

**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

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

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

グラクソ・スミスクライン株式会社

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抗てんかん薬である。その作用は、電位依存性 Na^+ 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^+ 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等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。

ラモトリギンは、成人の部分発作に対する add-on 療法薬として、1990 年にアイルランドで承認を取得して以来、100 カ国以上で承認されている（2014 年 9 月現在）。また、小児の定型欠神発作に対する単剤療法として、欧州では 2005 年にチェコ、ルーマニア、スロバキアで承認された。なお、欧州においてはその後 Article 30 procedure による Summary of Product Characteristics の改訂が 2008 年 7 月に CHMP により了承され、効能・効果、用法・用量が統一された。

本邦では、「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」の効能・効果で 2008 年 10 月に承認を取得し、同年 12 月より市販されている。さらに、2011 年 7 月に「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」、2014 年 8 月に「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する単剤療法」の追加効能に係る承認を取得している。

1.5.1. 申請に至った経緯

てんかん発作は、身体的な影響だけでなく、心理社会的、経済的側面からも日常生活に重大な影響を及ぼす疾患である。てんかんは長期継続治療が必要であり、安全性、薬物相互作用、経済的負担の軽減及びコンプライアンス向上の観点から、単剤療法の方が併用療法よりも利点があると考えられている[Faught, 2007]。また、妊娠の可能性のある女性にとっては、先天異常のリスクを最小限に留めるためにも、可能であれば単剤にすることが推奨されている[French, 2008; 日本神経学会, 2010]。新たに診断されたてんかん患者に対する治療は、第 1 薬目の抗てんかん薬を単剤療法で試し、効果が認められなかった場合は第 2 薬目の薬剤を単剤療法で試し、それでも効果の発現が認められなかった場合には多剤併用療法を行う場合が多い。実際に約 60%が第 1 薬目あるいは第 2 薬目の薬剤の単剤療法にてコントロールされていることが報告されている[Karceski, 2005; Kwan, 2000]。

日本神経学会が監修している「てんかん治療ガイドライン 2010」では、CQ6-2「小児欠神てんかんに対する第一選択薬はなにか」に対し、「現時点ではバルプロ酸が推奨され、ラモトリギンやエトスクシミドについては患児の状態や副作用などを確認しながら選択薬として推奨される」と記載されており、CQ4-5「全般発作にバルプロ酸、部分発作にカルバマゼピンを十分量使用しても発作が再発した場合には、次に何を使用すべきか」に対し、欠神発作の場合「エトスクシミドないしラモトリギンが推奨される」と記載されている[日本神経学会, 2010]。つまり、これらの記載から、小児てんかんでの欠神発作に対して、バルプロ酸が第一選択薬として推奨されていることがわかる。定型欠神発作の治療の選択肢は、バルプロ

酸、エトスクシミド又はラモトリギンの3つのみであるが、日本では、ラモトリギンが承認されていないため、バルプロ酸とエトスクシミドの2つの選択肢のみであるのが現状である。

また、2012年に発行された英国 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)のガイドライン[National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012]には発作型別の薬剤選択が示されており、欠神発作に対する First-line の抗てんかん薬として、エトスクシミド、ラモトリギン及びバルプロ酸の3剤が示されているが、本文中には、欠神発作の第一選択薬としてバルプロ酸やエトスクシミドがあるが、強直間代発作のリスクが高い患者にはバルプロ酸を使用することとして推奨されている。バルプロ酸やエトスクシミドの効果がなく、忍容性に問題がある場合にはラモトリギンを使用するよう推奨されている。

さらに、2013年に改訂された ILAE 治療ガイドライン[Glauser, 2013]では、有効性が確立されている薬剤としてエトスクシミド及びバルプロ酸が示されているが、ラモトリギンは有効である可能性が高い薬剤として示されている。

欧州におけるてんかん治療の専門家 57 名（42 名回答、回答率 74%）に対し、抗てんかん薬の使用について調査した「European expert opinion, 2007」[Wheless, 2007]では、欠神発作に対する治療薬について、6 歳前後及び 12 歳前後に分けられて評価されている。エトスクシミドは強直間代発作に対して効果が低いことから、強直間代発作への発展が考えられる高年齢の小児の欠神発作に対して、時々適切と評価されている。また、バルプロ酸は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について、原則禁忌となっていることからラモトリギンが適切であると述べられている。

このように、ラモトリギンのてんかん患者に対する単剤療法が世界的に推奨されているにもかかわらず、本邦においては、2008 年 10 月にラモトリギンの承認を取得したものの、その適応は「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」に限られていた。

このような状況の下、厚生労働省医政局研究開発振興課及び医薬食品局審査管理課が平成 21 年 6 月から 8 月に実施した「欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医療上必要な医薬品や適応（未承認薬・適応外薬）に係る要望の公募」に、日本てんかん学会、日本脳神経外科学会及び日本小児神経学会より「成人における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法」等を目的とする本剤の開発に関して要望書が提出された。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討の結果、「成人における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法」「成人における強直間代発作に対する単剤療法」「小児における定型欠神発作に対する単剤療法」については医療上の必要性が高いという評価が得られたことから、厚生労働省医政局研究開発振興課長及び厚生労働省医薬食品局審査管理課長より開発要請を受けた（平成 22 年 12 月 13 日付医政研発 1213 第 1 号及び薬食審査発 1213 第 1 号「未承認薬・適応外薬の開発要請について」）。

グラクソ・スミスクライン株式会社は、この要請を受け、平成 〇〇 年 〇 月 〇 日に実施した医薬品医療機器総合機構との対面助言（医薬品 〇〇〇〇〇〇 相談）の結果を踏まえ、成人では新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者（未治療）を対象とした単

剤療法試験（LAM115376 試験）を実施し、小児では新たに診断されたてんかん患者を対象とした定型欠神発作に対する単剤療法試験（LAM115377 試験）を実施した。

今般、小児てんかん患者を対象とした臨床試験が終了し、日本人を含むてんかん患者における本剤の有効性および安全性が確認されたことから、「てんかん患者の定型欠神発作に対する単剤療法」の効能・効果を追加するための承認事項一部変更承認申請を行うものである。

なお、成人については、2014 年 8 月に「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する単剤療法」の効能・効果が追加で承認された。

1.5.2. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5(1)に作成要領が示されているが、その中の「当該内容が第 2 部(5)に記載できる場合は、第一部において提出を省略することができる」との記述をもとに、当該内容を第 2 部(5)に記載した。

表 1.5.2-1 に、第 2 部(5)での当該内容の記載場所を示す。

また、開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示す。

表 1.5.2-1 第 1 部(5)に関する内容の第 2 部(5)における記載場所

第 1 部(5)に関する内容	第 2 部(5)における記載場所
てんかんの病態及び治療	2.5.1.1.1. てんかんの病態と疫学 2.5.1.1.2. 日本のてんかん治療の現状及び Unmet medical needs
開発の経緯、治験相談	2.5.1.2. ラモトリギンの開発 2.5.1.3. 国内でのラモトリギン単剤療法の開発に対する規制当局の助言
臨床試験データパッケージ	2.5.1.4. 承認申請に用いる定型欠神発作に対するラモトリギン単剤療法の臨床データパッケージ
有効性、安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

なお、ラモトリギンの非臨床試験については、「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」の効能取得時に既に評価されていることから、新たな試験は実施しなかった。

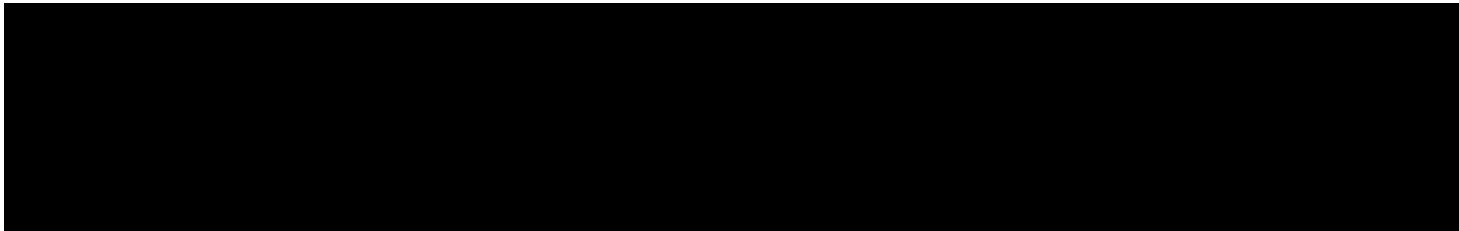


図 1.5.2-1 国内外で実施された試験に関する開発の経緯図

参考文献

Faught E. Monotherapy in adults and elderly persons. *Neurology*. 2007;69(Suppl 3):S3-9.

French JA, Pedley TA. Initial management of epilepsy. *N Engl J Med*. 2008;359:166-76.

Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54:551-63.

Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav*. 2005;7 Suppl:S1-64.

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342:314-9.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137. Available at URL (2014.9): <http://www.nice.org.uk/cg137>. 2012:.

Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*. 2007;9:353-412.

日本神経学会. てんかん治療ガイドライン 2010. Available at URL (2014.9): <http://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan.html>. 2010:.

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

ラモトリギンは、成人の部分発作に対する add-on 療法薬として、1990 年にアイルランドで承認を取得して以来、100 カ国以上で承認されている（2014 年 9 月現在）。また、小児の定型欠神発作に対する単剤療法として、欧州では 2005 年にチェコ、ルーマニア、スロバキアで承認された。なお、欧州においてはその後 Article 30 procedure による Summary of Product Characteristics の改訂が 2008 年 7 月に CHMP により了承され、効能・効果、用法・用量が統一された。

主要国における承認状況を表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1 主要国における承認状況及び承認取得年月（2014 年 9 月現在）

国名	販売名	剤型・含量 (mg)	てんかん（成人）		てんかん（小児）		双極性障害
			add-on 療法	単剤療法	add-on 療法	定型欠神発作単剤療法	
英国	Lamictal	錠：25, 50, 100, 200 DC 錠 ¹ ：2, 5, 25, 100, 200	1991 年 10 月	1995 年 2 月	1994 年 5 月	2009 年 10 月	2009 年 10 月
米国	Lamictal	錠：25, 100, 150, 200 CD 錠 ¹ ：2, 5, 25 ODT ² ：25, 50, 100, 200	1994 年 12 月	1998 年 12 月 ³	2003 年 1 月	—	2003 年 6 月
ドイツ	Lamictal	DC 錠 ¹ ：2, 5, 25, 50, 100, 200	1993 年 6 月	1996 年 12 月	1996 年 12 月	2008 年 11 月	2003 年 10 月
フランス	Lamictal	錠：25, 50 DC 錠 ¹ ：2, 5, 25, 50, 100, 200	1995 年 5 月	1999 年 12 月	1997 年 12 月	2009 年 1 月	2009 年 1 月

1. dispersible/chewable tablets（英国、ドイツ、フランス）又は chewable dispersible tablets（米国）

2. orally disintegrating tablets

3. 他の抗てんかん薬からの切り替えによる単剤療法

欧州のてんかんに関する効能・効果を以下に示す。また本項では、以下の資料を添付した。

1.6.1 欧州における添付文書の原文及び和訳

1.6.2 企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）の原文

なお、米国においては申請効能である「定型欠神発作に対する単剤療法」は承認されていない。

欧州における効能・効果（てんかん）

成人及び青年（13 歳以上）

- 一部分発作及び強直間代発作を含む全般発作に対する併用療法又は単剤療法
- Lennox-Gastaut 症候群における発作。併用療法としてラミクタールを投与するが、Lennox-Gastaut 症候群に対する初回治療としての抗てんかん薬となる可能性がある。

小児及び青年（2～12 歳）

- 一部分発作及び強直間代発作を含む全般発作及び Lennox-Gastaut 症候群における発作に対する併用療法
- 一定型欠神発作に対する単剤療法

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lamictal and associated names (see Annex I) 25 mg tablets.
 Lamictal and associated names (see Annex I) 50 mg tablets.
 Lamictal and associated names (see Annex I) 100 mg tablets.
 Lamictal and associated names (see Annex I) 200 mg tablets.

Lamictal and associated names (see Annex I) 2 mg chewable/dispersible tablets.
 Lamictal and associated names (see Annex I) 5 mg chewable/dispersible tablets.
 Lamictal and associated names (see Annex I) 25 mg chewable/dispersible tablets.
 Lamictal and associated names (see Annex I) 50 mg chewable/dispersible tablets.
 Lamictal and associated names (see Annex I) 100 mg chewable/dispersible tablets.
 Lamictal and associated names (see Annex I) 200 mg chewable/dispersible tablets.

[See Annex I - To be completed nationally]

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each Lamictal 25 mg tablet contains 25 mg lamotrigine.
 Excipient: Each tablet contains 23.5 mg lactose.
 Each Lamictal 50 mg tablet contains 50 mg lamotrigine.
 Excipient: Each tablet contains 46.9 mg lactose.
 Each Lamictal 100 mg tablet contains 100 mg lamotrigine.
 Excipient: Each tablet contains 93.9 mg lactose.
 Each Lamictal 200 mg tablet contains 200 mg lamotrigine.
 Excipient: Each tablet contains 109.0 mg lactose.

Each Lamictal 2 mg chewable/dispersible tablet contains 2 mg lamotrigine.
 Each Lamictal 5 mg chewable/dispersible tablet contains 5 mg lamotrigine.
 Each Lamictal 25 mg chewable/dispersible tablet contains 25 mg lamotrigine.
 Each Lamictal 50 mg chewable/dispersible tablet contains 50 mg lamotrigine.
 Each Lamictal 100 mg chewable/dispersible tablet contains 100 mg lamotrigine.
 Each Lamictal 200 mg chewable/dispersible tablet contains 200 mg lamotrigine.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet.

Chewable/dispersible tablet.

25 mg tablets:

Pale, yellowish-brown, multifaceted, super-elliptical tablets of 6.0 mm marked “GSEC7” on one side and “25” on the other.

50 mg tablets:

Pale, yellowish-brown, multifaceted, super-elliptical tablets of 7.4 mm marked “GSEE1” on one side and “50” on the other.

100 mg tablets:

Pale, yellowish-brown, multifaceted, super-elliptical tablets of 9.4 mm marked “GSEE5” on one side and “100” on the other.

200 mg tablets:

Pale, yellowish-brown, multifaceted, super-elliptical tablets of 10.2 mm marked “GSEE7” on one side and “200” on the other.

2 mg chewable/dispersible tablets:

White to off-white round tablets of 4.8 mm with a blackcurrant odour. One side has a bevelled edge and is marked “LTG” above the number 2. The other side is marked with two overlapping super-ellipses at right angles. The tablets may be slightly mottled.

5 mg chewable/dispersible tablets:

White to off-white, elongated, biconvex tablets (major axis 8.0 mm; minor axis 4.0 mm) with a blackcurrant odour, marked “GS CL2” on one side and “5” on the other. The tablets may be slightly mottled.

25 mg chewable/dispersible tablets:

White to off-white multi-faceted, super-elliptical, tablets of 5.2 mm with a blackcurrant odour, marked “GSCL5” on one side “25” on the other. The tablets may be slightly mottled.

50 mg chewable/dispersible tablets:

White to off-white multi-faceted, super-elliptical, tablets of 6.6 mm with a blackcurrant odour, marked “GSCX7” on one side and “50” on the other. The tablets may be slightly mottled.

100 mg chewable/dispersible tablets:

White to off-white multi-faceted, super-elliptical, tablets of 8.3 mm with a blackcurrant odour, marked “GSCL7” on one side and “100” on the other. The tablets may be slightly mottled.

200 mg chewable/dispersible tablets:

White to off-white multi-faceted, super-elliptical, tablets of 10.4 mm with a blackcurrant odour, marked “GSEC5” on one side and “200” on the other. The tablets may be slightly mottled.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Epilepsy

Adults and adolescents aged 13 years and above

- Adjunctive or monotherapy treatment of partial seizures and generalised seizures, including tonic-clonic seizures.
- Seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal is given as adjunctive therapy but may be the initial antiepileptic drug (AED) to start with in Lennox-Gastaut syndrome.

Children and adolescents aged 2 to 12 years

- Adjunctive treatment of partial seizures and generalised seizures, including tonic-clonic seizures and the seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome.
- Monotherapy of typical absence seizures.

Bipolar disorder

Adults aged 18 years and above

- Prevention of depressive episodes in patients with bipolar I disorder who experience predominantly depressive episodes (see section 5.1).

Lamictal is not indicated for the acute treatment of manic or depressive episodes.

4.2 Posology and method of administration

Lamictal tablets should be swallowed whole, and should not be chewed or crushed.

Lamictal chewable/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.

If the calculated dose of lamotrigine (for example for treatment of children with epilepsy or 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.

Restarting therapy

Prescribers should assess the need for escalation to maintenance dose when restarting Lamictal in patients who have discontinued Lamictal 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), Lamictal should generally be escalated to the maintenance dose according to the appropriate schedule.

It is recommended that Lamictal not be restarted in patients who have discontinued due to rash associated with prior treatment with lamotrigine unless the potential benefit clearly outweighs the risk.

Epilepsy

The recommended dose escalation and maintenance doses for adults and adolescents aged 13 years and above (Table 1) and for children and adolescents aged 2 to 12 years (Table 2) are given below. Because of a risk of rash the initial dose and subsequent dose escalation should not be exceeded (see section 4.4).

When concomitant AEDs are withdrawn or other AEDs/medicinal products are added on to treatment regimes containing lamotrigine, consideration should be given to the effect this may have on lamotrigine pharmacokinetics (see section 4.5).

Table 1: Adults and adolescents aged 13 years and above – recommended treatment regimen in epilepsy

Treatment regimen	Weeks 1 + 2	Weeks 3 + 4	Usual maintenance dose
Monotherapy:	25 mg/day (once a day)	50 mg/day (once a day)	100 – 200 mg/day (once a day or two divided doses) To achieve maintenance, doses may be increased by maximum of 50 - 100 mg every one to two weeks until optimal response is achieved 500 mg/day has been required by some patients to achieve desired response
Adjunctive therapy WITH valproate (inhibitor of lamotrigine glucuronidation – see section 4.5):			
This dosage regimen should be used with valproate regardless of any concomitant medicinal products	12.5 mg/day (given as 25 mg on alternate days)	25 mg/day (once a day)	100 – 200 mg/day (once a day or two divided doses) To achieve maintenance, doses may be increased by maximum of 25 - 50 mg every one to two weeks until optimal response is achieved
Adjunctive therapy WITHOUT valproate and WITH inducers of lamotrigine glucuronidation (see section 4.5):			
This dosage regimen should be used without valproate but with: phenytoin carbamazepine phenobarbitone primidone rifampicin lopinavir/ritonavir	50 mg/day (once a day)	100 mg/day (two divided doses)	200 – 400 mg/day (two divided doses) To achieve maintenance, doses may be increased by maximum of 100 mg every one to two weeks until optimal response is achieved 700 mg/day has been required by some patients to achieve desired response
Adjunctive therapy WITHOUT valproate and WITHOUT inducers of lamotrigine glucuronidation (see section 4.5):			
This dosage regimen should be used with other medicinal products that do not significantly inhibit or induce lamotrigine glucuronidation	25 mg/day (once a day)	50 mg/day (once a day)	100 – 200 mg/day (once a day or two divided doses) To achieve maintenance, doses may be increased by maximum of 50 - 100 mg every one to two weeks until optimal response is achieved
In patients taking medicinal products 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.			

Table 2: Children and adolescents aged 2 to 12 years - recommended treatment regimen in epilepsy (total daily dose in mg/kg body weight/day)

Treatment regimen	Weeks 1 + 2	Weeks 3 + 4	Usual maintenance dose
Monotherapy of typical absence seizures:	0.3 mg/kg/day (once a day or two divided doses)	0.6 mg/kg/day (once a day or two divided doses)	1 – 15 mg/kg/day (once a day or two divided doses) To achieve maintenance, doses may be increased by maximum of 0.6 mg/kg/day every one to two weeks until optimal response is achieved, with a maximum maintenance dose of 200mg/day
Adjunctive therapy WITH valproate (inhibitor of lamotrigine glucuronidation – see section 4.5):			
This dosage regimen should be used with valproate regardless of any other concomitant medicinal products	0.15 mg/kg/day* (once a day)	0.3 mg/kg/day (once a day)	1 – 5 mg/kg/day (once a day or two divided doses) To achieve maintenance, doses may be increased by maximum of 0.3 mg/kg every one to two weeks until optimal response is achieved, with a maximum maintenance dose of 200 mg/day
Adjunctive therapy WITHOUT valproate and WITH inducers of lamotrigine glucuronidation (see section 4.5):			
This dosage regimen should be used without valproate but with: phenytoin carbamazepine phenobarbitone primidone rifampicin lopinavir/ritonavir	0.6 mg/kg/day (two divided doses)	1.2 mg/kg/day (two divided doses)	5 – 15 mg/kg/day (once a day or two divided doses) To achieve maintenance, doses may be increased by maximum of 1.2 mg/kg every one to two weeks until optimal response is achieved, with a maximum maintenance dose of 400 mg/day
Adjunctive therapy WITHOUT valproate and WITHOUT inducers of lamotrigine glucuronidation (see section 4.5):			
This dosage regimen should be used with other medicinal products that do not significantly inhibit or induce lamotrigine glucuronidation	0.3 mg/kg/day (once a day or two divided doses)	0.6 mg/kg/day (once a day or two divided doses)	1 – 10 mg/kg/day (once a day or two divided doses) To achieve maintenance, doses may be increased by maximum of 0.6 mg/kg every one to two weeks until optimal response is achieved, with a maximum of maintenance dose of 200 mg/day
In patients taking medicinal products 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.			
* If the calculated daily dose in patients taking valproate is 1 mg or more but less than 2 mg, then Lamictal 2 mg chewable/dispersible tablets 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 Lamictal should not be administered.			

To ensure a therapeutic dose is maintained the weight of a child must be monitored and the dose reviewed as weight changes occur. It is likely that patients aged two to six years will require a maintenance dose at the higher end of the recommended range.

If epileptic control is achieved with adjunctive treatment, concomitant AEDs may be withdrawn and patients continued on Lamictal monotherapy.

Children below 2 years

There are limited data on the efficacy and safety of lamotrigine for adjunctive therapy of partial seizures in children aged 1 month to 2 years (see section 4.4). There are no data in children below 1 month of age. Thus Lamictal is not recommended for use in children below 2 years of age. If, based on clinical need, a decision to treat is nevertheless taken, see sections 4.4, 5.1 and 5.2.

Bipolar disorder

The recommended dose escalation and maintenance doses for adults of 18 years of age and above are given in the tables below. The transition regimen involves escalating the dose of lamotrigine to a maintenance stabilisation dose over six weeks (Table 3) after which other psychotropic medicinal products and/or AEDs can be withdrawn, if clinically indicated (Table 4). The dose adjustments following addition of other psychotropic medicinal products and/or AEDs are also provided below (Table 5). Because of the risk of rash the initial dose and subsequent dose escalation should not be exceeded (see section 4.4).

Table 3: Adults aged 18 years and above - recommended dose escalation to the maintenance total daily stabilisation dose in treatment of bipolar disorder

Treatment Regimen	Weeks 1 + 2	Weeks 3 + 4	Week 5	Target Stabilisation Dose (Week 6)*
Monotherapy with lamotrigine OR adjunctive therapy WITHOUT valproate and WITHOUT inducers of lamotrigine glucuronidation (see section 4.5):				
This dosage regimen should be used with other medicinal products that do not significantly inhibit or induce lamotrigine glucuronidation	25 mg/day (once a day)	50 mg/day (once a day or two divided doses)	100 mg/day (once a day or two divided doses)	200 mg/day - usual target dose for optimal response (once a day or two divided doses) Doses in the range 100 - 400 mg/day used in clinical trials
Adjunctive therapy WITH valproate (inhibitor of lamotrigine glucuronidation – see section 4.5):				
This dosage regimen should be used with valproate regardless of any concomitant medicinal products	12.5 mg/day (given as 25 mg on alternate days)	25 mg/day (once a day)	50 mg/day (once a day or two divided doses)	100 mg/day - usual target dose for optimal response (once a day or two divided doses) Maximum dose of 200 mg/day can be used depending on clinical response
Adjunctive therapy WITHOUT valproate and WITH inducers of lamotrigine glucuronidation (see section 4.5):				
This dosage regimen should be used without valproate but with: phenytoin carbamazepine phenobarbitone primidone rifampicin lopinavir/ritonavir	50 mg/day (once a day)	100 mg/day (two divided doses)	200 mg/day (two divided doses)	300 mg/day in week 6, if necessary increasing to usual target dose of 400 mg/day in week 7, to achieve optimal response (two divided doses)
In patients taking medicinal products where the pharmacokinetic interaction with lamotrigine is currently not known (see section 4.5), the dose escalation as recommended for lamotrigine with concurrent valproate, should be used.				

* The Target stabilisation dose will alter depending on clinical response

Table 4: Adults aged 18 years and above - maintenance stabilisation total daily dose following withdrawal of concomitant medicinal products in treatment of bipolar disorder

Once the target daily maintenance stabilisation dose has been achieved, other medicinal products may be withdrawn as shown below.

Treatment Regimen	Current lamotrigine stabilisation dose (prior to withdrawal)	Week 1 (beginning with withdrawal)	Week 2	Week 3 onwards *
Withdrawal of valproate (inhibitor of lamotrigine glucuronidation – see section 4.5), depending on original dose of lamotrigine:				
When valproate is withdrawn, double the stabilisation dose, not exceeding an increase of more than 100 mg/week	100 mg/day	200 mg/day	Maintain this dose (200 mg/day) (two divided doses)	
	200 mg/day	300 mg/day	400 mg/day	Maintain this dose (400 mg/day)
Withdrawal of inducers of lamotrigine glucuronidation (see section 4.5), depending on original dose of lamotrigine:				
This dosage regimen should be used when the following are withdrawn: phenytoin carbamazepine phenobarbitone primidone rifampicin lopinavir/ritonavir	400 mg/day	400 mg/day	300 mg/day	200 mg/day
	300 mg/day	300 mg/day	225 mg/day	150 mg/day
	200 mg/day	200 mg/day	150 mg/day	100 mg/day
Withdrawal of medicinal products that do NOT significantly inhibit or induce lamotrigine glucuronidation (see section 4.5):				
This dosage regimen should be used when other medicinal products that do not significantly inhibit or induce lamotrigine glucuronidation are withdrawn	Maintain target dose achieved in dose escalation (200 mg/day; two divided doses) (dose range 100 - 400 mg/day)			
In patients taking medicinal products where the pharmacokinetic interaction with lamotrigine is currently not known (see section 4.5), the treatment regimen recommended for lamotrigine is to initially maintain the current dose and adjust the lamotrigine treatment based on clinical response .				

* Dose may be increased to 400 mg/day as needed

Table 5: Adults aged 18 years and above - adjustment of lamotrigine daily dosing following the addition of other medicinal products in treatment of bipolar disorder

There is no clinical experience in adjusting the lamotrigine daily dose following the addition of other medicinal products. However, based on interaction studies with other medicinal products, the following recommendations can be made:

Treatment Regimen	Current lamotrigine stabilisation dose (prior to addition)	Week 1 (beginning with addition)	Week 2	Week 3 onwards
Addition of valproate (inhibitor of lamotrigine glucuronidation – see section 4.5), depending on original dose of lamotrigine:				
This dosage regimen should be used when valproate is added regardless of any concomitant medicinal products	200 mg/day	100 mg/day	Maintain this dose (100 mg/day)	
	300 mg/day	150 mg/day	Maintain this dose (150 mg/day)	
	400 mg/day	200 mg/day	Maintain this dose (200 mg/day)	
Addition of inducers of lamotrigine glucuronidation in patients NOT taking valproate (see section 4.5), depending on original dose of lamotrigine:				
This dosage regimen should be used when the following are added without valproate: phenytoin carbamazepine phenobarbitone primidone rifampicin lopinavir/ritonavir	200 mg/day	200 mg/day	300 mg/day	400 mg/day
	150 mg/day	150 mg/day	225 mg/day	300 mg/day
	100 mg/day	100 mg/day	150 mg/day	200 mg/day
Addition of medicinal products that do NOT significantly inhibit or induce lamotrigine glucuronidation (see section 4.5):				
This dosage regimen should be used when other medicinal products that do not significantly inhibit or induce lamotrigine glucuronidation are added	Maintain target dose achieved in dose escalation (200 mg/day; dose range 100-400 mg/day)			
In patients taking medicinal products 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.				

Discontinuation of Lamictal in patients with bipolar disorder

In clinical trials, there was no increase in the incidence, severity or type of adverse reactions following abrupt termination of lamotrigine versus placebo. Therefore, patients may terminate Lamictal without a step-wise reduction of dose.

Children and adolescents below 18 years

Lamictal is not recommended for use in children below 18 years of age due to a lack of data on safety and efficacy (see section 4.4).

General dosing recommendations for Lamictal in special patient populations

Women taking hormonal contraceptives

The use of an ethinylloestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) combination increases the clearance of lamotrigine by approximately two-fold, resulting in decreased lamotrigine levels. Following titration, higher maintenance doses of lamotrigine (by as much as two-fold) may be needed to attain a maximal therapeutic response. During the pill-free week, a two-fold increase in lamotrigine levels has been observed. Dose-related adverse events cannot be excluded. Therefore, consideration should be given to using contraception without a pill-free week, as first-line therapy (for example, continuous hormonal contraceptives or non-hormonal methods; see sections 4.4 and 4.5).

Starting hormonal contraceptives in patients already taking maintenance doses of lamotrigine and NOT taking inducers of lamotrigine glucuronidation

The maintenance dose of lamotrigine will in most cases need to be increased by as much as two-fold (see sections 4.4 and 4.5). It is recommended that from the time that the hormonal contraceptive is started, the lamotrigine dose is increased by 50 to 100 mg/day every week, according to the individual clinical response. Dose increases should not exceed this rate, unless the clinical response supports larger increases. Measurement of serum lamotrigine concentrations before and after starting hormonal contraceptives may be considered, as confirmation that the baseline concentration of lamotrigine is being maintained. If necessary, the dose should be adapted. In women taking a hormonal contraceptive that includes one week of inactive treatment ("pill-free week"), serum lamotrigine level monitoring should be conducted during week 3 of active treatment, i.e. on days 15 to 21 of the pill cycle. Therefore, consideration should be given to using contraception without a pill-free week, as first-line therapy (for example, continuous hormonal contraceptives or non-hormonal methods; see sections 4.4 and 4.5).

Stopping hormonal contraceptives in patients already taking maintenance doses of lamotrigine and NOT taking inducers of lamotrigine glucuronidation

The maintenance dose of lamotrigine will in most cases need to be decreased by as much as 50% (see sections 4.4 and 4.5). It is recommended to gradually decrease the daily dose of lamotrigine by 50-100 mg each week (at a rate not exceeding 25% of the total daily dose per week) over a period of 3 weeks, unless the clinical response indicates otherwise. Measurement of serum lamotrigine concentrations before and after stopping hormonal contraceptives may be considered, as confirmation that the baseline concentration of lamotrigine is being maintained. In women who wish to stop taking a hormonal contraceptive that includes one week of inactive treatment ("pill-free week"), serum lamotrigine level monitoring should be conducted during week 3 of active treatment, i.e. on days 15 to 21 of the pill cycle. Samples for assessment of lamotrigine levels after permanently stopping the contraceptive pill should not be collected during the first week after stopping the pill.

Starting lamotrigine in patients already taking hormonal contraceptives

Dose escalation should follow the normal dose recommendation described in the tables.

Starting and stopping hormonal contraceptives in patients already taking maintenance doses of lamotrigine and TAKING inducers of lamotrigine glucuronidation

Adjustment to the recommended maintenance dose of lamotrigine may not be required.

Use with atazanavir/ritonavir

No adjustments to the recommended dose escalation of lamotrigine should be necessary when lamotrigine is added to the existing atazanavir/ritonavir therapy.

In patients already taking maintenance doses of lamotrigine and not taking glucuronidation inducers, the lamotrigine dose may need to be increased if atazanavir/ritonavir is added, or decreased if atazanavir/ritonavir is discontinued. Plasma lamotrigine monitoring should be conducted before and during 2 weeks after starting or stopping atazanavir/ritonavir, in order to see if lamotrigine dose adjustment is needed (see section 4.5).

Use with lopinavir/ritonavir

No adjustments to the recommended dose escalation of lamotrigine should be necessary when lamotrigine is added to the existing lopinavir/ritonavir therapy.

In patients already taking maintenance doses of lamotrigine and not taking glucuronidation inducers, the lamotrigine dose may need to be increased if lopinavir/ritonavir is added, or decreased if lopinavir/ritonavir is discontinued. Plasma lamotrigine monitoring should be conducted before and during 2 weeks after starting or stopping lopinavir/ritonavir, in order to see if lamotrigine dose adjustment is needed (see section 4.5).

Elderly (above 65 years)

No dosage adjustment from the recommended schedule is required. The pharmacokinetics of lamotrigine in this age group do not differ significantly from a non-elderly adult population (see section 5.2).

Renal impairment

Caution should be exercised when administering Lamictal to patients with renal failure. For patients with end-stage renal failure, initial doses of lamotrigine should be based on patients' concomitant medicinal products; reduced maintenance doses may be effective for patients with significant renal functional impairment (see sections 4.4 and 5.2).

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 (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use*Skin rash*

There have been reports of adverse skin reactions, which have generally occurred within the first eight weeks after initiation of lamotrigine treatment. The majority of rashes are mild and self-limiting, however serious rashes requiring hospitalisation and discontinuation of lamotrigine have also been reported. These have included potentially life-threatening rashes such as Stevens–Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) and Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS); also known as hypersensitivity syndrome (HSS) (see section 4.8).

In adults enrolled in studies utilizing the current lamotrigine dosing recommendations the incidence of serious skin rashes is approximately 1 in 500 in epilepsy patients. Approximately half of these cases have been reported as Stevens–Johnson syndrome (1 in 1000). In clinical trials in patients with bipolar disorder, the incidence of serious rash is approximately 1 in 1000.

The risk of serious skin rashes in children is higher than in adults. Available data from a number of studies suggest the incidence of rashes associated with hospitalisation in epileptic children is from 1 in 300 to 1 in 100.

In children, the initial presentation of a rash can be mistaken for an infection, physicians should consider the possibility of a reaction to lamotrigine treatment 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 section 4.2)
- concomitant use of valproate (see section 4.2).

Caution is also required when treating patients with a history of allergy or rash to other AEDs 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 Lamictal withdrawn immediately unless the rash is clearly not related to lamotrigine treatment. It is recommended that Lamictal not be restarted in patients who have discontinued due to rash associated with prior treatment with lamotrigine unless the potential benefit clearly outweighs the risk. If the patient has developed SJS, TEN or DRESS with the use of lamotrigine, treatment with lamotrigine must not be re-started in this patient at any time.

Rash has also been reported as part of a hypersensitivity syndrome associated with a variable pattern of systemic symptoms including fever, lymphadenopathy, facial oedema, abnormalities of the blood and liver and aseptic meningitis (see section 4.8). The syndrome shows a wide spectrum of clinical severity and may, rarely, lead to disseminated intravascular coagulation and multiorgan failure. It is important to note that early manifestations of hypersensitivity (for example fever, lymphadenopathy) may be present even though rash is not evident. If such signs and symptoms are present the patient should be evaluated immediately and Lamictal discontinued if an alternative aetiology cannot be established.

Aseptic meningitis was reversible on withdrawal of the drug in most cases, but recurred in a number of cases on re-exposure to lamotrigine. Re-exposure resulted in a rapid return of symptoms that were frequently more severe. Lamotrigine should not be restarted in patients who have discontinued due to aseptic meningitis associated with prior treatment of lamotrigine.

Clinical worsening and suicide risk

Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with AEDs in several indications. A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials of AEDs has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour. The mechanism of this risk is not known and the available data do not exclude the possibility of an increased risk for lamotrigine.

Therefore patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of suicidal ideation or behaviour emerge.

In patients with bipolar disorder, worsening of depressive symptoms and/or the emergence of suicidality may occur whether or not they are taking medications for bipolar disorder, including Lamictal. Therefore patients receiving Lamictal for bipolar disorder 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. Certain patients, such as those with a history of suicidal behaviour or thoughts, young adults, and those patients exhibiting a significant degree of suicidal ideation prior to commencement of treatment, may be at a greater risk of suicidal thoughts or suicide attempts, and should receive careful monitoring during treatment.

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/behaviour, especially if these symptoms are severe, abrupt in onset, or were not part of the patient's presenting symptoms.

Hormonal contraceptives

Effects of hormonal contraceptives on lamotrigine efficacy

The use of an ethinylloestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) combination increases the clearance of lamotrigine by approximately two-fold resulting in decreased lamotrigine levels (see section 4.5). A decrease in lamotrigine levels has been associated with loss of seizure control. Following titration, higher maintenance doses of lamotrigine (by as much as two-fold) will be needed in most cases to attain a maximal therapeutic response. When stopping hormonal contraceptives, the clearance of lamotrigine may be halved. Increases in lamotrigine concentrations may be associated with dose-related adverse events. Patients should be monitored with respect to this.

In women not already taking an inducer of lamotrigine glucuronidation and taking a hormonal contraceptive that includes one week of inactive treatment (for example "pill-free week"), gradual transient increases in lamotrigine levels will occur during the week of inactive treatment (see section 4.2). Variations in lamotrigine levels of this order may be associated with adverse effects. Therefore, consideration should be given to using contraception without a pill-free week, as first-line therapy (for example, continuous hormonal contraceptives or non-hormonal methods).

The interaction between other oral contraceptive or HRT treatments and lamotrigine have not been studied, though they may similarly affect lamotrigine pharmacokinetic parameters.

Effects of lamotrigine on hormonal contraceptive efficacy

An interaction study in 16 healthy volunteers has shown that when lamotrigine and a hormonal contraceptive (ethinylloestradiol/levonorgestrel combination) are administered in combination, there is a modest increase in levonorgestrel clearance and changes in serum FSH and LH (see section 4.5). The impact of these changes on ovarian ovulatory activity is unknown. However, the possibility of these changes resulting in decreased contraceptive efficacy in some patients taking hormonal preparations with lamotrigine cannot be excluded. Therefore patients should be instructed to promptly report changes in their menstrual pattern, i.e. breakthrough bleeding.

Dihydrofolate reductase

Lamotrigine has a slight inhibitory effect on dihydrofolic acid reductase, hence there is a possibility of interference with folate metabolism during long-term therapy (see section 4.6). 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.

Renal failure

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.

Patients taking other preparations containing lamotrigine

Lamictal should not be administered to patients currently being treated with any other preparation containing lamotrigine without consulting a doctor.

25, 50, 100 and 200 mg tablets:

Excipient of Lamictal tablets

Lamictal tablets contain lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Development in children

There are no data on the effect of lamotrigine on growth, sexual maturation and cognitive, emotional and behavioural developments in children.

Precautions relating to epilepsy

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 two weeks.

There are reports in the literature that severe convulsive seizures including status epilepticus may lead to rhabdomyolysis, multiorgan dysfunction and disseminated intravascular coagulation, sometimes with fatal outcome. Similar cases have occurred in association with the use of lamotrigine.

A clinically significant worsening of seizure frequency instead of an improvement may be observed. In patients with more than one seizure type, the observed benefit of control for one seizure type should be weighed against any observed worsening in another seizure type.

Myoclonic seizures may be worsened by lamotrigine.

There is a suggestion in the data that responses in combination with enzyme inducers is less than in combination with non-enzyme inducing antiepileptic agents. The reason is unclear.

In children taking lamotrigine for the treatment of typical absence seizures, efficacy may not be maintained in all patients.

Precautions relating to bipolar disorder

Children and adolescents below 18 years

Treatment with antidepressants is associated with an increased risk of suicidal thinking and behaviour in children and adolescents with major depressive disorder and other psychiatric disorders.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

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 medicinal products 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 6: Effects of other medicinal products on glucuronidation of lamotrigine

Medicinal products that significantly inhibit glucuronidation of lamotrigine	Medicinal products that significantly induce glucuronidation of lamotrigine	Medicinal products that do not significantly inhibit or induce glucuronidation of lamotrigine
Valproate	Phenytoin	Oxcarbazepine
	Carbamazepine	Felbamate
	Phenobarbitone	Gabapentin
	Primidone	Levetiracetam
	Rifampicin	Pregabalin
	Lopinavir/ritonavir	Topiramate
	Ethinylestradiol/ levonorgestrel combination**	Zonisamide
	Atazanavir/ritonavir*	Lithium
		Bupropion
		Olanzapine
		Aripiprazole

*For dosing guidance (see section 4.2)

**Other oral contraceptive and HRT treatments have not been studied, though they may similarly affect lamotrigine pharmacokinetic parameters (see sections 4.2 and 4.4).

Interactions involving antiepileptic drugs

Valproate, which inhibits the glucuronidation of lamotrigine, reduces the metabolism of lamotrigine and increases the mean half-life of lamotrigine nearly two-fold. In patients receiving concomitant therapy with valproate, the appropriate treatment regimen should be used (see section 4.2).

Certain AEDs (such as phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone and primidone) which induce hepatic drug-metabolising enzymes induce the glucuronidation of lamotrigine and enhance the metabolism of lamotrigine. In patients receiving concomitant therapy with phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone or primidone, the appropriate treatment regimen should be used (see section 4.2).

There have been reports of central nervous system events including dizziness, ataxia, diplopia, blurred vision and nausea 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.

There are reports in the literature of decreased lamotrigine levels when lamotrigine was given in combination with oxcarbazepine. However, in a prospective 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. Therefore in patients receiving concomitant therapy with oxcarbazepine, the treatment regimen for lamotrigine adjunctive therapy without valproate and without inducers of lamotrigine glucuronidation should be used (see section 4.2).

In a study of healthy volunteers, coadministration of felbamate (1200 mg twice daily) with lamotrigine (100 mg twice daily for 10 days) appeared to have no clinically relevant effects on the pharmacokinetics of lamotrigine.

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

Potential interactions between levetiracetam and lamotrigine were assessed by evaluating serum concentrations of both agents during placebo-controlled clinical trials. These data indicate that lamotrigine

does not influence the pharmacokinetics of levetiracetam and that levetiracetam does not influence the pharmacokinetics of lamotrigine.

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 lamotrigine and pregabalin.

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

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

Although changes in the plasma concentrations of other AEDs have been reported, controlled studies have shown no evidence that lamotrigine affects the plasma concentrations of concomitant AEDs. Evidence from *in vitro* studies indicates that lamotrigine does not displace other AEDs from protein binding sites.

Interactions involving other psychoactive agents

The pharmacokinetics of lithium after 2 g of anhydrous lithium gluconate given twice daily for six days to 20 healthy subjects were not altered by co-administration of 100 mg/day lamotrigine.

Multiple oral doses of bupropion had no statistically significant effects on the single dose pharmacokinetics of lamotrigine in 12 subjects and had only a slight increase in the AUC of lamotrigine glucuronide.

In a study in healthy adult volunteers, 15 mg olanzapine reduced the AUC and C_{max} of lamotrigine by an average of 24% and 20%, respectively. An effect of this magnitude is not generally expected to be clinically relevant. Lamotrigine at 200 mg did not affect the pharmacokinetics of olanzapine.

Multiple oral doses of lamotrigine 400 mg daily had no clinically significant effect on the single dose pharmacokinetics of 2 mg risperidone in 14 healthy adult volunteers. Following the co-administration of risperidone 2 mg with lamotrigine, 12 out of the 14 volunteers reported somnolence compared to 1 out of 20 when risperidone was given alone, and none when lamotrigine was administered alone.

In a study of 18 adult patients with bipolar I disorder, receiving an established regimen of lamotrigine (100-400 mg/day), doses of aripiprazole were increased from 10 mg/day to a target of 30 mg/day over a 7 day period and continued once daily for a further 7 days. An average reduction of approximately 10% in C_{max} and AUC of lamotrigine was observed. An effect of this magnitude is not expected to be of clinical consequence.

In vitro experiments indicated that the formation of lamotrigine's primary metabolite, the 2-N-glucuronide, was minimally inhibited by co-incubation with amitriptyline, bupropion, clonazepam, haloperidol or lorazepam. These experiments also suggested that metabolism of lamotrigine was unlikely to be inhibited by clozapine, fluoxetine, phenelzine, risperidone, sertraline or trazodone. In addition, a study of bufuralol metabolism using human liver microsome preparations suggested that lamotrigine would not reduce the clearance of medicinal products metabolised predominantly by CYP2D6.

Interactions involving hormonal contraceptives

Effect of hormonal contraceptives on lamotrigine pharmacokinetics

In a study of 16 female volunteers, dosing with 30 µg ethinylloestradiol/150 µg 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_{max} , respectively. Serum lamotrigine concentrations increased during the course of the week of inactive treatment (including the "pill-free" week), with pre-dose concentrations at the end of the week of inactive treatment being, on average, approximately

two-fold higher than during co-therapy (see section 4.4). No adjustments to the recommended dose escalation guidelines for lamotrigine should be necessary solely based on the use of hormonal contraceptives, but the maintenance dose of lamotrigine will need to be increased or decreased in most cases when starting or stopping hormonal contraceptives (see section 4.2).

Effect of lamotrigine on hormonal contraceptive pharmacokinetics

In a study of 16 female volunteers, a steady state dose of 300 mg lamotrigine had no effect on the pharmacokinetics of the ethinyloestradiol 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_{max}, respectively. Measurement of serum FSH, LH and oestradiol during the study indicated some loss of suppression of ovarian hormonal activity in some women, 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). The effects of doses of lamotrigine other than 300 mg/day have not been studied and studies with other female hormonal preparations have not been conducted.

Interactions involving other medicinal products

In a study in 10 male volunteers, rifampicin increased lamotrigine clearance and decreased lamotrigine half-life due to induction of the hepatic enzymes responsible for glucuronidation. In patients receiving concomitant therapy with rifampicin, the appropriate treatment regimen should be used (see section 4.2).

In a study in healthy volunteers, lopinavir/ritonavir approximately halved the plasma concentrations of lamotrigine, probably by induction of glucuronidation. In patients receiving concomitant therapy with lopinavir/ritonavir, the appropriate treatment regimen should be used (see section 4.2).

In a study in healthy adult volunteers, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) administered for 9 days reduced the plasma AUC and C_{max} of lamotrigine (single 100 mg dose) by an average of 32% and 6%, respectively. In patients receiving concomitant therapy with atazanavir/ritonavir, the appropriate treatment regimen should be used (see section 4.2).

Data from in vitro assessment demonstrate that lamotrigine, but not the N(2)-glucuronide metabolite, is an inhibitor of Organic Transporter 2 (OCT 2) at potentially clinically relevant concentrations. These data demonstrate that lamotrigine is a more potent in vitro inhibitor of OCT 2 than cimetidine, with IC₅₀ values of 53.8 µM and 186 µM, respectively. Co-administration of lamotrigine with renally excreted medicinal products which are substrates of OCT2 (e.g. metformin, gabapentin and varenicline) may result in increased plasma levels of these medicinal products.

The clinical significance of this has not been clearly defined, however care should be taken in patients co administered with these medicinal products.

4.6 Pregnancy and lactation

Risk related to antiepileptic drugs in general

Specialist advice should be given to women who are of childbearing potential. The antiepileptic treatment should be reviewed when a woman is planning to become pregnant. In women being treated for epilepsy, sudden discontinuation of AED therapy should be avoided as this may lead to breakthrough seizures that could have serious consequences for the woman and the unborn child. Monotherapy should be preferred whenever possible because therapy with multiple AEDs could be associated with a higher risk of congenital malformations than monotherapy, depending on the associated antiepileptics.

Risk related to lamotrigine

Pregnancy

A large amount of data on pregnant women exposed to lamotrigine monotherapy during the first trimester of pregnancy (more than 8700) do not suggest a substantial increase in the risk for major congenital malformations including oral clefts. Animal studies have shown developmental toxicity (see section 5.3).

If therapy with Lamictal 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 (see section 4.4). 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 with a potential risk of loss of seizure control. After birth lamotrigine levels may increase rapidly with a risk of dose-related adverse events. Therefore lamotrigine serum concentrations should be monitored before, during and after pregnancy, as well as shortly after birth. If necessary, the dose should be adapted to maintain the lamotrigine serum concentration at the same level as before pregnancy, or adapted according to clinical response. In addition, dose-related undesirable effects should be monitored after birth.

Lactation

Lamotrigine has been reported to pass into breast milk in highly variable concentrations, resulting in total lamotrigine levels in infants of up to approximately 50% of the mother's. Therefore, in some breast-fed infants, serum concentrations of lamotrigine may reach levels at which pharmacological effects occur.

Among a limited group of exposed infants, no adverse effects were observed.

The potential benefits of breast-feeding should be weighed against the potential risk of adverse effects occurring in the infant. Should a woman decide to breast-feed while on therapy with lamotrigine, the infant should be monitored for adverse effects.

Fertility

Animal experiments did not reveal impairment of fertility by lamotrigine (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

As there is individual variation in response to all AED therapy, patients taking Lamictal to treat epilepsy should consult their physician on the specific issues of driving and epilepsy.

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. 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 reactions of a neurological character such as dizziness and diplopia have been reported. Therefore, patients should see how Lamictal therapy affects them before driving or operating machinery.

4.8 Undesirable effects

The undesirable effects for epilepsy and bipolar disorder indications are based on available data from controlled clinical studies and other clinical experience and are listed in the table below. Frequency categories are derived from controlled clinical studies (epilepsy monotherapy (identified by [†]) and bipolar disorder (identified by [§])). Where frequency categories differ between clinical trial data from epilepsy and bipolar disorder the most conservative frequency is shown. However, where no controlled clinical trial data are available, frequency categories have been obtained from other clinical experience.

The following convention has been utilised for the classification of undesirable effects:- Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Adverse Event	Frequency
Blood and lymphatic system disorders	Haematological abnormalities ¹ including neutropenia, leucopenia, anaemia, thrombocytopenia, pancytopenia, aplastic anaemia, agranulocytosis	Very rare
	Lymphadenopathy ¹	Not known
Immune System Disorders	Hypersensitivity syndrome ² (including such symptoms as, fever, lymphadenopathy, facial oedema, abnormalities of the blood and liver, disseminated intravascular coagulation, multi organ failure).	Very Rare
Psychiatric Disorders	Aggression, irritability	Common
	Confusion, hallucinations, tics	Very rare
	Nightmares	Not known
Nervous System Disorders	Headache ^{†§}	Very Common
	Somnolence ^{†§} , dizziness ^{†§} , tremor [†] , insomnia [†] agitation [§]	Common
	Ataxia [†]	Uncommon
	Nystagmus [†]	Rare
	Unsteadiness, movement disorders, worsening of Parkinson's disease ³ , extrapyramidal effects, choreoathetosis [†] , increase in seizure frequency	Very Rare
	Aseptic meningitis (see section 4.4)	Rare
Eye disorders	Diplopia [†] , blurred vision [†]	Uncommon
	Conjunctivitis	Rare
Gastrointestinal disorders	Nausea [†] , vomiting [†] , diarrhoea [†] , dry mouth [§]	Common
Hepatobiliary disorders	Hepatic failure, hepatic dysfunction ⁴ , increased liver function tests	Very rare
Skin and subcutaneous tissue disorders	Skin rash ^{§†}	Very common
	Stevens–Johnson Syndrome [§]	Rare
	Toxic epidermal necrolysis	Very rare
	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms	Very rare
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia [§]	Common
	Lupus-like reactions	Very rare
General disorders and administration site conditions	Tiredness [†] , pain [§] , back pain [§]	Common

Description of selected adverse reactions

¹ Haematological abnormalities and lymphadenopathy may or may not be associated with the hypersensitivity syndrome (see Immune system disorders).

² 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 and multiorgan failure. It is important to note that early manifestations of hypersensitivity (for example fever, lymphadenopathy) may be present even though rash is not evident. If such signs and symptoms are present, the patient should be evaluated immediately and Lamictal discontinued if an alternative aetiology cannot be established.

³ These effects have been reported during other clinical experience. There have been reports that lamotrigine may worsen parkinsonian symptoms in patients with pre-existing Parkinson's disease, and isolated reports of extrapyramidal effects and choreoathetosis in patients without this underlying condition.

⁴ Hepatic dysfunction usually occurs in association with hypersensitivity reactions but isolated cases have been reported without overt signs of hypersensitivity.

⁵ In clinical trials in adults, skin rashes occurred in up to 8-12% of patients taking lamotrigine and in 5-6% 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 Lamictal (see section 4.4).

Serious potentially life-threatening skin rashes, including Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (Lyell's Syndrome) have been reported. Although the majority recover on withdrawal of lamotrigine treatment, some patients experience irreversible scarring and there have been rare cases of associated death (see section 4.4).

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 section 4.2)
- concomitant use of valproate (see section 4.2).

Rash has also been reported as part of a hypersensitivity syndrome associated with a variable pattern of systemic symptoms (see Immune system disorders).

There have been reports of decreased bone mineral density, osteopenia, osteoporosis and fractures in patients on long-term therapy with lamotrigine. The mechanism by which lamotrigine affects bone metabolism has not been identified.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms and signs

Acute ingestion of doses in excess of 10 to 20 times the maximum therapeutic dose has been reported, including fatal cases. Overdose has resulted in symptoms including nystagmus, ataxia, impaired consciousness, grand mal convulsion and coma. QRS broadening (intraventricular conduction delay) has

also been observed in overdose patients. Broadening of QRS duration to more than 100 msec may be associated with more severe toxicity.

Treatment

In the event of overdose, the patient should be admitted to hospital and given appropriate supportive therapy. Therapy aimed at decreasing absorption (activated charcoal) should be performed if indicated. Further management should be as clinically indicated. There is no experience with haemodialysis as treatment of overdose. In six volunteers with kidney failure, 20% of the lamotrigine was removed from the body during a 4-hour haemodialysis session (see section 5.2).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: other antiepileptics, ATC code: N03AX09.

Mechanism of action

The results of pharmacological studies suggest that lamotrigine is a use- and voltage-dependent blocker of voltage gated sodium channels. It inhibits sustained repetitive firing of neurones and inhibits release of glutamate (the neurotransmitter which plays a key role in the generation of epileptic seizures). These effects are likely to contribute to the anticonvulsant properties of lamotrigine.

In contrast, the mechanisms by which lamotrigine exerts its therapeutic action in bipolar disorder have not been established, although interaction with voltage gated sodium channels is likely to be important.

Pharmacodynamic effects

In tests designed to evaluate the central nervous system effects of medicinal products, 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 co-ordination and eye movements, increased body sway and produced subjective sedative effects.

In another study, single oral doses of 600 mg 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 150 mg and 300 mg did not differ from placebo.

Clinical efficacy and safety in children aged 1 to 24 months

The efficacy and safety of adjunctive therapy in partial seizures in patients aged 1 to 24 months has been evaluated in a small double-blind placebo-controlled withdrawal study. Treatment was initiated in 177 subjects, with a dose titration schedule similar to that of children aged 2 to 12 years. Lamotrigine 2 mg tablets are the lowest strength available, therefore the standard dosing schedule was adapted in some cases during the titration phase (for example, by administering a 2 mg tablet on alternate days when the calculated dose was less than 2 mg). Serum levels were measured at the end of week 2 of titration and the subsequent dose either reduced or not increased if the concentration exceeded 0.41 µg/mL, the expected concentration in adults at this time point. Dose reductions of up to 90% were required in some patients at the end of week 2. Thirty-eight responders (> 40% decrease in seizure frequency) were randomised to placebo or continuation of lamotrigine. The proportion of subjects with treatment failure was 84% (16/19 subjects) in the placebo arm and 58% (11/19 subjects) in the lamotrigine arm. The difference was not statistically significant: 26.3%, CI95% -2.6% < 50.2%, p=0.07.

A total of 256 subjects between 1 to 24 months of age have been exposed to lamotrigine in the dose range 1 to 15 mg/kg/day for up to 72 weeks. The safety profile of lamotrigine in children aged 1 month to 2 years was similar to that in older children except that clinically significant worsening of seizures ($\geq 50\%$) was reported more often in children under 2 years of age (26%) as compared to older children (14%).

Clinical efficacy and safety in Lennox-Gastaut syndrome

There are no data for monotherapy in seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome.

Clinical efficacy in the prevention of mood episodes in patients with bipolar disorder

The efficacy of lamotrigine in the prevention of mood episodes in patients with bipolar I disorder has been evaluated in two studies.

Study SCAB2003 was a multicentre, double-blind, double dummy, placebo and lithium-controlled, randomised fixed dose evaluation of the long-term prevention of relapse and recurrence of depression and/or mania in patients with bipolar I disorder who had recently or were currently experiencing a major depressive episode. Once stabilised using lamotrigine monotherapy or adjunctive therapy, patients were randomly assigned into one of five treatment groups: lamotrigine (50, 200, 400 mg/day), lithium (serum levels of 0.8 to 1.1 mMol/L) or placebo for a maximum of 76 weeks (18 months). The primary endpoint was "Time to Intervention for a Mood Episode (TIME)", where the interventions were additional pharmacotherapy or electroconvulsive therapy (ECT). Study SCAB2006 had a similar design as study SCAB2003, but differed from study SCAB2003 in evaluating a flexible dose of lamotrigine (100 to 400 mg/day) and including patients with bipolar I disorder who had recently or were currently experiencing a manic episode. The results are shown in Table 7.

Table 7: Summary of results from studies investigating the efficacy of lamotrigine in the prevention of mood episodes in patients with bipolar I disorder

'Proportion' of patients being event free at week 76						
	Study SCAB2003 Bipolar I			Study SCAB2006 Bipolar I		
Inclusion criterion	Major depressive episode			Major manic episode		
	Lamotrigine	Lithium	Placebo	Lamotrigine	Lithium	Placebo
Intervention free	0.22	0.21	0.12	0.17	0.24	0.04
p-value Log rank test	0.004	0.006	-	0.023	0.006	-
Depression free	0.51	0.46	0.41	0.82	0.71	0.40
p-value Log rank test	0.047	0.209	-	0.015	0.167	-
Free of mania	0.70	0.86	0.67	0.53	0.64	0.37
p-value Log rank test	0.339	0.026	-	0.280	0.006	-

In supportive analyses of time to first depressive episode and time to first manic/hypomanic or mixed episode, the lamotrigine-treated patients had significantly longer times to first depressive episode than placebo patients, and the treatment difference with respect to time to manic/hypomanic or mixed episodes was not statistically significant.

The efficacy of lamotrigine in combination with mood stabilisers has not been adequately studied.

Study of the effect of lamotrigine on cardiac conduction

A study in healthy adult volunteers evaluated the effect of repeat doses of lamotrigine (up to 400 mg/day) on cardiac conduction, as assessed by 12-lead ECG. There was no clinically significant effect of lamotrigine on QT interval compared to placebo.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

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 administration of lamotrigine. Time to maximum concentration is slightly delayed after food but the extent of absorption is unaffected. There is considerable inter-individual variation in steady state maximum concentrations but within an individual, concentrations rarely vary.

Distribution

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.

Biotransformation

UDP-glucuronyl transferases have been identified as the enzymes responsible for metabolism of lamotrigine.

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 medicinal products metabolised by cytochrome P₄₅₀ enzymes are unlikely to occur.

Elimination

The apparent plasma clearance in healthy subjects is approximately 30 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 lamotrigine-related material is excreted in faeces. Clearance and half-life are independent of dose. The apparent plasma half-life in healthy subjects is estimated to be approximately 33 hours (range 14 to 103 hours). 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.

The half-life of lamotrigine is greatly affected by concomitant medicinal products. Mean half-life is reduced to approximately 14 hours when given with glucuronidation-inducing medicinal products such as carbamazepine and phenytoin and is increased to a mean of approximately 70 hours when co-administered with valproate alone (see section 4.2).

Linearity

The pharmacokinetics of lamotrigine are linear up to 450 mg, the highest single dose tested.

Special patient populations

Children

Clearance adjusted for body weight is higher in children 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 medicinal products such as carbamazepine and phenytoin and increasing to mean values of 45 to 50 hours when co-administered with valproate alone (see section 4.2).

Infants aged 2 to 26 months

In 143 paediatric patients aged 2 to 26 months, weighing 3 to 16 kg, clearance was reduced compared to older children with the same body weight, receiving similar oral doses per kg body weight as children older than 2 years. The mean half-life was estimated at 23 hours in infants younger than 26 months on enzyme-inducing therapy, 136 hours when co-administered with valproate and 38 hours in subjects treated without enzyme inducers/inhibitors. The inter-individual variability for oral clearance was high in the group of paediatric patients of 2 to 26 months (47%). The predicted serum concentration levels in children of 2 to 26 months were in general in the same range as those in older children, though higher C_{max} levels are likely to be observed in some children with a body weight below 10 kg.

Elderly

Results of a population pharmacokinetic analysis including both young and elderly patients with epilepsy, enrolled in the same trials, indicated that the clearance of lamotrigine did not change to a clinically relevant extent. After single doses apparent clearance decreased by 12% from 35 mL/min at age 20 to 31 mL/min at 70 years. The decrease after 48 weeks of treatment was 10% from 41 to 37 mL/min between the young and elderly groups. In addition, pharmacokinetics of lamotrigine was studied in 12 healthy elderly subjects following a 150 mg single dose. 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 nine studies with non-elderly adults after single doses of 30 to 450 mg.

Renal impairment

Twelve volunteers with chronic renal failure, and another six individuals undergoing hemodialysis were each given a single 100 mg dose of lamotrigine. Mean clearances were 0.42 mL/min/kg (chronic renal failure), 0.33 mL/min/kg (between hemodialysis) and 1.57 mL/min/kg (during hemodialysis), compared with 0.58 mL/min/kg in healthy volunteers. Mean plasma half-lives were 42.9 hours (chronic renal failure), 57.4 hours (between hemodialysis) and 13.0 hours (during hemodialysis), compared with 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 during a 4-hour hemodialysis session. For this patient population, initial doses of lamotrigine should be based on the patient's concomitant medicinal products; reduced maintenance doses may be effective for patients with significant renal functional impairment (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic impairment

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 or 0.10 mL/min/kg in patients with Grade A, B, or C (Child-Pugh Classification) hepatic impairment, respectively, compared with 0.34 mL/min/kg in the healthy controls. Initial, escalation and maintenance doses should generally be reduced in patients with moderate or severe hepatic impairment (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential.

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 the severity of maternal toxicity, the teratogenic potential of lamotrigine has not been characterised above clinical exposure.

In rats, enhanced foetal as well as post-natal mortality was observed when lamotrigine was administered during late gestation and through the early post-natal period. These effects were observed at the expected clinical exposure.

In juvenile rats, an effect on learning in the Biel maze test, a slight delay in balanopreputial separation and vaginal patency and a decreased postnatal body weight gain in F1 animals were observed at exposures approximately two-times higher than the therapeutic exposures in human adults.

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.

Lamotrigine caused a dose-related inhibition of the hERG channel tail current in human embryonic kidney cells. The IC₅₀ was approximately nine-times above the maximum therapeutic free concentration. Lamotrigine did not cause QT prolongation in animals at exposures up to approximately two-times the maximum therapeutic free concentration. In a clinical study, there was no clinically significant effect of lamotrigine on QT interval in healthy adult volunteers (see section 5.1).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

25, 50, 100 and 200 mg tablets:

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Povidone K30
Sodium starch glycolate (Type A)
Iron oxide yellow (E172)
Magnesium stearate.

2, 5, 25, 50, 100 and 200 mg chewable/dispersible tablets:

Calcium carbonate
Low-substituted hydroxypropyl cellulose
Aluminium magnesium silicate
Sodium starch glycolate (Type A)
Povidone K30
Saccharin sodium
Magnesium stearate
Blackcurrant flavour.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Blister pack

25, 50, 100 and 200 mg tablets, 5, 25, 50, 100 and 200 mg chewable/dispersible tablets:

Three years.

Bottle pack

5 mg chewable/dispersible tablets:

12 months.

2 mg chewable/dispersible tablets:
Two years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

25 mg tablets:
PVC/aluminium foil blister.

Packs of 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56 or 100 tablets.
Starter pack of 21 or 42 tablets.

50 mg tablets:
PVC/aluminium foil blister.

Packs of 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 or 100 tablets.
Starter pack of 42 tablets.

100 mg tablets:
PVC/aluminium foil blister.

Packs of 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98 or 100 tablets.

200 mg tablets:
PVC/aluminium foil blister.

Packs of 28, 30, 42, 56 or 100 tablets.

2 mg chewable/dispersible tablets:
HDPE bottles with a child resistant/tamper evident closure.

Packs of 30 chewable/dispersible tablets.

5 mg chewable/dispersible tablets:
PVC/PVdC/aluminium foil blister.

Packs of 10, 14, 28, 30, 42, 50 or 56 chewable/dispersible tablets.

5 mg chewable/dispersible tablets:
HDPE bottles with a child resistant/tamper evident closure.

Packs of 14, 28, 30, 42, 56 or 60 chewable/dispersible tablets. 25 mg chewable/dispersible tablets:
PVC/PVdC/aluminium foil blister.

Packs of 10, 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56 or 60 chewable/dispersible tablets.
Starter pack of 21 or 42 chewable/dispersible tablets.

50 mg chewable/dispersible tablets:
PVC/PVdC/aluminium foil blister.

Packs of 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 or 200 chewable/dispersible tablets.

Starter pack of 42 chewable/dispersible tablets.

100 mg chewable/dispersible tablets:
PVC/PVdC/aluminium foil blister.

Packs of 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 or 200 chewable/dispersible tablets.

200 mg chewable/dispersible tablets:
PVC/PVdC/aluminium foil blister.

Packs of 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 or 200 chewable/dispersible tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[See Annex I - To be completed nationally]

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[To be completed nationally]

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

{DD month YYYY}

[To be completed nationally]

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY} 28 July 2014 (end of procedure)

[To be completed nationally]

製品特性概要

1. 販売名

ラミクタール 25mg 錠
ラミクタール 50mg 錠
ラミクタール 100mg 錠
ラミクタール 200mg 錠

ラミクタール 2mg チュアブル／ディスパージブル錠
ラミクタール 5mg チュアブル／ディスパージブル錠
ラミクタール 25mg チュアブル／ディスパージブル錠
ラミクタール 50mg チュアブル／ディスパージブル錠
ラミクタール 100mg チュアブル／ディスパージブル錠
ラミクタール 200mg チュアブル／ディスパージブル錠

2. 組成

ラミクタール 25mg 錠 1 錠中にラモトリギン 25mg を含有する。
添加物：1 錠中に乳糖 23.5mg を含有する。
ラミクタール 50mg 錠 1 錠中にラモトリギン 50mg を含有する。
添加物：1 錠中に乳糖 46.9mg を含有する。
ラミクタール 100mg 錠 1 錠中にラモトリギン 100mg を含有する。
添加物：1 錠中に乳糖 93.9mg を含有する。
ラミクタール 200mg 錠 1 錠中にラモトリギン 200mg を含有する。
添加物：1 錠中に乳糖 109.0mg を含有する。

ラミクタール チュアブル／ディスパージブル錠 2mg 錠 1 錠中にラモトリギン 2mg を含有する。
ラミクタール チュアブル／ディスパージブル錠 5mg 錠 1 錠中にラモトリギン 5mg を含有する。
ラミクタール チュアブル／ディスパージブル錠 25mg 錠 1 錠中にラモトリギン 25mg を含有する。
ラミクタール チュアブル／ディスパージブル錠 50mg 錠 1 錠中にラモトリギン 50mg を含有する。
ラミクタール チュアブル／ディスパージブル錠 100mg 錠 1 錠中にラモトリギン 100mg を含有する。
ラミクタール チュアブル／ディスパージブル錠 200mg 錠 1 錠中にラモトリギン 200mg を含有する。

全添加物の一覧は 6.1 を参照のこと。

3. 剤形

錠剤

チュアブル／ディスパージブル錠

25mg 錠：

淡い黄色がかった茶色の多面体をした 6.0mm の超楕円形錠剤であり、片面に「GSEC7」、もう一方の面に「25」の刻印がある。

50mg 錠：

淡い黄色がかった茶色の多面体をした 7.4mm の超楕円形錠剤であり、片面に「GSEE1」、もう一方の面に「50」の刻印がある。

100mg 錠：

淡い黄色がかった茶色の多面体をした 9.4mm の超楕円形錠剤であり、片面に「GSEE5」、もう一方の面に「100」の刻印がある。

200mg 錠：

淡い黄色がかかった茶色の多面体をした 10.2mm の超楕円形錠剤であり、片面に「GSEE7」、もう一方の面に「200」の刻印がある。

2mg チュアブル／ディスパージブル錠：

クロスグリの香りを有する白色～帯黄白色の 4.8mm の円形錠剤である。片面は縁が傾斜しており、「2」の上に「LTG」の刻印がある。もう一方の面は、超楕円を直角に重ねあわせた形の刻印がある。錠剤にわずかな斑点がみられる場合がある。

5mg チュアブル／ディスパージブル錠：

クロスグリの香りを有する白色～帯黄白色の細長い両凸面の錠剤（長径 8.0mm、短径 4.0mm）であり、片面に「GS CL2」、もう一方の面に「5」の刻印がある。錠剤にわずかな斑点がみられる場合がある。

25mg チュアブル／ディスパージブル錠：

クロスグリの香りを有する白色～帯黄白色の多面体をした 5.2mm の超楕円形錠剤であり、片面に「GSCL5」、もう一方の面に「25」の刻印がある。錠剤にわずかな斑点がみられる場合がある。

50mg チュアブル／ディスパージブル錠：

クロスグリの香りを有する白色～帯黄白色の多面体をした 6.6mm の超楕円型錠剤であり、片面に「GSCX7」、もう一方の面に「50」の刻印がある。錠剤にわずかな斑点がみられる場合がある。

100mg チュアブル／ディスパージブル錠：

クロスグリの香りを有する白色～帯黄白色の多面体をした 8.3mm の超楕円型錠剤であり、片面に「GSCL7」、もう一方の面に「100」の刻印がある。錠剤にわずかな斑点がみられる場合がある。

200mg チュアブル／ディスパージブル錠：

クロスグリの香りを有する白色～帯黄白色の多面体をした 10.4mm の超楕円型錠剤であり、片面に「GSEC5」、もう一方の面に「200」の刻印がある。錠剤にわずかな斑点がみられる場合がある。

4. 臨床に関する事項

4.1. 効能・効果

てんかん

成人および青年（13 歳以上）

- － 部分発作および強直間代発作を含む全般発作に対する併用療法または単剤療法
- － Lennox-Gastaut 症候群における発作。併用療法としてラミクタールを投与するが、Lennox-Gastaut 症候群に対する初回治療としての抗てんかん薬となる可能性がある。

小児および青年（2～12 歳）

- － 部分発作および強直間代発作を含む全般発作および Lennox-Gastaut 症候群における発作に対する併用療法
- － 定型欠神発作に対する単剤療法

双極性障害

成人（18 歳以上）

- － 主にうつ病エピソードを呈する双極 I 型障害患者におけるうつ病エピソードの予防（5.1 参照）

ラミクタールは、躁病またはうつ病エピソードの急性期治療に対する適応を有していない。

4.2. 用法・用量

ラミクタール錠はそのまま服用し、咀嚼または粉砕してはならない。

ラミクタールチュアブル／ディスパーシブル錠は、咀嚼あるいは少量の水に溶解（少なくとも錠剤が浸る程度）して服用、あるいは少量の水と共にそのまま服用してもよい。

算出したラモトリギンの投与量に一致する錠剤がない場合（例えば、小児てんかん患者または肝機能障害患者に投与する場合）は、算出した投与量より低い用量の錠剤を投与すること。

再投与

重篤な発疹のリスクは、ラモトリギンの初期用量が高用量の場合や推奨量を超えて漸増する場合に認められるため、何らかの理由でラミクタールの服用を中止した患者に再投与する場合に、処方医は維持用量まで漸増する必要性を考慮すること（4.4 参照）。前回の投与からの期間が長いほど、維持用量への漸増を考慮する必要性がある。ラモトリギンの投与中止期間が消失半減期の 5 倍を超える場合（5.2 参照）、一般的には、適切なスケジュールに従って維持用量まで漸増すること。

過去のラモトリギンに関連した発疹により投与を中止した患者に対するラミクタールの再投与は、治療上の有益性が危険性を明らかに上回ると判断される場合以外は推奨されない。

てんかん

成人および 13 歳以上の青年（表 1）、2～12 歳の小児および青年（表 2）に対する推奨漸増用量および維持用量を以下に示す。発疹のリスクがあるため、初期用量およびその後の漸増用量を超えてはならない（4.4 参照）。

併用抗てんかん薬を中止する、あるいはラモトリギンを含むレジメンに他の抗てんかん薬／薬剤を追加する場合は、ラモトリギンの薬物動態に及ぼす可能性のある影響を考慮すること（4.5 参照）。

表1：成人および青年（13 歳以上）－てんかんに対する推奨レジメン

レジメン	1・2 週目	3・4 週目	通常維持用量
単剤療法：	25mg/日 (1 日 1 回)	50mg/日 (1 日 1 回)	100～200mg/日 (1 日 1 回または 2 回分割投与) 維持用量に達するため、至適効果が得られるまでは 1～2 週間ごとに最大 50～100mg ずつ漸増してもよい。 求める効果を得るために、患者によっては 500mg/日投与が必要な場合もある。
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阻害剤－4.5 参照)を併用する場合の併用療法：			
本レジメンは、他の併用薬の有無に関わらず、バルプロ酸ナトリウムとの併用時に使用する	12.5mg/日 (25mg 隔日投与)	25mg/日 (1 日 1 回)	100～200mg/日 (1 日 1 回または 2 回分割投与) 維持用量に達するため、至適効果が得られるまでは 1～2 週間ごとに最大 25～50mg ずつ漸増してもよい。
バルプロ酸ナトリウムを併用せずラモトリギンのグルクロン酸抱合誘導剤 (4.5 参照) を併用する場合の併用療法：			
本レジメンは、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、以下の薬剤を併用する場合に使用する： 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	50mg/日 (1 日 1 回)	100mg/日 (2 回分割投与)	200～400mg/日 (2 回分割投与) 維持用量に達するため、至適効果が得られるまでは 1～2 週間ごとに最大 100mg ずつ漸増してもよい。 求める効果を得るために、患者によっては 700mg/日投与が必要な場合がある。
バルプロ酸ナトリウムおよびラモトリギンのグルクロン酸抱合誘導剤 (4.5 参照) を併用しない場合の併用療法：			
本レジメンは、ラモトリギンのグルクロン酸抱合を阻害しない、または誘導しない薬剤を併用する場合に使用する	25mg/日 (1 日 1 回)	50mg/日 (1 日 1 回)	100～200mg/日 (1 日 1 回または 2 回分割投与) 維持用量に達するため、至適効果が得られるまでは 1～2 週間ごとに最大 50～100mg ずつ漸増してもよい。
ラモトリギンとの薬物相互作用が現段階で明らかでない薬剤 (4.5 参照) を服用している患者では、バルプロ酸ナトリウムとラモトリギンを併用する場合の推奨レジメンを使用すること。			

表2：小児および青年（2～12歳）－てんかんに対する推奨レジメン（1日総用量 [mg/kg/日]）

レジメン	1・2週目	3・4週目	通常維持用量
定型欠神発作に対する単剤療法：	0.3mg/kg/日 (1日1回または2回分割投与)	0.6mg/kg/日 (1日1回または2回分割投与)	1～15mg/kg/日 (1日1回または2回分割投与) 維持用量に達するため、至適効果が得られるまでは最大維持用量を 200mg/日として1～2週間ごとに最大 0.6mg/kg/日ずつ漸増してもよい。
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阻害剤－4.5 参照）を併用する場合の併用療法：			
本レジメンは、他の併用薬の有無に関わらず、バルプロ酸ナトリウムとの併用時に使用する	0.15mg/kg/日 (1日1回)	0.3mg/kg/日 (1日1回)	1～5mg/kg/日 (1日1回または2回分割投与) 維持用量に達するため、至適効果が得られるまでは最大維持用量を 200mg/日として1～2週間ごとに最大 0.3mg/kg ずつ漸増してもよい。
バルプロ酸ナトリウムを併用せずラモトリギンのグルクロン酸抱合誘導剤（4.5 参照）を併用する場合の併用療法：			
本レジメンは、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、以下の薬剤を併用する場合に使用する： 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	0.6mg/kg/日 (2回分割投与)	1.2mg/kg/日 (2回分割投与)	5～15mg/kg/日 (1日1回または2回分割投与) 維持用量に達するため、至適効果が得られるまでは最大維持用量を 400mg/日として1～2週間ごとに最大 1.2mg/kg ずつ漸増してもよい。
バルプロ酸ナトリウムおよびラモトリギンのグルクロン酸抱合誘導剤（4.5 参照）を併用しない場合の併用療法：			
本レジメンは、ラモトリギンのグルクロン酸抱合を阻害しない、または誘導しない薬剤を併用する場合に使用する	0.3mg/kg/日 (1日1回または2回分割投与)	0.6mg/kg/日 (1日1回または2回分割投与)	1～10mg/kg/日 (1日1回または2回分割投与) 維持用量に達するため、至適効果が得られるまでは最大維持用量を 200mg/日として1～2週間ごとに最大 0.6mg/kg ずつ漸増してもよい。
ラモトリギンとの薬物相互作用が現段階で明らかでない薬剤（4.5 参照）を服用している患者では、バルプロ酸ナトリウムとラモトリギンを併用する場合の推奨レジメンを使用すること。			
*バルプロ酸ナトリウムを服用している患者に対して算出した1日投与量が 1mg 以上 2mg 未満の場合、最初の2週間はラミクタール 2mg チュアブル／ディスパーシブル錠を隔日投与してもよい。バルプロ酸ナトリウムを服用している患者に対して算出した1日投与量が 1mg 未満の場合、ラミクタールを投与すべきではない。			

投与量の維持を確実にするため、小児の体重をモニターし、体重変化に伴い投与量を見直さなければならぬ。2～6歳の患者では、推奨用量の上限を維持用量としなければならない可能性が高い。

併用療法でてんかんがコントロールできる場合、併用抗てんかん薬を中止し、ラミクタールの単剤療法を継続してもよい。

2 歳未満の小児

生後 1 ヶ月～2 歳の小児に対する部分発作の併用療法において、ラモトリギンの有効性および安全性に関するデータは限られている（4.4 参照）。生後 1 ヶ月未満の小児に関するデータはない。そのため、2 歳未満の小児に対するラミクタールの投与は推奨されない。臨床上の必要性に基づき、やむを得ず投与する場合には、4.4、5.1、5.2 を参照すること。

双極性障害

18 歳以上の成人に対する推奨漸増用量および維持用量を下表に示す。ラモトリギンは維持用量まで 6 週間かけて漸増し（表 3）、その後に臨床的に必要であれば向精神薬および／または抗てんかん薬を中止することができる（表 4）。他の向精神薬および／または抗てんかん薬追加する際の用量調節も以下に示す（表 5）。発疹のリスクがあるため、初期用量およびその後の漸増用量を超えてはならない（4.4 参照）。

表3：18歳以上の成人—双極性障害に対する総1日維持用量への推奨漸増用量

レジメン	1・2週目	3・4週目	5週目	目標維持用量（6週目）*
単剤療法またはバルプロ酸ナトリウムおよびラモトリギンのグルクロン酸抱合誘導剤（4.5 参照）を併用しない場合の併用療法：				
本レジメンは、ラモトリギンのグルクロン酸抱合を阻害しない、または誘導しない薬剤を併用する場合に使用する：	25mg/日 （1日1回）	50mg/日 （1日1回または2回分割投与）	100mg/日 （1日1回または2回分割投与）	200mg/日—至適効果を得るための通常的目標用量 （1日1回または2回分割投与） 臨床試験では、100～400mg/日を投与した。
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阻害剤—4.5 参照）を併用する場合の併用療法：				
本レジメンは、他の併用薬の有無に関わらず、バルプロ酸ナトリウムとの併用時に使用する	12.5mg/日 （25mg 隔日投与）	25mg/日 （1日1回）	50mg/日 （1日1回または2回分割投与）	100mg/日—至適効果を得るための通常的目標用量 （1日1回または2回分割投与） 臨床効果によっては最大200mg/日投与が可能である。
バルプロ酸ナトリウムを併用せずラモトリギンのグルクロン酸抱合誘導剤（4.5 参照）を併用する場合の併用療法：				
本レジメンは、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、以下の薬剤を併用する場合に使用する： 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	50mg/日 （1日1回）	100mg/日 （2回分割投与）	200mg/日 （2回分割投与）	6週目では300mg/日。至適効果を得るため、必要であれば7週目に通常的目標用量である400mg/日に増量する。 （2回分割投与）
ラモトリギンとの薬物相互作用が現段階で明らかでない薬剤（4.5 参照）を服用している患者では、バルプロ酸ナトリウムとラモトリギンを併用する場合に推奨される漸増法を使用すること。				

*臨床効果に応じて目標維持用量を変更する。

表4：18歳以上の成人—双極性障害に対する併用薬中止後の総1日維持用量

目標とする1日維持用量に到達した後、以下に示すように他の薬剤を中止してもよい。

レジメン	ラモトリギンの維持用量（中止前）	1 週目（中止開始）	2 週目	3 週以降*
ラモトリギンの用量に応じた 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阻害剤－4.5 参照）の中止：				
バルプロ酸ナトリウムを中止する場合は維持用量を 2 倍にするが、100mg/週を上回る増量を行わない	100mg/日	200mg/日	本用量を維持（200mg/日） （2 回分割投与）	
	200mg/日	300mg/日	400mg/日	本用量を維持 （400mg/日）
ラモトリギンの用量に応じた ラモトリギンのグルクロン酸抱合誘導剤 （4.5 参照）の中止：				
本レジメンは、以下の薬剤を中止する場合に使用する： 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	400mg/日	400mg/日	300mg/日	200mg/日
	300mg/日	300mg/日	225mg/日	150mg/日
	200mg/日	200mg/日	150mg/日	100mg/日
ラモトリギンの グルクロン酸抱合 を阻害しない、または誘導しない 薬剤 の中止（4.5 参照）：				
本レジメンは、ラモトリギンのグルクロン酸抱合を阻害しない、または誘導しない 薬剤 を中止する場合に使用する	漸増により達した目標用量を維持する（200mg/日、2 回分割投与） （100～400mg/日）			
ラモトリギンとの薬物相互作用が現段階で明らかでない 薬剤 （4.5 参照）を服用している患者では、初めはラモトリギンの用量を維持し、臨床効果に応じてラモトリギンの用量を調節することが推奨される。				

*必要に応じて400mg/日に漸増してもよい。

表5：18歳以上の成人—双極性障害に対する他の薬剤追加後のラモトリギンの1日用量の調節

他の薬剤追加後のラモトリギンの1日用量の調節に関する臨床経験はない。しかし、他の薬剤との相互作用試験に基づき、以下のレジメンが推奨される：

レジメン	ラモトリギンの維持 用量（追加前）	1 週目 （追加開始）	2 週目	3 週以降
ラモトリギンの用量に応じた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阻害剤－4.5 参照）の追加：				
本レジメンは、他の併用薬の有無に関わらず、バルプロ酸ナトリウムの追加時に使用する	200mg/日	100mg/日	本用量を維持（100mg/日）	
	300mg/日	150mg/日	本用量を維持（150mg/日）	
	400mg/日	200mg/日	本用量を維持（200mg/日）	
ラモトリギンの用量に応じたバルプロ酸ナトリウムを服用していない患者に対するラモトリギンのグルクロン酸抱合誘導剤（4.5 参照）の追加：				
本レジメンは、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、以下の薬剤を追加する場合に使用する：	200mg/日	200mg/日	300mg/日	400mg/日
	150mg/日	150mg/日	225mg/日	300mg/日
	100mg/日	100mg/日	150mg/日	200mg/日
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				
ラモトリギンのグルクロン酸抱合を阻害しない、または誘導しない薬剤の追加（4.5 参照）：				
本レジメンは、ラモトリギンのグルクロン酸抱合を阻害しない、または誘導しない薬剤を追加する場合に使用する	用量漸増を達成する目標用量を維持する（200mg/日、100～400mg/日）			
ラモトリギンとの薬物相互作用が現段階で明らかでない薬剤（4.5 参照）を服用している患者では、バルプロ酸ナトリウムとラモトリギンを併用する場合に推奨されるレジメンを使用すること。				

双極性障害患者におけるラミクタールの中止

臨床試験では、ラモトリギンを突然中止した後の副作用の発現率、重症度、種類がプラセボと比較して増加することはなかった。そのため、ラミクタールの投与中止時には、漸減しなくてもよい。

小児および18歳未満の青年

安全性および有効性データがないため、18歳未満の小児に対するラミクタールの投与は推奨されない（4.4 参照）。

特別な患者集団におけるラミクタールの一般的な推奨投与法

ホルモン避妊薬を服用中の女性

エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル（30µg/150µg）の併用により、ラモトリギンのクリアランスが約2倍に増加し、ラモトリギン濃度が低下する。最大の治療効果を得るために、漸増した後でさらに高用量のラモトリギンの維持用量（2倍）が必要となる場合がある。休薬期間（pill-free 期間）中、ラモトリギン濃度が2倍に増加したことが報告されている。用量依存的な有害事象の発現を除外することはできない。そのため、第一選択として休薬期間（pill-free 期間）のない避妊法の使用を考慮すること（例、継続的なホルモン避妊薬または非ホルモン避妊法；4.4 および 4.5 参照）。

維持用量のラモトリギンを服用中であるが、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患者に対してホルモン避妊薬を開始する場合

ラモトリギンの維持用量を2倍増量する必要がある場合がほとんどである（4.4 および 4.5 参照）。個々の臨床効果に従って、ホルモン避妊薬開始時からラモトリギンの用量を1週間に50～100mg/日ずつ増量することが推奨される。臨床効果が更なる増量を支持しない限り、この用量を超えた漸増を行うべきではない。ベースラインのラモトリギン濃度が維持されているかを確認するため、ホルモン避妊薬の開始前後で血清中ラモトリギン濃度測定の考慮が必要となる場合がある。必要であれば、用量を調節すること。1週間の休薬期間（pill-free 期間）を含むホルモン避妊薬服用中の女性では、投与期間の3週目（すなわち、投与サイクルの15日目～21日目）に血清ラモトリギン濃度のモニタリングを実施すべきである。そのため、第一選択として休薬期間（pill-free 期間）のない避妊法の使用を考慮すること（例、継続的なホルモン避妊薬または非ホルモン避妊法；4.4 および 4.5 参照）。

維持用量のラモトリギンを服用中であるが、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患者に対してホルモン避妊薬を中止する場合

ラモトリギンの維持用量を50%減量する必要がある場合がほとんどである（4.4 および 4.5 参照）。臨床効果が認められない限り、3週間かけてラモトリギンの1日用量を1週間に50～100mg ずつ漸減することが推奨される（1週間で1日用量の25%を超える減量をしないこと）。ベースラインのラモトリギン濃度が維持されているかを確認するため、ホルモン避妊薬の中止前後で血清中ラモトリギン濃度測定の考慮が必要となる場合がある。1週間の休薬期間（pill-free 期間）を含むホルモン避妊薬の中止を希望する女性では、投与期間の3週目（すなわち、投与サイクルの15日目～21日目）に血清中ラモトリギン濃度のモニタリングを実施すべきである。避妊薬を完全に中止した後のラモトリギン濃度測定のためのサンプルは、避妊薬中止後の最初の1週間は収集すべきではない。

ホルモン避妊薬服用中の患者に対してラモトリギンの投与を開始する場合

表に示した通常の推奨用量に従って漸増すること。

維持用量のラモトリギン服用中であり、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中の患者に対してホルモン避妊薬を開始および中止する場合

ラモトリギンの推奨維持用量を調節する必要はない。

アタザナビル／リトナビルとの併用

既存のアタザナビル／リトナビル治療にラモトリギンを追加する場合には、ラモトリギンの推奨漸増用量を変更する必要はない。

維持用量のラモトリギンを服用しているが、グルクロン酸抱合を誘導する薬剤を服用していない患者では、アタザナビル／リトナビルを追加する場合にラモトリギンの増量、あるいはアタザナビル／リトナビルを中止する場合にはラモトリギンの減量が必要となる場合がある。アタザナビル／リトナビルの投与前および投与開始または中止後2週間は、ラモトリギンの用量調節が必要かを確認するために血漿中ラモトリギン濃度のモニタリングを実施すべきである（4.5 参照）。

ロピナビル／リトナビルとの併用

既存のロピナビル／リトナビル治療にラモトリギンを追加する場合には、ラモトリギンの推奨漸増用量を変更する必要はない。

維持用量のラモトリギンを服用しているが、グルクロン酸抱合を誘導する薬剤を服用していない患者では、ロピナビル／リトナビルを追加する場合にラモトリギンの増量、あるいはロピナビル／リトナビルを中止する場合にはラモトリギンの減量が必要となる場合がある。ロピナビル／リトナビルの投与前および投与開始または中止後2週間は、ラモトリギンの用量調節が必要かを確認するために血漿中ラモトリギン濃度のモニタリングを実施すべきである（4.5 参照）。

高齢者（65歳を超える患者）

推奨用量を調節する必要はない。高齢者以外の成人集団と比較して、本患者集団におけるラモトリギンの薬物動態に有意な差異は認められていない（5.2 参照）。

腎機能障害患者

腎不全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。末期腎不全患者に対するラモトリギンの初期用量は、患者の併用薬に基づき決定すべきである。著しい腎機能障害が認められる患者では、維持用量の減量が効果的である可能性がある（4.4 および 5.2 参照）。

肝機能障害患者

通常、初期用量、漸増用量および維持用量は、中等度（Child Pugh grade B）の肝機能障害患者で約 50%、重度（Child Pugh grade C）の肝機能障害患者で約 75%減量すべきである。漸増用量および維持用量は、臨床効果に応じて調節すること（5.2 参照）。

4.3. 禁忌

本剤の有効成分または 6.1 に示す添加物に対して過敏症のある患者には禁忌である。

4.4. 特別な注意および使用上の注意

皮疹

有害な皮膚反応が報告されており、一般的にラモトリギンの投与開始から 8 週間以内に発現する。発疹の大部分は、軽度かつ自己限定性であるが、入院およびラモトリギンの投与中止が必要となる重篤な発疹も報告されている。これらには、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死症（TEN）および好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）等の生命を脅かす可能性があるものも含まれる（4.8 参照）。

現行のラモトリギンの推奨投与法を利用した試験に登録された成人における重篤な皮疹の発現率は、てんかん患者 500 例中約 1 例である。これらの約半数がスティーブンス・ジョンソン症候群として報告された（1000 例中 1 例）。双極性障害患者を対象とした臨床試験では、重篤な発疹の発現率は 1000 例中約 1 例である。

小児における重篤な皮疹のリスクは、成人よりも高い。多数の試験から入手したデータでは、小児てんかん患者における入院を伴う発疹の発現率は、300 例に 1 例から 100 例に 1 例であることが示唆される。

小児において、発疹の初期徴候は感染症と誤診されることがあり、投与開始 8 週間以内に発疹および発熱の症状が発現した場合、医師はラモトリギンに対する反応である可能性を考慮すること。

さらに、以下の場合には全体的な発疹のリスクが高いと考えられる：

- ー ラモトリギンの初期用量が高用量である場合、推奨用量を超えてラミクタールを漸増した場合（4.2 参照）
- ー バルプロ酸ナトリウムを併用している場合（4.2 参照）

また、他の抗てんかん薬に対するアレルギーまたは発疹の既往のある患者へ投与する際には注意が必要である。ラモトリギン投与後の非重篤な発疹の頻度は、これらの既往のない患者よりも約 3 倍高かった。

発疹を発現したすべての患者（成人および小児）は、速やかに診察を受け、発疹とラモトリギンの関連性が完全に否定されない限りは、直ちにラミクタールの投与を中止すべきである。過去のラモトリギンに関連した発疹により投与を中止した患者に対するラミクタールの再投与は、治療上の有益性

が危険性を明らかに上回ると判断される場合以外は推奨されない。ラモトリギンの使用に伴ってSJS、TEN または DRESS を発現したことがある患者には、いかなる場合もラモトリギンを再投与してはならない。

また、発熱、リンパ節症、顔面浮腫、血液異常、肝臓異常、無菌性髄膜炎などの様々なパターンの全身症状を伴う過敏症症候群の一部として発疹が報告されている（4.8 参照）。症候群に関する臨床上の重症度は幅広く、まれに、播種性血管内凝固および多臓器不全につながることもある。過敏症の初期症状（例、発熱、リンパ節症）は、発疹を伴わないこともあることに留意する。そのような徴候・症状が認められた場合は、直ちに患者を診察し、他の原因が確認できない場合は、ラミクタールを中止する。

無菌性髄膜炎はほとんどの症例で本剤の投与中止により可逆的であったが、一部の症例でラモトリギンの再投与により再発した。再投与により急速に症状が再発し、より重症化する場合が多かった。過去にラモトリギンの投与に関連する無菌性髄膜炎のために投与を中止したことのある患者に対しては、ラモトリギンを再投与してはならない。

臨床状態の悪化および自殺のリスク

様々な適応症において抗てんかん薬による治療を受けた患者に自殺念慮および自殺行動が報告されている。抗てんかん薬における無作為化プラセボ対照試験のメタアナリシスでも、自殺念慮および自殺行動のリスクのわずかな増加が示されている。本リスクの機序は不明であり、入手可能なデータからラモトリギンによるリスク増加の可能性を除外することはできない。

したがって、患者の自殺念慮および自殺行動の徴候をモニタリングし、適切な治療を検討すべきである。自殺念慮および自殺行動の徴候が認められた場合には、患者（およびその介護者）に医師の助言を求めるよう指導すべきである。

双極性障害患者は、ラミクタールを含む双極性障害治療薬の服用の有無に関係なく、うつ症状の悪化および／または自殺関連事象を発現することがある。そのため、双極性障害に対してラミクタールを服用している患者では、特に投与開始早期または用量変更時に臨床状態の悪化（新たな症状の発現を含む）および自殺関連事象について注意深く観察すること。また、自殺行動または自殺念慮の既往のある患者、若年成人、投与開始前に明らかな自殺念慮を示す患者等は自殺念慮または自殺企図のリスクが高くなる場合もあるので、投与中は注意深く観察すること。

臨床状態の悪化（新たな症状の発現を含む）および／または自殺念慮／自殺行為の発現が認められた患者において、特にその症状が重症であったり、発現が突然であったり、基礎疾患の一部ではない場合には、投与を中止をする等のレジメンの変更を考慮すること。

ホルモン避妊薬

ホルモン避妊薬がラモトリギンの有効性に及ぼす影響

エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル（30μg/150μg）の併用により、ラモトリギンのクリアランスが約2倍に増加し、ラモトリギン濃度が低下する（4.5 参照）。ラモトリギンの濃度低下は、てんかんのコントロール不良に関連する。最大の治療効果を得るために、漸増した後でさらに高用量のラモトリギンの維持用量（2倍）が必要となる場合がほとんどである。ホルモン避妊薬の投与を中止する際、ラモトリギンのクリアランスは半減する可能性がある。ラモトリギン濃度の増加は、用量依存的な有害事象に関連する可能性がある。この件に関して患者を観察すべきである。

ラモトリギンのグルクロン酸抱合誘導剤を服用しておらず、1週間の休薬期間（pill-free 期間）を含むホルモン避妊薬を服用中の女性では、休薬期間（pill-free 期間）中にラモトリギン濃度の一過性のゆるやかな増加がみられる（4.2 参照）。このラモトリギン濃度の変化により副作用が発現する可能

性がある。そのため、第一選択として休薬期間（pill-free 期間）のない避妊法の使用を考慮すること（例、継続的なホルモン避妊薬または非ホルモン避妊法）。

他の経口避妊薬またはホルモン補充療法（HRT）とラモトリギンとの相互作用に関する試験は行われていないが、ラモトリギンの薬物動態パラメータに同様の影響を及ぼす可能性がある。

ラモトリギンがホルモン避妊薬の有効性に及ぼす影響

16 例の健康志願者を対象とした相互作用試験において、ラモトリギンとホルモン避妊薬（エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル）を併用投与した結果、レボノルゲストレルクリアランスがわずかに増加し、血清中 FSH および LH が変化することが示された（4.5 参照）。これらの変化が卵巣の排卵作用に及ぼす影響は不明である。しかし、これらの変化がラモトリギンとホルモン避妊薬を併用している患者において、避妊効果を低下させる可能性は否定できない。そのため、月経パターンの変化（例、破綻出血）が認められた場合は直ちに報告するよう患者を指導すること。

ジヒドロ葉酸還元酵素

ラモトリギンはジヒドロ葉酸還元酵素に対して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（4.6 参照）。しかし、ヒトにおける長期投与において、投与 1 年目まではヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、血清中および赤血球中の葉酸濃度、また投与 5 年目までは赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められなかった。

腎機能障害

末期腎不全を有する被験者を対象とした単回投与試験では、血漿中ラモトリギン濃度の有意な変化はみられなかった。しかし、グルクロニド代謝物の蓄積が予測されるため、腎不全患者へ投与する際には注意すること。

ラモトリギンを含む他の薬剤を服用中の患者

ラモトリギンを含む他のあらゆる薬剤を現在投与中の患者に対して、医師の診察なしにラミクタールを投与すべきではない。

25、50、100 および 200mg 錠：

ラミクタール錠の添加物

ラミクタール錠には、ラクトース水和物が含有されている。乳糖不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症、またはグルコース-ガラクトース吸収不良のまれな遺伝的問題を有する患者に対して本剤を投与してはならない。

小児における成長

ラモトリギンが小児における発育、性成熟、認知、感情および行動の発達に及ぼす影響に関するデータはない。

てんかんに関連する注意

他の抗てんかん薬と同様に、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。安全性の観点（例えば、発疹）から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、ラミクタールの用量を 2 週間以上かけて漸減すること。

てんかん重積状態を含む重度の痙攣発作が横紋筋融解、多臓器不全および播種性血管内凝固につながり、時には致死的な転帰に至ることが文献で報告されている。同様の症例がラモトリギン使用に関連して認められている。

改善ではなく、臨床的に重要な発作頻度の悪化がみられる可能性がある。複数種類の発作を認める患者では、1種類の発作で認められたコントロールの利点と別の種類の発作で認められた悪化を比較検討すること。

ラモトリギンによってミオクローヌス発作が悪化する可能性がある。

酵素誘導剤との併用における効果は、酵素を誘導しない抗てんかん薬との併用時よりも低いことがデータから示唆される。この理由は不明である。

定型欠神発作に対する治療としてラモトリギンを服用している小児では、全患者で有効性が維持されない可能性がある。

双極性障害に関連する注意

小児および18歳未満青年

大うつ病性障害や他の精神疾患を有する小児および青年患者では抗うつ薬の投与により自殺念慮および自殺行動のリスクが高くなる。

4.5. 他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用

相互作用試験は成人のみを対象として実施した。

ラモトリギンの代謝に関与する酵素としてUDP-グルクロン酸転移酵素が確認されている。ラモトリギンが肝臓の酸化代謝酵素の臨床的に重要な誘導または阻害を引き起こすというエビデンスはなく、ラモトリギンとチトクローム P450 により代謝される薬剤との相互作用が認められる可能性は低い。ラモトリギンは自身の代謝を誘導する可能性があるが、その作用はわずかであり、重要な臨床的帰結をもたらす可能性は低い。

表6：その他の薬剤がラモトリギンのグルクロン酸抱合に及ぼす影響

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を有意に阻害しない、または誘導しない薬剤
バルプロ酸ナトリウム	フェニトイン	Oxcarbazepine
	カルバマゼピン	Felbamate
	フェノバルビタール	ガバペンチン
	プリミドン	レベチラセタム
	リファンピシン	プレガバリン
	ロピナビル／リトナビル	トピラマート
	エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル合剤**	ゾニサミド
	アタザナビル／リトナビル*	リチウム
		Bupropion
		オランザピン
		アリピプラゾール

*用法・用量を参照（4.2 参照）。

**その他の経口避妊薬および HRT に関する試験は実施していないが、ラモトリギンの薬物動態パラメータに同様の影響を及ぼす可能性がある（4.2 および 4.4 参照）。

抗てんかん薬との相互作用

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、ラモトリギンの代謝を低下させ、ラモトリギンの半減期の平均値を約2倍延長させる。バルプロ酸ナトリウムを併用している患者では、適切なレジメンを用いること（4.2 参照）。

肝薬物代謝酵素を誘導する抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールおよびプリミドン等）は、ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導し、ラモトリギンの代謝を促進する。フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールまたはプリミドンを併用している患者では、適切なレジメンを用いること（4.2 参照）。

カルバマゼピン投与中の患者において、ラモトリギンの投与開始後に浮動性めまい、運動失調、複視、霧視および悪心等の中枢神経系事象が報告されている。これらの事象は、通常カルバマゼピンの用量を漸減すると消失する。健康志願者を対象としたラモトリギンと oxcarbazepine の試験時にも同様の影響がみられたが、用量減量については調査しなかった。

ラモトリギンと oxcarbazepine を併用した場合、ラモトリギン濃度が減少するという文献が報告されている。しかし、健康志願者を対象にラモトリギン 200mg と oxcarbazepine 1200mg を併用したプロスペクティブ試験では、oxcarbazepine がラモトリギンの代謝を変化させることはなく、ラモトリギンが oxcarbazepine の代謝を変化させることもなかった。したがって、oxcarbazepine を併用している患者では、バルプロ酸ナトリウムおよびラモトリギンのグルクロン酸抱合誘導剤を併用しない場合の併用療法のレジメンを使用すること（4.2 参照）。

健康志願者を対象とし、felbamate（1200mg, 1日2回投与）とラモトリギン（100mg, 1日2回投与、10日間）を併用した試験において、ラモトリギンの薬物動態に対して臨床的に関連する影響を及ぼさないと考えられた。

ラモトリギンとガバペンチンを併用した患者およびガバペンチンを併用しなかった患者における血漿中濃度のレトロスペクティブな解析より、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と考えられる。

レベチラセタムとラモトリギンとの相互作用の可能性をプラセボ対照臨床試験において両剤の血清中濃度から検討した。その結果、ラモトリギンはレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさず、レベチラセタムはラモトリギンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

定常状態における血漿中ラモトリギン濃度のトラフ値は、プレガバリン（200mg, 1日3回）との併用によって影響を受けなかった。ラモトリギンとプレガバリンの間に薬物動態学的相互作用はない。

トピラマートは血漿中ラモトリギン濃度を変化させなかった。ラモトリギンの投与によりトピラマートの濃度は15%上昇した。

てんかん患者を対象とし、ゾニサミド（200～400mg/日）とラモトリギン（150～500mg/日）を35日間併用した試験において、ラモトリギンの薬物動態に有意な影響を与えなかった。

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、対照試験では、ラモトリギンが併用抗てんかん薬の血漿中濃度に影響を及ぼすというエビデンスは示されていない。in vitro 試験でのエビデンスから、ラモトリギンはタンパク結合部位で他の抗てんかん薬を置換しないことが示されている。

他の向精神薬との相互作用

健康被験者20例に無水グルコン酸リチウム（2g, 1日2回6日間）を投与した時のリチウムの薬物動態は、ラモトリギン（100mg/日）の併用により変化しなかった。

被験者 12 例に対する bupropion の反復経口投与は、ラモトリギン単回投与時の薬物動態に統計学的に有意な影響を及ぼさず、ラモトリギンのグルクロン酸抱合体の AUC がわずかに増加したのみであった。

健康成人志願者を対象とした試験において、オランザピン 15mg 投与はラモトリギンの AUC および C_{max} をそれぞれ平均 24%、20%減少させた。この影響の程度は、一般的には臨床的に関連しないと考えられる。ラモトリギン 200mg 投与はオランザピンの薬物動態に影響を与えなかった。

14 例の健康成人志願者において、ラモトリギン 400mg/日の反復経口投与はリスペリドン 2mg の単回投与時の薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。リスペリドン 2mg とラモトリギンの併用により 14 例中 12 例に傾眠が報告されたが、リスペリドン単独投与時では 20 例中 1 例、ラモトリギン単独投与時には認められなかった。

双極 I 型障害の成人患者 18 例に対して確立されたレジメンのラモトリギン (100~400mg/日) を投与した試験において、アリピプラゾールの用量を 7 日間かけて 10mg/日から目標の 30mg/日まで増量し、さらに 7 日間にわたり 1 日 1 回投与した。ラモトリギンの C_{max} および AUC の平均値に約 10%の低下が認められた。この程度の影響は臨床的に重要な影響をもたらすとは考えられない。

In vitro 試験の結果、アミトリプチリン、bupropion、クロナゼパム、ハロペリドールまたはロラゼパムによる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の阻害は少なかった。また、これらの試験では、ラモトリギンの代謝がクロザピン、fluoxetine、phenelzine、リスペリドン、セルトラリンまたはトラゾドンにより阻害される可能性が低いことも示唆された。さらに、ヒト肝ミクロソームを用いた bufuralol の代謝に関する試験において、ラモトリギンは主に CYP2D6 により代謝される薬剤のクリアランスを低下させないことが示唆された。

ホルモン避妊薬との相互作用

ホルモン避妊薬がラモトリギンの薬物動態に及ぼす影響

16 例の女性志願者を対象とした試験では、エチニルエストラジオール 30µg/レボノルゲストレル 150µg の配合経口避妊薬により、ラモトリギンの経口クリアランスは約 2 倍増加し、ラモトリギンの AUC および C_{max} はそれぞれ平均 52%および 39%低下した。1 週間の休薬期間 (pill-free 期間) 中に血清中ラモトリギン濃度は増加し、休薬期間終了時の投与前濃度は、併用投与時の約 2 倍 (平均値) 高かった (4.4 参照)。ホルモン避妊薬の使用のみに基づいて、ラモトリギンの推奨漸増法を調節する必要はないが、ホルモン避妊薬の開始時または中止時には、ラモトリギンの維持用量の増減が必要である場合がほとんどである (4.2 参照)。

ラモトリギンがホルモン避妊薬の薬物動態に及ぼす影響

16 例の女性志願者を対象とした試験では、定常状態でのラモトリギン 300mg 投与は、配合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及ぼさなかった。レボノルゲストレルの経口クリアランスはわずかに増加し、レボノルゲストレルの AUC および C_{max} はそれぞれ平均 19%および 12%低下した。試験中に血清中 FSH、LH およびエストラジオールを測定した結果、一部の女性で卵巣ホルモン活性の抑制の欠如が示されたが、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ホルモン所見は認められなかった。レボノルゲストレルのクリアランスのわずかな増加と血清中 FSH および LH の変化が卵巣の排卵作用に及ぼす影響は不明である (4.4 参照)。ラモトリギン 300mg/日以外の用量は検討しておらず、他の女性ホルモン剤に関する試験は実施していない。

他の薬剤との相互作用

10 例の男性志願者を対象とした試験では、リファンピシンがグルクロン酸抱合に関与する肝酵素を誘導することにより、ラモトリギンのクリアランスが上昇し、ラモトリギンの半減期が減少した。リファンピシンを併用している患者では、適切なレジメンを用いること（4.2 参照）。

健康志願者を対象とした試験では、ロピナビル／リトナビルによって血漿中ラモトリギン濃度が半減した。これは、おそらくグルクロン酸抱合の誘導によると考えられる。ロピナビル／リトナビルを併用している患者では、適切な投与レジメンを使用すること（4.2 参照）。

健康成人志願者を対象とした試験では、アタザナビル／リトナビル（300mg/100mg）の 9 日間の投与によってラモトリギン（100mg 単回投与）の AUC、C_{max} がそれぞれ平均 32%、6%減少した。アタザナビル／リトナビルを併用している患者では、適切な投与レジメンを使用すること（4.2 参照）。

In vitro 評価のデータにより、ラモトリギンは臨床的に意義があると考えられる濃度で有機カチオントランスポーター2（OCT 2）を阻害する（N2-グルクロン酸抱合体代謝物は OCT 2 を阻害しない）ことが示されている。これらのデータより、in vitro では、ラモトリギンはシメチジンよりも強力な OCT 2 阻害剤であり、IC₅₀ 値はそれぞれ 53.8μM および 186μM であることが示されている。ラモトリギンを OCT 2 の基質であり腎排泄される医薬品（メトホルミン、ガバペンチン、バレニクリンなど）と併用投与した場合、これらの医薬品の血漿中濃度が増加する可能性がある。

この臨床的意義は明白に定まっていないが、これらの医薬品を併用投与する患者では注意すること。

4.6. 妊娠および授乳

抗てんかん薬全般に関連するリスク

妊娠の可能性のある女性には、専門的なアドバイスをするべきである。女性が妊娠を計画している場合には抗てんかん薬治療の再検討をすること。女性および胎児に重篤な結果をもたらす発作の増悪を引き起こす可能性があるため、てんかん治療中の女性において、抗てんかん薬の突然の中止は避けること。

複数の抗てんかん薬による治療を受けている場合、単剤療法時よりもその関連する抗てんかん薬に応じて先天性異常のリスクが高くなるおそれがあるため、可能であれば単剤療法を選択すること。

ラモトリギンに関連するリスク

妊娠

妊娠第 1 三半期にラモトリギンの単剤療法を受けた妊娠女性の大規模データ（8700 例以上）より、口蓋裂を含む先天性の大奇形のリスクの実質的な増加は示唆されていない。動物試験では、発生毒性が示された（5.3 参照）。

妊娠中にラミクタールによる治療が必要と考えられる場合は、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て弱い阻害作用を有するため、理論上は葉酸濃度の低下による胎児へのダメージのリスクが増加する可能性がある（4.4 参照）。妊娠計画中および妊娠初期には葉酸の摂取を検討してもよい。

妊娠中の生理的変化がラモトリギン濃度および／または治療効果に影響を及ぼす可能性がある。妊娠中に血漿中ラモトリギン濃度が減少し、発作コントロールが不能となる潜在的リスクが報告されている。出産後、用量依存的な有害事象のリスクを伴うラモトリギン濃度の急激な増加がみられる可能性がある。そのため、妊娠前、妊娠中、妊娠後、そして出産直後の血清中ラモトリギン濃度をモニターすべきである。必要であれば、血清中ラモトリギン濃度を妊娠前と同レベルに維持するよう用量を調

節、あるいは臨床効果に応じて調節すべきである。さらに、出産後に用量依存的な副作用をモニターすべきである。

授乳

ラモトリギンは非常に様々な濃度で乳汁中に移行することが報告されており、乳児の総ラモトリギン濃度は最大で母親の約 50%に達した。したがって、授乳中の乳児の中には、ラモトリギンの血清中濃度が薬理効果を示すレベルに達する可能性がある。曝露された乳児では有害事象はみられなかった。

授乳がもたらす可能性がある有益性と乳児に発現する可能性がある有害事象のリスクを比較検討すること。ラモトリギン投与中に授乳することを決定した場合、乳児に有害事象がみられないかモニターすること。

受胎能

動物実験において、ラモトリギンによる受胎能への影響は認められなかった（5.3 参照）。

4.7. 自動車運転および機械操作能力に及ぼす影響

すべての抗てんかん薬療法への反応には個人差があるため、てんかん治療のためにラミクタールを服用している患者は、自動車運転およびてんかんの特別な問題に関して医師に相談すること。

自動車の運転および機械操作能力に及ぼす影響に関する試験は行われていない。志願者を対象とした 2 つの試験では、ラモトリギンが視覚運動の調整、眼球運動、身体のかたつきに及ぼす影響および被験者からの鎮静作用の報告はプラセボ群と同等であったことが示された。ラモトリギンの臨床試験では、浮動性めまいおよび複視等の神経学的特性に関する副作用が報告されている。そのため、運転または機械操作の前に、ラミクタール投与がどのような影響を及ぼすかを患者に指導すべきである。

4.8. 副作用

てんかんおよび双極性障害を適応症として投与した場合の副作用（比較対照臨床試験およびその他の臨床経験から得られたデータに基づく）を下表に示す。頻度分類は比較対照臨床試験に基づき決定した（[†]はてんかん単剤療法、[§]は双極障害の適応に基づくことを示す）。頻度分類がてんかん試験のデータと双極障害試験のデータで異なる場合は、最も慎重を期した頻度を示した。ただし、比較対照試験のデータがない場合は、頻度分類は他の臨床経験に基づき決定した。

副作用を以下のとおり分類した：very common (1/10 以上)、common (1/100 以上 1/10 未満)、uncommon (1/1000 以上 1/100 未満)、rare (1/10,000 以上 1/1000 未満)、very rare (1/10,000 未満)、頻度不明 (入手データから推定不可能)

器官別大分類	有害事象	頻度
血液およびリンパ系障害	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、再生不良性貧血、無顆粒球症を含む血液学的異常 ¹	Very rare
	リンパ節症 ¹	不明
免疫系障害	過敏症症候群 ² （発熱、リンパ節症、顔面浮腫、血液および肝臓異常、播種性血管内凝固、多臓器不全等の症状を含む）	Very Rare

器官別大分類	有害事象	頻度
精神障害	攻撃性、易刺激性	Common
	錯乱、幻覚、チック	Very rare
	悪夢	不明
神経系障害	頭痛 ^{†§}	Very Common
	傾眠 ^{†§} 、浮動性めまい ^{†§} 、振戦 [†] 、不眠症 [†] 、激越 [§]	Common
	運動失調 [†]	Uncommon
	眼振 [†]	Rare
	不安定、運動障害、パーキンソン病の悪化 ³ 、錐体外路作用、舞蹈病アテトーゼ [†] 、てんかん発作回数の増加	Very Rare
	無菌性髄膜炎（4.4 参照）	Rare
眼障害	複視 [†] 、霧視 [†]	Uncommon
	結膜炎	Rare
胃腸障害	悪心 [†] 、嘔吐 [†] 、下痢 [†] 、口内乾燥 [§]	Common
肝胆道系障害	肝不全、肝機能障害 ⁴ 、肝機能検査値上昇	Very rare
皮膚および皮下組織障害	皮疹 ^{5†§}	Very common
	スティーブンス・ジョンソン症候群 [§]	Rare
	中毒性表皮壊死融解症	Very rare
	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	Very rare
筋骨格系および結合組織障害	関節痛 [§]	Common
	ループス様反応	Very rare
全身障害および投与局所様態	疲労 [†] 、疼痛 [§] 、背部痛 [§]	Common

特定の副作用について

¹ 血液学的異常およびリンパ節症は、過敏症症候群に随伴する場合と随伴しない場合がある（免疫系障害参照）。

² 発熱、リンパ節症、顔面浮腫、血液および肝臓異常等の様々なパターンの全身症状を伴う過敏症症候群の一部としても発疹が報告されている。症候群に関する臨床上の重症度は幅広く、まれに、播種性血管内凝固および多臓器不全につながることもある。過敏症の初期症状（例、発熱、リンパ節症）は、発疹を伴わないこともあることに留意する。そのような徴候・症状が認められた場合は、直ちに患者を診察し、他の原因が確認できない場合は、ラミクタールを中止する。

³ これらの作用は他の臨床経験で報告されている。パーキンソン病を合併する患者において、ラモトリギンがパーキンソン病症状を悪化させる可能性が報告されている。また、この基礎症状がない患者において、錐体外路作用および舞蹈病アテトーゼの発現が別に報告されている。

⁴ 通常、肝機能障害は過敏症反応に関連して発現するが、過敏症の顕著な徴候を認めない症例も報告されている。

⁵ 成人を対象とした臨床試験では、ラモトリギン投与患者の最大 8～12%、プラセボ投与患者の 5～6%に皮疹が発現した。患者の 2%では、皮疹の発現がラモトリギンの投与中止につながった。通常、発疹は斑状丘疹状であり、一般的に投与開始から 8 週間以内に認められ、ラミクタールの投与中止によって消失する（4.4 参照）。

スティーブンス・ジョンソン症候群および中毒性表皮壊死融解症（Lyell 症候群）等の生命を脅かす可能性のある重篤な皮疹が報告されている。大部分はラモトリギンの投与中止によって消失するが、不可逆性の瘢痕を生じる症例もあり、まれに死に至る場合もある（4.4 参照）。

以下の場合には全体的な発疹のリスクが高いと考えられる：

- ー ラモトリギンの初期用量が高用量である場合、およびラモトリギンの推奨漸増用量を超えている場合（4.2 参照）
- ー バルプロ酸ナトリウムを併用している場合（4.2 参照）

また、様々なパターンの全身症状を伴う過敏症症候群の一部として発疹も報告されている（免疫系障害参照）。

ラモトリギンを長期投与中の患者において骨密度減少、骨減少症、骨粗鬆症および骨折が報告されている。ラモトリギンが骨代謝に影響を及ぼす機序は確認されていない。

疑わしい副作用の報告

医薬品の承認後に疑わしい副作用を報告することは重要である。これにより医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続してモニタリングすることができる。医療関係者は Appendix V に掲載された各国の報告システムを通じて疑わしい副作用を報告することが求められる。

4.9. 過量投与

症状および徴候

重症例を含め最大治療用量の 10～20 倍を超える用量の急性摂取が報告されている。過量投与により眼振、運動失調、意識障害、大発作痙攣および昏睡等が発現した。QRS 延長（心室内伝導遅延）も過量投与の患者でみられている。100 ミリ秒以上の QRS 間隔の延長がより重篤な毒性と関連している可能性がある。

対処

過量投与の場合、患者を入院させ、適切な支持療法を行うべきである。必要であれば、吸収量減少を目的とした治療（活性炭）を行うこと。臨床的に必要であれば、更なる管理を行うこと。過量投与時の治療として血液透析の経験はない。腎不全を有する志願者 6 例において、4 時間の血液透析により体内から 20%のラモトリギンが除去された（5.2 参照）。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬物療法群：その他の抗てんかん薬、ATC コード：N03AX09

作用機序

薬理学的試験の結果から、ラモトリギンは電位依存性ナトリウムチャネルを頻度および電位依存的に抑制することが示されている。ナトリウムチャネルの抑制により、ニューロンの持続的な反復発火が阻害され、グルタミン酸（てんかん発作の発現に重要な役割を担う神経伝達物質）の遊離が阻害される。これらがラモトリギンの抗痙攣作用に寄与する可能性が高い。

一方、電位依存性ナトリウムチャネルとの相互作用が重要である可能性が高いと考えられるものの、ラモトリギンがどのような機序で双極性障害に対して治療効果を示すのかは明らかになっていない。

薬力学的作用

薬剤の中枢神経系への作用を評価するデザインの実験において、健康志願者にラモトリギン 240mg を投与した場合には、プラセボとの間に差異は認められなかったが、フェニトイン 1000mg およびジアゼパム 10mg のそれぞれを投与した場合には、視覚運動の調整および眼球運動に著しい障害がみられ、身体のだるさが増加し、主観的な鎮静作用が報告された。

別の試験では、カルバマゼピン 600mg の単回経口投与によって視覚運動の調整および眼球運動に著しい障害がみられ、身体のだるさおよび心拍数が増加したが、ラモトリギン 150mg および 300mg を投与した場合にはプラセボとの間に差は認められなかった。

生後 1～24 ヶ月の小児における臨床上的有効性及び安全性

生後 1～24 ヶ月の小児患者を対象とした小規模な二重盲検プラセボ対照治療中止試験において、部分発作の併用療法としての安全性および有効性を評価した。177 例の被験者に投与を開始し、漸増スケジュールは、2～12 歳の小児に対するスケジュールと同様とした。ラモトリギン 2mg 錠が最低用量の錠剤であるため、漸増期の投与スケジュールを変更した症例もあった（例えば、算出した用量が 2mg 未満の場合には 2mg 錠を隔日投与した）。漸増期の 2 週目終了時に血清中濃度を測定し、濃度が 0.41μg/mL（この時点での成人の予測濃度）を超える場合には、その後の用量を漸減するか、漸増しないかを決定した。2 週目終了時点で最大 90%の減量が必要な患者もいた。効果の認められた 38 例（発作頻度が >40%低下）をプラセボ群またはラモトリギン継続群に無作為化した。治療効果がみられなかった被験者の割合はプラセボ群で 84%（19 例中 16 例）、ラモトリギン群で 58%（19 例中 11 例）であった。差異は統計学的に有意ではなかった：26.3%、95%CI -2.6% < 50.2%、p=0.07。

合計 256 例の生後 1～24 ヶ月の被験者に、最大 72 週にわたりラモトリギン（1～15mg/kg/日）が投与された。生後 1 ヶ月～2 歳の小児におけるラモトリギンの安全性プロファイルは、2 歳を超える小児（14%）よりも 2 歳以下の小児（26%）で臨床的に重要な発作の悪化（≥50%）が多く認められたことを除いては、2 歳を超える小児と同等であった。

Lennox-Gastaut 症候群における臨床上的有効性及び安全性

Lennox-Gastaut 症候群における発作に対する単剤療法のデータはない。

双極性障害患者における気分エピソードの予防に対する臨床上的有効性

双極 I 型障害患者における気分エピソードの予防に対するラモトリギンの有効性を 2 試験で評価した。

SCAB2003 試験は、大うつ病エピソードを最近経験した、あるいは現在経験している双極 I 型障害患者を対象とし、うつ病および／または躁病の再発・再燃の長期予防を評価した多施設共同、二重盲検、ダブルダミー、プラセボおよびリチウム対照の無作為化固定用量試験である。ラモトリギン単剤療法または併用療法を用いて患者を安定させた後、最大 76 週間（18 ヶ月）ラモトリギン群（50、200、400mg/日）、リチウム群（血清中濃度 0.8～1.1mMol/L）またはプラセボ群の 5 群のうちのひとつに無作為に割り付けた。主要評価項目は、「気分エピソードの再発・再燃のために治療が行われるまでの期間（Time to Intervention for a Mood Episode: TIME）」であり、処置は薬物療法の追加または電気痙攣療法（electroconvulsive therapy: ECT）とした。SCAB2006 試験は、SCAB2003 試験と同様のデザインであったが、ラモトリギンの可変用量（100～400mg/日）を評価し、躁病エピソードを最近経験した、あるいは現在経験している双極 I 型障害患者を対象とした。結果を表 7 に示す。

表7：双極Ⅰ型障害患者を対象とした気分エピソードの予防に対するラモトリギンの有効性を検証した試験結果の概要

76週目に事象を認めなかった患者の「割合」						
	SCAB2003 試験 双極Ⅰ型			SCAB2006 試験 双極Ⅰ型		
組み入れ基準	大うつ病エピソード			大躁病エピソード		
	ラモトリギン	リチウム	プラセボ	ラモトリギン	リチウム	プラセボ
治療なし	0.22	0.21	0.12	0.17	0.24	0.04
p 値 (Log rank 検定)	0.004	0.006	-	0.023	0.006	-
うつ病なし	0.51	0.46	0.41	0.82	0.71	0.40
p 値 (Log rank 検定)	0.047	0.209	-	0.015	0.167	-
躁病なし	0.70	0.86	0.67	0.53	0.64	0.37
p 値 (Log rank 検定)	0.339	0.026	-	0.280	0.006	-

最初のうつ病エピソードおよび最初の躁病／軽躁または混合性エピソードが認められるまでの時間に関する補助的解析において、ラモトリギン群ではプラセボ群よりも最初のうつ病エピソードが認められるまでの時間が有意に長く、最初の躁病／軽躁または混合性エピソードが認められるまでの時間の投与群間差は統計学的に有意ではなかった。

ラモトリギンと気分安定薬を併用した場合の有効性は十分に検討されていない。

ラモトリギンが心伝導に及ぼす影響に関する試験

健康成人志願者を対象とした試験で、12誘導心電図を用いてラモトリギン（最大400mg/日）の反復投与が心伝導に及ぼす影響を評価した。プラセボと比較し、ラモトリギンはQT間隔に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

5.2. 薬物動態学的特性

吸収

ラモトリギンは、腸管から速やかにかつ完全に吸収され、初回通過代謝をほとんど受けない。ラモトリギンの経口投与後約2.5時間で最高血漿中濃度に達する。食後では最高濃度に達するまでの時間がわずかに遅延するが、吸収量は影響を受けない。定常状態での最高濃度に関して著しい個体差がみられるが、個人内での濃度はほとんど変化しない。

分布

血漿タンパクとの結合率は約55%であり、血漿タンパクでの置換が毒性を引き起こす可能性は極めて低い。

分布容積は0.92～1.22L/kgである。

生体内変化

ラモトリギンの代謝に関与する酵素としてUDP-グルクロン酸転移酵素が確認されている。

ラモトリギンは、用量に依存して自身の代謝をわずかに誘導する可能性がある、しかし、ラモトリギンが他の抗てんかん薬の薬物動態に影響を及ぼすというエビデンスはなく、ラモトリギンとチトクロームP450により代謝される薬剤との相互作用が認められる可能性は低いことが示唆されている。

排泄

健康被験者における見かけの血漿クリアランスは約 30mL/分である。ラモトリギンのクリアランスは、最初に代謝され、その後にグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。尿中に排泄される未変化体は 10%未満である。ラモトリギン関連物質の約 2%のみが糞中排泄される。クリアランスおよび半減期は用量と相関しない。健康被験者における見かけの血漿半減期は、約 33 時間（14～103 時間）と推定される。ジルベール症候群の被験者を対象とした試験では、健康対照群と比較して見かけのクリアランスの平均値は 32%低下したが、その値は一般集団の範囲内であった。

ラモトリギンの半減期は、併用薬により大きく影響される。半減期の平均値は、カルバマゼピンやフェニトイン等のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤との併用時には約 14 時間に減少し、バルプロ酸ナトリウムのみとの併用時には平均して約 70 時間に延長した（4.2 参照）。

線形性

ラモトリギンの薬物動態は、単回投与した最高用量である 450mg まで線形性を示した。

特別な患者集団

小児

体重で補正したクリアランスは成人より小児で高く、5 歳未満の小児で最も高い値を示した。通常、ラモトリギンの半減期は成人よりも小児で短く、カルバマゼピンおよびフェニトイン等の酵素誘導剤との併用時には平均値は約 7 時間であり、バルプロ酸ナトリウムのみとの併用時には平均値が 45～50 時間に延長した（4.2 参照）。

生後 2～26 ヶ月の乳児

生後 2～26 ヶ月の小児患者 143 例（体重 3～16kg）では、2 歳を超える小児と同様に、同体重かつ体重に応じた同様の用量を投与中の年上の小児と比較してクリアランスが低下した。酵素誘導剤を併用した生後 26 ヶ月未満の乳児における半減期の平均値は 23 時間、バルプロ酸ナトリウムを併用した場合には 136 時間、酵素誘導剤／阻害剤を併用しなかった場合には 38 時間と推定された。生後 2～26 ヶ月の小児患者群における経口クリアランスの個人差は高かった（47%）。概して生後 2～26 ヶ月の小児患者における予測血清中濃度は生後 26 ヶ月を超える小児と同等であったが、体重 10kg 未満の小児では C_{max} が高くなる可能性が高い。

高齢者

同じ試験に登録された若年および高齢のてんかん患者を含む母集団薬物動態解析の結果、ラモトリギンのクリアランスに臨床的に重要な変化はみられなかった。単回投与後の見かけのクリアランスは、20 歳の患者で 35mL/分、70 歳の患者で 31mL/分であり 12%低下した。48 週間の投与後では、若年および高齢患者の間で 41 から 37mL/分まで 10%低下した。さらに、健康高齢被験者 12 例を対象として、ラモトリギン 150mg 単回投与後の薬物動態を検討した。高齢者の平均クリアランス（0.39mL/分/kg）は、高齢者以外の成人を対象とした 9 試験で得た 30～450mg 単回投与後の平均クリアランスの範囲内（0.31～0.65mL/分/kg）である。

腎機能障害

慢性腎不全を有する志願者 12 例および血液透析を受けている 6 例それぞれに、ラモトリギン 100mg を単回投与した。平均クリアランスは、健康志願者で 0.58mL/分/kg であったのに対し、0.42mL/分/kg（慢性腎不全）、0.33mL/分/kg（血液透析と血液透析の間）、1.57mL/分/kg（血液透析施行中）であった。血漿半減期の平均値は、健康志願者では 26.2 時間であったのに対し、42.9 時間（慢性腎不全）、57.4 時間（血液透析と血液透析の間）、13.0 時間（血液透析施行中）であった。平均では、体内のラモトリギンの約 20%（範囲=5.6～35.1）が 4 時間の血液透析施行中に除去された。本患者集団においては、ラモトリギンの初期用量は、患者の併用薬に基づくべきであり、著しい腎機能障害を認める患者では維持用量の減量が効果的である可能性がある（4.2 および 4.4 参照）。

肝機能障害

様々な程度の肝機能障害を有する被験者 24 例および対照群として健康被験者 12 例を対象に単回投与薬物動態試験を行った。ラモトリギンの見かけのクリアランスの中央値は、健康被験者では 0.34mL/分/kg であったのに対し、Grade A、B または C（Child Pugh 分類）の肝機能障害を有する患者では、それぞれ 0.31、0.24、0.10mL/分/kg であった。通常、中等度または重度の肝機能障害を有する患者では、初期用量、漸増用量および維持用量を減量すべきである（4.2 参照）。

5.3. 非臨床の安全性データ

安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験およびがん原性試験の非臨床データからヒトに関する特別なリスクは認められていない。

げっ歯類およびウサギの生殖発生毒性試験において、予想される臨床曝露量を下回るまたは同等の曝露量で催奇形作用はみられなかったが、胎児体重の減少および骨化遅延が認められた。動物では母体毒性のため高用量曝露での検討はできていないことから、臨床曝露量を上回る曝露でのラモトリギンの催奇形性は明らかになっていない。

ラットでは、妊娠後期から出産初期にかけてラモトリギンを投与したときに、胎児死亡率および出生後死亡率が増加した。本所見は予想される臨床曝露量でも認められた。

幼若ラットでは、ヒト成人における治療時の約 2 倍の曝露量で、ビール型迷路試験での学習機能に対する影響、亀頭包皮分離および膣開口のわずかな遅延ならびに F1 児の出生後の体重増加抑制が認められた。

動物実験では、ラモトリギンによる受胎能への影響はみられなかった。ラットにおいて、ラモトリギンは胎児の葉酸レベルを低下させた。葉酸欠乏は動物と同様にヒトにおいても先天異常のリスクを高めると考えられている。

ラモトリギンは、ヒト胎児腎細胞において hERG チャネルテール電流を濃度依存的に阻害した。その IC₅₀ は、治療用量投与時の最高血漿中非結合型ラモトリギン濃度の約 9 倍であった。また、動物に、治療用量投与時の最高血漿中非結合型ラモトリギン濃度の約 2 倍の曝露量が得られる用量を投与しても、QT 延長作用を示さなかった。健康成人を対象とした臨床試験において、ラモトリギンは QT 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（5.1 参照）。

6. 製剤学的特性

6.1. 添加物一覧

25、50、100、200mg 錠：

ラクトース水和物

結晶セルロース

ポビドン K30

デンプングリコール酸ナトリウム（タイプ A）

黄色酸化鉄（E172）

ステアリン酸マグネシウム

2、5、25、50、100、200mg チュアブル／ディスパージブル錠：

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

デンプングリコール酸ナトリウム（タイプ A）

ポビドン K30

サッカリンナトリウム

ステアリン酸マグネシウム

クロスグリ香料

6.2. 配合禁忌

該当なし

6.3. 有効期間

ブリスター包装

25、50、100、200mg 錠、5、25、50、100 および 200mg チュアブル／ディスパーシブル錠：
3 年

ボトル包装

5mg チュアブル／ディスパーシブル錠：

12 カ月

2mg チュアブル／ディスパーシブル錠：

2 年

6.4. 保存上の特別な注意

本剤に関する保存上の特別な注意事項はない。

6.5. 包装

25mg 錠：

PVC／アルミブリスター

14、21、28、30、42、50、56、100 錠パック

21 錠または 42 錠のスターターパック

50mg 錠：

PVC／アルミブリスター

14、28、30、42、56、90、98、100 錠パック

42 錠のスターターパック

100mg 錠：

PVC／アルミホイルブリスター

28、30、42、50、56、60、90、98、100 錠パック

200mg 錠：

PVC／アルミブリスター

28、30、42、56、100 錠パック

2mg チュアブル／ディスパーシブル錠：

小児用安全／不正開封防止 HDPE ボトル

30 錠パック

5mg チュアブル／ディスパーシブル錠：

PVC／PVdC／アルミブリスター

10、14、28、30、42、50、56 錠パック

5mg チュアブル／ディスパーシブル錠：

小児用安全／不正開封防止 HDPE ボトル

14、28、30、42、56、60 錠パック

25mg チュアブル／ディスパーシブル錠：

PVC／PVdC／アルミブリスター

10、14、21、28、30、42、50、56、60 錠パック

21 錠または 42 錠のスターターパック

50mg チュアブル／ディスパーシブル錠：

PVC／PVdC／アルミブリスター

10、14、28、30、42、50、56、60、90、98、100、196、200 錠パック

42 錠のスターターパック

100mg チュアブル／ディスパーシブル錠：

PVC／PVdC／アルミブリスター

10、14、28、30、42、50、56、60、90、98、100、196、200 錠パック

200mg チュアブル／ディスパーシブル錠：

PVC／PVdC／アルミブリスター

10、14、28、30、42、50、56、60、90、98、100、196、200 錠パック

すべての包装が市販されているわけではない。

6.6. 廃棄時の特別な注意

廃棄に関して特別な事項はない。

7. 販売承認取得者

[各国で記載]

8. 販売承認番号

[各国で記載]

9. 初回承認日／承認更新日

[各国で記載]

10. 本文書の改訂日

2014 年 7 月 28 日（最終手続き）

[各国で記載]

Active Name: Lamotrigine

Version Number: [REDACTED]

Version Date: [REDACTED]

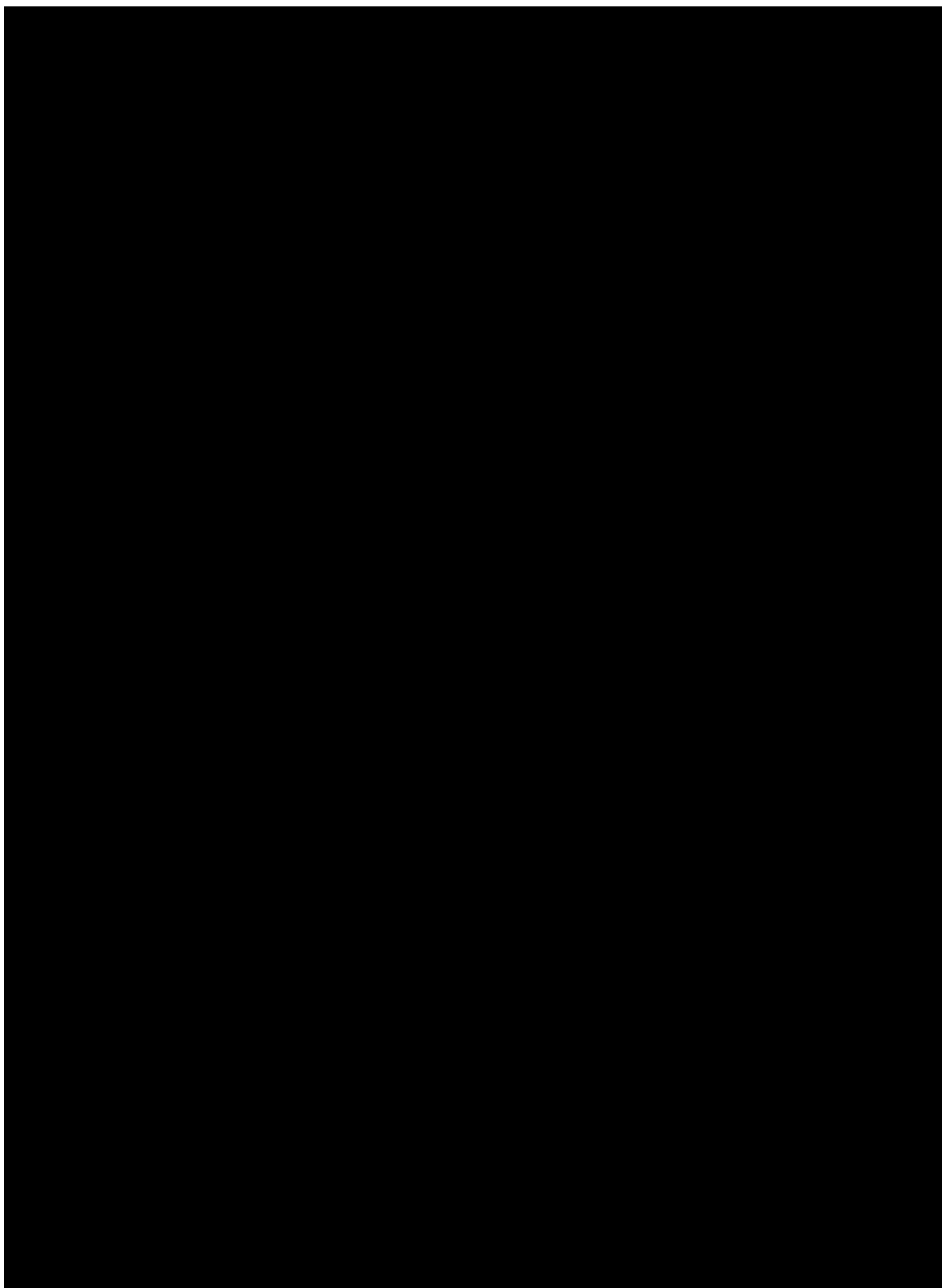
GLOBAL DATASHEET

Lamotrigine

Active Name: Lamotrigine

Version Number: [REDACTED]

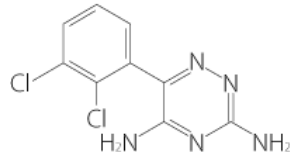
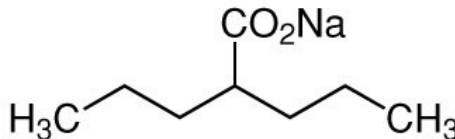
Version Date: [REDACTED]



1.7. 同種同効品一覧表

同種同効品として、定型欠神発作（小発作）の効能を有する抗てんかん薬であるバルプロ酸ナトリウム（デパケン®R 錠 100 mg、デパケン®R 錠 200 mg）、エトスクシミド（エピレオプチマル®散 50%、ザロンチン®シロップ 5%）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意等を本剤と対比して表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品との効能・効果、用法・用量、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 2 mg、ラミクタール錠小児用 5 mg、 ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg (グラクソ・スミスクライン株式会社)	デパケン R 錠 100 mg、デパケン R 錠 200 mg (協和発酵キリン株式会社)
承認年月日	2008 年 10 月 16 日	1990 年 9 月 28 日 (デパケン R 錠 100、同錠 200 として)
再審査年月日	—	再審査結果通知：1996 年 12 月 12 日 (デパケン R 錠 100、同錠 200 として)
再評価年月日	—	—
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式		
剤形及び含量	ラミクタール錠小児用 2 mg：1 錠中ラモトリギン 2 mg を含有する錠剤 ラミクタール錠小児用 5 mg：1 錠中ラモトリギン 5 mg を含有する錠剤 ラミクタール錠 25 mg：1 錠中ラモトリギン 25 mg を含有する錠剤 ラミクタール錠 100 mg：1 錠中ラモトリギン 100 mg を含有する錠剤	デパケン R 錠 100 mg：1 錠中日局バルプロ酸ナトリウム 100 mg を含有する錠剤 デパケン R 錠 200 mg：1 錠中日局バルプロ酸ナトリウム 200 mg を含有する錠剤
効能・効果	○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 定型欠神発作 ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 ○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制 効能・効果に関連する使用上の注意 1. 定型欠神発作に用いる場合： 15歳以上の患者における有効性及び安全性については確立していないため、15歳未満で本剤の治療を開始した患者において、15歳以降も継続し	各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療 躁病および躁うつ病の躁状態の治療 片頭痛発作の発症抑制 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 【片頭痛発作の発症抑制】 本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。

下線部：追加変更箇所

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
	て本剤を使用する場合には、患者の状態を十分観察し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 2.双極性障害に用いる場合: 双極性障害の気分エピソードの急性期治療に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。	
用法・用量	○てんかん患者に用いる場合： 成人（ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）： (1)単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）： 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日50 mgを1日1回経口投与し、5週目は1日100 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100 mg ずつ漸増する。維持用量は1日100～200 mgとし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100 mg ずつ、1日用量は最大400mg までとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。 (2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回25 mgを隔日に経口投与し、次の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として25～50 mg ずつ漸増する。維持用量は1日100～200 mg とし、1日2回に分割して経口投与する。 (3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}： (3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}を併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50 mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日100 mgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100 mg ずつ漸増する。維持用量は1日200～400 mg とし、1日2回に分割して経口投与する。 (3)-ii) (3)-i)以外の薬剤^{注3)}を併用する場合： 単剤療法の場合に従う。	各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療 躁病および躁うつ病の躁状態の治療 通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1,200 mgを1日1～2回に分けて経口投与する。 ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。 片頭痛発作の発症抑制 通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～800 mgを1日1～2回に分けて経口投与する。 なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1日量として1,000 mgを超えないこと。

下線部：追加変更箇所

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
	小児（ラミクタール錠小児用 2 mg、ラミクタール錠小児用 5 mg、ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）： (1)単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）： 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.3 mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.6 mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 0.6 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1～10 mg/kg とし、1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として最大 0.6 mg/kg ずつ、1 日用量は最大 200 mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。 (2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.15 mg/kg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.3 mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 0.3 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}を併用する場合は 1 日 1～5 mg/kg とし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}を併用していない場合は 1 日 1～3 mg/kg とし、1 日 2 回に分割して経口投与する。なお、1 日用量は最大 200 mg までとする。 (3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}： (3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}を併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.6 mg/kg を 1 日 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 1.2 mg/kg を 1 日 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 1.2 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 5～15 mg/kg とし、1 日 2 回に分割して経口投与する。なお、1 日用量は最大 400 mg までとする。 (3)-ii) (3)-i)以外の薬剤^{注3)}を併用する場合： バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。 ○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）： (1)単剤療法の場合： 通常、成人にはラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 25 mg を 1 日 1 回経口投与、次の 2 週間は 1 日 50 mg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与し、5 週目は 1 日 100 mg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与	

下線部：追加変更箇所

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
	する。6週目以降は維持用量として1日200mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。 (2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合： 通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与、次の2週間は1日25mgを1日1回経口投与し、5週目は1日50mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大50mgずつ、1日用量は最大200mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。 (3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}： (3-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}を併用する場合： 通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日100mgを1日2回に分割して経口投与し、5週目は1日200mgを1日2回に分割して経口投与する。6週目は1日300mgを1日2回に分割して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300～400mgを1日2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。 (3-ii) (3-i)以外の薬剤^{注3)}を併用する場合： 単剤療法の場合に従う。 注1) 本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。 注2) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロビナビル・リトナビル配合剤、アタザナビル／リトナビル、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）（「相互作用」「薬物動態8.」の項参照） 注3) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム（「薬物動態8.」の項参照）	

下線部：追加変更箇所

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
	用法・用量に関連する使用上の注意 (1) 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法・用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する薬剤の組み合わせに留意して、「用法・用量」を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせ投与すること（「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。 (2) 併用する薬剤については以下のとおり分類されるので留意すること。なお、本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。 1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、<u>リファンピシリン</u>、<u>ロビナビル・リトナビル配合剤</u>、<u>アタザナビル／リトナビル</u>、<u>エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）</u> 2) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、<u>シメチジン</u>、<u>トピラマート</u>、<u>プレガバリン</u>、<u>リチウム</u>、<u>レベチラセタム</u> (3) 本剤による発疹等の皮膚症状のために投与を中止した場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は再投与しないこと。再投与にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること（（1）参照）。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間（バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約65時間（いずれも外国人のデータ）、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤も併用しなかった時は約170時間）を経過している場合は、初回用量から「用法・用量」に従って再開することが推奨される（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。 (4) 本剤を定型欠神発作以外の小児てんかん患者に用いる場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。[<u>定型欠神発作以外の国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。</u>]	

下線部：追加変更箇所

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
	(5) 小児てんかん患者へ投与する場合に、投与初期（1～2 週）に体重換算した 1 日用量が 1～2 mg の範囲内であった場合は 2 mg 錠を隔日に 1 錠服用する。体重換算した 1 日用量が 1 mg 未満の場合は本剤を服用してはならない。本剤投与中は、体重変化を観察し、必要に応じ適切に用量の変更を行うこと。なお、2～6 歳の小児の場合は維持用量の上限付近の用量が必要な場合がある。 (6) 本剤投与中に、本剤のグルクロン酸抱合を阻害あるいは誘導する薬剤を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。 (7) 経口避妊薬等の本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。 (8) 肝機能障害患者では、肝機能障害の程度に応じて、本剤のクリアランスが低下するため、本剤の投与にあたっては減量を考慮すること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。	

下線部：追加変更箇所

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
警告	【警告】 本剤の投与により 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、以下の事項に注意すること（「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。 1.用法・用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、本剤の「用法・用量」を遵守すること。 (1)投与開始時は定められた用法・用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始2週間までは隔日投与にすること（成人のみ）。 (2)維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。 2.発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止すること。 発熱(38℃以上)、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、リンパ節腫脹 等 3.重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されているので、特に注意すること。 4.患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合は直ちに受診するよう指導すること。	
禁忌	【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	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1) 重篤な肝障害のある患者〔肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。〕 2) 本剤投与中はカルバペネム系抗生物質（パニペネム・ベタミブロン、メロペネム水和物、イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム、ビアペネム、ドリペネム水和物、テビペネム ピボキシル）を併用しないこと。〔「相互作用」の項参照〕 3) 尿素サイクル異常症の患者〔重篤な高アンモニア血症があらわれることがある。〕

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
		【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕 (2) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状を増悪させることがある。〕 (3) 肝機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。〕（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照） (4) 腎不全患者〔腎クリアランスが低下しているために、主代謝物（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度が健康成人よりも高くなることがある。〕（「薬物動態」の項参照） (5) 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者〔重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になる。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 肝機能障害又はその既往歴のある患者〔肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。〕 2) 薬物過敏症の既往歴のある患者 3) 自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 4) 以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者〔重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。〕 (1) 原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者 (2) 尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
	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) 双極性障害患者を含め、うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。 (4) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。 (5) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 (6) てんかん患者では、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。 (7) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。	2. 重要な基本的注意 1) 本剤で催奇形性が認められているため、妊娠する可能性のある婦人に使用する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 2) てんかん患者においては、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん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、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 3) 片頭痛患者においては、本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。 4) 片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。 5) 重篤な肝障害（投与初期6ヵ月以内に多い。）があらわれることがあるので、投与初期6ヵ月間は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。 また、肝障害とともに急激な意識障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。 6) 連用中は定期的に腎機能検査、血液検査を行うことが望ましい。 7) 尿素サイクル異常症が疑われる患者においては、本剤投与前にアミノ酸分析等の検査を考慮すること。なお、このような患者では本剤投与中は、アンモニア値の変動に注意し、十分な観察を行うこと。 8) 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。 9) 本剤は製剤学的にバルプロ酸ナトリウムの溶出を制御して徐放化させたものであり、服用後一定時間消化管内に滞留する必要がある。従って重篤な下痢のある患者では血中濃度が十分に上昇しない可能性があるので注意すること。

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム																		
		10) 他のバルプロ酸ナトリウム製剤を使用中の患者において使用薬剤を本剤に切り替える場合、血中濃度変動することがあるので注意すること。																		
	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。	3. 相互作用 1) 併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カルバペネム系抗生物質 パニペネム・ベタミプロン(カルペニン) メロペネム水和物(メロベン) イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム(チエナム) ピアペネム(オメガシン) ドリベネム水和物(フィニボックス) デビペネム ピボキシル(オラペネム)</td><td>てんかんの発作が再発することがある。</td><td>バルプロ酸の血中濃度が低下する。</td></tr> </tbody> </table> 2) 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バルビツール酸剤 フェノバルビタール等</td><td>バルプロ酸の作用が減弱、バルビツール酸剤の作用が増強することがある。</td><td>バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、バルビツール酸剤の血中濃度を上昇させる。</td></tr> <tr> <td>フェニトイン カルバマゼピン</td><td>バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は、減弱することがある。</td><td>バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は、低下させる。</td></tr> <tr> <td>エスクシミド アミトリプチリン ノルトリプチリン</td><td>左記薬剤の作用が増強することがある。</td><td>左記薬剤の血中濃度を上昇させる。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	カルバペネム系抗生物質 パニペネム・ベタミプロン(カルペニン) メロペネム水和物(メロベン) イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム(チエナム) ピアペネム(オメガシン) ドリベネム水和物(フィニボックス) デビペネム ピボキシル(オラペネム)	てんかんの発作が再発することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	バルビツール酸剤 フェノバルビタール等	バルプロ酸の作用が減弱、バルビツール酸剤の作用が増強することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、バルビツール酸剤の血中濃度を上昇させる。	フェニトイン カルバマゼピン	バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は、減弱することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は、低下させる。	エスクシミド アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
カルバペネム系抗生物質 パニペネム・ベタミプロン(カルペニン) メロペネム水和物(メロベン) イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム(チエナム) ピアペネム(オメガシン) ドリベネム水和物(フィニボックス) デビペネム ピボキシル(オラペネム)	てんかんの発作が再発することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。																		
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
バルビツール酸剤 フェノバルビタール等	バルプロ酸の作用が減弱、バルビツール酸剤の作用が増強することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、バルビツール酸剤の血中濃度を上昇させる。																		
フェニトイン カルバマゼピン	バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は、減弱することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は、低下させる。																		
エスクシミド アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。																		
	併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バルプロ酸ナトリウム</td><td>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>肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。</td></tr> <tr> <td>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・リトナビル配合剤</td><td>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>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 ロビナビル・リトナビル配合剤	本剤の血中濃度が低下する（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。										
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
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・リトナビル配合剤	本剤の血中濃度が低下する（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。																		

一般名	ラモトリギン			バルプロ酸ナトリウム		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	アタザナビル／リトナビル	アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用した場合に本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 本剤維持用量投与中にアタザナビルとリトナビルを投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」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。	クロバザム	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
	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	ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約 2 倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
	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	サリチル酸系薬剤 アスピリン等	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。 また、バルプロ酸の代謝が阻害される。
				ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリンカリウム	左記薬剤の作用が増強されることがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
				エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクローム P-450 による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
				クロナゼパム	アブサンス重積（欠神発作重積）があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

一般名	ラモトリギン			バルプロ酸ナトリウム					
	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤）</td><td> 本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 1) 本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」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。 </td><td> 1) 肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。 2) 機序不明 </td></tr></table>	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・黄体ホルモン配合剤）	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 1) 本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」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		
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・黄体ホルモン配合剤）	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 1) 本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」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							

下線部：追加変更箇所

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
	4. 副作用 てんかん患者における単剤療法に用いた場合： 成人：承認時までの成人を対象とした日韓共同試験において、本剤が投与された総症例 65 例中 20 例 (30.8%) に副作用が発現した。その主なものは、発疹 10 例 (15.4%)、頭痛 2 例 (3.1%)、めまい 2 例 (3.1%)、胃腸障害 2 例 (3.1%) 等であった (承認時)。 小児：承認時までの小児を対象とした日韓共同試験において、本剤が投与された総症例 20 例中 7 例 (35.0%) に副作用が発現した。その内訳は、発疹 5 例 (25.0%)、肝機能検査値異常 1 例 (5.0%)、頭痛 1 例 (5.0%) であった (承認時)。 てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いた場合： 成人：承認時までの成人を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例 335 例中 185 例 (55.2%) に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠 62 例 (18.5%)、めまい 51 例 (15.2%)、肝機能障害 26 例 (7.8%)、発疹 21 例 (6.3%)、複視 18 例 (5.4%) 等であった。 また、短期試験から長期試験に移行した症例 149 例中 65 例 (43.6%) に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害 19 例 (12.8%)、めまい 12 例 (8.1%)、傾眠 11 例 (7.4%) 等であった (承認時)。 小児：承認時までの小児を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例 212 例中 107 例 (50.5%) に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠 47 例 (22.2%)、肝機能障害 21 例 (9.9%)、めまい 12 例 (5.7%)、発疹 11 例 (5.2%) 等であった。 また、短期試験から長期試験に移行した症例 92 例中 36 例 (39.1%) に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害 14 例 (15.2%)、傾眠 5 例 (5.4%) 等であった (承認時)。 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いた場合： 承認時までの成人を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験において、本剤が投与された総症例 215 例中 74 例 (34.4%) に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、発疹 15 例 (7.0%)、頭痛 9 例 (4.2%)、胃腸障害 8 例 (3.7%)、傾眠 8 例 (3.7%) 等であった。 また、第Ⅱ/Ⅲ相試験から長期投与試験に移行した症例 92 例中 19 例 (20.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、胃腸障害 5 例 (5.4%) 等であった (承認時)。	4. 副作用 ○ 各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害 承認時及び使用成績調査において、3,919 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 254 例 (発現率 6.5%) で、341 件であった。 主な副作用は高アンモニア血症 35 件 (0.9%)、傾眠・眠気 34 件 (0.9%)、悪心・嘔吐 29 件 (0.7%)、Al-P 上昇 14 件 (0.4%)、白血球減少・好中球減少 17 件 (0.4%)、血小板減少 11 件 (0.3%)、好酸球増多 11 件 (0.3%)、体重増加・肥満 11 件 (0.3%)、失調 10 件 (0.3%) 等であった。(再審査終了時) ○ 躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制 本剤の躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制に対する使用においては、厚生省「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて (研第 4 号・医薬審第 104 号)」通知に該当する医療用医薬品として承認されたため、副作用発現頻度が明確となる国内での調査を実施していない。

下線部：追加変更箇所

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
	(1) 重大な副作用 1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明^注）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.5%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照）。 2) 薬剤性過敏症症候群（頻度不明^注）の症状として、発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害（好酸球増多、白血球増加、異型リンパ球の出現）及び臓器障害（肝機能障害等）の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症症候群の徴候又は症状は遅発性に発現する。薬剤性過敏症症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 また、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがある。なお、過敏症の初期症状は、発疹を伴わないこともあるので、発疹以外の症状（発熱又はリンパ節腫脹等）の発現にも注意が必要である。 3) 再生不良性貧血（頻度不明^注）、汎血球減少（頻度不明^注）、無顆粒球症（頻度不明^注）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) 肝炎、肝機能障害及び黄疸（0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う）（頻度不明^注）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。本剤の再投与により、さらに重篤な症状を伴う無菌性髄膜炎が投与後すぐに再発したとの報告がある。	1) 重大な副作用 (1) 劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等を起こすことがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 高アンモニア血症を伴う意識障害があらわれることがあるので、定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (3) 溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少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) 急性膵炎があらわれることがあるので、激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (5) 間質性腎炎、ファンコニー症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (6) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）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し、適切な処置を行うこと。 (7) 過敏症症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 (8) 脳の萎縮、認知症様症状（健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等）、パーキンソン様症状（静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等）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し、適切な処置を行うこと。なお、これらの症状が発現した例では中止により、ほとんどが1～2ヵ月で回復している。 (9) 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等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。

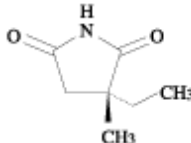
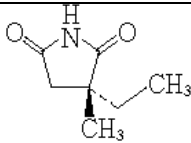
一般名	ラモトリギン				バルプロ酸ナトリウム																																																																																					
					(10) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。 (11) 間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の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。					2) その他の副作用 下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。																																																																																					
<table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明^(注)</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>発疹</td><td></td><td>脱毛</td><td></td></tr><tr><td>全身症状</td><td></td><td></td><td>発熱、疲労、疼痛</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>傾眠、めまい</td><td>頭痛、不眠、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加</td><td>易刺激性、運動障害、失調、振戦、幻覚、眼振、攻撃性</td><td>平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞蹈病アテトーゼ</td></tr><tr><td>消化器</td><td>胃腸障害（嘔気・嘔吐、下痢等）</td><td>食欲不振</td><td></td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td>肝機能検査値異常</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>白血球減少、好中球減少、貧血</td><td>血小板減少、リンパ節症</td><td></td></tr><tr><td>眼</td><td></td><td>複視</td><td>霧視、結膜炎</td><td></td></tr><tr><td>筋骨格系</td><td></td><td></td><td>背部痛、関節痛</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td></td><td>ループス様反応</td></tr></table>						5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注)	皮膚	発疹		脱毛		全身症状			発熱、疲労、疼痛		精神神経系	傾眠、めまい	頭痛、不眠、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加	易刺激性、運動障害、失調、振戦、幻覚、眼振、攻撃性	平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞蹈病アテトーゼ	消化器	胃腸障害（嘔気・嘔吐、下痢等）	食欲不振			肝臓	肝機能検査値異常				血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少、リンパ節症		眼		複視	霧視、結膜炎		筋骨格系			背部痛、関節痛		その他				ループス様反応	<table><tr><td></td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td><td>頻度不明^(注)</td></tr><tr><td>血液</td><td>貧血、白血球減少、好酸球増多</td><td>低フィブリノーゲン血症</td><td>血小板凝集能低下</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>傾眠、失調、めまい、頭痛</td><td>不眠、不穏、感覚変化、振戦</td><td>視覚異常、抑うつ</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心・嘔吐、食欲不振</td><td>胃部不快感、腹痛、下痢、食欲亢進</td><td>口内炎、便秘</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP 上昇</td><td></td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>脱毛</td><td></td></tr><tr><td>過敏症</td><td>発疹</td><td></td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>倦怠感、高アンモニア血症、体重増加</td><td>血尿、夜尿・頻尿、鼻血、口渇、浮腫</td><td>月経異常（月経不順、無月経）、多嚢胞性卵巣、歯肉肥厚、尿失禁、発熱、カルニチン減少</td></tr></table>					0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^(注)	血液	貧血、白血球減少、好酸球増多	低フィブリノーゲン血症	血小板凝集能低下	精神神経系	傾眠、失調、めまい、頭痛	不眠、不穏、感覚変化、振戦	視覚異常、抑うつ	消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	胃部不快感、腹痛、下痢、食欲亢進	口内炎、便秘	肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP 上昇			皮膚		脱毛		過敏症	発疹			その他	倦怠感、高アンモニア血症、体重増加	血尿、夜尿・頻尿、鼻血、口渇、浮腫	月経異常（月経不順、無月経）、多嚢胞性卵巣、歯肉肥厚、尿失禁、発熱、カルニチン減少
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注)																																																																																						
皮膚	発疹		脱毛																																																																																							
全身症状			発熱、疲労、疼痛																																																																																							
精神神経系	傾眠、めまい	頭痛、不眠、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加	易刺激性、運動障害、失調、振戦、幻覚、眼振、攻撃性	平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞蹈病アテトーゼ																																																																																						
消化器	胃腸障害（嘔気・嘔吐、下痢等）	食欲不振																																																																																								
肝臓	肝機能検査値異常																																																																																									
血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少、リンパ節症																																																																																							
眼		複視	霧視、結膜炎																																																																																							
筋骨格系			背部痛、関節痛																																																																																							
その他				ループス様反応																																																																																						
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^(注)																																																																																							
血液	貧血、白血球減少、好酸球増多	低フィブリノーゲン血症	血小板凝集能低下																																																																																							
精神神経系	傾眠、失調、めまい、頭痛	不眠、不穏、感覚変化、振戦	視覚異常、抑うつ																																																																																							
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	胃部不快感、腹痛、下痢、食欲亢進	口内炎、便秘																																																																																							
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP 上昇																																																																																									
皮膚		脱毛																																																																																								
過敏症	発疹																																																																																									
その他	倦怠感、高アンモニア血症、体重増加	血尿、夜尿・頻尿、鼻血、口渇、浮腫	月経異常（月経不順、無月経）、多嚢胞性卵巣、歯肉肥厚、尿失禁、発熱、カルニチン減少																																																																																							
注）自発報告又は海外で認められている副作用については頻度不明とした。					注）「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく。																																																																																					

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
	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。	5. 高齢者への投与 1) 本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。 2) てんかん患者においては、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれやすいので慎重に投与すること。 3) 片頭痛発作の発症抑制に対する、高齢者における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。
	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	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 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。〔二分脊椎児を出産した母親の中に、本剤の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤の成分を投与された母親に、心室中隔欠損等の心奇形或多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形、その他の奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、特有の顔貌（前頭部突出、両眼離開、鼻根偏平、浅く長い人中溝、薄い口唇等）を有する児を出産したとする報告がみられる。〕 2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単剤投与することが望ましい。〔他の抗てんかん剤（特にカルバマゼピン）と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕 3) 妊娠中の投与により、新生児に呼吸障害、肝障害、低フィブリノーゲン血症等があらわれることがある。 4) 妊娠中の投与により、新生児に低血糖、退薬症候（神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐）があらわれるとの報告がある。 5) 海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児 224 例を対象に 6 歳時の知能指数 (IQ) [平均値 (95%信頼区間)] を比較した結果、本剤を投与されたてんかん患者からの出生児の IQ [98 (95-102)] は、ラモトリギン [108 (105-111)]、フェニトイン [109 (105-113)]、カルバマゼピン [106 (103-109)] を投与されたてんかん患者からの出生児の IQ と比較して低かったとの報告がある。なお、本剤の投与量が 1,000mg/日（本研究における中央値）

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
	るため（妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある）、妊婦に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。 (3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の婦人の血中濃度の最大約 50%に達したとの報告がある。〕	未満の場合は〔104 (99-109) 〕、1,000mg/日を超える場合は〔94 (90-99) 〕であった。 6) 海外で実施された観察研究において、妊娠中に本剤を投与された母親からの出生児 508 例は、本剤を投与されていない母親からの出生児 655,107 例と比較して、自閉症発症リスクが高かったとの報告がある〔調整ハザード比：2.9 (95%信頼区間：1.7-4.9) 〕。 7) 動物実験（マウス）で、本剤が葉酸代謝を阻害し、新生児の先天性奇形に関与する可能性があるとの報告がある。 8) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕
	7. 小児等への投与 てんかんについて、低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児、及び定型欠神発作以外の単剤療法に対する有効性及び安全性は確立していない。また、双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制について、小児及び 18 歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。（使用経験がない。）	7. 小児等への投与 1) 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 2) 片頭痛発作の発症抑制に対する、小児における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。
	8. 過量投与 徴候、症状：過量投与（用量上限の 10～20 倍量）により眼振、失調、意識障害、大発作痙攣、昏睡等の症状の発現が報告されている。 処置：必要に応じて患者を入院させ、輸液等の支持療法を行うこと。また、必要に応じて、胃洗浄を行うこと。	8. 過量投与 症状：誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害（傾眠、昏睡）、痙攣、呼吸抑制、高アンモニア血症、脳水腫を起こした例が報告されている。外国では死亡例が報告されている。徐放性製剤の場合、症状が遅れてあらわれることがある。 処置：意識の低下、嚥下反応の消失がなければ早期に胃洗浄を行う。下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進し、一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応じて直接血液灌流、血液透析を行う。ナロキソンの投与が有効であったとする報告がある。
	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) 服用時：本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼又は少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用するよう指導すること。	9. 適用上の注意 1) 本剤は噛み砕かずに、水とともに服薬させること。 2) 本剤の白色の残渣が糞便中に排泄される。 3) 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へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

下線部：追加変更箇所

一般名	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
	10. その他の注意 (1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。 (2) 本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、長期投与により葉酸代謝を阻害する可能性がある。なお、ヒトにおける長期投与の成績において、投与 1 年目まではヘモグロビン値、平均赤血球容積、血清中及び赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められず、また、投与 5 年目まで赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められなかった。	10. その他の注意 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。
参照した添付文書	—	第 18 版（2014 年 11 月改訂）
備考	—	—

一般名	エトスクシミド	エトスクシミド
販売名 (会社名)	エピレオプチマル散 50% (エーザイ株式会社)	ザロンチンシロップ 5% (第一三共株式会社)
承認年月日	2007 年 3 月 22 日 (エピレオプチマル散 50%として)	2008 年 3 月 27 日 (ザロンチンシロップ 5%として)
再審査年月日 再評価年月日	- 再評価結果公表年月日：1975 年 6 月 26 日 (エピレオプチマル散として)	- 再評価結果公表年月日：1975 年 6 月 26 日 (ザロンチンシロップとして)
規制区分	処方箋医薬品	処方せん医薬品
化学構造式	 及び鏡像異性体	 及び鏡像異性体
剤形及び含量	1 g 中にエトスクシミド 500 mg を含有する散剤	1 mL 中にエトスクシミド 50 mg を含有する内用液剤
効能・効果	定型欠神発作（小発作）、小型（運動）発作〔ミオクロニー発作、失立（無動）発作、點頭てんかん（幼児けい縮発作、BNS けいれん等）〕	定型欠神発作（小発作） 小型（運動）発作〔ミオクロニー発作、失立（無動）発作、點頭てんかん（幼児けい縮発作、BNS けいれん等）〕
用法・用量	通常成人には 1 日 0.9～2 g（エトスクシミドとして、450～1000 mg）を 2～3 回に分けて経口投与する。 小児は 1 日 0.3～1.2 g（エトスクシミドとして、150～600 mg）を 1～3 回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。	エトスクシミドとして、通常成人 1 日 0.45～1.0 g を 2～3 回に分割経口投与する。小児は 1 日 0.15～0.6 g を 1～3 回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
禁忌	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2. 重篤な血液障害のある患者〔血液障害を悪化させることがある。〕	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2. 重篤な血液障害のある患者〔症状を悪化させることがある。〕
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) 肝障害、腎障害のある患者〔作用が強くあらわれやすい。〕 (2) 薬物過敏症の患者	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害、腎障害のある患者〔肝障害、腎障害のある患者では一般に排泄が遅延する傾向があるので薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。〕 (2) 薬物過敏症の既往歴のある患者〔過敏症（発疹等の皮膚症状）を再発させるおそれがある。〕

一般名	エトスクシミド	エトスクシミド																								
	2. 重要な基本的注意 (1) 混合発作型では、単独投与により大発作の誘発又は増悪を招くことがある。 (2) 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (3) 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。 3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バルプロ酸ナトリウム</td><td>本剤の作用が増強されることがある。</td><td>本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。</td></tr> <tr> <td>フェニトイン</td><td>フェニトインの作用を増強することがある。</td><td>機序不明</td></tr> <tr> <td>カルバマゼピン</td><td>本剤の作用が減弱されることがある。</td><td>カルバマゼピンがCYP3A4を誘導し、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する。</td></tr> </tbody> </table> 4. 副作用 総症例 2,103 例中、481 例 (22.87 %) の副作用が報告されている。（再評価結果時） (1) 重大な副作用（頻度不明） 1) Stevens-Johnson 症候群 Stevens-Johnson Syndrome（発熱、皮膚・粘膜の発疹又は紅斑、壊死性結膜炎等の症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) SLE 様症状 SLE 様症状（発熱、紅斑、筋肉痛、関節痛、リンパ節腫脹、胸部痛等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。 3) 再生不良性貧血、汎血球減少 再生不良性貧血、汎血球減少があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	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	本剤の作用が増強されることがある。	本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。	フェニトイン	フェニトインの作用を増強することがある。	機序不明	カルバマゼピン	本剤の作用が減弱されることがある。	カルバマゼピンがCYP3A4を誘導し、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する。	2. 重要な基本的注意 (1) 混合発作型では、単独投与により大発作の誘発又は増悪を招くことがある。 (2) 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (3) ねむけ、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 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バルプロ酸ナトリウム</td><td>本剤の血中濃度が上昇することがある。</td><td>本剤の代謝が阻害されると考えられる。</td></tr> <tr> <td>フェニトイン</td><td>フェニトインの血中濃度が上昇することがある。</td><td>本剤によりフェニトインの代謝が抑制されると考えられる。</td></tr> <tr> <td>カルバマゼピン、ルフィナミド</td><td>本剤の血中濃度が低下することがある。</td><td>本剤の代謝が促進されると考えられる。</td></tr> </tbody> </table> 4. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1) 重大な副作用（頻度不明） 1) 皮膚粘膜眼症候群：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson Syndrome）（発熱、皮膚・粘膜の発疹又は紅斑、壊死性結膜炎等の症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。 2) SLE 様症状：SLE 様症状（発熱、紅斑、筋肉痛、関節炎、関節痛、リンパ節腫脹、胸部痛等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。 3) 再生不良性貧血、汎血球減少：再生不良性貧血、汎血球減少があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。	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	本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の代謝が阻害されると考えられる。	フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇することがある。	本剤によりフェニトインの代謝が抑制されると考えられる。	カルバマゼピン、ルフィナミド	本剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の代謝が促進されると考えられる。
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	本剤の作用が増強されることがある。	本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。																								
フェニトイン	フェニトインの作用を増強することがある。	機序不明																								
カルバマゼピン	本剤の作用が減弱されることがある。	カルバマゼピンがCYP3A4を誘導し、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する。																								
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	本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の代謝が阻害されると考えられる。																								
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇することがある。	本剤によりフェニトインの代謝が抑制されると考えられる。																								
カルバマゼピン、ルフィナミド	本剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の代謝が促進されると考えられる。																								

一般名	エトスクシミド				エトスクシミド	
	(2) その他の副作用				(2) その他の副作用	
		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明		頻度不明
	過敏症^{注1)}			猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹又は光線過敏症	過敏症^{注1)}	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹、光線過敏症
	血液^{注2)}	白血球減少、好酸球増多、顆粒球減少			血液^{注2)}	白血球減少、好酸球増多、顆粒球減少
	精神神経系	頭痛、眠気、眩暈、疲労感、多幸感、妄想、運動失調、幻覚		抑うつ、夜驚、焦躁多動、攻撃性	精神神経系	眠気、眩暈、頭痛、妄想、運動失調、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、抑うつ、幻覚、夜驚、焦躁多動、攻撃性、多幸感、疲労感
	眼^{注3)}		羞明		眼^{注3)}	羞明
	消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢		胃痙攣	消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛、下痢、胃痙攣
	その他	しゃっくり			その他	しゃっくり
	注1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。 注2) このような場合には減量するなど適切な処置を行うこと。 注3) 定期的に視力検査を行うことが望ましい。				注1) 投与を中止すること。 注2) 減量するなど適切な処置を行うこと。 注3) 定期的に視力検査を行うことが望ましい。	
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。				5. 高齢者への投与 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]	
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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。 [胎盤を通過することが報告されており、本剤を妊娠中に投与された患者において、奇形を有する児（口唇裂等）を出産したとの報告がある。また、新生児に離脱症状又は鎮静症状が認められたとの報告がある。] (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。 [ヒト母乳中に移行することが報告されている。]				6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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。[胎盤を通過することが報告されており、本剤を妊娠中に投与された患者において、奇形を有する児（口唇裂等）を出産したとの報告がある。また、新生児に離脱症状又は鎮静症状が認められたとの報告がある。] (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。[ヒト母乳中に移行することが報告されている。]	

一般名	エトスクシミド	エトスクシミド
	7. その他の注意 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く (抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された (95%信頼区間:0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。	7. その他の注意 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く (抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された (95%信頼区間:0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。
参照した添付文書	第 9 版 (2009 年 7 月改訂)	第 8 版 (2014 年 3 月改訂)
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。

* 新薬承認情報提供時に記載

抗てんかん剤

ラミクタール®錠小児用 2mg

ラミクタール®錠小児用 5mg

抗てんかん剤、双極性障害治療薬

ラミクタール®錠 25mg

ラミクタール®錠 100mg

Lamictal® Tablets

ラモトリギン錠

規制区分：

劇薬、処方箋医薬品

(注意－医師等の処方箋
により使用すること)

貯法：室温保存

使用期限：包装に表示

	小児用 2mg	小児用 5mg	25mg	100mg
承認番号	22000AMX02362	22000AMX02363	22000AMX02364	22000AMX02365
薬価収載	2008 年 12 月			
販売開始	2008 年 12 月			
効能追加	201x 年 xx 月	201x 年 xx 月	2014 年 8 月	2014 年 8 月
国際誕生	1990 年 11 月			

【警告】

本剤の投与により**中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)**、**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)**、**薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害**があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、以下の事項に注意すること（「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。

1.用法・用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、**本剤の「用法・用量」を遵守すること。**

(1)投与開始時は定められた用法・用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始 2 週間までは隔日投与にすること（成人のみ）。

(2)維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。

2.発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には**重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止すること。**

発熱(38℃以上)、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、リンパ節腫脹 等

3.重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されているので、特に注意すること。

4.患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合は直ちに受診するよう指導すること。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ラミクタール錠小児用 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、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ポビドン、サッカリンナトリウム水和物、香料、ステアリン酸マグネシウム			

2. 性状

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

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

【効能・効果】

○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法

部分発作（二次性全般化発作を含む）

強直間代発作

定型欠神発作

○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法

部分発作（二次性全般化発作を含む）

強直間代発作

Lennox-Gastaut 症候群における全般発作

○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

効能・効果に関連する使用上の注意**1. 定型欠神発作に用いる場合：**

15 歳以上の患者における有効性及び安全性については確立していないため、15 歳未満で本剤の治療を開始した患者において、15 歳以降も継続して本剤を使用する場合には、患者の状態を十分観察し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

2. 双極性障害に用いる場合：

双極性障害の気分エピソードの急性期治療に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】**○てんかん患者に用いる場合：**

成人（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）：

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

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

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

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

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}：**(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}を併用する場合：**

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 50mg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 100mg を 1 日 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 100mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 200～400mg とし、1 日 2 回に分割して経口投与する。

(3)-ii) (3)-i) 以外の薬剤^{注3)}を併用する場合：

単剤療法の場合に従う。

<参考：てんかん患者に用いる場合（成人）>

	併用療法			(1)単剤療法の場合 (部分発作（二次性全般化 発作を含む）及び強直間代 発作に用いる場合)
本剤と併用 する薬剤の 種類	(2)バルプロ酸ナトリウム を併用する場合	(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注1)}		
		(3)-i)本剤のグルクロン酸 抱合を誘導する薬剤 ^{注2)} を併用する場合	(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤 ^{注3)} を併用する場合	
1・2 週目	25mg を隔日投与	50mg/日 (1 日 1 回投与)	25mg/日 (1 日 1 回投与)	
3・4 週目	25mg/日 (1 日 1 回投与)	100mg/日 (1 日 2 回に分割して投与)	50mg/日 (1 日 1 回投与)	
5 週目以降	1～2 週間毎に 25～50mg/ 日ずつ漸増する。	1～2 週間毎に最大 100mg/日ずつ漸増する。	5 週目は 100mg/日 (1 日 1 回又は 2 回に分割して投与) その後 1～2 週間毎に最大 100mg/日ずつ漸増する。	
維持用量	100～200mg/日 (1 日 2 回に分割して投与)	200～400mg/日 (1 日 2 回に分割して投与)	100～200mg/日 (最大 400mg/日) (1 日 1 回又は 2 回に分割して投与) (増量は 1 週間以上の間隔をあけて最大 100mg/日ずつ)	

注1) 本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、ブリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤、アタザナビル／リトナビル、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）（「相互作用」及び「薬物動態 8.」の項参照）

注3) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリビプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム（「薬物動態 8.」の項参照）

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

(1) 単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）：

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.3mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.6mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 0.6mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1～10mg/kg とし、1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として最大 0.6mg/kg ずつ、1 日用量は最大 200mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.15mg/kg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.3mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 0.3mg/kg ずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに

加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}を併用する場合は1日1～5mg/kgとし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}を併用していない場合は1日1～3mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200mgまでとする。

(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}：

(3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}を併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6mg/kgを1日2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2mg/kgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大1.2mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日5～15mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400mgまでとする。

(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤^{注3)}を併用する場合：

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

<参考：てんかん患者に用いる場合（小児）>

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法				(1)単剤療法の場合 (定型欠神発作に用いる場合)
	(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注1)}	(3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注2)} を併用する場合	(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤 ^{注3)} を併用する場合	
1・2週目	0.15mg/kg/日 (1日1回投与)	0.15mg/kg/日 (1日1回投与)	0.6mg/kg/日 (1日2回に分割して投与)	0.15mg/kg/日 (1日1回投与)	<u>0.3mg/kg/日</u> (1日1回又は2回に分割して投与)
3・4週目	0.3mg/kg/日 (1日1回投与)	0.3mg/kg/日 (1日1回投与)	1.2mg/kg/日 (1日2回に分割して投与)	0.3mg/kg/日 (1日1回投与)	<u>0.6mg/kg/日</u> (1日1回又は2回に分割して投与)
5週目以降	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大1.2mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	<u>1～2週間毎に最大0.6mg/kg/日</u> <u>ずつ漸増する。</u>
維持用量	1～5mg/kg/日 (最大200mg/日) (1日2回に分割して投与)	1～3mg/kg/日 (最大200mg/日) (1日2回に分割して投与)	5～15mg/kg/日 (最大400mg/日) (1日2回に分割して投与)	1～3mg/kg/日 (最大200mg/日) (1日2回に分割して投与)	<u>1～10mg/kg/日</u> (<u>最大200mg/日</u>) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大0.6mg/kg/日ずつ)

注1) 本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤、アタザナビル／リトナビル、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）（「相互作用」及び「薬物動態8」の項参照）

注3) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム（「薬物動態8」の項参照）

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

(1)単剤療法の場合：

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

(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

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

(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}：

(3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}を併用する場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日100mgを1日2回に分割して経口投与し、5週目は1日200mgを1日2回に分割して経口投与する。6週目は1日300mgを1日2回に分割して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300～400mgを1日2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。

(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤^{注3)}を併用する場合：

単剤療法の場合に従う。

<参考：双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（成人）>

	併用療法			(1)単剤療法の場合
本剤と併用する薬剤の種類	(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注1)}	(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤 ^{注2)} を併用する場合	
		(3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注2)} を併用する場合		
1・2週目	25mgを隔日投与	50mg/日 (1日1回投与)	25mg/日 (1日1回投与)	
3・4週目	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割して投与)	50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	
5週目	50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	200mg/日 (1日2回に分割して投与)	100mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	
6週目以降	100mg/日 (最大200mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大50mg/日ずつ)	6週目300mg/日 7週目以降300～400mg/日 (最大400mg/日) (1日2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)	200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)	

注1) 本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤、アタザナビル／リトナビル、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）（「相互作用」及び「薬物動態 8」の項参照）

注3) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム（「薬物動態 8」の項参照）

用法・用量に関連する使用上の注意

- 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法・用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する薬剤の組み合わせに留意して、「用法・用量」を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせで投与すること（「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。
- 併用する薬剤については以下のとおり分類されるので留意すること。なお、本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。
 - 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤、アタザナビル／リトナビル、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）
 - 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム
- 本剤による発疹等の皮膚症状のために投与を中止した場合には、**治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は再投与しないこと**。再投与にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること（(1)参照）。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間（バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約65時間（いずれも外国人のデータ）、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤も併用しなかった時は約170時間）を経過している場合は、初回用量から「用法・用量」に従って再開することが推奨される（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。

- 本剤を定型欠神発作以外の小児てんかん患者に用いる場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔定型欠神発作以外の国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。〕
- 小児てんかん患者**へ投与する場合に、投与初期（1～2週）に体重換算した1日用量が1～2mgの範囲内であった場合は2mg錠を隔日に1錠服用する。体重換算した1日用量が1mg未満の場合は本剤を服用してはならない。本剤投与中は、体重変化を観察し、必要に応じ適切に用量の変更を行うこと。なお、2～6歳の小児の場合は維持用量の上限付近の用量が必要な場合がある。
- 本剤投与中に、本剤のグルクロン酸抱合を阻害あるいは誘導する薬剤を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。
- 経口避妊薬等**の本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。
- 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）

- 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕
- 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状を増悪させることがある。〕
- 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）
- 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）

- (5) 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者〔重篤ではない発疹の発現頻度が約 3 倍になる。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与による発疹は斑状・丘疹状にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から 8 週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。
- (2) 小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、本剤投与開始 8 週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。
- (3) 双極性障害患者を含め、うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。
- (5) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- (6) てんかん患者では、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも 2 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- (7) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

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 ブリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤の血中濃度が低下する（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
アタザナビル／リトナビル	アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用した場合に本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 本剤維持用量投与中にアタザナビルとリトナビルを投与開始又は投	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
	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）。	
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・黄体ホルモン配合剤）	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 1) 本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。 2) レボノルゲストレルの血中濃度が減少し、血中卵胞ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）が上昇し、エストラジオールが僅かに上昇したとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。 なお、他の経口避妊薬及び高用量のエストロゲンとの併用は検討されていないが、同様の影響が考えられる。	1) 肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。 2) 機序不明

4. 副作用

てんかん患者における単剤療法に用いた場合：

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

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

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いた場合：

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

(7.8%)、発疹 21 例 (6.3%)、複視 18 例 (5.4%) 等であった。

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

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

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

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いた場合：

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

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

(1) 重大な副作用

1) **中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)** (頻度不明^{注1)}) **及び皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)** (0.5%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと (「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照)。

2) **薬剤性過敏症症候群**¹⁾ (頻度不明^{注1)}) の症状として、発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害 (好酸球増多、白血球増加、異型リンパ球の出現) 及び臓器障害 (肝機能障害等) の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症症候群の徴候又は症状は遅発性に発現する。薬剤性過敏症症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

また、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがある。なお、過敏症の初期症状は、発疹を伴わないこともあるので、発疹以外の症状 (発熱又はリンパ節腫脹等) の発現にも注意が必要である。

3) **再生不良性貧血** (頻度不明^{注1)})、**汎血球減少** (頻度不明^{注1)})、**無顆粒球症** (頻度不明^{注1)}) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) **肝炎、肝機能障害及び黄疸** (0.1%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) **無菌性髄膜炎** (項硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う) (頻度不明^{注1)}) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。本剤の再投与により、さらに重篤な症状を伴う無菌性髄膜炎が投与後すぐに再発したとの報告がある。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じ

て適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
皮膚	発疹		脱毛	
全身症状			発熱、疲労、疼痛	
精神神経系	傾眠、めまい	頭痛、不眠、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加	易刺激性、運動障害、失調、振戦、幻覚、眼振、攻撃性	平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞蹈病アテトーゼ
消化器	胃腸障害 (嘔気・嘔吐、下痢等)	食欲不振		
肝臓	肝機能検査値異常			
血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少、リンパ節症	
眼		複視	霧視、結膜炎	
筋骨格系			背部痛、関節痛	
その他				ループス様反応

注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、以下の報告を考慮し、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合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) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の婦人の血中濃度の最大約 50% に達したとの報告がある²⁾。]

7. 小児等への投与

てんかんについて、低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児、及び定型欠伸発作以外の単剤療法に対する有効性及び安全性は確立していない。また、双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制について、小児及び 18 歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 過量投与

徴候、症状：過量投与（用量上限の 10～20 倍量）により眼振、失調、意識障害、大発作痙攣、昏睡等の症状の発現が報告されている。

処置：必要に応じて患者を入院させ、輸液等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄を行うこと。

9. 適用上の注意

- (1) **薬剤交付時：**PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔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) **服用時：**本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼又は少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用するよう指導すること。

10. その他の注意

- (1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。
- (2) 本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、長期投与により葉酸代謝を阻害する可能性がある。なお、ヒトにおける長期投与の成績において、投与 1 年目まではヘモグロビン値、平均赤血球容積、血清中及び赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められず、また、投与 5 年目まで赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められなかった。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

日本人健康成人 6 例にラモトリギン 25～200mg を単回経口投与した時、投与後 1.7～2.5 時間で C_{max} に達し、 $t_{1/2}$ は約 31～38 時間であった。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い増大した。また、健康成人 6 例にラモトリギン 50mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した時、血漿中ラモトリギン濃度は投与 6 日目に定常状態に達した。

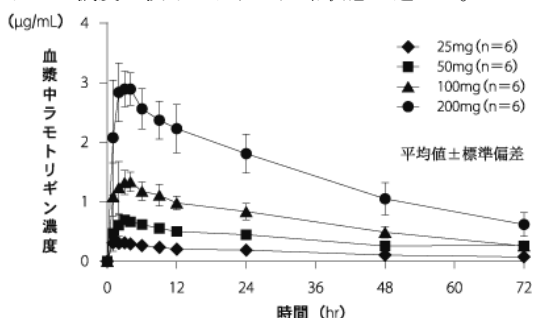


図 1：健康成人にラモトリギン 25～200mg を単回経口投与した場合の血漿中濃度推移

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

平均値±標準偏差

(2) てんかん患者^{3)～9)}

成人てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、本剤 200mg を投与した時の血中ラモトリギン濃度は、バルプロ酸ナトリウムを併用し、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用しない場合は 9.6μg/mL、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した場合は 2.2μg/mL であった。

成人又は小児てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、既存の抗てんかん薬の投与を受けている患者にラモトリギンを投与した時の定常状態における血中ラモトリギン濃度、並びに成人及び小児てんかん患者を対象とした日韓共同試験において、抗てんかん薬を併用しなかった時の日本人患者での定常状態における血中ラモトリギン濃度を以下に示した。併用抗てんかん薬によりラモトリギンの維持用量（「用法・用量」の項参照）は異なるが、同様の血中濃度が示された。また、ラモトリギンの投与前後で併用抗てんかん薬の血中濃度に顕著な差は認められなかった。

表 2：成人患者における血中濃度

バルプロ酸ナトリウム	併用薬剤		ラモトリギン維持用量 (mg/日)	患者数 (サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度 ^b (μg/mL)
	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^a	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	併用又は非併用	併用又は非併用	100～200	5 (10)	3.25 (1.44～9.58)
非併用	併用	併用又は非併用	200～400	60 (99)	2.81 (0.32～7.28) ^c
非併用	非併用	非併用	100～400	25 (25)	4.12 (2.0～13.3)

a：カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン

b：中央値（最小値～最大値）

c：検出下限未満であった 1 サンプルを除く

表 3：小児患者における血中濃度

バルプロ酸ナトリウム	併用薬剤		ラモトリギン維持用量 (mg/kg/日)	患者数 (サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度 ^b (μg/mL)
	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^a	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	非併用	併用又は非併用	1～3	18 (45)	3.85 (1.07～11.38)
	併用	併用	1～5	48 (101)	2.32 (0.29～5.91)
非併用	非併用	併用又は非併用	5～15	30 (54)	3.30 (0.70～9.82)
非併用	非併用	非併用	2～10	12 (12)	6.53 (2.70～13.90)

a：カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン

b：中央値（最小値～最大値）

グルクロン酸転移酵素を誘導する抗てんかん薬を併用した時のラモトリギンの $t_{1/2}$ は約 13 時間であった（外国人のデータ）。なお、外国人健康成人にバルプロ酸ナトリウムを併用した時のラモトリギンの $t_{1/2}$ は約 70 時間であった。

(3) 生物学的利用率（外国人のデータ）

健康成人 8 例にラモトリギン 75mg を単回経口投与した時の生物学的利用率は 97.6% であった。

(4) 食事の影響（外国人のデータ）

健康成人 12 例にラモトリギン 150mg を空腹時及び食後に単回経口投与した時、食後投与では空腹時に比べ血漿中ラ

モトリギンの $T_{\max}$ は遅延したが、AUC に有意な差を認めなかった。

2. 血漿蛋白結合率

53.1～56.2% (*in vitro*、ヒト血漿、濃度 1～10 μ g/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 ^{14} C-ラモトリギン 240mg (15 μ Ci) を単回経口投与した時、投与後 168 時間までに糞中に約 2%、尿中に約 94%が排泄された。尿中へは主にラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体 (約 71%) として排泄され、以下未変化体 (10%)、ラモトリギン-N5-グルクロン酸抱合体 (5～10%) 及びラモトリギン-N2-メチル体 (0.14%) の順であった。

4. 代謝酵素^{10), 11)}

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素 (主に UGT1A4) で代謝される。ヒト肝細胞にアミトリプチリン、クロナゼパム、ハロペリドール、もしくはロラゼパム (臨床血漿中濃度) 存在下で ^{14} 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)¹²⁾

腎機能障害患者 12 例 (クレアチニンクリアランス: 平均 13mL/min) 及び透析患者 6 例 (血清クレアチニン: 平均 854 μ mol/L) にラモトリギン 100mg を単回経口投与した時、ラモトリギンの $t_{1/2}$ は健康成人のそれぞれ約 1.6 倍及び約 2.2 倍に遅延し、AUC は腎機能障害患者で約 1.8 倍に増加した。また血液透析を 4 時間実施した場合、体内に存在するラモトリギンの約 20%が透析により除去された。

6. 肝機能障害患者における薬物動態 (外国人のデータ)¹³⁾

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 (対照群) (n=12)	中等度 肝硬変患者 (n=12)	重度肝硬変患者	
			腹水なし (n=7)	腹水あり (n=5)
Child-Pugh 分類	—	A	B	C
$C_{\max}$ (μ 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)
$AUC_{0-\infty}$ (μ g $\cdot$ hr/mL)	69.07 (38.77-98.09)	70.60 (47.86-215.75)	110.72 (73.53-225.35)	248.86 (73.72-368.62)
CL/F (mL/min/kg)	0.338 (0.267-0.593)	0.312 (0.165-0.443)	0.237 (0.114-0.356)	0.103 (0.061-0.260)

中央値 (範囲)

7. 高齢者における薬物動態 (外国人のデータ)

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) μ g/mL、93.8 (21.0) μ g $\cdot$ hr/mL、31.2 (5.4) 時間及び 0.396 (0.063) mL/min/kg であった¹⁴⁾。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) μ g/mL、117.30 (24.61) μ g $\cdot$ hr/mL、31.2 (6.4) 時間、0.313 (0.087) mL/min/kg と顕著な差はなかった。

8. 相互作用

(1) 本剤のグルクロン酸抱合における併用薬剤の影響

本剤とグルクロン酸抱合が競合する薬剤	本剤のグルクロン酸抱合を誘導 (促進) する薬剤	本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤
バルプロ酸ナトリウム	フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル配合剤 アタザナビル／リトナビル エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤 (経口避妊薬)	アリピプラゾール オランザピン ゾニサミド ガバペンチン シメチジン トピラマート プレガバリン リチウム レベチラセタム

(2) 他剤との併用試験 (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	$C_{\max}$ (μ g/mL)	$C_{\min}$ (μ g/mL)	$T_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{ss} (μ g $\cdot$ hr/mL)	CL/F (mL/min/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 $\pm$ 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¹⁵⁾。

3) ロピナビル・リトナビル配合剤

健康成人を対象とした試験において、本剤とロピナビル・リトナビル配合剤との併用投与により、ラモトリギンの血中濃度が約 50%低下した¹⁶⁾。

4) アタザナビル／リトナビル

健康成人男性を対象とした試験において、本剤 (100mg) とアタザナビル (300mg)、リトナビル (100mg) の 3 剤を併用投与した時のラモトリギンの AUC 、 $C_{\max}$ は、本剤 (100mg) を単回投与した時と比較してそれぞれ 32%、6%低下した¹⁷⁾。

5) 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。

- 6) 経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30μg 及びレボノルゲストレル 150μg 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 AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} は本剤の単独投与時のそれぞれ 48% 及び 61% であり、経口避妊薬との併用により血漿中ラモトリギン濃度は明らかに低下した。経口避妊薬休薬期間（7 日間）では、本剤の血中濃度が徐々に上昇し、休薬終了時には経口避妊薬服用期間と比較して平均約 2 倍となった。また、レボノルゲストレルの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} は経口避妊薬単独投与時のそれぞれ 81% 及び 88% であった。一方、エチニルエストラジオールの AUC₀₋₂₄ は経口避妊薬単独投与時の 93% であったが、C_{max} に違いはみられなかった。
- 7) 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 AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} はラモトリギン単独投与時のそれぞれ 76% 及び 80% に低下した。またラモトリギン併用投与時のオランザピンの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の幾何平均値はオランザピン単独投与時と同程度であった。
- 8) 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¹⁸⁾。
- 9) 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¹⁹⁾。
- 10) 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²⁰⁾。
- 11) レベチラセタム
てんかん患者において、本剤とレベチラセタム（1000～4000mg/日）との併用は、相互の薬物動態に影響を与えなかった^{21), 22)}。
- 12) プレガバリン
本剤（100～600mg/日）を単剤で維持投与しているてんかん患者にプレガバリン 200mg（1 日 3 回）を反復経口投与した時、プレガバリンは定常状態における血漿中ラモトリギン濃度（トラフ値）に影響を与えなかった²³⁾。
- 13) 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¹⁵⁾。
- 14) 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。
- 15) アリピプラゾール
本剤 100～400mg/日を維持投与している双極性障害患者において、アリピプラゾール 10～30mg/日を併用投与した時、ラモトリギンの C_{max} 及び AUC は約 10% 低下した²⁴⁾。
- (3) *In vitro* 試験
ラモトリギンは有機カチオントランスポーター

（OCT2）を介した腎尿細管分泌を阻害する可能性が示された。

【臨床成績】

1. てんかん患者における単剤療法

<国際共同第Ⅲ相試験の成績>

- (1) 成人における部分発作及び強直間代発作に対する単剤投与による非対照非盲検試験
部分発作又は強直間代発作を有する新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者（未治療）65 例（日本人 39 例）に、日本及び韓国において非対照非盲検試験を実施した。維持用量を 200mg/日となるよう設定して実施した。発作型別の維持療法期（漸増期終了時から 24 週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった。

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率 ^{注1)} (%) [95%信頼区間]
すべての発作型	65	28	43.1 [30.85, 55.96]
部分発作	55	22	40.0 [27.02, 54.09]
強直間代発作	10	8	80.0 [44.39, 97.48]

注 1) 維持療法期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

維持投与期を終了した後の継続投与期（24 週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった。なお、継続投与期は日本のみで実施された。

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率 ^{注2)} (%) [95%信頼区間]
すべての発作型	19	16	84.2 [60.42, 96.62]
部分発作	13	12	92.3 [63.97, 99.81]
強直間代発作	6	5	83.3 [35.88, 99.58]

注 2) 継続投与期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

- (2) 小児における定型欠神発作に対する単剤投与による非対照非盲検試験

定型欠神発作を有する新たに診断された 4 歳から 12 歳のてんかん患者（未治療）20 例（日本人 16 例）を対象に、日本及び韓国において非対照非盲検試験を実施した。維持用量は発作の状態や安全性を考慮して 1.2～10.2mg/kg/日又は 400mg/日（いずれか低い用量）の範囲内で増減可能とした。
維持療法期終了時（維持療法期における 12 週時）において HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された被験者数は、治験薬投与症例数 20 例中 7 例であり、その割合（95%信頼区間）は、35.0（15.39～59.22）%であった。
維持療法期を終了した後の継続投与期 12 週時において、HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された被験者数は、継続投与期に移行した 7 例中 6 例であり、その割合（95%信頼区間）は 85.7（42.13～99.64）%であった。
〔本剤の承認された維持用量は 1 日 1～10mg/kg、最大 200mg である（「用法・用量」の項参照）。〕

<海外臨床試験成績>

部分発作及び強直間代発作に対する単剤投与によるカルバマゼピン対照非盲検比較試験²⁵⁾

部分発作又は強直間代発作を有する新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者（未治療）343 例（12～72 歳）を対象に、カルバマゼピン対照非盲検試験を実施した。維持投与期（漸増期終了時から 24 週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった。

	本剤 100mg/日群	本剤 200mg/日群	カルバマゼピン群
評価例数	115	111	117
発作消失維持例	59	67	64
発作消失維持率 ^{注1)} (%) [95%信頼区間]	51.3 [41.81, 60.73]	60.4 [50.63, 69.52]	54.7 [45.23, 63.92]

注 1) 維持投与期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

2. てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法

＜国内において実施された臨床試験の成績＞

- (1) 成人における部分発作及び全般発作に対する Add-on 投与による第Ⅲ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²⁶⁾及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

投与群	症例数	最終全般改善度						検定 Wilcoxon
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
ラモトリギン群	87	10 (11%)	20 (23%)	16 (18%)	26 (30%)	12 (14%)	3 (3%)	p=0.0119
プラセボ群	89	8 (9%)	13 (15%)	9 (10%)	34 (38%)	23 (26%)	2 (2%)	

発作型	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
部分発作	ラモトリギン群	66	6	17	9	22	10	2	23 (35%)
	プラセボ群	66	6	12	7	20	20	1	18 (27%)
強直間代発作	ラモトリギン群	7	0	3	2	1	1	0	3 (43%)
	プラセボ群	11	1	1	1	7	1	0	2 (18%)
Lennox-Gastaut 症候群の全般発作	ラモトリギン群	11	1	3	3	2	2	0	4 (36%)
	プラセボ群	16	1	0	1	10	4	0	1 (6%)

- (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Ⅲ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誘導する薬剤を非併用の患者には約 1～3mg/kg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 5～15mg/kg/日となるよう設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度²⁷⁾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Ⅲ相臨床試験では 2.9%（3/102 例）であった。

試験	症例数	発疹等の皮膚障害の発現例数（発現率）
承認用量で投与した第Ⅲ相臨床試験	102	3 (2.9%)
承認用量より高い用量で投与した国内臨床試験	173	18 (10.4%)

- 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てんかん患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、547 例中 3 例（0.5%）に皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）が認められ、いずれもバルプロ酸ナトリウムを併用し、承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）より高い用量を投与した症例であった（成人：335 例中 1 例（0.3%）、小児：212 例中 2 例（0.9%））。

＜海外において実施された臨床試験の成績＞

- (1) 成人における部分発作に対する Add-on 投与による二重盲検クロスオーバー比較試験^{28),29)}
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 ^{注1)}
400mg	88	25%***
150mg ^{注2)} 又は 300mg	41	26%***

注 1)：プラセボとの差、注 2)：バルプロ酸ナトリウム併用の場合

***：p<0.001

- (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³⁰⁾

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³¹⁾

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³²⁾

維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者では、2～12 歳には約 3mg/kg/日（最大 200mg/日）、12 歳超には 200mg/日、バルプロ酸ナトリウム非併用患者では、2～12 歳には 12mg/kg/日（最大 400mg/日）、12 歳超には 400mg/日となるよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高か

った。

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 ³²⁾ で投与した海外臨床試験 ³²⁾	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 ^{28)~31), 33)~35)}	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）

3. 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制 ＜国内において実施された臨床試験の成績＞

- (1) 第Ⅱ/Ⅲ相試験³⁶⁾
双極Ⅰ型障害患者に対して、第 1 期として非盲検下で本剤 200mg を投与し、第 2 期として、症状が安定した患者を対象にプラセボ対照ランダム化治療中止試験を実施した。主要評価項目である第 2 期開始から治験を中止・脱落するまでの期間（Time to withdrawal from study: TWS）は、下図表のとおりであり、イベント発現までの時間は、ラモトリギン群ではプラセボ群と比較して長く、統計学的な有意差が認められた（p=0.010、ログランク検定）。

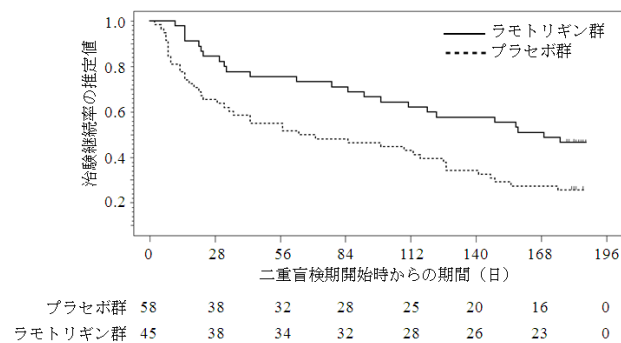


図 2：第Ⅱ/Ⅲ相試験における TWS の Kaplan-Meier 曲線

表 6：第Ⅱ/Ⅲ相試験における TWS

	プラセボ群	ラモトリギン群
評価例数	58 例	45 例
イベント発現割合	74.1% (43 例)	53.3% (24 例)
TWS 中央値 [95%信頼区間] (日)	67.5 [32.0, 127.0]	169.0 [111.0, n/c]
プラセボ群との比較 ^{a)}		p=0.010

n/c: 算出不能

a) ログランク検定

- (2) 長期投与試験
第Ⅱ/Ⅲ相試験に継続して実施した 52 週間の非盲検長期投与試験において、併用薬により調節した用法・用量で本剤を投与した結果は、下表のとおりであった。

評価時期	例数	CGI-S ^{a)}		HAM-D17 ^{b)}		YMRS ^{c)}	
		合計点	変化量	合計点	変化量	合計点	変化量
試験開始時	92	2.9 ± 1.1	-	9.7 ± 8.0	-	3.0 ± 5.5	-
6 週	84	2.2 ± 0.9	-0.7 ± 1.0	4.3 ± 4.9	-4.7 ± 7.2	2.6 ± 4.4	-0.3 ± 5.9
16 週	78	2.1 ± 0.9	-0.7 ± 1.2	5.2 ± 6.0	-3.8 ± 7.5	1.7 ± 3.0	-1.3 ± 6.1
28 週	77	2.1 ± 1.0	-0.7 ± 1.2	4.5 ± 5.1	-4.5 ± 7.7	2.0 ± 5.2	-1.1 ± 5.8
40 週	70	2.1 ± 1.0	-0.6 ± 1.2	4.7 ± 5.5	-3.9 ± 7.7	1.7 ± 4.0	-1.1 ± 6.7
52 週	68	1.8 ± 0.8	-1.0 ± 1.1	3.9 ± 5.3	-4.4 ± 6.9	0.8 ± 1.7	-2.1 ± 6.0
最終評価時 ^{d)}	92	2.1 ± 1.2	-0.8 ± 1.2	5.5 ± 7.3	-4.3 ± 7.2	1.9 ± 5.6	-1.1 ± 7.1

平均値 ± 標準偏差

a) 対象疾患の重症度

b) ハミルトンうつ病評価尺度（17 項目）

c) ヤング躁病評価尺度

d) LOCF（Last Observation Carried Forward）にて欠測値を補完、HAM-D17 及び YMRS については 91 例

【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³⁷⁾。
- 薬物（ベンチレンテトラゾール、4-アミノピリジン及び 6,7-dimethoxy-4-ethyl-β-carbonyl-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^{37)~39)}。
- ラット及びブイヌの海馬における電気刺激誘発後発射を抑制する⁴⁰⁾。
- 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^{41), 42)}。
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⁴²⁾。
- 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^{43)~45)}。
- ラットにおける協調性運動障害作用は弱く、治療係数（協調性運動障害を示す ED₅₀ 値／抗痙攣作用の ED₅₀ 値の比）は、フェニトインやジアゼパムよりも高い値を示す⁴⁴⁾。

2. 作用機序

Na⁺チャネルを頻度依存的かつ電位依存的に抑制することによって神経膜を安定化させ、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質の遊離を抑制することにより抗痙攣作用を示すと考えられている^{46), 47)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

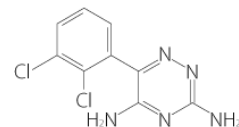
一般名：ラモトリギン（Lamotrigine）

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

分子式：C₉H₇Cl₂N₅

分子量：256.09

構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末である。

分配係数（logP）：0.4（pH1.2、1-オクタノール/水系）

8.0（pH6.0、1-オクタノール/水系）

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

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

【主要文献】

- 1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 2) Newport DJ, et al.: Pediatrics, **122**, e223-231 (2008)
- 3) Wolf P, et al.: J Epilepsy, **5**, 73-79 (1992)
- 4) Yuen AW, et al.: Br J Clin Pharmacol, **33**, 511-513 (1992)
- 5) Binnie CD, et al.: Epilepsia, **27**, 248-254 (1986)
- 6) Jawad S, et al.: Epilepsy Res, **1**, 194-201 (1987)
- 7) Anderson GD, et al.: Clin Pharmacol Ther, **60**, 145-156 (1996)
- 8) Morris RG, et al.: Br J Clin Pharmacol, **46**, 547-551 (1998)
- 9) Yuen WC, et al.: Br J Clin Pharmacol, **26**, 242P (1988)
- 10) Magdalou J, et al.: J Pharmacol Exp Ther, **260**, 1166-1173 (1992)
- 11) Green MD, et al.: Drug Metab Dispos, **23**, 299 (1995)
- 12) Fillastre JP, et al.: Drugs Exp Clin Res, **19**, 25-32 (1993)
- 13) Marcellin P, et al.: Br J Clin Pharmacol, **51**, 410-414 (2001)
- 14) Posner J, et al.: J Pharm Med, **1**, 121-128 (1991)
- 15) Ebert U, et al.: Eur J Clin Pharmacol, **56**, 299-304 (2000)
- 16) van der Lee MJ, et al.: Clin Pharmacol Ther, **80**, 159-168 (2006)
- 17) Burger DM, et al.: Clin Pharmacol Ther, **84**, 698-703 (2008)
- 18) Levy RH, et al.: Ther Drug Monit, **27**, 193-198 (2005)
- 19) Weintraub D, et al.: Arch Neurol, **62**, 1432-1436 (2005)
- 20) Dooze DR, et al.: Epilepsia, **44**, 917-922 (2003)
- 21) Gidal BE, et al.: Epilepsy Res, **64**, 1-11 (2005)
- 22) Perucca E, et al.: Epilepsy Res, **53**, 47-56 (2003)
- 23) Brodie MJ, et al.: Epilepsia, **46**, 1407-1413 (2005)
- 24) Schieber FC, et al.: Hum Psychopharmacol, **24**, 145-152 (2009)
- 25) Reunanen M, et al.: Epilepsy Res, **23**, 149-155 (1996)
- 26) 村崎光邦ほか：臨床精神薬理, **11**, 117-134 (2008)
- 27) 大田原俊輔ほか：てんかん研究, **25**, 425-440 (2008)
- 28) Messenheimer J, et al.: Epilepsia, **35**, 113-121 (1994)
- 29) Schapel GJ, et al.: J Neurol Neurosurg Psychiatry, **56**, 448-453 (1993)
- 30) Duchowny M, et al.: Neurology, **53**, 1724-1731 (1999)
- 31) Motte J, et al.: N Engl J Med, **337**, 1807-1812 (1997)
- 32) Biton V, et al.: Neurology, **65**, 1737-1743 (2005)
- 33) Matsuo F, et al.: Neurology, **43**, 2284-2291 (1993)
- 34) Schachter SC, et al.: J Epilepsy, **8**, 201-209 (1995)
- 35) Sander JW, et al.: Epilepsy Res, **6**, 221-226 (1990)
- 36) 小山司ほか：臨床精神医学, **40**, 369-383 (2011)
- 37) Miller AA, et al.: Epilepsia, **27**, 483-489 (1986)
- 38) Cramer CL, et al.: Life Sci, **54**, PL271-275 (1994)
- 39) Dalby NO, et al.: Epilepsy Res, **28**, 63-72 (1997)
- 40) Wheatley PL, et al.: Epilepsia, **30**, 34-40 (1989)
- 41) Otsuki K, et al.: Epilepsy Res, **31**, 101-112 (1998)
- 42) Stratton SC, et al.: Epilepsy Res, **53**, 95-106 (2003)
- 43) De Sarro G, et al.: Neuropharmacology, **35**, 153-158 (1996)
- 44) Smith SE, et al.: Epilepsy Res, **15**, 101-111 (1993)
- 45) Hosford DA, et al.: Epilepsia, **38**, 408-414 (1997)
- 46) Xie X, et al.: Pflügers Arch, **430**, 437-446 (1995)
- 47) Leach MJ, et al.: Epilepsia, **27**, 490-497 (1986)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒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/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

<http://glaxosmithkline.co.jp>

®登録商標

1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠**1.8.2.1. 効能・効果**

○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法

部分発作（二次性全般化発作を含む）

強直間代発作

定型欠神発作

○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法

部分発作（二次性全般化発作を含む）

強直間代発作

Lennox-Gastaut 症候群における全般発作

○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

（下線部：本申請に伴う改訂箇所）

1.8.2.2. 設定根拠

てんかん発作は、身体的な影響だけでなく、心理社会的、経済的側面からも日常生活に重大な影響を及ぼす疾患である。てんかんは長期継続治療が必要であり、安全性、薬物相互作用、経済的負担の軽減及びコンプライアンス向上の観点から、単剤療法の方が併用療法よりも利点があると考えられている[Faught, 2007]。また、妊娠の可能性のある女性にとっては、先天異常のリスクを最小限に留めるためにも、可能であれば単剤にすることが推奨されている[日本神経学会, 2010; French, 2008]。新たに診断されたてんかん患者に対する治療は、第1薬目の抗てんかん薬を単剤療法で試し、効果が認められなかった場合は第2薬目の薬剤を単剤療法で試し、それでも効果の発現が認められなかった場合には多剤併用療法を行う場合が多い。実際に約60%が第1薬目あるいは第2薬目の薬剤の単剤療法にてコントロールされていることが報告されている[Kwan, 2000; Karceski, 2005]。

2012年に発行された英国 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)のガイドライン[National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012]には発作型別の薬剤選択が示されており、欠神発作の第一選択薬としてバルプロ酸やエトスクシミドがあるが、強直間代発作のリスクが高い患者にはバルプロ酸を使用することが推奨されている。バルプロ酸やエトスクシミドの効果が認められず、忍容性に問題がある場合にはラモトリギンを使用するよう推奨されている。また、日本神経学会が監修している「てんかん治療ガイドライン 2010」[日本神経学会, 2010]では、CQ6-2「小児欠神てんかんに対する第一選択薬はなにか」に対し、「現時点ではバルプロ酸が推奨され、ラモトリギンやエトスクシミドについては患児の状態や副作用などを確認しながら選択薬として推奨される」と記載されている。これらの記載から、小児てんかんでの欠神発作に対して、バルプロ酸が第一選択薬として推奨されていることがわかる。定型欠神発作の治療の選択肢は、バルプロ酸、エトスクシミド又はラ

モトリギンの3つのみであるが、本邦では、ラモトリギンが承認されていないため、バルプロ酸とエトスクシミドの2つの選択肢のみであるのが現状である。

ラモトリギンは、海外でてんかんの治療薬として開発され、1990年にアイルランドで承認を取得して以来、現在では世界100カ国以上で主に「成人及び小児てんかん患者に対する単剤療法又は併用療法薬」として承認されている（2014年10月現在）。また、双極性障害の治療薬としても開発が行われており、2003年に米国において承認を取得し、英国、ドイツ及びフランスにおいても承認されている。なお、小児でのてんかん単剤療法については、欧州にて定型欠神発作に対するラモトリギンの単剤療法として承認されている。一方、本邦においては、抗てんかん薬の併用療法として、2008年に「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」の効能・効果にて承認を取得し、更に、2011年に「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」の効能・効果にて承認を取得した。また、2014年には成人における「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する単剤療法」の効能・効果で承認を取得しているが、小児てんかん患者における単剤療法に対する適応は有していない。

海外ではLAM100118試験が実施され、小児の定型欠神発作に対するラモトリギン単剤療法の有効性及び安全性が確認されている。

LAM100118試験は、13歳未満の小児患者を対象に新たに診断された定型欠神発作の治療におけるラモトリギンの有効性と安全性を評価する非盲検試験であった。その結果、漸増期の発作消失率〔漸増期にHV-クリニカルサイン（過呼吸賦活状態の臨床徴候）及びHV-EEGにより確認される定型欠神発作が、連続する2週間で認められなかった被験者の割合〕は56%であり、US44試験[Frank, 1999]のプラセボ群の発作消失率に基づき設定された仮説上のプラセボによる発作消失率20%よりも有意に高かった（ $p<0.0001$ ）（2.5.4.4.2.）。また、12週間の維持療法期において、HV-クリニカルサインの頻度がベースラインから100%減少した被験者の割合は78%であった（2.7.3.2.2.）。

以上の成績から、海外においてラモトリギンは小児てんかん患者の定型欠神発作に対する単剤療法として承認されている。

本邦では、LAM100118試験を参考に日韓非対照非盲検試験（LAM115377試験）により、新たに診断された定型欠神発作を有する小児患者を対象としてラモトリギン単剤療法の有効性及び安全性を検討した。その結果、有効性については、主要評価項目である12週間の維持療法期終了時においてHV-EEGにより定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合（95%信頼区間）は35.0（15.39～59.22）%であった。推定した発作消失率（95%信頼区間）0.44（0.23～0.65）よりもやや低い値であったが、症例数が20例であること及び海外で実施されたLAM100118試験で仮定していたプラセボによる発作消失率の20%に比べて高い値であったこと、を考慮すると有効性が確認できなかったとは言えない。また、漸増期の連続2回の来院時におけるHV-EEGにより効果が確認され維持療法期に移行した症例については、

副次評価項目である維持療法期の HV-クリニカルサインや発作日数において、有効性が示されていると考えられた。更に、継続投与期 12 週時において HV-EEG により発作消失が確認された被験者の割合は 85.7%であり、長期投与により発作コントロールが維持されていることが確認された。これらのことから、ラモトリギンの単剤療法は、小児における定型欠神発作に対して有効であることが示唆された (2.5.4.4.1.)。また、安全性については、LAM115377 試験で認められた主な有害事象は、海外試験 (LAM100118 試験) で認められた主な有害事象と大きな相違はなく、臨床上問題となる新たな有害事象も認められなかった (2.5.5.5.1.1.)。本試験の結果から、本邦における定型欠神発作を有する小児てんかん患者に対するラモトリギン単剤療法の有効性が示唆され、安全性についてもこれまで報告されている安全性プロファイルと同様であった。

以上より、ラモトリギンの効能・効果に以下の効能・効果を追加することとした。

てんかん患者の定型欠神発作に対する単剤療法

参考文献

Faught E. Monotherapy in adults and elderly persons. *Neurology*. 2007;69(Suppl 3):S3-9.

Frank LM, Enlow T, Holmes GL, et al. Lamictal (Lamotrigine) Monotherapy for Typical Absence Seizures in Children. *Epilepsia*. 1999;40:973-9.

French JA, Pedley TA. Initial management of epilepsy. *N Engl J Med*. 2008;359:166-76.

Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav*. 2005;7 Suppl 1:S1-64.

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342:314-9.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137. Available at URL (2014.7): <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137>. 2012:.

日本神経学会. てんかん治療ガイドライン 2010. 2010 年 10 月 1 日付. 2010:.

1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1. 用法・用量

○てんかん患者に用いる場合：

小児：

(1) 単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.3 mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日0.6 mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.6 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は1日1～10 mg/kg とし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大0.6 mg/kg ずつ、1日用量は最大200 mg までとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

<参考：てんかん患者に用いる場合（小児）>

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法				(1) 単剤療法の場合 (定型欠神発作に用いる場合)
	(2) パルプロ酸ナトリウムを併用する場合	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合	(3) パルプロ酸ナトリウムを併用しない場合	(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合	(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤を併用する場合
1・2週目	0.15 mg/kg/日 (1日1回投与)	0.15 mg/kg/日 (1日1回投与)	0.6 mg/kg/日 (1日2回に分割して投与)	0.15 mg/kg/日 (1日1回投与)	0.3 mg/kg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)
3・4週目	0.3 mg/kg/日 (1日1回投与)	0.3 mg/kg/日 (1日1回投与)	1.2 mg/kg/日 (1日2回に分割して投与)	0.3 mg/kg/日 (1日1回投与)	0.6 mg/kg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)
5週目以降	1～2週間毎に最大0.3 mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.3 mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大1.2 mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.3 mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.6 mg/kg/日ずつ漸増する。
維持用量	1～5 mg/kg/日 (最大200 mg/日) (1日2回に分割して投与)	1～3 mg/kg/日 (最大200 mg/日) (1日2回に分割して投与)	5～15 mg/kg/日 (最大400 mg/日) (1日2回に分割して投与)	1～3 mg/kg/日 (最大200 mg/日) (1日2回に分割して投与)	1～10 mg/kg/日 (最大200 mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大0.6 mg/kg/日ずつ)

(下線部：追加する用法・用量)

なお、用法・用量の注釈については、最新の知見が得られた場合に、速やかに当該情報を添付文書に反映させ医療現場に情報提供すべきと考えることから、添付文書には記載しているが承認事項一部変更承認申請の対象からは除外されている。

また、注釈と同様の内容は「用法・用量に関連する使用上の注意」の項にも記載している。

1.8.3.2. 設定根拠

1.8.3.2.1. 推奨維持用量

ラモトリギンの定型欠神発作の単剤療法に対する用法・用量は、2004年に企業中核データシート（CCDS）に設定され、バルプロ酸ナトリウム併用と非併用（グルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合）の中間の用量である「0.3 mg/kg/日（1～2週時）、0.6 mg/kg/日（3～4週時）、5週以降1～2週ごとに0.6 mg/kg/日ずつ漸増し、推奨維持用量は1～10 mg/kg/日、最大200 mg/日（いずれも1日1回又は2回）」と設定された。

海外で実施されたLAM100118試験では、初期用量及び漸増方法はCCDSに準じて行われたが、最大用量は漸増期が10.2 mg/kg/日、維持療法期が15.0 mg/kg/日（最大1日用量の設定はなし）として実施された。漸増期においては初期用量としてラモトリギン0.3 mg/kg/日を2週間、次に0.6 mg/kg/日を2週間、その後、発作が消失するまで1週間に0.6 mg/kg/日ずつ漸増し0.3～10.2 mg/kg/日の範囲で投与した。更に維持療法期における用量は必要に応じて1週間に0.6 mg/kg/日ずつ最大15.0 mg/kg/日まで増量が可能であった。その結果、漸増期の発作消失率〔漸増期にHV-クリニカルサイン（過呼吸賦活状態の臨床徴候）及びHV-EEG（過呼吸賦活脳波検査）により確認される定型欠神発作が、連続する2週間で認められなかった被験者の割合〕は56%であった。また、12週間の維持療法期においてHV-クリニカルサインの頻度が100%減少した被験者の割合は78%であった（2.7.3.2.2.）。これらの結果より、ラモトリギンの有効性が示唆された（2.5.4.4.2.）。安全性においても臨床上問題となる新たな有害事象は認められなかった（2.5.5.5.1.2.）。

日韓試験のLAM115377試験における用法・用量は、CCDSを参考に海外試験LAM100118試験の用法・用量に基づいて設定した。LAM115377試験では、固定漸増期としてラモトリギン0.3 mg/kg/日を2週間、0.6 mg/kg/日を2週間投与した。その後、漸増期にHV-クリニカルサインにより発作消失が確認されるまで1～2週間に一度来院して0.6 mg/kg/日ずつ、最大10.2 mg/kg/日又は400 mg/日（いずれか低い用量）まで用量を漸増した。HV-クリニカルサインにより発作消失を確認後、用量を1段階増量し、次の来院時にHV-EEG（1回目）にて発作消失を確認し、更に同じ用量を投与し、その次の来院時にHV-EEG（2回目）で発作消失を確認した場合は、維持療法期に移行した。維持療法期及び継続投与期の用量は、発作の状態や安全性を考慮して1.2～10.2 mg/kg/日又は400 mg/日（いずれか低い用量）の範囲内で増減可能とした。その結果、主要評価項目である12週間の維持療法期終了時においてHV-EEGにより定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合（95%信頼区間）は35.0

（15.39～59.22）%であった。推定した発作消失率（95%信頼区間）の0.44（0.23～0.65）よりもやや低い値であったが、症例数が20例であること及び海外で実施されたLAM100118試験で仮定していたプラセボの有効率20%に比べて高い値であったこと、また、漸増期の連続2回の来院時におけるHV-EEGにより効果が確認されている症例については、副次評価項目である維持療法期のHV-クリニカルサインや発作日数において、有効性が示されていると考えられることから、ラモトリギンの単剤療法での有効性が示唆された（2.5.4.4.1.）。

LAM115377 試験の治験薬の投与開始日から継続投与期 12 週時までの期間において、複数例で認められた有害事象は、気管支炎、頭痛及び発疹（各 20%、各 4 例）、鼻咽頭炎（15%、3 例）、薬疹、口内炎及び上気道感染（各 10%、各 2 例）であり、重度な有害事象の発現はなく、臨床上問題となる新たな有害事象は認められなかった（2.5.5.5.1.1.）。

LAM115377 試験の日本人及び韓国人の小児てんかん患者における維持療法時 12 週の血漿中ラモトリギン濃度（平均値±標準偏差）は、日本人及び韓国人でそれぞれ 6.96 ± 3.611 及び 4.57 ± 1.791 $\mu\text{g/mL}$ であった。LAM100118 試験の外国人の小児てんかん患者（日本人 1 例含む）の投与 20 週の血漿中ラモトリギン濃度（平均値±標準偏差）は 8.40 ± 4.331 $\mu\text{g/mL}$ であった。以上のことから、日本人の小児てんかん患者での血漿中ラモトリギン濃度は外国人（主に白人及び黒人、日本人 1 例含む）の小児てんかん患者と同様に推移すると考えられた。また、韓国人の小児てんかん患者 3 例の血漿中ラモトリギン濃度の平均値は若干低かったものの、その範囲は $3.0 \sim 6.5$ $\mu\text{g/mL}$ と日本人の小児てんかん患者 13 例の血漿中ラモトリギン濃度（ $0.2 \sim 13.9$ $\mu\text{g/mL}$ ）の個体値の範囲内であったことから、血漿中ラモトリギン濃度の平均値の違いは臨床的意義のある差異ではないと考えられた（2.7.2.3.1.）。

臨床試験で発作が消失した被験者における維持用量及び CCDS を基に、維持用量の範囲を設定した。

維持療法期における用量について、各試験の最頻投与量の要約統計量を表 1.8.3-1 及び表 1.8.3-2 に示す。海外 LAM100118 試験の維持療法期における最頻投与量の平均値は 6.9 mg/kg/日 であり、範囲は $1.8 \sim 12.6$ mg/kg/日 であった。LAM115377 試験は少数例であったが維持療法期における最頻投与量の平均値は 6.5 mg/kg/日 であり、海外試験とほぼ同じであった。試験によって最高用量の設定が異なっていたが、LAM115377 試験における維持療法期移行例の用量範囲は $4.2 \sim 9.0$ mg/kg/日 であり、海外試験の範囲内であった。また、CCDS で設定されている維持用量 $1 \sim 10$ mg/日 の範囲内でもあった。

いずれの試験においても、安全性に大きな問題は見られなかったことから、日韓試験 LAM115377 試験及び CCDS を基に維持用量の範囲は「1 日 $1 \sim 10$ mg/kg とする」と設定することが妥当であると判断した。

**表 1.8.3-1 維持療法期における最頻投与量の要約統計量
(LAM100118 試験：維持療法期移行例)**

	N	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
1 日投与量 (mg/kg/日)	54	30	6.9	2.92	6.3	1.8	12.6
1 日投与量 (mg/日)	54	30	220.1	135.46	176.6	27.9	559.3

Data source: LAM100118 SDAP Table 6.3.3, Table 6.4.3

SD: 標準偏差

**表 1.8.3-2 維持療法期における最頻投与量の要約統計量
(LAM115377 試験：維持療法期移行例)**

	N	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
1 日投与量 (mg/kg/日)	20	8	6.5	1.63	6.0	4.2	9.0
1 日投与量 (mg/日)	20	8	176.1	74.42	152.5	113.0	321.0

Data source: LAM115377 SDAP Table 6.3.1, Table 6.4.1

SD: 標準偏差

更に、LAM115377 試験及び CCDS を基に、ラモトリギンの最大用量 (mg/日) を設定した。CCDS では最大用量は 200 mg/日と設定されているが、海外試験は高用量まで投与することが可能であったことから、1 日投与量 (mg/日) は平均値が 200 mg/日を超えており、最大値は 500 mg/日を超えていた。一方、LAM115377 試験では、維持療法期の平均値は 176.1 mg/日であり、最大値は 321.0 mg/日であった。

LAM115377 試験では、海外試験を参考に、また成人を対象とした日韓試験の LAM115376 試験で設定されている最大用量 400 mg/日を超えないように、最大 400 mg/日として実施された。維持療法期終了時において HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された 7 例のうち維持療法期の用量が 200 mg/日を超えたのは 2 例であった (表 1.8.3-3)。その 2 例の用量はそれぞれ 258 mg/日及び 321 mg/日であった。

**表 1.8.3-3 維持療法期終了時に HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された
被験者における用量及び薬物動態 (LAM115377 試験)**

被験者 番号	人種	年齢 (歳)	性別	体重 (kg)	維持療法期用量		薬物動態	
					(mg/kg/日)	(mg/日)	直前投与量 (mg)	血中濃度 (µg/mL)
1021	日本人	9	女	31.2	5.4	168	84	5.597
1061	日本人	4	女	14.6	7.8	113	113	13.898
1101	日本人	9	女	33.2	7.8	258	258	6.136
1123	日本人	9	男	35.7	9.0	321	321	12.185
1241	日本人	6	女	23.7	5.4	127	127	6.275
1162	日本人	7	女	28.5	5.4	153	77	5.486
1504	東アジア人	7	男	27.6	4.2	117	57	2.983

Data Source: LAM115377 CSR Listing 105, Listing 107, Listing 112, Listing 115, Listing 142

LAM115377 試験では、漸増期及び維持療法期において臨床試験で設定していた最大用量 400 mg/日に達した症例はなく、維持療法期の用量が 200 mg/日を超えた症例は 2 例と少数例であったことから、CCDS の最大用量を超える用量について検討するための情報が十分ではないと考えられた。したがって、本邦において小児の定型欠神発作の単剤療法における最大用量は CCDS に準じて 200 mg/日と設定することが妥当であると判断した。

以上より、LAM115377 試験の結果及び CCDS を基に「維持用量は 1 日 1~10 mg/kg とし、症状に応じて適宜増減するが、1 日用量は最大 200 mg までとする」と設定した。

1.8.3.2.2. 初期用量及び漸増方法

CCDS では小児てんかん患者の定型欠神発作の単剤療法に対する用法・用量として、重篤な皮膚障害の発現リスクを抑えるために緩やかな漸増方法〔0.3 mg/kg/日（1～2 週時）、0.6 mg/kg/日（3～4 週時）〕が設定されており、海外で実施された LAM100118 試験では、CCDS の初期用量及び漸増方法に準じて実施された。また、本邦では LAM115377 試験において同様の漸増方法が用いられた。LAM100118 試験では 5 週時以降は、1 週ごとに来院し 0.6 mg/kg/日ずつ漸増することとしたが、LAM115377 試験では 5 週時以降は 1～2 週間に一度来院し、0.6 mg/kg/日ずつ漸増を行った（ただし、8 週時以降は最大 4 週間の来院間隔まで可能とした）。

その結果、LAM100118 試験〔0.3 mg/kg/日（1～2 週時）、0.6 mg/kg/日（3～4 週時）、5 週以降 1 週ごとに 0.6 mg/kg/日ずつ漸増〕では、皮膚障害に関連した有害事象を集計した「すべての発疹」¹は 15%に認められた（2.5.5.7.2.）。

また、日韓試験の LAM115377 試験では、「皮膚および皮下組織障害」に分類された有害事象のうち発疹及び薬疹を、また「免疫系障害」に分類された有害事象のうち薬物過敏症を、「すべての発疹」として集計し、漸増期における発現率は 30%（6/20 例）、漸増期、維持療法期及び継続投与期 12 週間では 35%（7/20 例）であった。「すべての発疹」の重症度は、いずれも軽度又は中等度と判断された。本邦の成人てんかん患者を対象に実施されたラモトリギン単剤療法の臨床試験（LAM115376 試験）では、維持療法期終了時まで「すべての発疹」は 17%（11/65 例）に認められているが、LAM115377 試験ではより高い発現率が確認された。LAM115377 試験では小児を対象としていたことから、より注意深く発疹等の兆候の確認を行うよう保護者に徹底し、報告がなされていたこと、組入れ症例数が LAM115376 試験よりも少なかったことから見かけ上の発現率が高くなったことが要因の 1 つとも考えられる。なお、LAM115377 試験で「すべての発疹」について治験薬との関連性ありと判断されて治験を中止した症例は 5 例（25%）であったが、重篤及び重度と判断されたものはなく、いずれも発現から 2～36 日で回復した。ラモトリギンで認められている皮膚障害及び薬剤性過敏症症候群の発現については避けられるものではないが、発現時の速やかな対応・措置により、重篤化のリスクは軽減できると考えられる。LAM115377 試験では重篤な有害事象は見られず、臨床上問題となる新たな有害事象は認められなかった。

以上より、小児のてんかんの単剤療法における初期用量及び漸増方法は「最初の 2 週間は 1 日 0.3 mg/kg、次の 2 週間は 1 日 0.6 mg/kg とし、5 週目以降は 1～2 週間毎に 1 日量として最大 0.6 mg/kg ずつ漸増する」と設定した。

¹ LAM10118 試験：SOC「皮膚および皮下組織障害」に分類された発疹、紅斑、蕁麻疹及び皮膚病変

1.8.3.2.3. 投与回数

本邦ではラモトリギンは、成人のてんかん単剤療法では維持用量（100～200 mg/日）時には1日1回又は2回に分割して投与することとなっており、また小児のてんかん併用療法の1～15 mg/kg/日の維持用量時には1日2回に分割して投与することで使用されている。

海外の小児てんかんの単剤療法の投与回数は1日1回又は2回に分割して投与することで承認されている。

海外で実施された LAM100118 試験においては初期用量のみ1日1回又は1日2回であったが、それ以外の用量は1日2回投与で実施された。

日韓試験の LAM115377 試験では、1日1回投与を基本とし、1回に服用する錠数が多い場合は1日2回投与も可能とした。その結果、LAM115377 試験の安全性において臨床上問題となる新たな有害事象は認められず、海外試験（LAM100118 試験）とも大きな違いはなかった。皮膚障害に関連した「すべての発疹」の有害事象について、海外試験に比べて発現率は高かったが、治験薬との関連性ありと判断され治験を中止した5例中3例については初期用量 0.3 mg/kg/日投与時の発現であったこと、また、残りの2例については、1例が1日1回投与での発現であったが、もう1例は1日2回投与時に発現が認められた症例であったことから、少数例ではあるが本試験の結果において投与回数を1日1回又は2回とすることは発疹の発現に大きな影響はなかったと考えられる。

また、コンプライアンスの観点から単剤投与時には服薬回数が少ない1日1回投与が可能であることは患者にメリットがあると考えられる。

以上より、小児のてんかんの単剤療法における投与回数は「1日1回又は2回に分割して投与すること」と設定した。

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本使用上の注意（案）は、ラミクタール錠小児用 2mg・5mg／ラミクタール錠 25mg・100mg の添付文書内容に今回申請する「てんかん患者（小児）の定型欠神発作に対する単剤療法」にかかわる注意を加えたものである。なお、最新のラミクタール錠小児用 2mg・5mg／ラミクタール錠 25mg・100mg 添付文書（2015 年 2 月改訂：第 9 版）より変更する部分を下線（ 部）、削除する部分を取消し線（部）にて示した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 本剤の投与により 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、以下の事項に注意すること（「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。 1.用法・用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、本剤の「用法・用量」を遵守すること。 (1)投与開始時は定められた用法・用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始 2 週間までは隔日投与にすること（成人のみ）。 (2)維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。 2.発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止すること。 発熱(38℃以上)、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、リンパ節腫脹 等 3.重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されているので、特に注意すること。 4.患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合は直ちに受診するよう指導すること。	2015 年 2 月改訂（第 9 版）添付文書から変更なし。
【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	2015 年 2 月改訂（第 9 版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
効能・効果に関連する使用上の注意 1.定型欠神発作に用いる場合: <u>15歳以上の患者における有効性及び安全性については確立していないため、15歳未満で本剤の治療を開始した患者において、15歳以降も継続して本剤を使用する場合には、患者の状態を十分観察し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。</u> 2.双極性障害に用いる場合: 双極性障害の気分エピソードの急性期治療に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。	1.15歳以上では有効性・安全性が確立されておらず使用は推奨できないが、小児期から本剤の治療を開始し効果が十分に認められ安全性も問題がない場合、本剤を他の抗てんかん薬に切り替えることは困難であることから設定した。 2.2015年2月改訂（第9版）添付文書から変更なし。
用法・用量に関連する使用上の注意 (1) 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法・用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する薬剤の組み合わせに留意して、「用法・用量」を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせで投与すること（「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。 (2) 併用する薬剤については以下のとおり分類されるので留意すること。なお、本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。 1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、<u>リファンピシン</u>、<u>ロピナビル・リトナビル配合剤</u>、<u>アタザナビル／リトナビル</u>、<u>エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）</u> 2) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、<u>シメチジン</u>、<u>トピラマート</u>、<u>プレガバリン</u>、<u>リチウム</u>、<u>レベチラセタム</u>	(1)2015年2月改訂（第9版）添付文書から変更なし。 (2)併用する薬剤については注意が必要であることから、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤及び本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤それぞれについて、明らかなものは全て記載することにした。

使用上の注意（案）	設定根拠
(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には再投与しないこと。再投与にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること（(1)参照）。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間（バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約65時間（いずれも外国人のデータ）、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤も併用しなかった時は約170時間）を経過している場合は、初回用量から「用法・用量」に従って再開することが推奨される（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。 (4) 本剤を<u>定型欠神発作以外</u>の小児てんかん患者に用いる場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔<u>定型欠神発作以外</u>の国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。〕 (5)小児てんかん患者へ投与する場合に、投与初期（1～2週）に体重換算した1日用量が1～2mgの範囲内であった場合は2mg錠を隔日に1錠服用する。体重換算した1日用量が1mg未満の場合は本剤を服用してはならない。本剤投与中は、体重変化を観察し、必要に応じ適切に用量の変更を行うこと。なお、2～6歳の小児の場合は維持用量の上限付近の用量が必要な場合がある。 (6)本剤投与中に、本剤のグルクロン酸抱合を阻害あるいは誘導する薬剤を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。 (7)経口避妊薬等の本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。 (8)肝機能障害患者では、肝機能障害の程度に応じて、本剤のクリアランスが低下するため、本剤の投与にあたっては減量を考慮すること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。	(3)2015年2月改訂（第9版）添付文書から変更なし。 (4)定型欠神発作に対する小児単剤療法の効能効果、用法用量の追加に伴い記載を追加した。 (5)～(8) 2015年2月改訂（第9版）添付文書から内容の変更はなし。

使用上の注意（案）	設定根拠
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕 (2) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状を増悪させることがある。〕 (3) 肝機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。〕（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照） (4) 腎不全患者〔腎クリアランスが低下しているために、主代謝物（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度が健康成人よりも高くなることがある。〕（「薬物動態」の項参照） (5) 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者〔重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になる。〕	(1)～(5) 2015年2月改訂（第9版）添付文書から変更なし。
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与による発疹は斑状・丘疹状にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から8週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。 (2) 小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、本剤投与開始8週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。	(1)～(7) 2015年2月改訂（第9版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
(3) 双極性障害患者を含め、うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。 (4) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。 (5) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 (6) てんかん患者では、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。 (7) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。	

使用上の注意（案）		設定根拠
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）		2015年2月改訂（第9版）添付文書から変更なし。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	
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）。	
本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤の血中濃度が低下する（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	
アタザナビル／リトナビル	アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用した場合に本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 本剤維持用量投与中にアタザナビルとリトナビルを投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量」に関連する使用上の注意）及び「薬物動態」の項参照）。	

使用上の注意（案）			設定根拠
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・黄体ホルモン配合剤）	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 1) 本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」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
4. 副作用 てんかん患者における単剤療法に用いた場合： 成人：承認時までの成人を対象とした日韓共同試験において、本剤が投与された総症例 65 例中 20 例（30.8%）に副作用が発現した。その主なものは、発疹 10 例（15.4%）、頭痛 2 例（3.1%）、めまい 2 例（3.1%）、胃腸障害 2 例（3.1%）等であった（承認時）。 <u>小児：承認時までの小児を対象とした日韓共同試験において、本剤が投与された総症例 20 例中 7 例（35.0%）に副作用が発現した。その内訳は、発疹 5 例（25.0%）、肝機能検査値異常 1 例（5.0%）、頭痛 1 例（5.0%）であった（承認時）。</u> てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いた場合： 成人：承認時までの成人を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例 335 例中 185 例（55.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠 62 例（18.5%）、めまい 51 例（15.2%）、肝機能障害 26 例（7.8%）、発疹 21 例（6.3%）、複視 18 例（5.4%）等であった。 また、短期試験から長期試験に移行した症例 149 例中 65 例（43.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害 19 例（12.8%）、めまい 12 例（8.1%）、傾眠 11 例（7.4%）等であった（承認時）。 小児：承認時までの小児を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例 212 例中 107 例（50.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠 47 例（22.2%）、肝機能障害 21 例（9.9%）、めまい 12 例（5.7%）、発疹 11 例（5.2%）等であった。 また、短期試験から長期試験に移行した症例 92 例中 36 例（39.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害 14 例（15.2%）、傾眠 5 例（5.4%）等であった（承認時）。 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いた場合： 承認時までの成人を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験において、本剤が投与された総症例 215 例中 74 例（34.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、発疹 15 例（7.0%）、頭痛 9 例（4.2%）、胃腸障害 8 例（3.7%）、傾	小児てんかん患者における単剤療法の日韓共同試験結果の概要を追記した。

使用上の注意（案）	設定根拠
眠 8 例（3.7%）等であった。 また、第Ⅱ/Ⅲ相試験から長期投与試験に移行した症例 92 例中 19 例（20.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、胃腸障害 5 例（5.4%）等であった（承認時）。	
(1) 重大な副作用 1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明^注）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.5%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照）。 2) 薬剤性過敏症症候群（頻度不明^注）の症状として、発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害（好酸球増多、白血球増加、異型リンパ球の出現）及び臓器障害（肝機能障害等）の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症症候群の徴候又は症状は遅発性に発現する。薬剤性過敏症症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 また、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがある。なお、過敏症の初期症状は、発疹を伴わないこともあるので、発疹以外の症状（発熱又はリンパ節腫脹等）の発現にも注意が必要である。 3) 再生不良性貧血（頻度不明^注）、汎血球減少（頻度不明^注）、無顆粒球症（頻度不明^注）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) 肝炎、肝機能障害及び黄疸（0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	1)～5) 2015 年 2 月改訂（第 9 版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）					設定根拠
5) 無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う）（頻度不明 ^注 ）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。本剤の再投与により、さらに重篤な症状を伴う無菌性髄膜炎が投与後すぐに再発したとの報告がある。					
(2) その他の副作用					副作用の発現頻度は小児の日韓共同試験結果を含め再算出した。頻度表の記載は2015年2月改訂（第9版）添付文書より変更はなかった。
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。					
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^注	
皮膚	発疹		脱毛		
全身症状			発熱、疲労、疼痛		
精神神経系	傾眠、めまい	頭痛、不眠、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加	易刺激性、運動障害、失調、振戦、幻覚、眼振、攻撃性	平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞蹈病アテトーゼ	
消化器	胃腸障害（嘔気・嘔吐、下痢等）	食欲不振			
肝臓	肝機能検査値異常				
血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少、リンパ節症		
眼		複視	霧視、結膜炎		
筋骨格系			背部痛、関節痛		
その他				ループス様反応	
注）自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。					
5. 高齢者への投与					2015年2月改訂（第9版）添付文書から変更なし。
高齢者では、一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。					
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与					(1)～(3) 2015年2月改訂（第9版）添付文書から変更なし。
(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					

使用上の注意（案）	設定根拠
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素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットで高用量投与による母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、出生児回収率（哺育中の巣から出生児を離し、5 分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す）の低下並びに出生後の生存率低下がみられた。 3) 動物（ラット）において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。 (2) 妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため（妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある）、妊婦に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。 (3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。 [本剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の婦人の血中濃度の最大約 50%に達したとの報告がある。]	し。
7. 小児等への投与 ~~てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法について、低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児、及び定型欠神発作以外の単剤療法に対する有効性及び安全性は確立していない。また、てんかん患者における単剤療法について、小児等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）~~また、双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制について、小児及び 18 歳未満の患	小児の定型欠神発作における単剤療法について臨床試験を実施し有効性及び安全性が確認されたため、注意喚起の対象となる患者の情報を更新した。

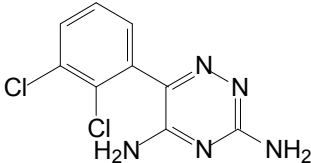
使用上の注意（案）	設定根拠
者に対する有効性及び安全性は確立していない。（使用経験がない。）	
8. 過量投与 徴候、症状： 過量投与（用量上限の10～20倍量）により眼振、失調、意識障害、大発作痙攣、昏睡等の症状の発現が報告されている。 処置： 必要に応じて患者を入院させ、輸液等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄を行うこと。	2015年2月改訂（第9版）添付文書から変更なし。
9. 適用上の注意 (1) 薬剤交付時： PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 (2) 服用時： 本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼又は少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用するよう指導すること。	(1), (2) 2015年2月改訂（第9版）添付文書から変更なし。
10. その他の注意 (1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。 (2) 本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、長期投与により葉酸代謝を阻害する可能性がある。なお、ヒトにおける長期投与の成績において、投与1年目まではヘモグロビン値、平均赤血球容積、血清中及び赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められず、また、投与5年目まで赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められなかった。	(1), (2) 2015年2月改訂（第9版）添付文書から変更なし。

1.9. 一般的名称に係る文書

本申請は一部変更承認申請であることから該当しない。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

< 現行 >

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	てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制
用法・用量	てんかん患者に用いる場合： 成人： ・単剤療法の場合： 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日25mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日50mgを1日1回経口投与し、5週目は1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200mgとし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。 ・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与し、次の2週間は1日25mgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として25～50mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200mgとし、1日2回に分割して経口投与する。 ・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を併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日100mgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日200～400mgとし、1日2回に分割して経口投与する。 (2) (1)以外の抗てんかん薬を併用する場合： 単剤療法の場合に従う。 小児： ・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15mg/kgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日0.3mg/kgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.3mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合は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を併用していない場合は1日1～3mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200mgまでとする。

用法・用量 (続き)	・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0.6 mg/kgを1日2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2 mg/kgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大1.2 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は1日5～15 mg/kg とし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400 mg までとする。 (2) (1)以外の抗てんかん薬を併用する場合： バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合： ・単剤療法の場合： 通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日50 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、5週目は1日100 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日200 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100 mg ずつ、1日用量は最大400 mg までとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。 ・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合： 通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1回25 mgを隔日に経口投与、次の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与し、5週目は1日50 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日100 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大50 mg ずつ、1日用量は最大200 mg までとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。 ・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合： (1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合： 通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50 mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日100 mgを1日2回に分割して経口投与し、5週目は1日200 mgを1日2回に分割して経口投与する。6週目は1日300 mgを1日2回に分割して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300～400 mgを1日2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100 mg ずつ、1日用量は最大400 mg までとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。 (2) (1)以外の薬剤を併用する場合： 単剤療法の場合に従う。					
劇薬等の指定	毒薬：原体、劇薬：製剤、処方せん医薬品：製剤					
市販名及び有効成分・分量	原体： ラモトリギン 製剤： ラミクタール錠小児用2 mg (1錠中ラモトリギン2 mg 含有) ラミクタール錠小児用5 mg (1錠中ラモトリギン5 mg 含有) ラミクタール錠25 mg (1錠中ラモトリギン25 mg 含有) ラミクタール錠100 mg (1錠中ラモトリギン100 mg 含有)					
毒性	急性	LD ₅₀ (mg/kg)	経口	皮下	腹腔	静脈
		ラット♂	約205			
		ラット♀	163			
		サル♂	30*			
		サル♀	>80*			(*：概略の致死量)

毒性 (続き)	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	1 mg/kg/日以上：種特異的な $\alpha_2\mu$ グロブリン腎症（雄） 5 mg/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） 15 mg/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） 25 mg/kg/日：反射消失	
		サ ル	3 ヶ月間	経口	5, 10, 20	10	20 mg/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	1 mg/kg/日以上：種特異的な $\alpha_2\mu$ グロブリン腎症・腎臓重量の高値（雄） 5 mg/kg/日以上：投与前後の流涎、赤血球パラメータの低値（雄） 15 mg/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	20 mg/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	20 mg/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	てんかん患者における単剤療法に用いた場合：						
		成人を対象とした日韓共同試験：						
		副作用（臨床検査値異常を含む）発現率					20／65 例 = 30.8%	
副作用（臨床検査値異常を含む）の種類					例数（％）			
発疹					10（15.4％）			
頭痛					2（3.1％）			
めまい					2（3.1％）			
胃腸障害					2（3.1％）等			
てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いた場合：								
成人を対象とした短期試験：								
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					例数（％）			
傾眠					62（18.5％）			
めまい					51（15.2％）			
肝機能障害					26（7.8％）			
発疹					21（6.3％）			
複視					18（5.4％）等			
成人を対象とした短期試験から移行した長期試験：								
副作用（臨床検査値異常を含む）発現率					65／149 例 = 43.6%			
副作用（臨床検査値異常を含む）の種類					例数（％）			
肝機能障害					19（12.8％）			
めまい					12（8.1％）			
傾眠					11（7.4％）等			

副作用 (続き)	小児を対象とした短期試験： 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 例数（%） 傾眠 47（22.2%） 肝機能障害 21（9.9%） めまい 12（5.7%） 発疹 11（5.2%）等 小児を対象とした短期試験から移行した長期試験： 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率 36／92 例 = 39.1% 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類 例数（%） 肝機能障害 14（15.2%） 傾眠 5（5.4%）等 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いた場合： 成人を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率 74／215 例 = 34.4% 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類 例数（%） 発疹 15（7.0%） 頭痛 9（4.2%） 胃腸障害 8（3.7%） 傾眠 8（3.7%）等 第Ⅱ/Ⅲ相試験から移行した長期投与試験： 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率 19／92 例 = 20.7% 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類 例数（%） 胃腸障害 5（5.4%）等
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社 原体：輸入、製剤：製造

< 追加 >

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 定型欠神発作
用法・用量	○てんかん患者に用いる場合： 小児： （1）単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）： 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.3 mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日0.6 mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.6 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は1日1～10 mg/kg とし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大0.6 mg/kg ずつ、1日用量は最大200 mg までとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	てんかん患者における単剤療法に用いた場合： 小児を対象とした日韓共同試験： 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率 7/20 例 = 35.0% 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類 例数 (%) 発疹 5 (25.0%) 肝機能検査値異常 1 (5.0%) 頭痛 1 (5.0%)
会社	

1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

添付資料はすべて社内資料を用いているため、「5.4.1参考文献」の項以外の著者欄は削除した。

第5部（臨床試験報告書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.1.4						
43N044C	HPLC 法によるヒト血漿中ラモトリギン濃度の分析法バリデーション	2011年11月～ 2013年1月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
RD2005/00779/00	The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GI267119 in Human Serum (range 4 to 4000 ng/mL) using HPLC-MS/MS	2005年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.3.2						
LAM115377	新たに診断された定型欠神発作を有する患者を対象としたラモトリギン単剤療法の臨床評価（小児）－多施設共同、非対照、非盲検試験－中間報告書	2011年9月～ 実施中	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
LAM100118	An open-label evaluation of lamictal (lamotrigine) monotherapy for the treatment of newly-diagnosed typical absence seizures in children and adolescents	2004年11月～ 2006年4月	Glaxo Wellcome	海外	社内資料	評価
5.3.5.2						
LAM115377	新たに診断された定型欠神発作を有する患者を対象としたラモトリギン単剤療法の臨床評価（小児）－多施設共同、非対照、非盲検試験－中間報告書	2011年9月～ 実施中	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
LAM100118	An open-label evaluation of lamictal (lamotrigine) monotherapy for the treatment of newly-diagnosed typical absence seizures in children and adolescents	2004年11月～ 2006年4月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.5.4						
—	Summary Document Analysis Plan for Common Technical Document of Lamictal mono-therapy in Epilepsy for children and adolescent	—	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.6						
—	Periodic Benefit Risk Evaluation Report Lamotrigine From 01 Jun 2013 to 30 Nov 2013	2014年1月報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-1	Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures	1981年	Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy	海外	Epilepsia 1981;22:489-501.
5.4.1-2	Monotherapy in adults and elderly persons	2007年	Faught E	海外	Neurology 2007;69(Suppl 3):S3-9.
5.4.1-3	Lamictal (Lamotrigine) Monotherapy for Typical Absence Seizures in Children	1999年	Frank LM, et al	海外	Epilepsia 1999;40:973-9.
5.4.1-4	Initial management of epilepsy	2008年	French JA, et al	海外	N Engl J Med 2008;359:166-76.
5.4.1-5	Hyperventilation Revisited: Physiological Effects and Efficacy on Focal Seizure Activation in the Era of Video-EEG Monitoring	2005年	Guaranha M, et al	海外	Epilepsia 2005;46:69-75.
5.4.1-6	Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes	2013年	Glauser T, et al	海外	Epilepsia 2013;54:551-63.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-7	Lamotrigine monotherapy for newly diagnosed typical absence seizures in children	2008年	Holmes GL, et al	海外	Epilepsy Res 2008;82:124-32.
5.4.1-8	Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005	2005年	Karceski S, et al	海外	Epilepsy Behav 2005;7 Suppl:S1-64.
5.4.1-9	Early identification of refractory epilepsy	2000年	Kwan P, et al	海外	N Engl J Med 2000;342:314-9.
5.4.1-10	Safety Review of Adult Clinical Trial Experience with Lamotrigine	1998年	Messenheimer J, et al	海外	Drug Saf 1998;18:281-96.
5.4.1-11	The Tolerability of Lamotrigine in Children	2000年	Messenheimer J, et al	海外	Drug Saf 2000;22:308-12.
5.4.1-12	The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care	2012年	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	海外	NICE clinical guideline 137
5.4.1-13	Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007	2007年	Wheless JW, et al	海外	Epileptic Disord 2007;9:353-412.
5.4.1-14	Epilepsy	2012年	World Health Organization (WHO)	海外	Fact sheet No.999
5.4.1-15	平成23年患者調査 統計表一覧 表番号63 総患者数、性・年齢階級×傷病小分類	2011年	厚生労働省	国内	平成23年患者調査

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-16	岡山県における小児てんかんの神経疫学的研究	1984年	石田 純郎	国内	てんかん研究 1984;2:1-12.
5.4.1-17	Epilepsy	2006年	鈴木 二郎	国内	てんかん学用語事典 1 ed. 東京:日本てんかん学会 2006:55-6
5.4.1-18	てんかん治療ガイドライン	2010年	辻 貞俊	国内	てんかん治療ガイドライ ン 1 ed. 東京:日本神経学会
5.4.1-19	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 (ラモトリギン) 添付文書	2014年	—	国内	2014年8月改訂(第7版)

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第3部 品質に関する文書

第4部 非臨床試験報告書

第5部のうち、以下の項目

- 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書
- 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書
- 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
- 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
- 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
- 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書
- 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書
- 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書
- 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書