

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

抗てんかん剤

ラモトリギン錠 小児用 2mg「サワイ」

ラモトリギン錠 小児用 5mg「サワイ」

抗てんかん剤、双極性障害治療薬

ラモトリギン錠 25mg「サワイ」

ラモトリギン錠 100mg「サワイ」

LAMOTRIGINE

ラモトリギン錠

剤形	素錠
製剤の規制区分	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
規格・含量	錠小児用 2mg：1錠中ラモトリギン 2mg含有 錠小児用 5mg：1錠中ラモトリギン 5mg含有 錠25mg：1錠中ラモトリギン 25mg含有 錠100mg：1錠中ラモトリギン 100mg含有
一般名	和名：ラモトリギン 洋名：Lamotrigine
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2018年2月15日 薬価基準収載年月日：2018年6月15日 発売年月日：2018年6月15日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2022年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	31
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	31
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	31
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	31
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	31
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	31
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	32
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	32
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	34
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	36
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	37
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	37
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	37
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	38
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	38
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	38
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	39
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	39
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	2. 毒性試験	39
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	40
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	1. 規制区分	40
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	2. 有効期間又は使用期限	40
7. 溶出性	9	3. 貯法・保存条件	40
8. 生物学的試験法	14	4. 薬剤取扱い上の注意点	40
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	14	5. 承認条件等	41
10. 製剤中の有効成分の定量法	14	6. 包装	41
11. 力価	14	7. 容器の材質	42
12. 混入する可能性のある夾雑物	14	8. 同一成分・同効薬	42
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	14	9. 国際誕生年月日	42
14. その他	14	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	42
V. 治療に関する項目	15	11. 薬価基準収載年月日	42
1. 効能又は効果	15	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	42
2. 用法及び用量	15	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	43
3. 臨床成績	20	14. 再審査期間	43
VI. 薬効薬理に関する項目	21	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	43
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21	16. 各種コード	43
2. 薬理作用	21	17. 保険給付上の注意	43
VII. 薬物動態に関する項目	22	XI. 文献	44
1. 血中濃度の推移・測定法	22	1. 引用文献	44
2. 薬物速度論的パラメータ	27	2. その他の参考文献	44
3. 吸収	28	XII. 参考資料	45
4. 分布	28	1. 主な外国での発売状況	45
5. 代謝	29	2. 海外における臨床支援情報	45
6. 排泄	30	XIII. 備考	45
7. トランスポーターに関する情報	30	その他の関連資料	45
8. 透析等による除去率	30		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラモトリギン錠小児用 2mg/錠小児用 5mg/錠25mg/錠100mg「サワイ」は、ラモトリギンを含有する抗てんかん剤、双極性障害治療薬(錠25mg/錠100mgのみ)である。

ラモトリギンは、電位依存性Na⁺チャンネルの不活性化によって神経膜を安定させ、電位依存性Ca²⁺チャンネルを抑制して、グルタミン酸の遊離を抑制することによって抗痙攣作用を現す。¹⁾本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号
承認	2018年2月
上市	2018年6月

2020年2月に「定型欠神発作の単剤療法」の効能・効果及び用法・用量が追加承認された。(X-12. 参照)

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) PTPシートに「製品名」、「規格」を1錠ごとに記載している。
- 2) PTPシートに「小児用」であることを明示している。[錠小児用 2mg/錠小児用 5mg]
- 3) 水とともに服用、咀嚼して服用、水に懸濁して服用と状況に合わせて服用方法が選択できるチュアブル・ディスパーシブル錠で、カシス様の芳香及び添加剤由来の甘みを有する。
- 4) 個装箱の一部を切り離し、調剤棚のラベルとして使用可能である。
- 5) ラモトリギンは、電位依存性Na⁺チャンネルの不活性化によって神経膜を安定させ、電位依存性Ca²⁺チャンネルを抑制して、グルタミン酸の遊離を抑制することによって抗痙攣作用を現す。¹⁾
- 6) 重大な副作用として、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、薬剤性過敏症症候群、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血球貪食症候群、肝炎、肝機能障害及び黄疸、無菌性髄膜炎が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

ラモトリギン錠小児用 2mg「サワイ」

ラモトリギン錠小児用 5mg「サワイ」

ラモトリギン錠25mg「サワイ」

ラモトリギン錠100mg「サワイ」

2) 洋名

LAMOTRIGINE

3) 名称の由来

通知「平成17年 9 月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

ラモトリギン(JAN)

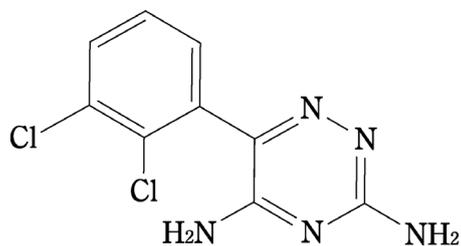
2) 洋名(命名法)

Lamotrigine(JAN、INN)

3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₉H₇Cl₂N₅

分子量：256.09

5. 化学名(命名法)
3, 5-Diamino-6-(2, 3-dichlorophenyl)-1, 2, 4-triazine
6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし
7. CAS登録番号
84057-84-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
 - 1) 外観・性状
白色～微黄白色の粉末である。
 - 2) 溶解性
メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。
 - 3) 吸湿性
乾燥減量：0.3%以下(1g、105℃、3時間)
 - 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
融点：216～218℃²⁾
 - 5) 酸塩基解離定数
pKa：5.7²⁾
 - 6) 分配係数
LogP=8.0(1-オクタノール/水系、pH6.0)³⁾
 - 7) その他の主な示性値
該当資料なし
2. 有効成分の各種条件下における安定性
該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法
赤外吸収スペクトル測定法
4. 有効成分の定量法
電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状

品名	剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
ラモトリギン錠 小児用 2 mg「サワイ」	素錠	 4.8	 約45	 1.6	白色
ラモトリギン錠 小児用 5 mg「サワイ」	素錠	 8.0×4.0	 約103	 2.6	白色
ラモトリギン錠25mg 「サワイ」	素錠	 5.2×5.2	 約63	 2.0	白色
ラモトリギン錠 100mg「サワイ」	素錠	 8.3×8.3	 約253	 3.2	白色

なお、本剤は特異なおいがある。

2) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

3) 識別コード

- ラモトリギン錠小児用 2 mg「サワイ」：SW L 2
- ラモトリギン錠小児用 5 mg「サワイ」：SW L 5
- ラモトリギン錠25mg「サワイ」：SW L 25
- ラモトリギン錠100mg「サワイ」：SW L 100

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

- ラモトリギン錠小児用 2mg「サワイ」：1錠中にラモトリギン 2mgを含有する。
- ラモトリギン錠小児用 5mg「サワイ」：1錠中にラモトリギン 5mgを含有する。
- ラモトリギン錠25mg「サワイ」：1錠中にラモトリギン25mgを含有する。
- ラモトリギン錠100mg「サワイ」：1錠中にラモトリギン100mgを含有する。

2) 添加物

添加物として、エチルバニリン、ケイ酸Mg/Al、サッカリンNa、ステアリン酸Mg、炭酸Ca、デンプングリコール酸Na、バニリン、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、ポビドン、香料を含有する。

3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

●ラモトリギン錠小児用 2mg「サワイ」

1) 加速試験⁴⁾

本製剤の安定性を確認するため、加速試験を実施した。
その結果、規格に適合した。

PTP： [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の素錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	98.1	98.6

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験⁵⁾

無包装の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。
その結果、湿度の条件で硬度低下が観察された。

	イニシャル	温度 (40°C・遮光 3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH・遮光)		光 (総照射量 120万lx・hr)	室温 (25°C60%RH ・遮光3ヵ月)
			1ヵ月	3ヵ月		
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	1.4	1.6	1.0	0.9	1.4	1.5
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	102.3	102.5	103.5	101.6	102.9

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

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

●ラモトリギン錠小児用5mg「サワイ」

1) 加速試験⁶⁾

本製剤の安定性を確認するため、加速試験を実施した。
その結果、規格に適合した。

PTP： [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の素錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	99.1	99.8

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験⁷⁾

無包装の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。
その結果、温度の条件で硬度上昇、湿度の条件で硬度低下が観察された。

	イニシャル	温度(40°C・遮光)		湿度(25°C75%RH・遮光)	
		1ヵ月	3ヵ月	1ヵ月	3ヵ月
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	2.3	4.1	3.7	1.3	1.3
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	101.0	98.8	101.4	101.7

	イニシャル	光 (総照射量120万lx・hr)	室温 (25°C60%RH・遮光3ヵ月)
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし
硬度(kg)	2.3	2.1	2.1
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	100.9	100.7

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

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

IV. 製剤に関する項目

●ラモトリギン錠25mg「サワイ」

1) 加速試験⁸⁾

本製剤の安定性を確認するため、加速試験を実施した。
その結果、規格に適合した。

PTP： [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の素錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験*	99.5	99.3

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験⁹⁾

無包装の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。
その結果、以下の結果が得られた。

	イニシャル	温度 (40°C・遮光 3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH ・遮光3ヵ月)	光 (総照射量 120万lx・hr)	室温 (25°C60%RH ・遮光3ヵ月)
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	3.6	3.5	2.6	3.5	3.2
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験*	100.0	98.3	98.8	99.3	97.8

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

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

●ラモトリギン錠100mg「サワイ」

1) 加速試験¹⁰⁾

本製剤の安定性を確認するため、加速試験を実施した。
その結果、規格に適合した。

PTP： [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の素錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験*	99.9	100.4

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験¹¹⁾

無包装の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。
その結果、以下の結果が得られた。

	イニシャル	温度 (40°C・遮光 3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH ・遮光3ヵ月)	光 (総照射量 120万lx・hr)	室温 (25°C60%RH ・遮光3ヵ月)
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	7.1	6.6	5.2	6.7	6.3
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	99.0	99.3	99.8	98.8

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

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

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●ラモトリギン錠小児用2mg「サワイ」¹²⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」:平成24年2月29日 薬食 審査発 0229 第10号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、5.0、6.8、水)、100rpm(pH6.8)
試験回数	12ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH5.0>

15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm : pH6.8>

標準製剤の平均溶出率が60%(5分)及び85%(15分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm : 水>

標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(60分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<100rpm : pH6.8>

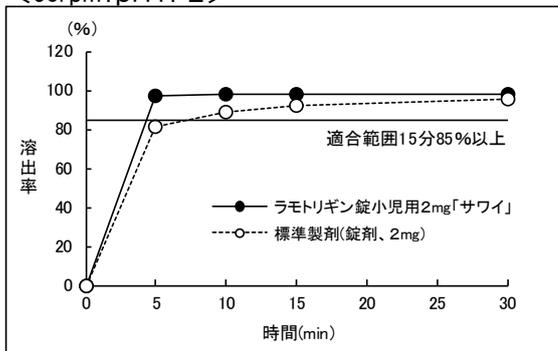
両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

IV. 製剤に関する項目

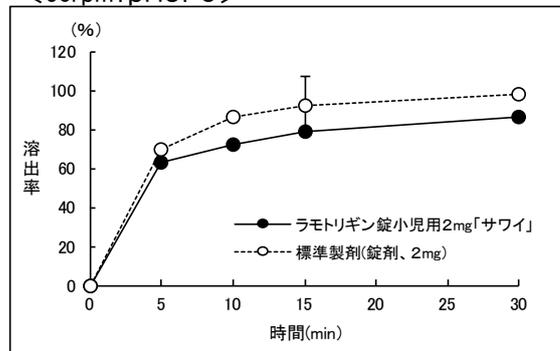
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

(溶出曲線)

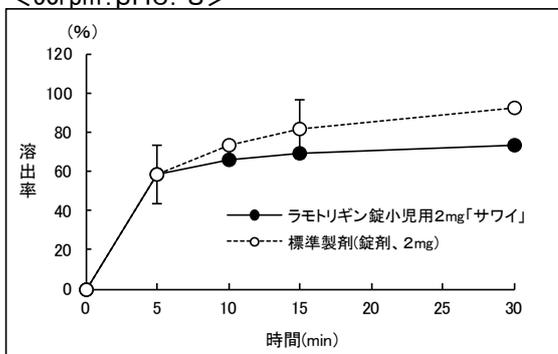
<50rpm:pH1.2>



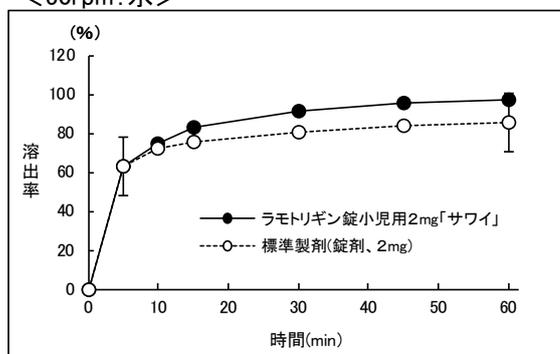
<50rpm:pH5.0>



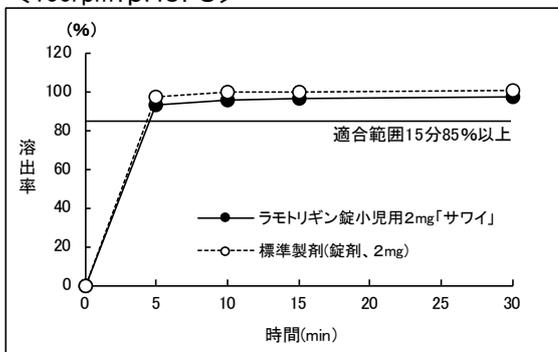
<50rpm:pH6.8>



<50rpm:水>



<100rpm:pH6.8>



([] : 判定基準の適合範囲)

●ラモトリギン錠小児用5mg「サワイ」¹³⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」:平成24年2月29日 薬食 審査発 0229 第10号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、5.0、6.8、水)、100rpm(pH6.8)
試験回数	12ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm:pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm:pH5.0>

15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm : pH6.8>

標準製剤の平均溶出率が40% (5分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm : 水>

標準製剤の平均溶出率が40% (5分) 及び85% (180分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

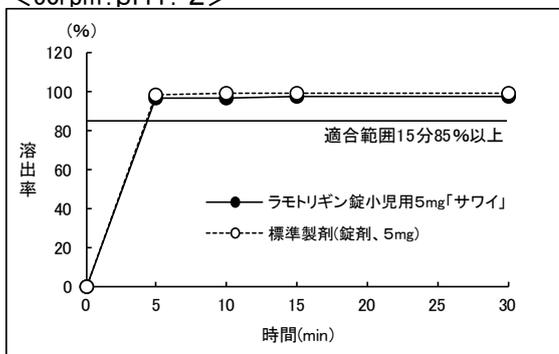
<100rpm : pH6.8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

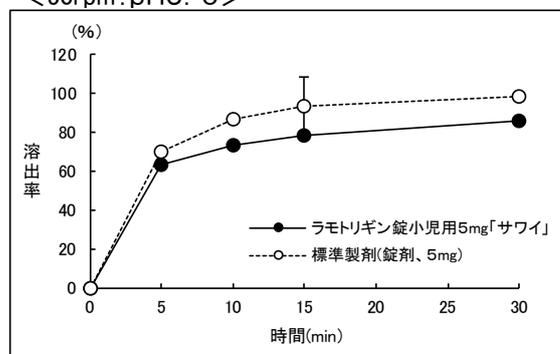
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

(溶出曲線)

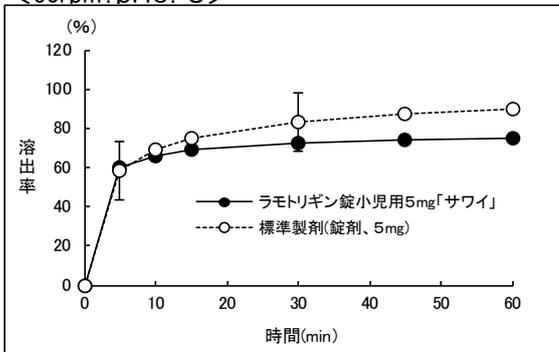
<50rpm : pH1.2>



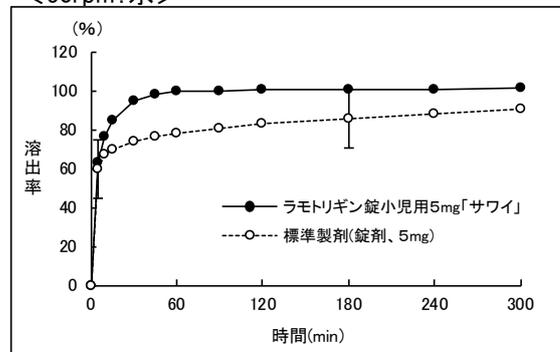
<50rpm : pH5.0>



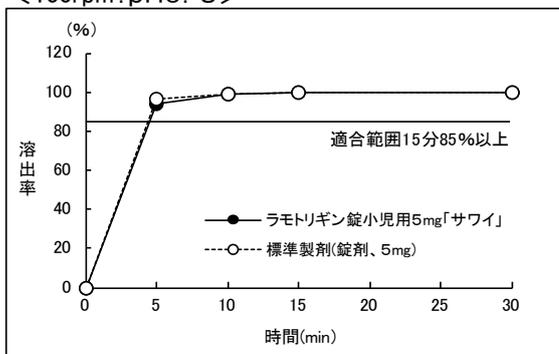
<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水>



<100rpm : pH6.8>



(I : 判定基準の適合範囲)

IV. 製剤に関する項目

●ラモトリギン錠25mg「サワイ」¹⁴⁾

通知等	「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」:平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、5.0、6.8、水)
試験回数	12 ベッセル	
試験製剤	ラモトリギン錠 25mg「サワイ」	
標準製剤	ラモトリギン錠 100mg「サワイ」	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1. 2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm : pH5. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm : pH6. 8>

標準製剤の平均溶出率が60% (5分)及び85% (15分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm : 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

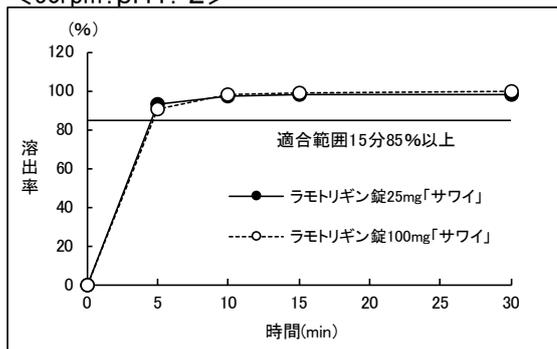
最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

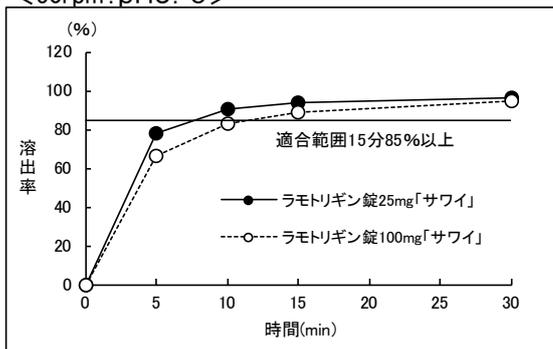
本剤の処方変更水準はA水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。

(溶出曲線)

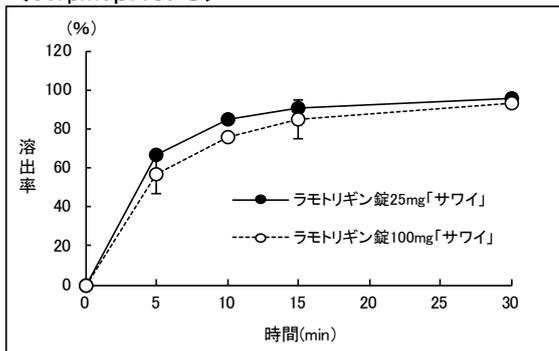
<50rpm : pH1. 2>



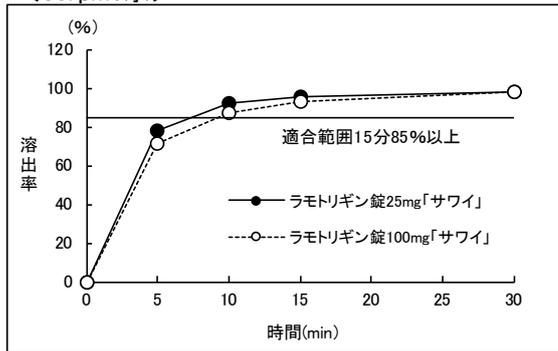
<50rpm : pH5. 0>



<50rpm: pH6.8>



<50rpm: 水>



([] : 判定基準の適合範囲)

●ラモトリギン錠100mg「サワイ」¹⁵⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」:平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1.2、3.0、6.8、水)
試験回数	12ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm: pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm: pH3.0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm: pH6.8>

15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

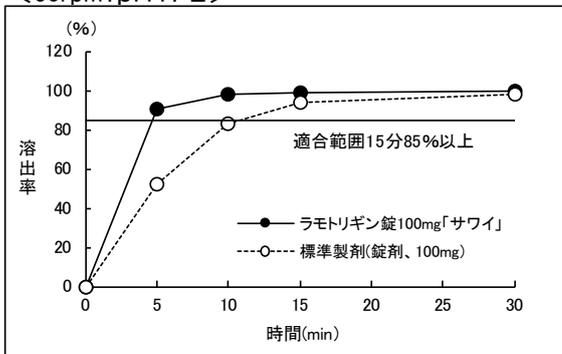
<50rpm: 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

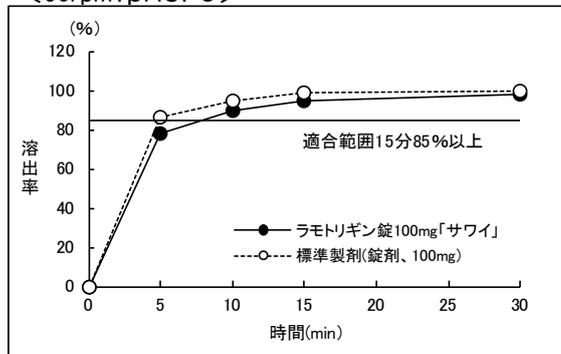
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

(溶出曲線)

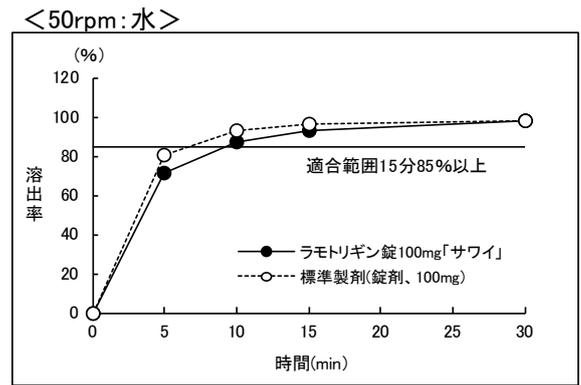
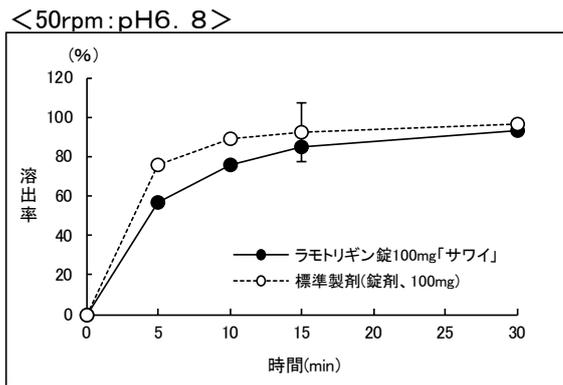
<50rpm: pH1.2>



<50rpm: pH3.0>



IV. 製剤に関する項目



(I : 判定基準の適合範囲)

- 8. 生物学的試験法
該当しない
- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法
赤外吸収スペクトル測定法
- 10. 製剤中の有効成分の定量法
液体クロマトグラフィー
- 11. 力価
該当しない
- 12. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし
- 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当資料なし
- 14. その他
該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

<効能又は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。

2. 用法及び用量

○てんかん患者に用いる場合：

成人 [錠25mg、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。

V. 治療に関する項目

(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}：

(3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}を併用する場合：通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日100mgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日200～400mgとし、1日2回に分割して経口投与する。

(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤^{注3)}を併用する場合：

単剤療法の場合に従う。

<参考：てんかん患者に用いる場合(成人)>

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

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

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

注2)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤(「相互作用」の項参照)

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

小児 [錠小児用2mg、錠小児用5mg、錠25mg、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)}		
	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	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注2)} 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 ^{注2)} を併用する場合	(3)-ii)(3)-i)以外の薬剤 ^{注3)} を併用する場合	
1・2週目	0.15mg/kg/日 (1日1回投与)	0.15mg/kg/日 (1日1回投与)	0.6mg/kg/日 (1日2回に分割して投与)	0.15mg/kg/日 (1日1回投与)	0.3mg/kg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)
3・4週目	0.3mg/kg/日 (1日1回投与)	0.3mg/kg/日 (1日1回投与)	1.2mg/kg/日 (1日2回に分割して投与)	0.3mg/kg/日 (1日1回投与)	0.6mg/kg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)
5週目以降	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大1.2mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.6mg/kg/日ずつ漸増する。
維持用量	1～5mg/kg/日 (最大200mg/日) (1日2回に分割して投与)	1～3mg/kg/日 (最大200mg/日) (1日2回に分割して投与)	5～15mg/kg/日 (最大400mg/日) (1日2回に分割して投与)	1～3mg/kg/日 (最大200mg/日) (1日2回に分割して投与)	1～10mg/kg/日 (最大200mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大0.6mg/kg/日ずつ)

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

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

注2)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤(「相互作用」の項参照)

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

V. 治療に関する項目

○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 [錠25mg、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)>

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

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

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

注2) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤(「相互作用」の項参照)

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

<用法及び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、定められた用法及び用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する薬剤の組み合わせに留意して、「用法及び用量」を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせで投与すること(「警告」、「重要な基本的注意」及び「副作用」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及び用量に従うこと(「相互作用」の項参照)。
 - (1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤
 - (2) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド
- 3) 本剤による発疹等の皮膚症状のために投与を中止した場合には、**治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は再投与しないこと**。再投与にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること(1)参照)。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間(バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約65時間(いずれも外国人のデータ)、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤も併用しなかった時は約170時間)を経過している場合は、初回用量から「用法及び用量」に従って再開することが推奨される(「相互作用」の項参照)。
- 4) 本剤を定型欠神発作以外の小児てんかん患者に用いる場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。[定型欠神発作以外の国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。]
- 5) **小児てんかん患者**へ投与する場合に、投与初期(1～2週)に体重換算した1日用量が1～2mgの範囲内であった場合は2mg錠を隔日に1錠服用する。体重換算した1日用量が1mg未満の場合は本剤を服用してはならない。本剤投与中は、体重変化を観察し、必要に応じ適切に用量の変更を行うこと。なお、2～6歳の小児の場合は維持用量の上限付近の用量が必要な場合がある。
- 6) 本剤投与中に、本剤のグルクロン酸抱合を阻害あるいは誘導する薬剤を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。
- 7) **経口避妊薬等**の本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること(「相互作用」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」の項参照)。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

ラモトリギン製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。

1) 臨床データパッケージ

該当しない

2) 臨床効果

該当資料なし

3) 臨床薬理試験

該当資料なし

4) 探索的試験

該当資料なし

5) 検証的試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2) 比較試験

該当資料なし

(3) 安全性試験

該当資料なし

(4) 患者・病態別試験

該当資料なし

6) 治療的使用

(1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

X. -5. 参照

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....

電位依存性Naチャンネル抑制作用：ルフィナミド¹⁶⁾

2. 薬理作用.....

ラモトリギンの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

ラモトリギンは、電位依存性Na⁺チャンネルの不活性化によって神経膜を安定させ、電位依存性Ca²⁺チャンネルを抑制して、グルタミン酸の遊離を抑制することによって抗痙攣作用を現す。

2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

ラモトリギン製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1. 血中濃度の推移・測定法

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 最高血中濃度到達時間

VII. -1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

●ラモトリギン錠小児用 2mg「サワイ」^{17,18)}

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、4、6、12、24、48、72hr
休薬期間	21日間
測定方法	LC/MS法

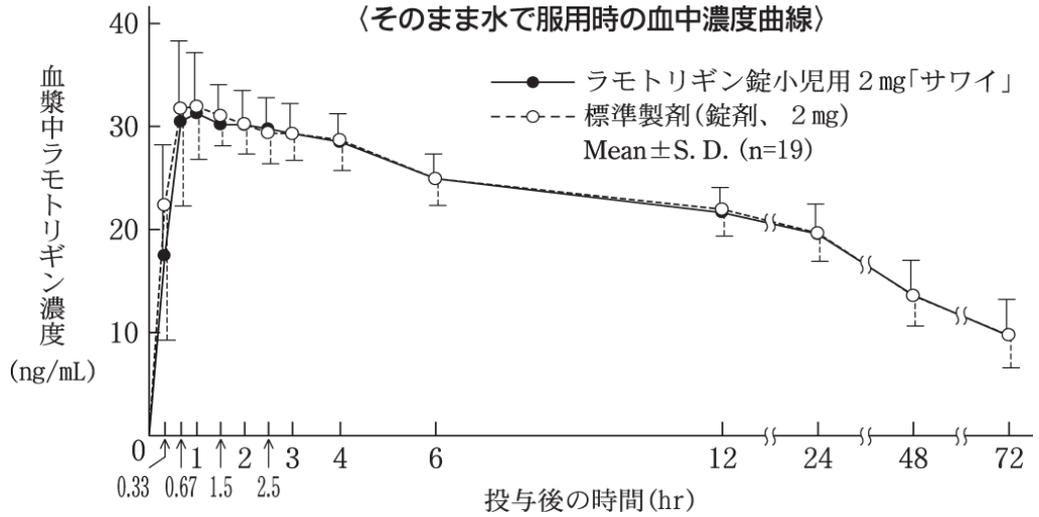
ラモトリギン錠小児用 2mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ラモトリギンとして2mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ラモトリギン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

1) そのまま水で服用

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng・hr/mL)
ラモトリギン錠 小児用 2mg「サワイ」	34.44±3.89	1.4±0.8	50.7±23.2	1227±207
標準製剤 (錠剤、2mg)	35.72±4.73	1.0±0.8	49.6±19.8	1233±190

(Mean±S.D.)



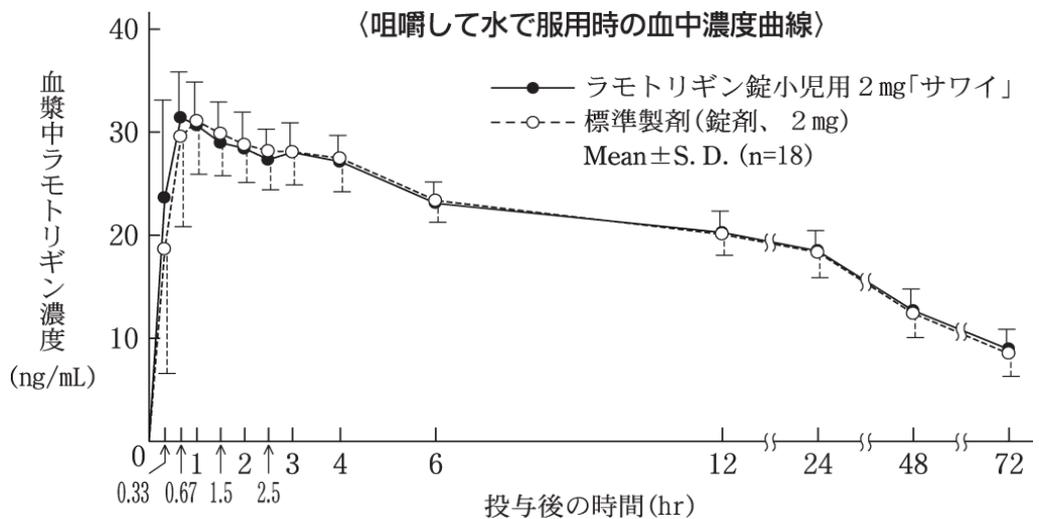
	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log(0.99)	log(0.97) ~ log(1.01)
Cmax	log(0.97)	log(0.92) ~ log(1.01)

2) 咀嚼して水で服用

各製剤 1 錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng·hr/mL)
ラモトリギン錠 小児用 2mg「サワイ」	33.31 ± 3.70	0.9 ± 0.7	46.8 ± 9.7	1152 ± 138
標準製剤 (錠剤、2mg)	34.03 ± 4.10	1.0 ± 0.8	43.8 ± 8.8	1137 ± 157

(Mean ± S.D.)



VII. 薬物動態に関する項目

	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log(1.02)	log(0.99)～log(1.04)
Cmax	log(0.98)	log(0.93)～log(1.03)

●ラモトリギン錠小児用5mg「サワイ」^{17,19)}

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、4、6、12、24、48、72hr
休薬期間	21日間
測定方法	LC/MS法

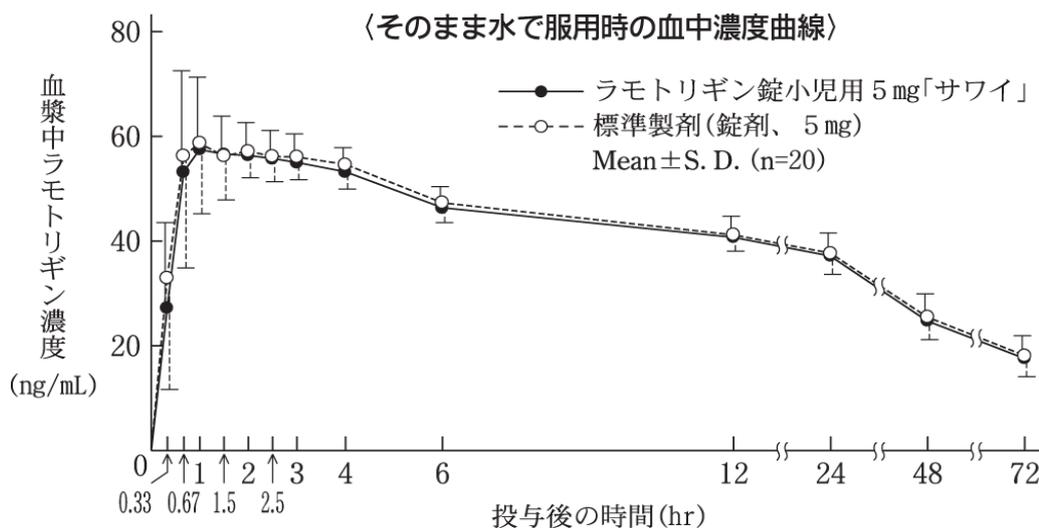
ラモトリギン錠小児用5mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ラモトリギンとして5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ラモトリギン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

1) そのまま水で服用

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng・hr/mL)
ラモトリギン錠 小児用5mg「サワイ」	65.48±8.36	1.3±0.8	44.7±8.5	2279±298
標準製剤 (錠剤、5mg)	67.26±9.12	1.2±0.8	45.9±9.0	2327±261

(Mean±S.D.)



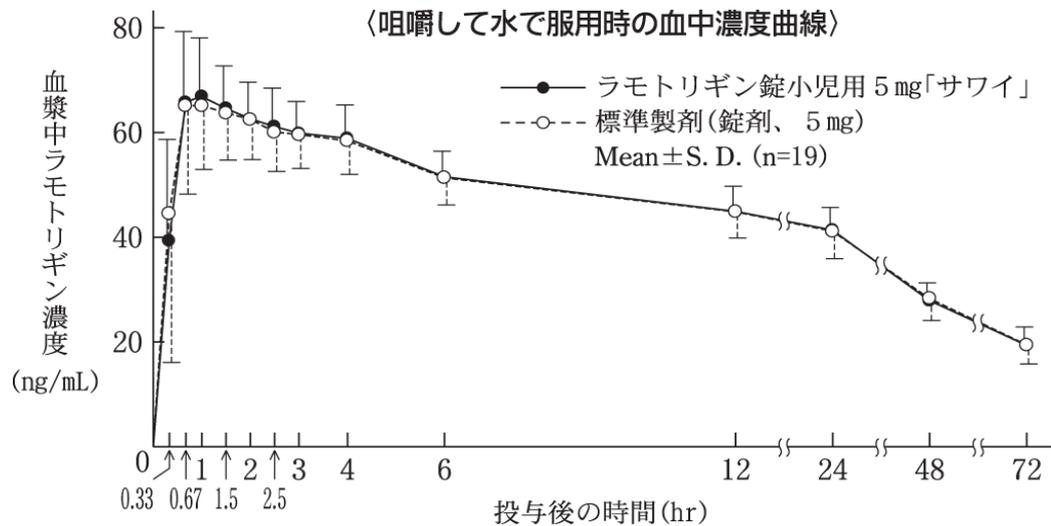
	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log(0.98)	log(0.95)～log(1.00)
Cmax	log(0.97)	log(0.94)～log(1.01)

2) 咀嚼して水で服用

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng・hr/mL)
ラモトリギン錠 小児用5mg「サワイ」	72.16±10.93	1.0±0.5	44.2±7.0	2544±272
標準製剤 (錠剤、5mg)	73.41±15.47	1.0±0.6	44.7±6.6	2549±314

(Mean±S.D.)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log(1.00)	log(0.98)～log(1.02)
Cmax	log(0.99)	log(0.94)～log(1.05)

●ラモトリギン錠25mg「サワイ」¹⁴⁾

ラモトリギン錠25mg「サワイ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号)」に基づき、ラモトリギン錠100mg「サワイ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。(IV. -7. 参照)

VII. 薬物動態に関する項目

●ラモトリギン錠100mg「サワイ」^{20, 21)}

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、4、6、12、24、48、72hr
休薬期間	21日間
測定方法	LC/MS法

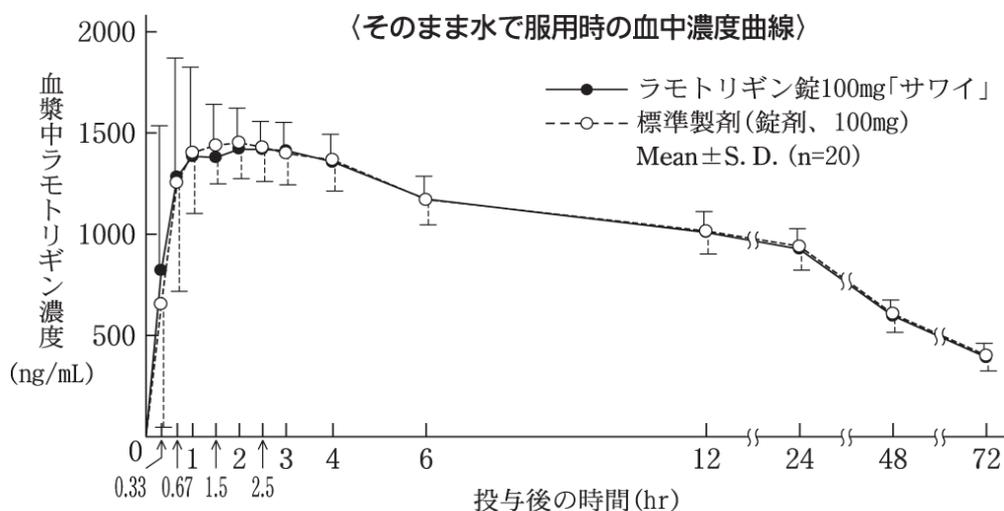
ラモトリギン錠100mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ラモトリギンとして100mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ラモトリギン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

1) そのまま水で服用

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng・hr/mL)
ラモトリギン錠100mg 「サワイ」	1638 ± 334	1.4 ± 0.9	38.9 ± 5.6	55877 ± 6321
標準製剤 (錠剤、100mg)	1598 ± 310	1.4 ± 0.8	39.4 ± 5.5	56495 ± 6866

(Mean ± S.D.)



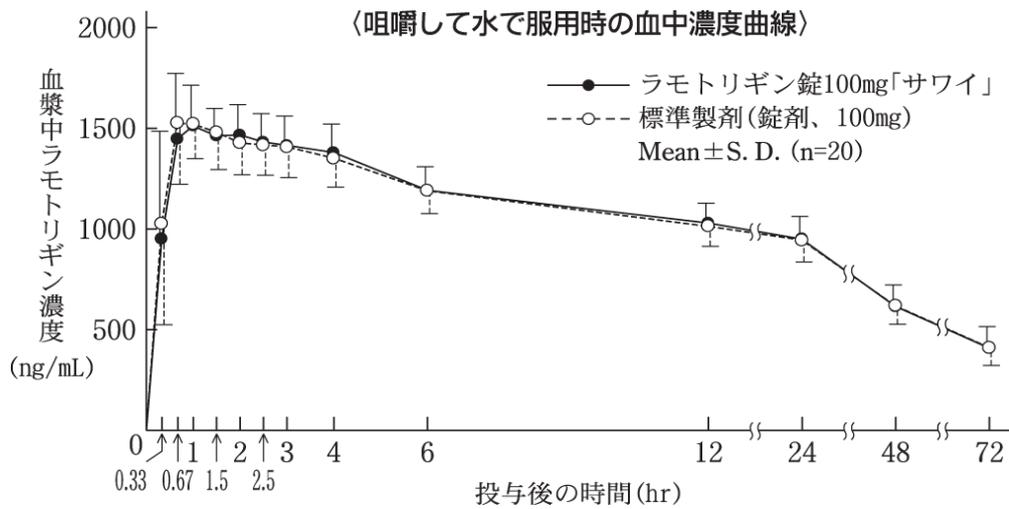
	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	$\log(0.99)$	$\log(0.98) \sim \log(1.00)$
Cmax	$\log(1.02)$	$\log(0.99) \sim \log(1.06)$

2) 咀嚼して水で服用

各製剤 1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng・hr/mL)
ラモトリギン錠100mg 「サワイ」	1624±158	1.2±0.7	39.9±8.9	57457±7211
標準製剤 (錠剤、100mg)	1666±196	1.2±0.8	40.3±7.5	57310±6457

(Mean±S.D.)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log(1.00)	log(0.99)～log(1.02)
Cmax	log(0.98)	log(0.94)～log(1.02)

血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 参照

6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ.....

1) 解析方法

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2) 吸収速度定数

該当資料なし

3) バイオアベイラビリティ

VII. -1. -3) 参照

4) 消失速度定数

● ラモトリギン錠小児用 2 mg「サワイ」を健康成人男子に 1 錠(ラモトリギンとして 2 mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{17, 18)}

そのまま水で服用した場合： $0.016 \pm 0.005 \text{hr}^{-1}$

咀嚼して水で服用した場合： $0.015 \pm 0.003 \text{hr}^{-1}$

● ラモトリギン錠小児用 5 mg「サワイ」を健康成人男子に 1 錠(ラモトリギンとして 5 mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{17, 19)}

そのまま水で服用した場合： $0.016 \pm 0.003 \text{hr}^{-1}$

咀嚼して水で服用した場合： $0.016 \pm 0.002 \text{hr}^{-1}$

● ラモトリギン錠100mg「サワイ」を健康成人男子に 1 錠(ラモトリギンとして100mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{20, 21)}

そのまま水で服用した場合： $0.018 \pm 0.002 \text{hr}^{-1}$

咀嚼して水で服用した場合： $0.018 \pm 0.003 \text{hr}^{-1}$

5) クリアランス

該当資料なし

6) 分布容積

該当資料なし

7) 血漿蛋白結合率

53.1～56.2%³⁾

3. 吸収

ラモトリギンは消化管から完全に吸収される。²²⁾

VII. -1. -3) 参照

4. 分布

1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液—胎盤関門通過性

海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第1三半期にラモトリギン製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。ラモトリギン製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、ラモトリギン製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。

＜参考＞動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかったが、本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットでヒト最大用量である400mg/日の0.12倍以上の投与量[体表面積換算(mg/m²)に基づく]において母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、胎児骨格変異の発現頻度増加、出生児における神経行動学的異常、出生児回収率(哺育中の巣から出生児を離し、5分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す)の低下又は出生後の生存率低下がみられた。

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。

3) 乳汁への移行性

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。

4) 髄液への移行性

該当資料なし

5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

主としてグルクロン酸転移酵素(主にUGT1A4)で代謝される。

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

2) 排泄率

該当資料なし

3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

血液透析：17%³⁾

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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(「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)。

- 1) 用法及び用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、**本剤の「用法及び用量」を遵守**すること。
 - (1) 投与開始時は定められた用法及び用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用の投与開始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及び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には直ちに受診するよう指導すること。

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

V. -1. 参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

V. -2. 参照

5. 慎重投与内容とその理由

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。]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 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。〕(「用法及び用量に関連する使用上の注意」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。〕
- 5) 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者〔重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になる。〕
- 6) Brugada症候群の患者〔Brugada症候群に特徴的な心電図変化(右脚ブロック及び右側胸部誘導(V1～V3)のcoved型ST上昇)が顕在化したとの報告がある。〕
- 7) 心不全、基礎心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症等)、刺激伝導障害のある患者〔刺激伝導障害を起こす又は悪化させる可能性がある。In vitro試験においてヒト心筋型電位依存性Na⁺チャネル電流を抑制し、抗不整脈薬クラスIb群に属する薬剤と同様の特性を有することが示された。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」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。

7. 相互作用

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

1) 併用禁忌とその理由

該当しない

2) 併用注意とその理由

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(「用法及び用量」の項参照)。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル 配合剤	本剤の血中濃度が低下する(「用法及び用量」の項参照)。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
アタザナビル／リトナビル	アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用した場合に本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 本剤維持用量投与中にアタザナビルとリトナビルを投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること(「用法及び用量に関連する使用上の注意」7)の項参照)。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
カルバマゼピン	本剤とカルバマゼピンの併用により、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したという報告があり、通常、これらの症状はカルバマゼピンの減量により回復する。	機序不明
リスペリドン	本剤とリスペリドンの併用時には、それぞれの単独投与時に比較して、傾眠の報告が多いとの報告がある。	機序不明

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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)	<p>本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤との併用において、以下の報告がある。</p> <p>1)本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること(「用法及び用量に関連する使用上の注意」7)の項参照)。</p> <p>2)レボノルゲストレルの血中濃度が減少し、血中卵胞ホルモン(FSH)及び黄体形成ホルモン(LH)が上昇し、エストラジオールが僅かに上昇したとの報告がある。</p> <p>なお、他の経口避妊薬及び高用量のエストロゲンとの併用は検討されていないが、同様の影響が考えられる。</p>	<p>1)肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。</p> <p>2)機序不明</p>

8. 副作用

1) 副作用の概要

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。

2) 重大な副作用と初期症状

1) 重大な副作用(頻度不明)

(1) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑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」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照)。

(2) 薬剤性過敏症症候群²³⁾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、汎血球減少、無顆粒球症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- (4) 血球貪食症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、発疹、神経症状、脾腫、リンパ節腫脹、血球減少、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症、肝機能障害、血液凝固障害等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) 肝炎、肝機能障害及び黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 無菌性髄膜炎(項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う)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。

3) その他の副作用

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。

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

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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(「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)。

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

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (2)維持用量までの漸増時も定められた用法及び用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。
- 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には直ちに受診するよう指導すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

副作用

1) 重大な副作用(頻度不明)

- (1)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stervens-Johnson症候群)、多形紅斑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」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照)。
- (2)薬剤性過敏症症候群²³⁾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。

9. 高齢者への投与

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

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、以下の報告を考慮し、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- (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1三半期にラモトリギン製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。ラモトリギン製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、ラモトリギン製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、ラットでヒト最大用量である400mg/日の0.12倍以上の投与量[体表面積換算(mg/m²)に基づく]において母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、胎児骨格変異の発現頻度増加、出生児における神経行動学的異常、出生児回収率(哺育中の巣から出生児を離し、5分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す)の低下又は出生後の生存率低下がみられた。
- (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。また、授乳されている新生児、乳児において、無呼吸、傾眠、体重増加不良等を起こすことが報告されている。]

11. 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)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

- 1) 徴候、症状：QRS延長の発現が報告されている。用量上限の10~20倍量により眼振、失調、意識障害、大発作痙攣、昏睡等の症状の発現が報告されている。
- 2) 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

14. 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)
- 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。

15. その他の注意

- 1) 海外で実施されたラモトリギン製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。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

ラモトリギンの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

1. 薬理試験……………
 - 1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

 - 2) 副次的薬理試験
該当資料なし

 - 3) 安全性薬理試験
該当資料なし

 - 4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験……………
 - 1) 単回投与毒性試験
該当資料なし

 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし

 - 3) 生殖発生毒性試験
VIII. -10. 参照

 - 4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

規制区分	
製剤	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	劇薬

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

副作用について

☐ **重篤な皮膚症状**があらわれる場合があります。1ページ目のイラストのような症状があらわれた場合、すぐに医師・薬剤師に相談してください。

特に、以下のような場合に、皮膚障害が発現しやすくなったり、発疹が悪化する危険性が高くなります。

- ・急にお薬の量を増やしたり、適切な量以上に飲んだ場合
- ・13歳以下の小児
- ・バルプロ酸ナトリウム(デバケン、デバケンR、セレニカRなど)というお薬を飲んでいる場合
- ・薬疹が出たことのある方
- ・お薬を飲み始めて8週間以内

☐ よくみられる副作用は、眠気、めまい、肝臓が悪くなる、発疹です。また、物が二重に見えることがあります。

☐ 重大な副作用として、次のような副作用があらわれる場合があります。

- ・重篤な皮膚障害
- ・薬剤性過敏症候群(発疹、発熱、リンパ(節)のはれ、顔のむくみなど)
- ・再生不良性貧血、汎血球減少(貧血症状、発熱、のどの痛みなど)
- ・肝機能障害(全身の倦怠感、食欲不振、皮膚や白目が黄色くなるなど)
- ・無菌性髄膜炎(首の硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐、意識障害など)
- ・血球貪食症候群(発疹、発熱、意識の低下、けいれん、リンパ(節)のはれなど)

その他にも気になる症状があらわれた際には、医師または薬剤師にすぐにご相談ください。

ラモトリギン錠「サワイ」を服用される患者さんとそのご家族の方へ

ラモトリギン錠「サワイ」は、副作用として重篤な皮膚障害(広範囲にわたり赤くなり、やけどのような水ぶくれができる、皮膚がはがれる、ただれなどが全身に広がるなど)があらわれることがあります。



発疹



高熱が出る
(38度以上)



目が充血する



唇や口内が
ただれる



のどが痛い



全身がだるい



リンパ(節)がはれる
(首、わきの下、
節の付け根など)

服用中に発疹と同時に上記の症状があらわれたら、すぐに医師・薬剤師に相談してください。

このような場合、「重篤な皮膚障害」となる可能性があります。そのため、副作用が疑われた場合には早期に適切な治療を受けてください。

お薬は必ず医師・薬剤師の指示通りに飲んでください。

- 医師からラモトリギン錠「サワイ」を中止するよう指示された際は、すぐに中止してください。自己判断でお薬を再開しないでください。
- 医師から皮膚科への受診を指示された際は、皮膚科を受診してください。

医師・薬剤師に相談する際は、必ずラモトリギン錠「サワイ」を服用していることを伝えてください。

GULAM02PV02
2018年10月⑬3

沢井製薬株式会社

医薬品リスク管理科
(RMP)

<p>ラモトリギン錠「サワイ」の飲み方</p> <p>□このお薬は、少ない量から飲み始め、少しずつ時間をかけて、飲む量を増やしていきます。</p> <p>患者さんごとに、必要なお薬の量は異なります。また、一緒に飲んでいるお薬によっても、このお薬を飲む量は違ってきます。そのため、ごく少量から飲み始め、効果や副作用を確認しながら、患者さんにあった適切な量を慎重に決めていきます。最終的な量が決まるまで、数週間～数ヶ月の時間がかかります。急にお薬の量を増やすと副作用(重篤な皮膚障害)があらわれやすいことがわかっていますので、あせらずに飲む量を調整しましょう。</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">必ず、医師・薬剤師の指示どおりにお薬を飲むようにしましょう。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医師から指示された以上の量を飲まないでください。 ・自己判断でお薬を飲むことをやめたりしないでください。やむを得ない理由で飲むことをやめてしまった場合、必ず医師に相談し、自己判断でお薬を再開しないようにしてください。 ・医師からこのお薬を中止するよう指示された際は、すぐに中止してください。 </div> <p>□このお薬は、水なしで飲めるチュアブル・ディスパーシブル錠です。水といっしょに飲むだけでなく、水なしで錠剤をそのまま噛んで飲んだり、水に溶かして飲むなど、さまざまな飲み方ができます。</p>	<p>こんなときはどうしたらよいでしょう？</p> <p>飲み忘れたとき</p> <p>飲み忘れに気づいたときに1回分を飲んでください。ただし、次の飲む時間が近い場合は、飲み忘れた分とはばし、次の時間に1回分を飲むようにしてください。決して2回分を一度に飲まないでください。数日間飲み忘れてしまった場合は、自己判断で服用を再開せず、医師に相談してください。</p> <p>間違っ指示された量より多く飲んでしまったとき</p> <p>あわてず、まずは様子を見てください。特に変わったことがなければ、そのまま医師の指示通りに飲み続けてください。もし、何か変わったことがあればすぐに医師や薬剤師に相談してください。</p> <p>このお薬を服用中に他のお薬(市販薬を含む)を服用するとき</p> <p>他のお薬を服用する場合は、あらかじめ医師・薬剤師に相談してください。別の医療機関や他の科を受診する際には、ラモトリギン錠「サワイ」を服用していることを医師にお伝えください。また、特に経口避妊薬を飲んでいる場合は、お薬がお互いに影響を与え合うため、量を調整する必要があります。必ず医師に伝えるようにしてください。</p> <p>妊娠中の人、妊娠する可能性のある人は、必ず医師に伝えてください。</p> <p>医師が、患者さんの状態を判断して、お薬を飲んで大丈夫かを決定します。</p>
---	--

注)当説明書は変更・改訂される場合があります。

3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記URLに公表されている。

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」

<https://med.sawai.co.jp/>

独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「RMP提出品目一覧」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

6. 包装

- ラモトリギン錠小児用 2mg「サワイ」

PTP：140錠(14錠×10)

- ラモトリギン錠小児用 5mg「サワイ」

PTP：140錠(14錠×10)

- ラモトリギン錠25mg「サワイ」

PTP：140錠(14錠×10)

- ラモトリギン錠100mg「サワイ」

PTP：140錠(14錠×10)

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

- ラモトリギン錠小児用 2mg「サワイ」
[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
[ピロー]ポリエチレンフィルム
- ラモトリギン錠小児用 5mg「サワイ」
[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
[ピロー]ポリエチレンフィルム
- ラモトリギン錠25mg「サワイ」
[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
[ピロー]ポリエチレンフィルム
- ラモトリギン錠100mg「サワイ」
[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
[ピロー]ポリエチレンフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ラミクタール錠小児用 2mg/錠小児用 5mg/錠25mg/錠100mg
同効薬：電位依存性Naチャンネル抑制作用：ルフィナミド¹⁶⁾

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

- ラモトリギン錠小児用 2mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2018年 2月15日、承認番号：23000AMX00245000
- ラモトリギン錠小児用 5mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2018年 2月15日、承認番号：23000AMX00247000
- ラモトリギン錠25mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2018年 2月15日、承認番号：23000AMX00244000
- ラモトリギン錠100mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2018年 2月15日、承認番号：23000AMX00246000

11. 薬価基準収載年月日

2018年 6月15日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

承認年月日：2020年 2月 5日
効能・効果内容：「定型欠神発作の単剤療法」の効能・効果を追加した。
用法・用量内容：効能・効果追加に伴い、関連の用法・用量を追加した。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
該当しない

14. 再審査期間
該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

品 名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
ラモトリギン錠小児用 2mg「サワイ」	126383101	1139009F1013	622638301
ラモトリギン錠小児用 5mg「サワイ」	126384801	1139009F2010	622638401
ラモトリギン錠 25mg「サワイ」	126381701	1139009F3059	622638101
ラモトリギン錠 100mg「サワイ」	126382401	1139009F4055	622638201

17. 保険給付上の注意

●ラモトリギン錠小児用 2mg「サワイ」

特になし

●ラモトリギン錠小児用 5mg/錠25mg/錠100mg「サワイ」

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文 献

1. 引用文献

- 1) 田中千賀子他編, NEW薬理学, 改訂第7版, 南江堂, 2017, p. 341.
- 2) The Merck Index 14th edition, 2006, p. 928.
- 3) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物治療, 改訂3版, じほう, 2017, p. 322-323.
- 4) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] ラモトリギン錠小児用 2mg「サワイ」
- 5) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装の安定性試験] ラモトリギン錠小児用 2mg「サワイ」
- 6) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] ラモトリギン錠小児用 5mg「サワイ」
- 7) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装の安定性試験] ラモトリギン錠小児用 5mg「サワイ」
- 8) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] ラモトリギン錠25mg「サワイ」
- 9) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装の安定性試験] ラモトリギン錠25mg「サワイ」
- 10) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] ラモトリギン錠100mg「サワイ」
- 11) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装の安定性試験] ラモトリギン錠100mg「サワイ」
- 12) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] ラモトリギン錠小児用 2mg「サワイ」
- 13) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] ラモトリギン錠小児用 5mg「サワイ」
- 14) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] ラモトリギン錠25mg「サワイ」
- 15) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] ラモトリギン錠100mg「サワイ」
- 16) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>>
(2022/3/9 アクセス)
- 17) 竹内譲他, 新薬と臨牀, **67**(4), 429(2018).
- 18) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] ラモトリギン錠小児用 2mg「サワイ」
- 19) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] ラモトリギン錠小児用 5mg「サワイ」
- 20) 高野和彦他, 新薬と臨牀, **67**(4), 417(2018).
- 21) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] ラモトリギン錠100mg「サワイ」
- 22) 高折修二他監訳, グッドマン・ギルマン薬理書, 第12版, 廣川書店, 2013, p. 759.
- 23) 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. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

