分発作）において 23～26%、50%減少率では二次性全般化発作を含め 19～22% であり、LTG 400mg における部分発作に対する発作抑制効果が示されている。

表 1.8.3-18 発作頻度減少率（P42-06 試験：部分発作）

5.3.5.1.5 表 15, 18, 22、引用文献 2) 表 G.10, G.11, G.12 を一部改変

発作分類	評価時期	症例数	発作頻度(中央値[回/週])		減少率		推定値 <sup>2</sup> (%)		分散分析	50%減少率 <sup>3</sup>
			LTG投与期	プラセボ投与期	中央値 <sup>1</sup> (%) (最小値、最大値)	差	95%CI			
部分発作全体	投与期	88	2.4	3.1	24.8 (-209.1、94.4)	23 <sup>4</sup>	13~32 <sup>4</sup>	p<0.001 <sup>4</sup>	19%	
	維持用量期	88	—	—	23.4 (-233.3、94.9)	25 <sup>4</sup>	14~35 <sup>4</sup>		20%	
部分発作 (単純+複雑)	投与期	87	2.2	2.8	25.0 (-209.1、94.4)	24 <sup>4</sup>	14~34 <sup>4</sup>	p<0.001 <sup>4</sup>	21%	
	維持用量期	87	—	—	24.3 (-233.3、100.0)	26 <sup>4</sup>	15~37 <sup>4</sup>		22%	
二次性 全般化発作	投与期	29	0.3	0.2	0.0 (-400.0、100.0)	—	—	—	21%	
	維持用量期	29	—	—	0.0 (-400.0、100.0)	—	—	—	21%	

有効性解析対象

1. プラセボ投与期に対する LTG 投与期の発作頻度減少率
2. Hodges-Lehmann 推定量
3. 発作頻度が 50%以上減少した症例の割合
4. 5.3.5.1.5 (P42-06 試験) 本文から引用

また、海外において非盲検下で投与した 27 試験の併合成績 (2.7.6.3.3.1 参照) では、677 例に LTG が add-on 投与され、維持用量として VPA 併用例では 100~200mg、VPA 非併用例では 200~400mg の範囲で多くの症例は投与された (表 1.8.3-19: 網掛け箇所)。27 試験併合成績における代表的な発作型の発作頻度減少率を表 1.8.3-20 に示したが、各発作型に対する 50%減少率は概して高く、VPA 併用例では 100~200mg、VPA 非併用例では 200~400mg の用量範囲において、良好な発作抑制効果が示唆されている。

表 1.8.3-19 最終維持用量別の症例数：VPA 併用・非併用別 (27 試験併合成績 [海外])

5.3.5.3.1/ref 表 5 を一部改変

投与量(mg/日)	VPA 併用(N=217)	VPA 非併用(N=460)
100 未満	19	6
100	39	28
150	49	12
200	95	72
300	5	163
400	3	156
400 超	0	9
その他	7	14

表 1.8.3-20 発作頻度減少率 (27 試験併合成績 [海外])

5.3.5.3.1/ref 表 7 を一部改変

発作型	1~12 週		13~24 週		25~36 週		37~48 週	
	症例数	50%減少率 <sup>1</sup>	症例数	50%減少率 <sup>1</sup>	症例数	50%減少率 <sup>1</sup>	症例数	50%減少率 <sup>1</sup>
部分発作全体	401	30%	291	43%	229	45%	186	52%
部分発作(単純+複雑)	361	29%	264	40%	207	43%	168	50%
二次性全般化発作	180	42%	129	53%	99	49%	83	52%
強直間代発作	93	38%	67	46%	60	55%	44	52%

1. 発作頻度が 50%以上減少した症例の割合

以上の結果から、本邦の成人難治てんかん患者に対する LTG add-on 投与時の維持用量として、Induced group では200～400mg、Balanced group ではInduced group の半量である100～200mg を投与することにより、海外と同様の良好な有効性が得られるものと判断した。

### ＜小児難治てんかん患者＞

小児難治てんかん患者に対しても、成人難治てんかん患者と同様に、本邦における LTG の維持用量は「最終全般改善度」を基に設定しており、小児においては本邦で実施した比較試験の成績から、Induced group では 5～15mg/kg、Balanced group では 2～5mg/kg、Inhibited group では 1～3mg/kg の維持用量幅において、LTG add-on 投与の有効性が認められている。

したがって、症例数がある程度確保された部分発作全体（単純部分発作＋複雑部分発作＋二次性全般化発作）の成績及びLennox-Gastaut症候群における全般発作の成績を代表として、本邦と海外の臨床試験成績を示すこととした。

#### ①部分発作全体

部分発作を呈する小児難治てんかん患者を対象とした海外の 105-040 試験においては、Induced group 57 例中 47 例に 5～15mg/kg、Balanced group 18 例全例に 1～5mg/kg、Inhibited group 23 例中 22 例に 1～5mg/kg の範囲で LTG が add-on 投与された(2.7.6.3.1.8 参照)。また、Inhibited group における平均投与量は全投与期で 2.1mg/kg であり、多くの症例が 1～5mg/kg の範囲で LTG が add-on 投与された（表 1.8.3-21）。本邦の LTG-1-02 試験における維持用量の範囲は表 1.8.3-14 に示したが、105-040 試験と同様の範囲内で投与されていたと考えられた。

表 1.8.3-21 LTG の平均投与量：最終維持用量別（105-040 試験）

5.3.5.1.8 表 29, 31 を一部改変

併用抗てんかん薬 グループ	最終維持用量 (mg/kg/日)	全投与期(1～18 週)		維持用量期(7～18 週)	
		症例数	平均投与量(mg/kg/日)	症例数	平均投与量(mg/kg/日)
Induced group	5 未満	10	3.6	7	4.6
	5～10	19	8.1	11	9.1
	10 超～15	28	11.4	33	13.7
	15 超	0	0	2	15.2
Balanced group	1～5	18	3.0	17	3.9
	5 超	0	0	1	5.1
Inhibited group	1 未満	1	0.5	0	0
	1～5	22	2.1	22	2.6

ITT 解析対象

LTG-1-02 及び 105-040 試験における部分発作全体の発作頻度減少率を表 1.8.3-22 に示した(2.5.4.7.1 参照)。

LTG-1-02 試験の LTG 群では、中央値は 16.7%（最小値-193.8%、最大値 100.0%）であり ZNS 群に比べて低かったのに対し、105-040 試験の LTG 群では 44.0%（最小値-527.3%、最大値 100.0%）であり、プラセボ群との間に有意差が認められた。各症例の発作頻度減少率をベースライン期の発作頻度別に検討した結果、自然変動の影響を受けにくい高頻度層において、LTG-1-02 試験の LTG 群は ZNS 群と同程度の 50%減少率を示し、105-040 試験の LTG 群はプラセボ群に比べて高値を示したことから、小児においても LTG は有効であることが示された(2.5.4.7.1 参照)。

更に、LTG-1-02 試験における維持用量までの到達日数を検討した結果、海外の 105-040 試験と比べて LTG の発作抑制効果を評価するための期間、すなわち維持用量期が短くなったことも発作頻度減少率の中央値へ影響している可能性が推察された。

したがって、LTG-1-02 試験成績は、小児難治てんかんの部分発作に対する LTG add-on 投与の発作抑制効果を否定するものではないと推察した。

**表 1.8.3-22 発作頻度減少率（LTG-1-02 及び 105-040 試験：部分発作全体）**

5.3.5.1.3 表 7-5, 7-6、5.3.5.1.8 表 13, 14 を一部改変

試験番号	評価時期	投与群	症例数	発作頻度 <sup>1</sup> (中央値)	発作頻度減少率				
					中央値(%) (最小値、最大値)	検定 <sup>2</sup>	50%減少率 <sup>3</sup>	差の95%CI (%)	検定 <sup>4</sup>
LTG-1-02	維持用量期	ZNS 群	33	13.7	36.2 (-*, 100.0)	p=0.4253	39%	-32~22	p=0.7943
		LTG 群	29	28.9	16.7 (-193.8, 100.0)		34%		
105-040	維持用量期	プラセボ群	101	10.1	12.8 (-650.0, 100.0)	p=0.012	24.7%	-	p=0.004 <sup>5</sup>
		LTG 群	98	7.4	44.0 (-527.3, 100.0)		45.2%		

LTG-1-02 試験：FAS 解析対象、105-040 試験：ITT 解析対象

1. ベースライン期の発作頻度：単位は LTG-1-02 試験が回/4 週、105-040 試験が回/週
2. LTG-1-02 試験：Wilcoxon 二標本検定、105-040 試験：Cochran-Mantel-Haenszel 検定
3. 発作頻度が 50%以上減少した症例の割合
4. Fisher の直接確率法
5. 5.3.5.1.8 (105-040 試験) 本文から引用

\*：基準期間の発作頻度が 0 のため算出不能

## ②Lennox-Gastaut 症候群における全般発作

海外で Lennox-Gastaut 症候群患者を対象とした 105-123 試験における維持用量期の体重別 LTG 平均投与量を表 1.8.3-23 に示したが、いずれの併用抗てんかん薬グループにおいても体重別にかかわらず、Induced group に 5~15mg/kg、Balanced group に 1~5mg/kg の範囲で LTG が投与されており、LTG-1-02 試験における維持用量の範囲と同様であると考えられた(5.3.5.1.9 参照)。

**表 1.8.3-23 LTG の平均投与量：体重別（105-123 試験 [維持用量期]）**

5.3.5.1.9 表 12 を一部改変

併用抗てんかん薬グループ	体重(kg)	症例数	平均投与量(mg/kg/日)
Induced group	~25	10	11.6
	25 超	15	9.3
Balanced group	15~25	26	3.6
	25 超	24	3.6

ITT 解析対象（維持用量期に到達するまでに中止した症例を除く）

LTG-1-02 試験から Lennox-Gastaut 症候群患者を抽出した解析及び 105-123 試験における全主要発作（ミオクロニー発作+強直発作+強直間代発作+脱力発作）の発作頻度減少率を表 1.8.3-24 に示した（2.5.4.7.3 参照）。

LTG-1-02 試験における LTG 群の中央値は 35.3%（最小値-169.4%、最大値 100.0%）、50% 減少率は 39%、105-123 試験における LTG 群の中央値は 35.2%（最小値-109.3%、最大値 100.0%）、50% 減少率は 39%といずれの値も同程度であった。また、両試験ともに対照群との間に有意差が認められ、本邦においても海外と同様に Lennox-Gastaut 症候群における全主要発作に対し LTG add-on 投与の発作抑制効果が認められた。

**表 1.8.3-24 発作頻度減少率（LTG-1-02 及び 105-123 試験：全主要発作）**

5.3.5.1.9 表 16, 17 を一部改変

試験番号	評価時期	投与群	症例数	発作頻度 <sup>1</sup> (中央値)	発作頻度減少率					
					中央値(%) (最小値、最大値)	検定 <sup>2</sup>	症例数	50% 減少率 <sup>3</sup>	差の 95%CI (%)	検定 <sup>4</sup>
LTG-1-02 <sup>5</sup>	維持用量期	ZNS 群	32	113.6	7.0 (-*, 100.0)	p=0.0293	32	13%	2~50	p=0.0219
		LTG 群	31	137	35.3 (-169.4, 100.0)		31	39%		
105-123	維持用量期	プラセボ群	89	13.5	14.6 (-164.7, 98.1)	p=0.054	84	20%	-	p=0.014 <sup>6</sup>
		LTG 群	78	16.4	35.2 (-109.3, 100.0)		74	39%		

LTG-1-02 試験：FAS 解析対象、105-123 試験：ITT 解析対象

全主要発作：ミオクロニー発作+強直発作+強直間代発作+脱力発作を合算して集計

1. ベースライン期の発作頻度：単位は LTG-1-02 試験が回/4 週、105-123 試験が回/週
2. LTG-1-02 試験：Wilcoxon 二標本検定、105-123 試験：Cochran-Mantel-Haenszel 検定
3. 発作頻度が 50%以上減少した症例の割合
4. Fisher の直接確率法
5. 新たな解析
6. 5.3.5.1.9 (105-123 試験) 本文から引用

\*：基準期間の発作頻度が 0 のため算出不能

これらの検討結果から、本邦の小児難治てんかん患者に対する LTG add-on 投与の維持用量を、Induced group で 5～15mg/kg、Balanced group で 1～5mg/kg、Inhibited group で 1～3mg/kg と設定することに問題はないと考えた。

- 
- 1) 社内資料（Partial Response to Agency's January 10, 2001 Approvable Letter for Supplemental New Drug Application Seeking Approval of LAMICTAL for Adjunctive Treatment of Partial Seizures in Pediatric Patients.）
  - 2) 社内資料（Item 8, Section G, Integrated Summary of Effectiveness Data. [Document No.THZZ/91/0255]）

## 1.8.4. 使用上の注意(案)及びその設定根拠

警告 (案)	設定根拠
<p><b>【警告】</b>            本剤の投与により <b>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</b>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）。</p>	<p>本剤投与後、皮膚粘膜眼症候群や中毒性表皮壊死症の発現が報告されているため、注意喚起を行うために設定した。</p>
禁忌 (案)	設定根拠
<p><b>【禁忌】</b> (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</p>	<p>医薬品の一般的な注意事項として、また、本剤投与により過敏症が報告されていることから設定した。</p>
用法・用量に関連する使用上の注意 (案)	設定根拠
<p>(1) 本剤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。〕</p> <p>(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、併用する抗てんかん薬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）。</p> <p>(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。<b>再投与</b>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抗てんかん薬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）。</p>	<p>(1) 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用するため、その旨記載した。</p> <p>(2) 発疹発現の危険性を考慮し設定した。</p> <p>(3) 発疹発現の危険性を考慮し設定した。また、再投与する場合の注意事項として設定した。</p>

用法・用量に関連する使用上の注意（案）	設定根拠
<p>(4) <b>小児</b>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。</p> <p>(5) <b>経口避妊薬等</b>、抗てんかん薬以外でも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）。</p> <p>(6) <b>肝機能障害患者</b>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）。</p>	<p>(4) 小児へ投与する場合の用量調節に関する注意事項として設定した。</p> <p>(5) 経口避妊薬等、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場合の注意事項として設定した。</p> <p>(6) 肝機能障害患者に投与する場合の注意事項として設定した。</p>
使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>1. 慎重投与</b>（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 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）</p> <p>(2) 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）</p> <p>(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。]</p>	<p>(1) 肝機能障害患者に投与する場合の注意事項として設定した。</p> <p>(2) 腎不全患者に投与する場合の注意事項として設定した。</p> <p>(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に投与する場合の注意事項として設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(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）。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 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。</p>	<p>(1) 重篤な皮膚障害の発現に関し、本剤投与開始 8 週間以内、バルプロ酸ナトリウムと併用時又は小児に投与した場合に発現する危険性が高くなるため、注意事項として設定した。</p> <p>(2) 小児において、発疹の初期徴候を感染と誤診しないよう注意喚起するために設定した。</p> <p>(3) 本剤の急激な減量または中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積発作があらわれることがあるため、注意喚起するために設定した。</p> <p>(4) 自動車等の機械操作に対する影響を考慮し設定した。</p>

使用上の注意（案）			設定根拠
<b>3. 相互作用</b> 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。 <b>併用注意</b> （併用に注意すること）			本剤の主代謝酵素について記載した。  [バルプロ酸ナトリウム] 本剤との併用による血中濃度への影響を考慮し、設定した。  [本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤] 本剤との併用による血中濃度への影響を考慮し、設定した。  [カルバマゼピン] 本剤との併用により、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したという報告があることを考慮し、設定した。  [リスペリドン] 本剤との併用により傾眠の報告が多いとの報告があることを考慮し、設定した。  [経口避妊薬] 経口避妊薬との相互作用の試験結果より設定した。
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。	
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	
経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン合剤）	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル製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」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	

使用上の注意(案)	設定根拠
<p><b>4. 副作用</b></p> <p>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。</p> <p>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)。</p> <p>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。</p> <p>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)。</p>	<p>本邦で実施した臨床試験成績に基づいて設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) <b>皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.5%）及び中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）</b>（頻度不明<sup>注1</sup>）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）。</p> <p>2) <b>過敏症症候群</b>（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<sup>注1</sup>）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。</p> <p>3) <b>再生不良性貧血</b>（頻度不明<sup>注1</sup>）、<b>汎血球減少</b>（頻度不明<sup>注1</sup>）、<b>無顆粒球症</b>（頻度不明<sup>注1</sup>）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。</p> <p>4) <b>肝炎、肝機能障害及び黄疸</b>（頻度不明<sup>注1</sup>）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。</p> <p>5) <b>無菌性髄膜炎</b>（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<sup>注1</sup>）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。</p>	<p>1) 皮膚粘膜眼症候群や中毒性表皮壊死症の発現報告を考慮し、設定した。</p> <p>2) 過敏症症候群等の発現報告を考慮し、設定した。</p> <p>3) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症の発現報告を考慮し、設定した。</p> <p>4) 肝炎、肝機能障害及び黄疸の発現報告を考慮し、設定した。</p> <p>5) 無菌性髄膜炎の発現報告を考慮し、設定した。</p>

使用上の注意（案）					設定根拠
<b>(2) その他の副作用</b> 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。					本邦で実施した臨床試験成績および海外における報告例に基づいて設定した。
	<b>5%以上</b>	<b>1～5%未満</b>	<b>1%未満</b>	<b>頻度不明<sup>注)</sup></b>	
<b>皮膚</b>	発疹				
<b>全身症状</b>			発熱、疲労、疼痛		
<b>精神神経系</b>	めまい、傾眠	頭痛、不眠、失調、易刺激性、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数増加	振戦、眼振、攻撃性、運動障害、幻覚	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	
<b>消化器</b>		胃腸障害（嘔気・嘔吐、下痢等）、食欲不振			
<b>肝臓</b>	肝機能検査値異常				
<b>血液</b>		白血球減少、貧血、好中球減少、血小板減少		リンパ節症	
<b>眼</b>		複視	霧視、結膜炎		
<b>筋骨格系</b>			関節痛	背部痛	
<b>その他</b>				ループス様反応	
<b>5. 高齢者への投与</b> 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。					高齢者へ投与する場合の注意事項として設定した。

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。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>(1) 海外での市販後調査および動物を用いた生殖発生毒性試験の結果を考慮し、設定した。</p>
<p>(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。</p>	<p>(2) 妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告を考慮し、設定した。</p>
<p>(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。〔ヒト乳汁中への移行が報告されている。〕</p>	<p>(3) 本剤がヒト乳汁中へ移行するという報告を考慮し、設定した。</p>
<p><b>7. 小児等への投与</b></p> <p>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）。</p>	<p>低出生体重児、新生児、乳児または2歳未満の幼児に対する国内臨床試験における使用経験はなく、安全性は確立していないため設定した。</p>

使用上の注意(案)	設定根拠
<p><b>8. 過量投与</b> <b>徴候、症状：</b>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。 <b>処置：</b>必要に応じ患者を入院させ、支持療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄を行うこと。</p>	過量投与時に認められた症状と対処法について記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>9. 適用上の注意</b></p> <p>(1) <b>薬剤交付時</b>：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。〕</p> <p>(2) 本剤は多湿を避けて保存するよう指導すること。〔本剤は吸湿により淡褐色のはん点が生じることがある。はん点が認められた場合には使用しないよう指導すること。〕</p>	<p>(1) 日本製薬団体連合会加盟会社の「自主申し合わせ」に従った。</p> <p>(2) 本剤は吸湿時にはん点が生じることがあるため、設定した。</p>
<p><b>10. その他の注意</b></p> <p>(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複数のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺行動及び自殺念慮が認められた患者は、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2.1人（95%信頼区間：0.7, 4.2）多いと推定され、発現のリスクがプラセボ群と比較して高かった。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2.5人多いと推定されている。</p> <p>(2) 海外で実施された本剤におけるてんかんや双極性障害を含む神経・精神疾患を対象とした複数のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、本剤投与群での自殺行動及び自殺念慮の発現頻度は、プラセボ群より高かったが、統計学的には有意な差は認められなかった（本剤投与群3695例中43例（1.16%）、プラセボ投与群2824例中25例（0.89%））。なお、てんかん患者のサブグループでは、両群ともに自殺行動及び自殺念慮の発現例は少数であり、群間で統計学的に有意な差はなかった（本剤投与群1073例中6例（0.56%）、プラセボ投与群805例中2例（0.25%））。</p> <p>(3) 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。</p>	<p>(1) 海外における本剤を含む複数の抗てんかん薬における自殺関連事象のメタアナリシスの結果を考慮し、設定した。</p> <p>(2) 海外における本剤の自殺関連事象に関するメタアナリシスの結果を考慮し、設定した。</p> <p>(3) 本剤のジヒドロ葉酸還元酵素に対する阻害作用を考慮し、設定した。</p>

## 1.9. 一般的名称に係る文書

### 1.9.1. JAN

平成■年■月■日の医薬品名称調査会で以下のとおり決定され、平成8年6月25日付薬研第24号により通知されている。

JAN (日本名) ラモトリギン  
(英名) lamotrigine

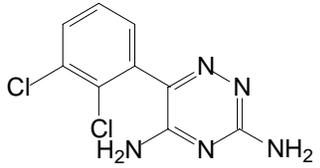
化学名 (日本名) 3,5-ジアミノ-6-(2,3-ジクロロフェニル)-1,2,4-トリアジン  
(英名) 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine

### INN

ラモトリギンは、Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 25, (Supplement to WHO Chronicle, Vol.39, No.5, 1985)に以下のように収載されている。

r-INN (英名) lamotrigine  
(化学名) 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-*as*-triazine  
 $C_9H_7Cl_2N_5$

## 1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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（別名：ラモトリギン） 及びその製剤
構造式	
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
用法・用量	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 <sup>注1)</sup> を併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日 50mg を1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 <sup>注2)</sup> を併用する場合： バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

用法・用量	<p>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) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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<sup>注1)</sup>を併用する場合は 1 日 1～5mg/kg とし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>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。</li> <li>・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<sup>注1)</sup>を併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.6mg/kg を 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。</li> <li>(2)(1)以外の抗てんかん薬<sup>注2)</sup>を併用する場合： バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。 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 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</li> </ul>
劇薬等の指定	原体：劇薬、製剤：指定医薬品、処方せん医薬品 ※
市販名及び有効成分・分量	<p>原体： ラモトリギン</p> <p>製剤： ラミクタール錠小児用 2mg (1 錠中ラモトリギン 2mg 含有) ラミクタール錠小児用 5mg (1 錠中ラモトリギン 5mg 含有) ラミクタール錠 25mg (1 錠中ラモトリギン 25mg 含有) ラミクタール錠 100mg (1 錠中ラモトリギン 100mg 含有)</p>

※新薬承認情報提供時に追記

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒性	急性	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	経口	皮下	腹腔	静脈	
		ラット♂ ラット♀ サル♂ サル♀	約 205 163 30* >80*				
						(*: 概略の致死量)	
毒性	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
		ラット	3 ヶ月間	経口	1, 5, 15, 25	5	1mg/kg/日以上: 種特異的なα <sub>2u</sub> グロブリン腎症 (雄) 5mg/kg/日以上: 投与直後の流涎、赤血球パラメータの低値・腎臓重量の高値 (雄) 15mg/kg/日以上: 過敏、自発運動の低下、運動失調、間代性痙攣、体重の低値 (雄)、ALPの高値・肝臓重量の高値 (雌) 25mg/kg/日: 反射消失
	サル	3 ヶ月間	経口	5, 10, 20	10	20mg/kg/日: 協調運動失調、自発運動の低下、平衡感覚異常、食欲低下・体重増加抑制傾向 (雄)	
	慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	6 ヶ月間	経口	1, 5, 15, 25	5	1mg/kg/日以上: 種特異的なα <sub>2u</sub> グロブリン腎症・腎臓重量の高値 (雄) 5mg/kg/日以上: 投与前後の流涎、赤血球パラメータの低値 (雄) 15mg/kg/日以上: 被毛の汚れ・脱毛、体重の低値 25mg/kg/日: 過敏、自発運動の低下、運動失調、間代性痙攣、ALPの高値、肝臓重量の高値 (雌)	
	サル	6 ヶ月間	経口	5, 10, 20	10	20mg/kg/日: 痙攣、嗜眠、協調運動失調、嘔吐	
	サル	12 ヶ月間	経口	5, 10, 20	10	20mg/kg/日: 自発運動の低下、嗜眠、振戦、歯ざしり、協調運動失調、体重増加抑制傾向	
副作用	<p>成人: 副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現率: 185/335 例=55.2% 副作用 (臨床検査値異常を含む) の種類: 傾眠 62 例、めまい 51 例、肝機能障害 26 例、発疹 21 例、複視 18 例 など</p> <p>小児: 副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現率: 107/212 例=50.5% 副作用 (臨床検査値異常を含む) の種類: 傾眠 47 例、肝機能検査障害 21 例、めまい 12 例、発疹 11 例 など</p>						
会社	<p>グラクソ・スミスクライン株式会社 製剤: 製造 (2 及び 5mg)、輸入 (25 及び 100mg)</p>						





- 資料番号
- 4.2.1.4.1/ref Lamotrigine Potentiates the Antiseizure Activity of Some Anticonvulsants in DBA/2 Mice  
Neuropharmacology 1996; 35: 153-8  
公表論文
- 4.2.2.1.1 A method for the determination of 430C78 in plasma by high pressure liquid chromatography  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■年■月報告]
- 4.2.2.1.2 Determination of lamotrigine in human plasma, saliva and urine using high-performance liquid chromatography with UV detection.  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■年■月～19■年■月]
- 4.2.2.2.1 Plasma levels of 430C78 in the male CD1 mouse following a single oral dose of 430C78 at 10mg/kg.  
The Wellcome foundation Ltd.  
社内資料 [19■年■月報告]
- 4.2.2.2.2 Studies into the effects of 430C78 on gastric emptying in the rat and mouse.  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■年■月報告]
- 4.2.2.2.3 Studies into the absorption, metabolism and excretion of (<sup>14</sup>C)-430C78 in male and female Wistar Rats following oral administration at 4mg/kg  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■年■月報告]
- 4.2.2.2.4 The analysis of tissues derived from a 30 day oral toxicity study of 430C78 in the male Wistar rat (Department of Pathology Experiment 9441).  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■年■月～■月]
- 4.2.2.2.5 THE PHARMACOKINETICS OF LAMOTRIGINE IN THE MALE WISTAR RAT FOLLOWING THE ADMINISTRATION OF SINGLE INTRAVENOUS, ORAL, INTRAMUSCULAR AND SUBCUTANEOUS DOSE OF LAMOTRIGINE ISETHIONATE  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■年■月報告]

- 資料番号  
4.2.2.2.6/ref Lamotrigine Absorption, Distribution, and Excretion  
Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York: Raven Press; 1995. p.877-81  
公表文献
- 4.2.2.2.7 THE RELATIVE BIOAVAILABILITY OF LAMOTRIGINE (A430C)  
FOLLOWING A SINGLE ORAL DOSE AS THE FREE BASE, ISETHIONATE  
OR MESYLATE IN THE MALE WISTAR RAT AT 4mg kg<sup>-1</sup> AS BASE  
Wellcome Research Laboratories  
社内資料 [19■■年 ■月～19■■年 ■月]
- 4.2.2.2.8 THE PHARMACOKINETICS OF LAMOTRIGINE IN THE MALE PIGMENTED  
(PVG/C STRAIN) RAT FOLLOWING ORAL ADMINISTRATION AT 4MG/KG  
AS BASE  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年 ■月～19■■年 ■月]
- 4.2.2.2.9 ANALYSIS OF KIDNEY, HEART AND PLASMA SAMPLES FROM A STUDY  
EXAMINING THE EFFECTS OF REPEATED ADMINISTRATION OF 430C78  
ON KIDNEY FUNCTION IN MALE ALBINO AND HOODED RATS  
(PHARMACOLOGY PROTOCOL 30; PATH EXPERIMENT 10142)  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年 ■月～19■■年 ■月]
- 4.2.2.2.10 THE ANALYSIS OF TISSUES DERIVED FROM 30 DAY ORAL TOXICITY  
STUDIES OF 430C78 IN THE MALE AND FEMALE ALBINO RAT.  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年 ■月報告]
- 4.2.2.2.11 Studies into the absorption, metabolism and excretion of (<sup>14</sup>C)-430C78 in the beagle  
dog  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年 ■月報告]
- 4.2.2.2.12 Plasma levels of 430C78 in the conscious beagle dog ; correlation with  
cardiovascular effects  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年 ■月報告]

- 資料番号  
4.2.2.2.13      Electrocardiographic effects of 430C78 and 583C80 and the associated plasma drug levels in the conscious beagle dog  
  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 4.2.2.2.14      DISPOSITION OF UNCHANGED DRUG AND TOTAL RADIOACTIVITY IN CYNOMOLGUS MONKEYS FOLLOWING INTRAVENOUS OR ORAL ADMINISTRATION OF <sup>14</sup>C-430C78(LAMOTRIGINE) AT 10mg kg<sup>-1</sup> AS BASE  
  
Wellcome Research Laboratories  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 4.2.2.2.15      THE PHARMACOKINETICS OF 430C78 IN THE CYNOMOLGUS MONKEY  
  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月報告]
- 4.2.2.2.16      The pharmacokinetics of 430C78 following multiple oral doses to the cynomolgus monkey  
  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月～■■月]
- 4.2.2.3.1      The distribution of radioactivity following the oral administration of (<sup>14</sup>C)-430C78 to male albino and pigmented rats at 4mg/kg.  
  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月報告]
- 4.2.2.3.2      A QUALITATIVE WHOLEBODY AUTORADIOGRAPHIC STUDY OF THE DISTRIBUTION OF RADIOACTIVITY IN MALE ALBINO AND PIGMENTED RATS FOLLOWING THE ORAL ADMINISTRATION OF <sup>14</sup>C-LAMOTRIGINE (430C78) AT A NOMINAL DOSE OF 20mg kg<sup>-1</sup>  
  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 4.2.2.3.3      Studies into the *in vitro* and *in vivo* affinities of the anti-convulsant triazines 288U51 and 430C78 for ocular melanin.  
  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月報告]

資料番号

- 4.2.2.3.4 Studies into the *in vivo* affinities of the anticonvulsant triazines 288U51 and 430C78 for ocular melanin: Part II.  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月報告]
- 4.2.2.3.5 A QUALITATIVE WHOLEBODY AUTORADIOGRAPHIC STUDY OF THE DISTRIBUTION OF RADIOACTIVITY IN PREGNANT WISTAR AND PIGMENTED RATS FOLLOWING THE ORAL ADMINISTRATION OF (<sup>14</sup>C)-LAMOTRIGINE AT 4mg·kg<sup>-1</sup>.  
Wellcome Research Laboratories  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 4.2.2.3.6 A study of foetal and maternal levels of 261C78, 430C78 and folate in the pregnant female rat following the oral administration of triazine at the maximum electroshock ED<sub>50</sub>.  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月報告]
- 4.2.2.3.7 PLASMA PROTEIN BINDING OF 430C78  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月報告]
- 4.2.2.3.8 Studies on the accumulation of [<sup>3</sup>H] 430c78 into kidney cortex slices in vitro  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月～■■月]
- 4.2.2.3.9 KIDNEY LEVELS OF 430C78: SEX, SPECIES AND STRAIN DIFFERENCES  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月報告]
- 4.2.2.4.1 PROPERTIES OF A DOG N-METHYLTRANSFERASE ENZYME SYSTEM WHICH CATALYSES THE CONVERSION OF 430C78 TO 583C80  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月報告]
- 4.2.2.4.2 SPECIES DIFFERENCES IN THE IN VITRO METABOLISM OF 430C78  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月報告]

資料番号

- 4.2.2.4.3 A STUDY TO INVESTIGATE THE SPECIES VARIATION OF IN VITRO METABOLISM OF LAMOTRIGINE BY DOG, HUMAN AND CYNOMOLGUS MONKEY HEPATIC CYTOSOL IN THE PRESENCE OF ( $^{14}\text{C}_3$ )-S-ADENOSYL-L-METHIONINE.  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 4.2.2.4.4 RATES AND ROUTES OF EXCRETION OF RADIOACTIVITY FOLLOWING A SINGLE ORAL DOSE OF  $^{14}\text{C}$ -LAMOTRIGINE (430C78) AT 10 AND 30MG.  $\text{KG}^{-1}$  (AS BASE) IN THE MALE AND FEMALE CD1 MOUSE  
Wellcome Research Laboratories  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 4.2.2.4.5/ref Lamotrigine Chemistry and Biotransformation  
Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York: Raven Press; 1995. p.871-5.  
公表文献
- 4.2.2.4.6 URINARY AND FAECAL METABOLITE PROFILING BY HPLC IN SEVERAL SPECIES FOLLOWING ADMINISTRATION OF LAMOTRIGINE ( $^{14}\text{C}$ -A430C)  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 4.2.2.4.7 A PRELIMINARY STUDY INTO THE DISPOSITION OF ( $^{14}\text{C}$ )-430C78 IN THE CYNOMOLGUS MONKEY FOLLOWING A SINGLE ORAL ADMINISTRATION AT 20MG BASE  $\text{KG}^{-1}$   
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月報告]
- 4.2.2.4.8 Analysis of Cynomolgus monkey and rabbit urines for metabolites of lamotrigine by high-performance liquid chromatography thermospray mass spectrometry.  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 4.2.2.4.9 The effects of 430C78 and 288U51 upon hepatic microsomal drug metabolising enzyme systems: A comparative study with four standard anticonvulsants  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月報告]





- 資料番号  
4.2.3.2.12 A 52-Week Oral Toxicity Study of BW 0430C78 in the Cynomolgus Monkey  
[REDACTED]  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 4.2.3.2.13 BW0430C78 のカニクイザルにおける 52 週間経口投与毒性試験  
(TTEP/88/0011, 試験番号 TOX358) データに対する統計解析  
[REDACTED]  
社内資料 [19■■年■■月～■■月 (19■■年■■月改訂) ]
- 4.2.3.3.1.1 EVALUATION OF 3,5-DIAMINO-6-(2,3-DICHLOROPHENYL)-1,2,4-TRIAZINE  
(430C78) FOR MUTAGENICITY USING THE AMES  
SALMONELLA/MICROSOME INCORPORATION TEST AND THE YAHAGI  
MODIFICATION  
Wellcome Research Laboratories  
社内資料 [19■■年■■月]
- 4.2.3.3.1.2 ラモトリギンの大腸菌を用いる復帰突然変異試験  
[REDACTED]  
社内資料 [19■■年■■月～■■月]
- 4.2.3.3.1.3 An In Vitro Cytogenetic Study in Cultured Human Lymphocytes with BW 0430C78  
Burroughs Wellcome Co.  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 4.2.3.3.1.4 An In Vitro Cytogenetic Study in Cultured Human Lymphocytes with 430C78  
Burroughs Wellcome Co.  
社内資料 [19■■年■■月～■■月]
- 4.2.3.3.1.5 An In Vitro Cytogenetic Study in Cultured Human Lymphocytes with 430C78  
Burroughs Wellcome Co.  
社内資料 [19■■年■■月～■■月]
- 4.2.3.3.1.6 L5178Y/TK<sup>+/+</sup> Mouse Lymphoma Mutagenesis Study with BW0430C78  
Burroughs Wellcome Co.  
社内資料 [19■■年■■月～■■月]



資料番号

4.2.3.5.2.2

430C78 の経口投与によるラット胎児毒性試験及び催奇形性試験  
(BPAT/83/0012、試験番号 9353) データに対する統計解析

社内資料 [19■■年■■月～■■月]

4.2.3.5.2.3/ref

Preliminary Fetal Toxicity and Teratogenicity Study of oral 261C78 and 430C78 in the rat in comparison with diphenylhydantoin.

Wellcome Research Laboratories

[社内資料 [19■■年■■月報告 (19■■年■■月改訂) ]

4.2.3.5.2.4/ref

A behavioural teratology study of oral 430C78 in the rat

Wellcome Research Laboratories

社内資料 [19■■年■■月報告]

4.2.3.5.2.5

Fetal toxicity and teratogenicity study of oral 430C78 in the rabbit.

Wellcome Research Laboratories

社内資料 [19■■年■■月～■■月]

4.2.3.5.2.6

430C78 の経口投与によるウサギ胎児毒性試験及び催奇形性試験  
(BPAT/81/0041、試験番号 9463) データに対する統計解析

社内資料 [19■■年■■月～■■月]

4.2.3.5.3.1

Peri- and Postnatal Study in Rats Given 430C78 by Gavage

Burroughs Wellcome Co.

社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]

4.2.3.5.4.1

430C78(Lamotrigine): Eight-Week Oral Toxicity Study in Juvenile Rats

社内資料 [20■■年■■月～20■■年■■月]

4.2.3.5.4.2/ref

430C78: FOUR-WEEK ORAL TOXICITY DOSE-RANGE STUDY IN JUVENILE RATS

社内資料 [20■■年■■月～20■■年■■月]

資料番号

4.2.3.7.1.1 ラモトリギンの抗原性試験

社内資料 [19■年 ■月～■月]

4.2.3.7.1.2 ラモトリギンのモルモットにおける皮膚感作性試験

社内資料 [19■年 ■月～■月]





## 資料番号

- 5.3.1.4.7 尿中総ラモトリギン及び尿中非抱合ラモトリギン測定法の検討  
 [REDACTED]  
 社内資料 [19■■年■■月報告]
- 5.3.1.4.8 Validation of a sensitive analytical method for measuring lamotrigine in Japanese human plasma using HPLC with UV-detection installed at the Seisin Development Laboratories  
 日本ウエルカム株式会社  
 社内資料 [19■■年■■月報告]
- 5.3.2.1.1 PLASMA PROTEIN BINDING OF COMMONLY PRESCRIBED ANTICONVULSANTS IN THE PRESENCE OR ABSENCE OF LAMOTRIGINE (BWA430C)  
 The Wellcome Foundation Ltd.  
 社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 5.3.2.1.2 THE DISPOSITION OF RADIOACTIVITY IN MALE VOLUNTEERS FOLLOWING THE ORAL ADMINISTRATION OF LAMOTRIGINE [(<sup>14</sup>C)-430C78]  
 The Wellcome Foundation Ltd.  
 社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 5.3.2.2.1 An In Vitro Investigation of the Enzymes Involved in Glucuronidation of GI267119 (Lamictal) using Heterologously-Expressed UDP Glucuronosyltransferases  
 GlaxoSmithKline  
 社内資料 [20■■年■■月～20■■年■■月]
- 5.3.2.2.2 An in vitro Investigation into the Inhibition of Human Cytochrome P450 Enzymes by GI267119 (Lamictal<sup>TM</sup>, lamotrigine, 430C78).  
 GlaxoSmithKline  
 社内資料 [20■■年■■月～20■■年■■月]
- 5.3.2.2.3 The Assessment of *In vitro* Inhibition of Lamotrigine (430C78) Glucuronidation Using Suspended Human Hepatocytes  
 Glaxo Wellcome Research and Development Ltd.  
 社内資料 [20■■年■■月報告]



- 資料番号  
5.3.3.1.5/ref Pharmacokinetics of lamotrigine after oral and intravenous infusion administration in normal volunteers.  
[UK13]  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■年■月～■月]
- 5.3.3.1.6 The disposition, metabolism and pharmacokinetics of <sup>14</sup>C-lamotrigine after single oral administration of 240mg(15μCi) to six healthy male subjects.  
[UK20]  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■年■月～■月]
- 5.3.3.1.7/ref Steady-state pharmacokinetics study of LAMICTAL in healthy volunteers receiving chronic doses of valproic acid.  
[US21]  
Burroughs Wellcome Co.  
社内資料 [19■年■月～19■年■月]
- 5.3.3.2.1/ref Acute Dose Safety and Pharmacokinetics Study of Lamotrigine and Placebo in Epileptic Patients  
[US01]  
Burroughs Wellcome Co.  
社内資料 [19■年■月～■月]
- 5.3.3.2.2/ref Chronic Dose Tolerance of Lamotrigine and Placebo in Epileptic Patients  
[US03]  
Burroughs Wellcome Co.  
社内資料 [19■年■月～19■年■月]
- 5.3.3.2.3/ref Chronic Dose Tolerance of Lamotrigine and Placebo in Epileptic Patients: A Further Evaluation  
[US14]  
Burroughs Wellcome Co.  
社内資料 [19■年■月～■月]
- 5.3.3.2.4/ref Pharmacokinetics and safety of lamotrigine in young epileptic children  
[UK9001]  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■年■月～19■年■月]

- 資料番号  
5.3.3.2.5/ref      Pharmacokinetic Analysis of Lamotrigine in an Open 12 Months Trial of  
Lamotrigine as Add-on Therapy in Treatment-Resistant Epilepsy in Children  
[UK61]  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 5.3.3.2.6/ref      Lack of Clinically Significant Pharmacokinetic Interactions Between Zonisamide  
and Lamotrigine at Steady State in Patients With Epilepsy  
Ther Drug Monit 2005; 27: 193-8  
公表論文
- 5.3.3.2.7/ref      Topiramate and Lamotrigine Pharmacokinetics during Repetitive Monotherapy and  
Combination Therapy in Epilepsy Patients  
Epilepsia 2003; 44(7): 917-22  
公表論文
- 5.3.3.2.8/ref      Effect of Antiepileptic Drug Comedication on Lamotrigine Clearance  
Arch Neurol. 2005; 62: 1432-6  
公表論文
- 5.3.3.3.1/ref      PHARMACOKINETICS AND TOLERABILITY OF A SINGLE ORAL DOSE OF  
LAMOTRIGINE IN LIVER DISEASE.  
[UK503]  
Laboratoires Wellcome  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 5.3.3.3.2/ref      The Pharmacokinetics of Lamotrigine (BW430C) in Healthy Subjects with  
Unconjugated Hyperbilirubinemia (Gilbert's Syndrome)  
[UK12]  
Burroughs Wellcome Co.  
社内資料 [19■■年■■月～■■月]
- 5.3.3.3.3/ref      The pharmacokinetics of lamotrigine in chronic renal failure: Influence of  
haemodialysis  
[UK107]  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]

- 資料番号  
5.3.3.3.4/ref      The pharmacokinetics of lamotrigine and its metabolites in patients with chronic renal failure and healthy volunteers  
[UK117]  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 5.3.3.3.5/ref      Lamotrigine Pharmacokinetics in Healthy Elderly Volunteers  
[UK72]  
Burroughs Wellcome Co.  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 5.3.3.4.1/ref      An open-label, non-randomised, single sequence study to investigate the effects of the combined oral contraceptive pill on the pharmacokinetics of lamotrigine and the effects of lamotrigine on the pharmacokinetics of the combined oral contraceptive pill in healthy young female subjects.  
[LAM100016]  
GlaxoSmithKline  
社内資料 [20■■年■■月～■■月]
- 5.3.3.4.2/ref      A randomised, partially blinded, parallel group study to investigate the potential pharmacokinetic interaction between lamotrigine and olanzapine in healthy, non-smoking, male volunteers.  
[SCA10908]  
GlaxoSmithKline  
社内資料 [20■■年■■月～20■■年■■月]
- 5.3.3.4.3/ref      Effects of rifampicin and cimetidine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of lamotrigine in healthy subjects  
Eur J Clin Phamacol 2000; 56: 299-304.  
公表論文
- 5.3.3.4.4/ref      Report for a study to investigate whether multiple oral doses of Lamotrigine affect the pharmacokinetics of multiple oral doses of Lithium in healthy volunteers(SCAB1001)  
[SCAB1001]  
Glaxo Wellcome Research and Development Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月～■■月]

- 資料番号
- 5.3.3.4.5/ref An open-label, two cohort study to investigate the potential pharmacokinetic interaction between lamotrigine and single doses of risperidone and quetiapine in healthy volunteers  
[SCA101963]  
GlaxoSmithKline  
社内資料 [20■■年 ■月～20■■年 ■月]
- 5.3.3.4.6/ref Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects  
Clin Pharmacol Ther 2006; 80: 159-68  
公表論文
- 5.3.3.5.1/ref VALIDATION OF A PHARMACOSTATISTICAL MODEL OF ADJUNCTIVE LAMOTRIGINE THERAPY IN CHILDREN  
Glaxo Wellcome Research and Development Ltd.  
社内資料 [19■■年 ■月報告]
- 5.3.3.5.2 Population Pharmacokinetics of Lamotrigine in Japanese Paediatric Patients  
GlaxoSmithKline  
社内資料 [20■■年 ■月報告]
- 5.3.5.1.1 BW430C の難治性てんかんに対する成人後期第二相臨床試験  
[LTG-2-02 試験]  
グラクソ・スミスクライン株式会社  
社内資料 [19■■年 ■月～19■■年 ■月]
- 5.3.5.1.2 BW430C の難治てんかんに対する二重盲検比較試験  
ー成人第三相比較試験ー  
[LTG-2-03 試験]  
グラクソ・スミスクライン株式会社  
社内資料 [19■■年 ■月～19■■年 ■月]
- 5.3.5.1.3 BW430C の小児難治てんかんに対する第三相比較試験  
ーゾニサミドを対照とした単盲検比較試験ー  
〈第三相臨床試験〉  
[LTG-1-02 試験]  
グラクソ・スミスクライン株式会社  
社内資料 [19■■年 ■月～19■■年 ■月]

## 資料番号

- 5.3.5.1.4 A Multicenter, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Dose-Response Evaluation of the Safety and Efficacy of Lamotrigine as Add-On Therapy in Epileptic Outpatients with Partial Seizures  
[P42-05 試験]  
Burroughs Wellcome Co.  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 5.3.5.1.5 A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Add-On, Crossover Study of Lamotrigine in Epileptic Outpatients with Partial Seizures  
[P42-06 試験]  
Burroughs Wellcome Co.  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 5.3.5.1.6 A MULTICENTRE RANDOMISED DOUBLE-BLIND PLACEBO CONTROLLED CROSSOVER TRIAL OF LAMOTRIGINE AS ADD-ON THERAPY IN TREATMENT RESISTANT EPILEPSY : AUSTRALIA  
[H34-035-C86 試験]  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 5.3.5.1.7 A Multicenter, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Phase III Evaluation of the Safety of Lamotrigine (LAMICTAL) as Add-On Therapy in Outpatients with Partial Seizures  
[P42-16 試験]  
Burroughs Wellcome Co.  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 5.3.5.1.8 A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Evaluation of LAMICTAL for Add-On Treatment of Partial Seizures in Pediatric Patients  
[105-040 試験]  
Glaxo Wellcome Research and Development Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]
- 5.3.5.1.9 Lamotrigine as add-on therapy in patients with a clinical diagnosis of a Lennox-Gastaut syndrome (severe generalised epilepsy of childhood onset). A multicentre, double-blind, placebo controlled, parallel group study  
[105-123 試験]  
Glaxo Wellcome Research and Development Ltd.  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]

- 資料番号  
5.3.5.1.10 A Multi-Center, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Evaluation of Lamotrigine Adjunctive Therapy in Subjects with Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures [Data from the Double-blind Phase]  
[LAM40097 試験]  
GlaxoSmithKline  
社内資料 [20■年■月～20■年■月]
- 5.3.5.1.11 A RANDOMISED DOUBLE-BLIND PLACEBO CONTROLLED CROSSOVER ADD-ON TRIAL OF LAMOTRIGINE IN PATIENTS WITH TREATMENT RESISTANT SEIZURES : CHALFONT  
[H34/C/85/AWP/1 試験]  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■年■月～19■年■月]
- 5.3.5.1.12/ref A randomised double blind placebo controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment resistant partial seizures  
[H34/C/85/AWP/55/16 試験]  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■年■月～19■年■月]
- 5.3.5.1.13/ref A randomised double blind placebo controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment resistant partial seizures  
[H34/C/85/AWP/57 試験]  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■年■月～19■年■月]
- 5.3.5.1.14/ref A randomised double blind placebo controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment resistant partial seizures.  
[H34-037-C86 試験]  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■年■月～19■年■月]
- 5.3.5.2.1 BW430C 錠の難治性てんかんに対する前期第二相臨床試験  
[LTG-2-01 試験]  
グラクソ・スミスクライン株式会社  
社内資料 [19■年■月～19■年■月]

資料番号

5.3.5.2.2

BW430C の成人難治てんかんに対する第三相臨床試験

－QOL 試験－

[LTG-2-04 試験]

グラクソ・スミスクライン株式会社  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]

5.3.5.2.3

BW430C 成人長期試験

BW430C 錠の難治性てんかんに対する前期第二相臨床試験

BW430C の難治性てんかんに対する成人後期第二相臨床試験

BW430C の難治てんかんに対する二重盲検比較試験－成人第三相比較試験

－

BW430C の成人難治てんかんに対する第三相臨床試験－長期臨床試験－

[LTG-2-01/LTG-2-02/LTG-2-03/LTG-2-05 試験]

グラクソ・スミスクライン株式会社  
社内資料 [LTG-2-01 19■■年■■月～19■■年■■月  
LTG-2-02 (Flexible dose 期) 19■■年■■月～19■■年■■月  
LTG-2-02 (長期投与試験) 19■■年■■月～19■■年■■月  
LTG-2-03 19■■年■■月～19■■年■■月  
LTG-2-05 19■■年■■月～20■■年■■月]

5.3.5.2.4

BW430C の成人難治てんかんに対する第三相臨床試験

－QOL 長期試験－

[LTG-2-04L 試験]

グラクソ・スミスクライン株式会社  
社内資料 [19■■年■■月～20■■年■■月]

5.3.5.2.5

BW430C の小児難治てんかんに対する第二相臨床試験

&lt;第二相試験&gt;

[LTG-1-01 試験]

グラクソ・スミスクライン株式会社  
社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]

資料番号

5.3.5.2.6

BW430C 小児長期臨床試験

－LTG-1-01：BW430Cの小児難治てんかんに対する第二相臨床試験－

－LTG-1-03：BW430Cの小児難治てんかんに対する第三相臨床試験－長期臨床試験－

[LTG-1-01/LTG-1-03 試験]

グラクソ・スミスクライン株式会社

社内資料 [LTG-1-01:19■■年■■月～19■■年■■月]

LTG-1-03:19■■年■■月～20■■年■■月]

5.3.5.2.7/ref

An Open Multicentre Trial in Patients with Treatment Resistant Epilepsy

Withdrawing from Add-on Lamotrigine to Lamotrigine Monotherapy (H34-105-C88)

[H34-105-C88 試験]

The Wellcome Foundation Ltd.

社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]

5.3.5.2.8/ref

An open 12 months trial of lamotrigine as add-on therapy in treatment-resistant epilepsy in children (Cardiff).

[H34-061-C87 試験]

The Wellcome Foundation Ltd.

社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月]

5.3.5.2.9

BW430C のてんかんに対する臨床評価

&lt;第Ⅲ相試験&gt;

[LAM107844 試験]

グラクソ・スミスクライン株式会社

社内資料 [20■■年■■月～継続中 (20■■年■■月中間報告書)]

5.3.5.2.10

BW430C 錠の難治性てんかんに対する前期第二相臨床試験

[LTG-2-01 試験]

グラクソ・スミスクライン株式会社

社内資料 [19■■年■■月～19■■年■■月 (20■■年■■月改訂)]

資料番号

5.3.5.2.11

BW430C 成人長期試験

BW430C 錠の難治性てんかんに対する前期第二相臨床試験

BW430C の難治性てんかんに対する成人後期第二相臨床試験

BW430C の難治てんかんに対する二重盲検比較試験－成人第三相比較試験

—

BW430C の成人難治てんかんに対する第三相臨床試験－長期臨床試験－

[LTG-2-01/LTG-2-02/LTG-2-03/LTG-2-05 試験]

グラクソ・スミスクライン株式会社

社内資料 [LTG-2-01 19■年■月～19■年■月

LTG-2-02 (Flexible dose 期) 19■年■月～19■年■月

LTG-2-02 (長期投与試験) 19■年■月～19■年■月

LTG-2-03 19■年■月～19■年■月

LTG-2-05 19■年■月～20■年■月

(20■年■月改訂) ]

5.3.5.2.12

BW430C の小児難治てんかんに対する第二相臨床試験

&lt;第二相試験&gt;

[LTG-1-01 試験]

グラクソ・スミスクライン株式会社

社内資料 [19■年■月～19■年■月 (20■年■月改訂) ]

5.3.5.2.13

BW430C 小児長期臨床試験

－LTG-1-01 : BW430C の小児難治てんかんに対する第二相臨床試験－

－LTG-1-03 : BW430C の小児難治てんかんに対する第三相臨床試験－長期臨床試験－

[LTG-1-01/LTG-1-03 試験]

グラクソ・スミスクライン株式会社

社内資料 [LTG-1-01:19■年■月～19■年■月

LTG-1-03:19■年■月～20■年■月

(20■年■月改訂) ]

5.3.5.2.14

BW430C のてんかんに対する臨床評価

&lt;第Ⅲ相試験&gt;

[LAM107844 試験]

グラクソ・スミスクライン株式会社

社内資料 [20■年■月～20■年■月]

- 資料番号  
5.3.5.3.1/ref FINAL REPORT OF POOLED DATA FROM 27 OPEN STUDIES OF LAMOTRIGINE AS ADD-ON THERAPY FOR UP TO 12 MONTHS IN TREATMENT RESISTANT EPILEPSY  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年 ■月～19■■年 ■月]
- 5.3.5.3.2/ref Open 12 months multicentre trials of lamotrigine as add-on therapy in treatment-resistant epilepsy in children.  
[H34-098-C88 / H34-102-C88 試験]  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年 ■月～19■■年 ■月]
- 5.3.5.3.3/ref Open 12 Months Trials of Lamotrigine as Add-On Therapy in Treatment-Resistant Epilepsy in Children (France, Denmark)  
[H34-073-C87 / H34-092-C87 試験]  
The Wellcome Foundation Ltd.  
社内資料 [19■■年 ■月～19■■年 ■月]
- 5.3.5.4.1/ref ラモトリギン成人臨床試験における長期投与例の有用性調査  
■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■  
社内資料 [20■■年 ■月～■■月]
- 5.3.5.4.2/ref ラモトリギン小児臨床試験における長期投与例の有用性調査  
■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■  
社内資料 [20■■年 ■月～■■月]
- 5.3.6.1/ref Lamotrigine Safety Update (HM2005/00233/00)  
GlaxoSmithKline  
社内資料 [20■■年 ■月～20■■年 ■月]
- 5.3.6.2/ref Lamotrigine Safety Update (HM2005/00577/00)  
GlaxoSmithKline  
社内資料 [20■■年 ■月～20■■年 ■月]
- 5.3.6.3/ref Lamotrigine Safety Update (HM2006/00405/00)  
GlaxoSmithKline  
社内資料 [20■■年 ■月～20■■年 ■月]

資料番号

5.3.6.4/ref Lamotrigine Safety Update (HM2006/00818/00)

GlaxoSmithKline

社内資料 [20■■年■■月～20■■年■■月]

5.3.6.5/ref Lamotrigine Safety Update (HM2007/00290/00)

GlaxoSmithKline

社内資料 [20■■年■■月～20■■年■■月]

5.3.6.6/ref Lamotrigine Safety Update (HM2007/00683/00)

GlaxoSmithKline

社内資料 [20■■年■■月～20■■年■■月]

## 5.4.2. 参考文献

## 資料番号

- 5.4.2-1) Dictionary of Epilepsy Part 1:Definition 7-9.  
World Health Organization, Geneva 1973
- 5.4.2-2) Epilepsy: aetiology, epidemiology and prognosis  
World Health organization, 2001  
(<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs165/en/>)
- 5.4.2-3) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures.  
Epilepsia 1981;22:489-501
- 5.4.2-4) 第2章 てんかん発作の見分け方 2.てんかん一般.  
てんかん 1995.p.39-58
- 5.4.2-5) てんかんの概念、定義.  
臨床精神医学講座9 -てんかん- 1998.p.11-9
- 5.4.2-6) Epidemiology, classification, natural history, and genetics of epilepsy.  
The Lancet 1990;336:93-6
- 5.4.2-7) Prevalence of Epilepsy in Rochester, Minnesota:1940-1980.  
Epilepsia 1991;32:429-45
- 5.4.2-8) 岡山県における小児てんかんの神経疫学的研究.  
てんかん研究 1984;2:1-12
- 5.4.2-9) Epidemilology and the genetics of epilepsy.  
Epilepsy 1983;61:267-94
- 5.4.2-10) てんかん類型と疫学 I.てんかん類型とその特徴 G. 成年期, 老年期のてんかん.  
臨床精神医学講座9 -てんかん- 1998.p.265-72
- 5.4.2-11) Seizure disorders: The changes with age.  
Epilepsia 1992;33(suppl.4):S6-14
- 5.4.2-12) 第6章 治りやすいてんかんと治りにくいてんかん 1.ウエスト症候群とレンノックス・ガストー症候群.  
てんかん 1995.p.149-52

- 資料番号  
5.4.2-13) The Lennox-Gastaut Syndrome.  
Epilepsia 1993;34(suppl.7):S7-17
- 5.4.2-14) The stigma of epilepsy as a self-concept.  
Epilepsia 1980;21:433-4
- 5.4.2-15) Generating a model of epileptic stigma: The role of qualitative analysis.  
Soc Sci Med 1990;30:1187-94
- 5.4.2-16) The personal and emotional aspects of epilepsy.  
International Social Work 1988;31:165-72
- 5.4.2-17) てんかん Q&A (日常編) .  
波 2005;29:138-46
- 5.4.2-18) てんかん発作 III てんかん発作の治療 A-2. 抗てんかん薬の作用機序.  
臨床精神医学講座 9 -てんかん- 1998.p.94-100
- 5.4.2-19) 51. 抗てんかん薬.  
今日の治療薬 2004 -解説と便覧- 2004.p.801-13
- 5.4.2-20) てんかん発作 III てんかん発作の治療 A-4. 難治発作の治療.  
臨床精神医学講座 9 -てんかん- 1998.p.113-7
- 5.4.2-21) 1. いわゆる難治てんかんの治療.  
現代精神医学大系 1989;年刊版 '89-A:p.323-41
- 5.4.2-22) てんかん [ I ] てんかん治療の中止と再発.  
小児内科 1995;27:77-81
- 5.4.2-23) Drug therapy -Antiepileptic drugs.  
N Engl J Med 1996;334:168-75
- 5.4.2-24) 新抗てんかん薬”ラモトリギン”に関する要望書.  
日本てんかん学会, 日本小児神経学会. (2005年5月26日)
- 5.4.2-25) 抗てんかん薬の早期承認への要望書.  
社団法人日本てんかん協会. (2005年6月3日)

## 資料番号

- 5.4.2-26) 日本神経治療学会 治療ガイドライン 成人てんかん治療ガイドライン (解説)  
神経治療学 2003;20:745-62
- 5.4.2-27) Partial Response to Agency' s January 10, 2001 Approvable Letter for Supplemental New Drug Application Seeking Approval of LAMICTAL for Adjunctive Treatment of Partial Seizures in Pediatric Patients.  
(社内資料)
- 5.4.2-28) Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005.  
Epilepsy Behav 2005;7:S1-64
- 5.4.2-29) Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: A Double-Blind Comparison with phenytoin.  
Epilepsia 1999;40:601-7
- 5.4.2-30) A double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy with health-related quality of life as an outcome measure.  
Seizure 2000;9:375-9
- 5.4.2-31) Lamotrigine monotherapy improves depressive symptoms in epilepsy: A double-blind comparison with valproate.  
Epilepsy Behav 2001;2:28-36
- 5.4.2-32) Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy.  
Epilepsy Behav 2003;4:659-66
- 5.4.2-33) Lamotrigine monotherapy improves health-related quality of life in epilepsy: A double-blind comparison with valproate.  
Epilepsy Behav 2002;3:376-82
- 5.4.2-34) Improvement in depression associated with partial epilepsy in patients treated with lamotrigine.  
Epilepsy Behav 2002;3:510-6
- 5.4.2-35) Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults.  
Neurology 1995;45:1494-9

- 資料番号  
5.4.2-36) Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults.  
Neurology 1999;52:321-7
- 5.4.2-37) Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine.  
Neurology 2001;56:1177-82
- 5.4.2-38) Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication.  
Epilepsy Behav 2004;5:716-21
- 5.4.2-39) Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy.  
Epilepsy Res 1989;4:222-9
- 5.4.2-40) Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures.  
Epilepsia 1989;30:356-63
- 5.4.2-41) A randomised double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures.  
Epilepsy Res 1990;7:136-45
- 5.4.2-42) A randomised double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy.  
Epilepsy Res 1990;6:221-6
- 5.4.2-43) Lamotrigine for the treatment of epilepsy in childhood.  
J Pediatr 1995;127:991-7
- 5.4.2-44) Basis for LAMICTAL® (lamotrigine) starting dose recommendations in U.S./Canada and in Europe.  
[Document No.:THZZ/94/0295] (社内資料)
- 5.4.2-45) Guidelines for clinical evaluation of antiepileptic drugs.  
Epilepsia 1989;30:400-8
- 5.4.2-46) Guidelines for the clinical evaluation of antiepileptic drugs (Adults and children).  
HHS(FDA) 81-3110
- 5.4.2-47) Item 8, Section G. Integrated Summary of Effectiveness Data. 1991  
[Document No.:THZZ/91/0255] (社内資料)

## 資料番号

- 5.4.2-48) ラモトリギン臨床試験における Rash (SJS, Lyell, 発疹等) 発現症例の調査  
(社内資料)
- 5.4.2-49) Evidence for a relationship between lamotrigine dose escalation during the first month of treatment and the incidence of rash requiring withdrawal of lamotrigine therapy.  
[Document No.:BQCR/93/0032] (社内資料)
- 5.4.2-50) An assessment of serum and red blood cell folate concentrations in patients with epilepsy on lamotrigine therapy.  
Epilepsy Research 1992;13:89-92
- 5.4.2-51) Lamotrigine-induced carbamazepine toxicity: an interaction with carbamazepine-10,11-epoxide.  
Epilepsy Res 1992;11:147-50
- 5.4.2-52) Lamotrigine: preliminary clinical observations on pharmacokinetics and interactions with traditional antiepileptic drugs.  
J Epilepsy 1992;5:73-9
- 5.4.2-53) Single dose pharmacokinetics of carbamazepine-10,11-epoxide in patients on lamotrigine monotherapy.  
Epilepsy Res 1994;19:245-8.Eur J Clin Phamacol 2000; 56: 299-304
- 5.4.2-54) Effect of lamotrigine on carbamazepine epoxide/carbamazepine serum concentration ratios in adult patients with epilepsy.  
Epilepsy Res 1997;28:207-11
- 5.4.2-55) No increase in carbamazepine-10,11-epoxide during addition of lamotrigine treatment in children.  
Ther Drug Monit 1997;19:499-501
- 5.4.2-56) Carbamazepine toxicity with lamotrigine: pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction?  
Epilepsia 1998;39:183-7
- 5.4.2-57) The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine.  
Neurology 2004;62:292-5
- 5.4.2-58) Lamotrigine clearance during pregnancy.  
Neurology 2002;59:251-5

- 資料番号  
5.4.2-59) Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation.  
Epilepsia 2000;41:709-13
- 5.4.2-60) Effects of rifampicin and cimetidine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of lamotrigine in healthy subjects.  
Eur J Clin Pharmacol 2000;56:299-304
- 5.4.2-61) 臨床薬物代謝化学.  
廣川書店 2003.p.43
- 5.4.2-62) Role of drug metabolism for breaking tolerance and the localization of drug hypersensitivity.  
Toxicology 2005;209:113-8
- 5.4.2-63) Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism.  
Br J Clin Pharmacol 1992;33:511-3
- 5.4.2-64) Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs.  
Lancet Neurology 2003;2:347-56
- 5.4.2-65) Lack of an effect of valproate concentration on lamotrigine pharmacokinetics in developmentally disabled patients with epilepsy.  
Epilepsy Res 2000;42:23-31
- 5.4.2-66) Effects of steady-state bupropion on the pharmacokinetics of lamotrigine in healthy subjects.  
Pharmacotherapy 2000;20:1448-53
- 5.4.2-67) In vitro N-glucuronidation of a novel antiepileptic drug, lamotrigine, by human liver microsomes.  
J Pharmacol Exp Ther 1992;260:1166-73
- 5.4.2-68) Safety review of adult clinical trial experience with Lamotrigine.  
Drug safety 1998;18:281-96
- 5.4.2-69) てんかん治療の覚書(6) 治療の開始と終結.  
精神科治療学 1997;12:709-12

- 資料番号  
5.4.2-70) The teratogenicity of anticonvulsant drugs.  
N Eng J Med 2001;344:1132-8
- 5.4.2-71) Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring.  
Ann Neurol 1999;46:739-46
- 5.4.2-72) Major malformations in the offspring of women with epilepsy: a comprehensive prospective study.  
Epilepsia 2001;42(suppl.2):125
- 5.4.2-73) Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an international database on malformations and drug exposures (MADRE).  
Epilepsia 2000;41:1436-43
- 5.4.2-74) The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort.  
Neurology 1992;42(suppl.5):119-25
- 5.4.2-75) Malformations, withdrawal manifestations, and hypoglycemia after exposure to valproate in utero.  
Arch Dis Child 1993;69:288-91
- 5.4.2-76) Lamotrigine: single-dose pharmacokinetics and initial 1 week experience in refractory epilepsy.  
Epilepsy Res 1987;1:194-201
- 5.4.2-77) 臨床試験における統計学的諸問題検討分科会.  
臨床試験のための症例数算出式. 1988
- 5.4.2-78) 3-Sulfamoylmethyl-1,2-benzisoxazole, a New Type of Anticonvulsant Drug.  
Arzneim-Forsch/Drug Res 1980;30:477-83
- 5.4.2-79) Effects of 3-Sulfamoylmethyl-1,2-benzisoxazole(AD-810) and some Antiepileptics on the Kindled Seizures in the Neocortex, Hippocampus and Amygdala in Rats.  
Arch Int Pharmacodyn 1981;249:164-76
- 5.4.2-80) 新抗てんかん薬 AD-810 Zonisamide の小児てんかんにおける臨床第三相試験  
小児科臨床 1988;41:439-50

資料番号

- 5.4.2-81) Pharmacokinetics and safety of lamotrigine in young epileptic children.  
[Document No.: BDPS/93/0001] (社内資料)
- 5.4.2-82) Pharmacokinetic Analysis of Lamotrigine in an Open 12 Months Trial of Lamotrigine as Add-on Therapy in Treatment-Resistant Epilepsy in Children.  
[Document No.: BDPA/93/0001] (社内資料)
- 5.4.2-83) Paediatric Clinical Expertise for Lamotrigine.  
[Document No.:BQEX/93/0003] (社内資料)
- 5.4.2-84) Acute effects of Lamotrigine(Lamictal) in persons with epilepsy.  
Epilepsia 1986;27:248-54
- 5.4.2-85) てんかんの制圧への行動計画.  
社団法人日本てんかん協会編集. 1986.p.229-45

**1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧**

- 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用
- 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
- 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
- 4.2.3.4.3 その他の試験
- 4.2.3.6 局所刺激性試験
- 4.2.3.7.2 免疫毒性試験
- 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
- 4.2.3.7.4 依存性試験
- 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
- 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
- 4.2.3.7.7 その他の試験
- 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書