

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/5mg 「トーフ」

LAMOTRIGINE TABLETS FOR PEDIATRIC 2mg “TOWA”
/ TABLETS FOR PEDIATRIC 5mg “TOWA”
《ラモトリギン錠》

抗てんかん剤、双極性障害治療薬

ラモトリギン錠 25mg/100mg 「トーフ」

LAMOTRIGINE TABLETS 25mg “TOWA”
/ TABLETS 100mg “TOWA”
《ラモトリギン錠》

製 品 名	ラモトリギン錠 小児用 2mg 「トーフ」	ラモトリギン錠 小児用 5mg 「トーフ」	ラモトリギン錠 25mg 「トーフ」	ラモトリギン錠 100mg 「トーフ」
剤 形	素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）			
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注1} 注1）注意－医師等の処方箋により使用すること			
規 格 ・ 含 量	1錠中 ラモトリギン 2mg 含有	1錠中 ラモトリギン 5mg 含有	1錠中 ラモトリギン 25mg 含有	1錠中 ラモトリギン 100mg 含有
一 般 名	和 名：ラモトリギン(JAN) 洋 名：Lamotrigine (JAN)			
製造販売承認年月日	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：東和薬品株式会社			
医薬情報担当者の 連 絡 先	電話番号： FAX：			
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社 学術部 DIセンター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/			

本 IF は 2021 年 4 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の電子添文情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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.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 が添付文書を保管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、今後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)

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	37
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	37
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)	37
II. 名称に関する項目	3	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	37
1. 販売名	3	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	37
2. 一般名	3	5. 慎重投与内容とその理由	38
3. 構造式又は示性式	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	39
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	39
5. 化学名(命名法)	4	8. 副作用	41
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 高齢者への投与	45
7. CAS登録番号	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	45
III. 有効成分に関する項目	5	11. 小児等への投与	45
1. 物理化学的性質	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	46
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	46
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	46
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	46
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	47
2. 製剤の組成	7	1. 薬理試験	47
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	47
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	X. 管理的事項に関する項目	48
5. 調製法及び溶解後の安定性	13	1. 規制区分	48
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	13	2. 有効期間又は使用期限	48
7. 溶出性	13	3. 貯法・保存条件	48
8. 生物学的試験法	21	4. 薬剤取扱い上の注意点	48
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	21	5. 承認条件等	48
10. 製剤中の有効成分の定量法	21	6. 包装	49
11. 力価	21	7. 容器の材質	49
12. 混入する可能性のある夾雑物	21	8. 同一成分・同効薬	49
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	21	9. 国際誕生年月日	49
14. その他	21	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	50
V. 治療に関する項目	22	11. 薬価基準収載年月日	50
1. 効能・効果	22	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	50
2. 用法・用量	22	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	50
3. 臨床成績	26	14. 再審査期間	50
VI. 薬効薬理に関する項目	28	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	50
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	28	16. 各種コード	51
2. 薬理作用	28	17. 保険給付上の注意	51
VII. 薬物動態に関する項目	29	XI. 文 献	52
1. 血中濃度の推移・測定法	29	1. 引用文献	52
2. 薬物速度論的パラメータ	34	2. その他の参考文献	52
3. 吸収	34	XII. 参考資料	53
4. 分布	35	1. 主な外国での発売状況	53
5. 代謝	35	2. 海外における臨床支援情報	53
6. 排泄	35	XIII. 備 考	54
7. トランスポーターに関する情報	36	その他の関連資料	54
8. 透析等による除去率	36		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：ラモトリギン錠小児用 2mg/5mg「トーワ」及びラモトリギン錠 25mg/100mg「トーワ」は、小児において、てんかん患者の定型欠神発作に対する単剤療法及び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・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対して経口投与することにより、有用性が認められている。

また、ラモトリギン錠 25mg/100mg「トーワ」は、成人において、てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）・強直間代発作に対する単剤療法、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）・強直間代発作・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及び双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に対して経口投与することにより、有用性が認められている。

安全性：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。

副作用として、発疹、傾眠、めまい、胃腸障害（嘔気・嘔吐、下痢等）、肝機能検査値異常等が報告されている。〔Ⅷ. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕

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）及び多形紅斑、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、無菌性髄膜炎があらわれることがある。〔Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状の項を参照〕

製剤学的特性

ラモトリギン錠小児用 2mg/5mg 「トーワ」

- ・ RACTAB 技術をベースに処方設計したチュアブル・ディスパーシブル錠
- ・ 錠剤両面に製品名と含量を鮮明な文字で印刷。
- ・ 分割後も製品名と含量を類推可能な「ラモトリ 2 / 5 ラモトリ」の表示が残る。
- ・ 個装箱に、変動情報（使用期限、製造番号）を含んだ GS1 コードなど必要な情報を記載し、ハサミを使わずに切り取って在庫管理に活用できる“切り取りラベル”を採用。

ラモトリギン錠 25mg/100mg 「トーワ」

- ・ RACTAB 技術をベースに処方設計したチュアブル・ディスパーシブル錠
- ・ 錠剤両面に製品名と含量を鮮明な文字で印刷。
- ・ 分割後も製品名と含量を類推可能な「ラモトリ 25/ラモトリ 100」の表示が残る。
- ・ 個装箱に、変動情報（使用期限、製造番号）を含んだ GS1 コードなど必要な情報を記載し、ハサミを使わずに切り取って在庫管理に活用できる“切り取りラベル”を採用。
- ・ バラ包装はキャップ等へ貼付が可能な副片ラベルを採用。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ラモトリギン錠小児用 2mg 「トーワ」
ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」
ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」
ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」

(2) 洋名

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

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格(含量)＋「トーワ」

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

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ラモトリギン(JAN)

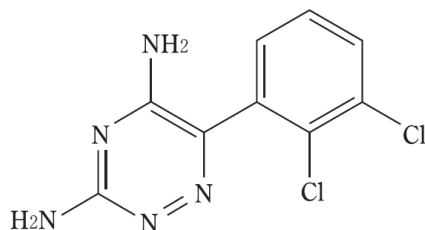
(2) 洋名(命名法)

Lamotrigine (JAN)

(3) ステム

sodium channel blockers, signal transduction modulators (Na⁺チャンネル阻害剤、シグナル伝達調節剤) : -trigine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_9H_7Cl_2N_5$

分子量 : 256.09

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

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

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	溶 解 性
エタノール (99.5)	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
酢酸 (100)	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
水	1000mL 以上 10000mL 未満	極めて溶けにくい

(3) 吸 湿 性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)・沸点・凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

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

製品名		ラモトリギン錠 小児用 2mg「トーワ」	ラモトリギン錠 小児用 5mg「トーワ」	ラモトリギン錠 25mg「トーワ」	ラモトリギン錠 100mg「トーワ」
剤形の区別		素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）			
性状		淡黄白色の 割線入りの素錠	淡黄白色の 楕円形の 割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	
本体 表示	表	ラモトリ 2	ラモトリ 5	ラモトリ 25	ラモトリ 100
	裏	ラモトリギン トーワ 2	ラモトリギン 5 トーワ	ラモトリギン トーワ 25	ラモトリギン トーワ 100
外形		表 	表 	表 	表
		裏 	裏 	裏 	裏
		側面 	側面 	側面 	側面
錠径(mm)		5.0	8.0/4.0 (長径/短径)	6.0	8.5
厚さ(mm)		2.0	2.6	2.8	4.2
質量(mg)		40	80	85	252

(2) 製剤の物性

製品名	ラモトリギン錠 小児用 2mg「トーワ」	ラモトリギン錠 小児用 5mg「トーワ」	ラモトリギン錠 25mg「トーワ」	ラモトリギン錠 100mg「トーワ」
硬度	36N (3.7kg 重)	64N (6.5kg 重)	55N (5.6kg 重)	92N (9.4kg 重)
摩損度	0.07%	0.15%	0.14%	0.08%

(3) 識別コード

該当しない

- (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等
該当しない

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 「トーワ」

1 錠中 ラモトリギン 2mg を含有する。

ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」

1 錠中 ラモトリギン 5mg を含有する。

ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」

1 錠中 ラモトリギン 25mg を含有する。

ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」

1 錠中 ラモトリギン 100mg を含有する。

(2) 添 加 物

ラモトリギン錠小児用 2mg/5mg 「トーワ」

使用目的	添 加 物
賦形剤	D-マンニトール
滑沢剤	軽質無水ケイ酸、ステアリン酸 Mg
甘味剤	アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)
着色剤	黄色三二酸化鉄

その他 3 成分

ラモトリギン錠 25mg/100mg 「トーワ」

使用目的	添 加 物
賦形剤	D-マンニトール、結晶セルロース
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース
崩壊剤	カルメロース Ca、軽質無水ケイ酸
流動化剤	軽質無水ケイ酸
滑沢剤	軽質無水ケイ酸、ステアリン酸 Mg
甘味剤	アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)

その他 3 成分

(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

(1) 加速試験

ラモトリギン錠小児用 2mg 「トーワ」¹⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

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

ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」²⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

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

ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」³⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

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

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品
試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

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

ラモトリギン錠 100mg「トーワ」⁴⁾

包装形態：PTP 包装した製品
試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

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

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品
試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

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

(2) 長期保存試験

ラモトリギン錠小児用 2mg 「トーワ」⁵⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

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

ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」⁶⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

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

ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」⁷⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

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

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

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

ラモトリギン錠 100mg「トーワ」⁸⁾

包装形態：PTP包装した製品
試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

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

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

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

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、5年6箇月)の結果、ラモトリギン錠小児用 2mg「トーワ」、ラモトリギン錠小児用 5mg「トーワ」、ラモトリギン錠 25mg「トーワ」及びラモトリギン錠 100mg「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 5年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性

ラモトリギン錠小児用 2mg 「トーワ」⁹⁾

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

* : 36N(3.7kg 重)→24N(2.4kg 重、1 箇月)、17N (1.7kg 重、3 箇月)に低下

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

ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」¹⁰⁾

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

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

ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」¹¹⁾

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

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

ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」¹²⁾

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

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

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)

該当しない

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法

ラモトリギン錠小児用 2mg/5mg 「トーワ」¹³⁾¹⁴⁾

ラモトリギン錠小児用 2mg 「トーワ」及びラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」は、設定された溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

ラモトリギン錠 25mg/100mg 「トーワ」¹⁵⁾¹⁶⁾

ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」及びラモトリギン錠 100mg 「トーワ」は、設定された溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。(錠 25mg)

15 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。(錠 100mg)

(2) 生物学的同等性試験

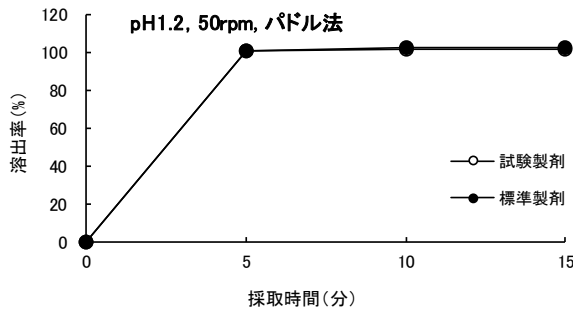
ラモトリギン錠小児用 2mg 「トーワ」¹⁷⁾

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

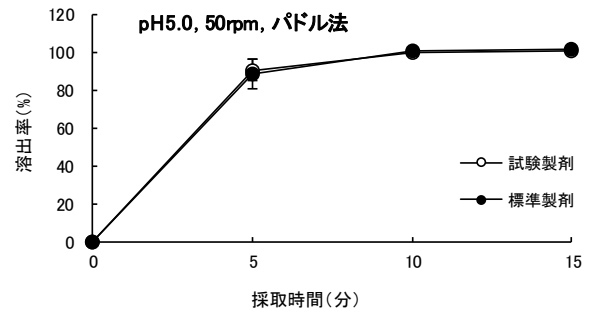
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm
 試験製剤 : ラモトリギン錠小児用2mg「トーワ」

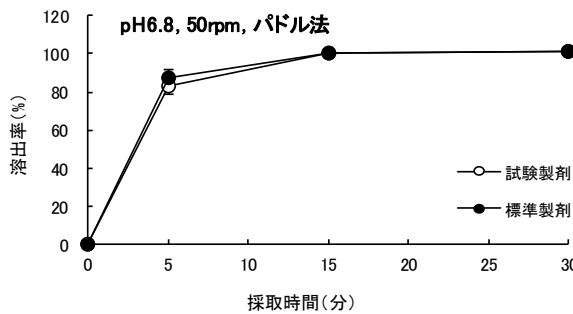
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : ラモトリギン錠小児用5mg「トーワ」



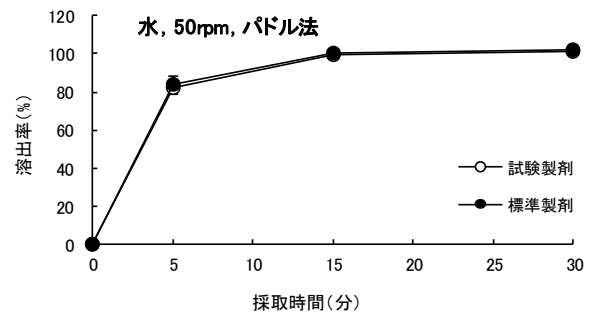
時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	100.9	101.7	101.6
標準偏差	0	1.7	1.1	1.2
標準製剤	0	101.2	102.4	102.6
標準偏差	0	2.2	1.2	0.7



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	90.8	99.9	100.8
標準偏差	0	5.7	1.6	1.4
標準製剤	0	89.1	100.8	102.1
標準偏差	0	8.0	2.1	1.0



時間(分)	0	5	15	30
試験製剤	0	83.5	100.1	101.4
標準偏差	0	4.7	2.0	1.9
標準製剤	0	87.4	100.0	101.6
標準偏差	0	4.4	2.0	1.3



時間(分)	0	5	15	30
試験製剤	0	82.2	99.6	101.2
標準偏差	0	3.8	2.0	2.1
標準製剤	0	83.9	100.5	101.9
標準偏差	0	4.5	0.7	0.7

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取 時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤		
50	pH 1.2	15	101.6	102.6	15 分以内に平均 85% 以上溶出	適
	pH 5.0	15	100.8	102.1		適
	pH6.8	15	100.1	100.0		適
	水	15	99.6	100.5		適

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

試験条件			(a) 最小値～ 最大値 (%)	(b) 平均溶出率 ±15%の範囲(%)	(a)が(b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取 時間 (分)					
50	pH 1.2	15	99.8～103.5	86.6～116.6	0	最終比較時点における 個々の溶出率につい て、試験製剤の平均溶 出率±15%の範囲を 超えるものが12個中1 個以下で、±25%の範 囲を超えるものがない	適
	pH 5.0	15	98.2～102.8	85.8～115.8	0		適
	pH 6.8	15	96.4～103.5	85.1～115.1	0		適
	水	15	95.8～102.8	84.6～114.6	0		適

(n=12)

①②の結果より、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

従って、ラモトリギン錠小児用 2mg「トーワ」と、標準製剤(ラモトリギン錠小児用 5mg「トーワ」)は、生物学的に同等であるとみなされた。

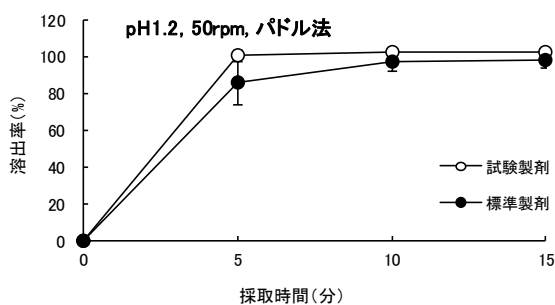
ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」¹⁸⁾

ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

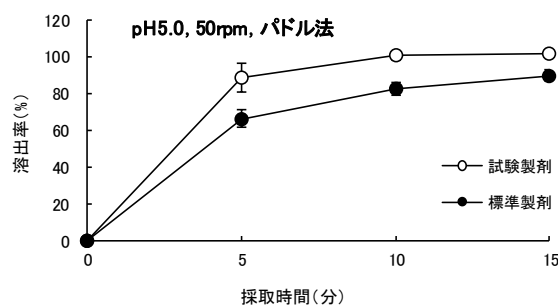
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、75rpm
 試験製剤 : ラモトリギン錠小児用5mg「トーワ」

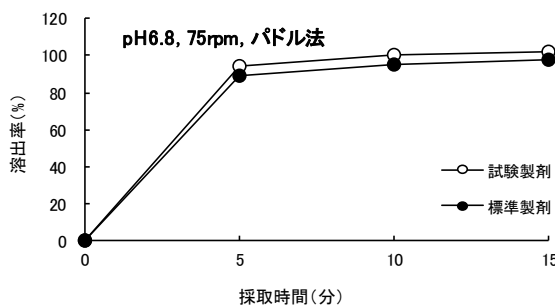
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : 錠剤、5mg



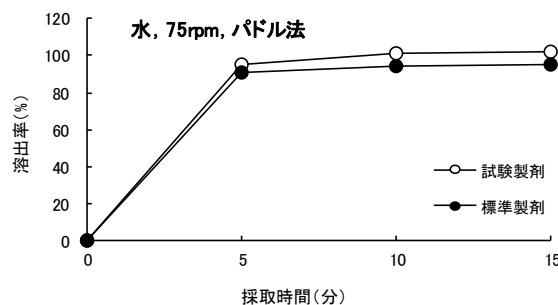
時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	101.2	102.4	102.6
標準偏差	0	2.2	1.2	0.7
標準製剤	0	86.0	97.3	98.2
標準偏差	0	11.9	5.2	4.0



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	89.1	100.8	102.1
標準偏差	0	8.0	2.1	1.0
標準製剤	0	66.4	82.7	90.2
標準偏差	0	4.7	3.7	3.2



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	94.3	100.6	102.0
標準偏差	0	0.9	0.9	0.9
標準製剤	0	89.3	95.5	97.7
標準偏差	0	2.1	1.4	1.1



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	94.8	100.8	102.1
標準偏差	0	2.3	1.4	1.5
標準製剤	0	90.5	94.3	95.6
標準偏差	0	1.6	1.2	1.2

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較 (パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		類似性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験製剤	標準製剤		
50	pH 1.2	15	102.6	98.2	15 分以内に平均 85%以上溶出	適
	pH 5.0	15	102.1	90.2		適
75	pH 6.8	15	102.0	97.7		適
	水	15	102.1	95.6		適

(n=12)

上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

従って、ラモトリギン錠小児用 5mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

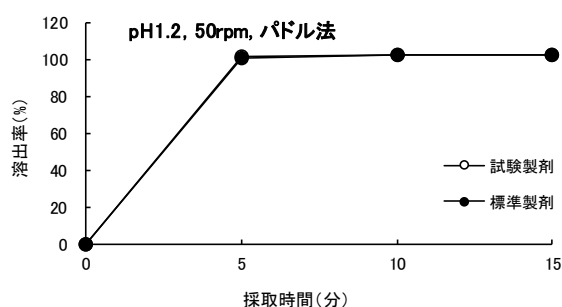
ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」¹⁹⁾

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

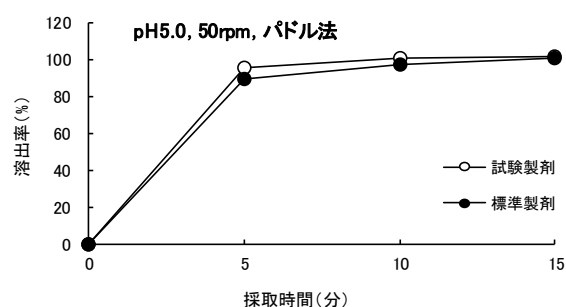
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm
 試験製剤 : ラモトリギン錠25mg「トーワ」

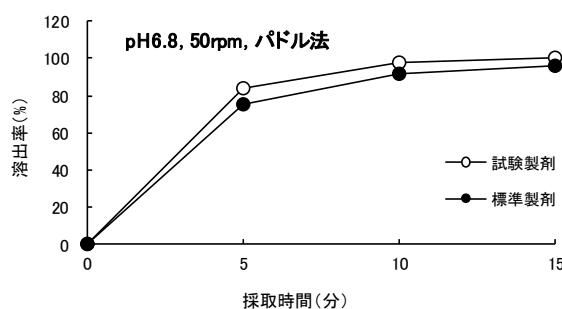
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : ラモトリギン錠100 mg「トーワ」



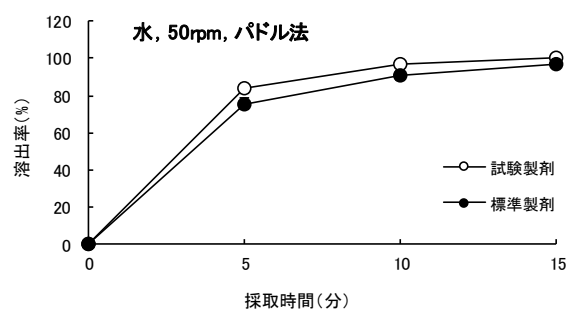
時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	102.2	102.4	102.4
標準偏差	0	1.2	1.1	1.2
標準製剤	0	101.3	102.7	102.7
標準偏差	0	1.0	0.7	0.8



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	95.7	101.4	101.9
標準偏差	0	1.8	1.1	1.1
標準製剤	0	90.1	98.0	100.9
標準偏差	0	1.7	1.2	1.4



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	84.3	97.4	100.1
標準偏差	0	1.1	0.8	0.7
標準製剤	0	75.3	91.3	96.1
標準偏差	0	2.1	0.9	0.5



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	83.8	96.7	100.0
標準偏差	0	2.0	1.2	1.0
標準製剤	0	75.6	91.0	96.5
標準偏差	0	3.2	2.4	0.6

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤		
50	pH 1.2	15	102.4	102.7	15 分以内に平均 85% 以上溶出	適
	pH 5.0	15	101.9	100.9		適
	pH 6.8	15	100.1	96.1		適
	水	15	100.0	96.5		適

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

試験条件			(a) 最小値～ 最大値 (%)	(b) 平均溶出率 ±15%の範囲(%)	(a)が(b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取 時間 (分)					
50	pH 1.2	15	100.5～104.7	87.4～117.4	0	最終比較時点におけ る個々の溶出率につ いて、試験製剤の平均 溶出率±15%の範囲 を超えるものが12個中 1個以下で、±25%の 範囲を超えるものがない	適
	pH 5.0	15	99.2～103.1	86.9～116.9	0		適
	pH 6.8	15	99.1～101.6	85.1～115.1	0		適
	水	15	98.7～101.7	85.0～115.0	0		適

(n=12)

①②の結果より、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

従って、ラモトリギン錠 25mg「トーワ」と、標準製剤(ラモトリギン錠 100 mg「トーワ」)は、生物学的に同等であるとみなされた。

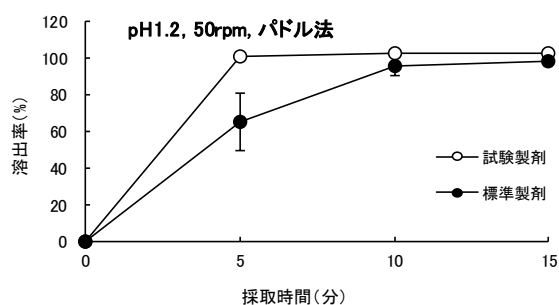
ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」²⁰⁾

ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

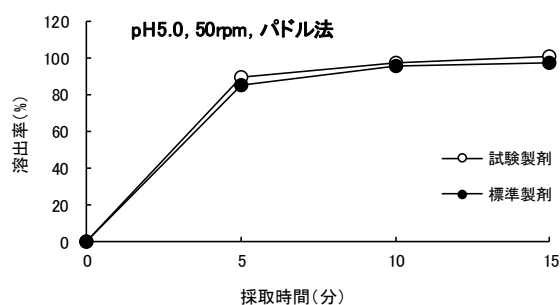
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm
 試験製剤 : ラモトリギン錠100mg「トーワ」

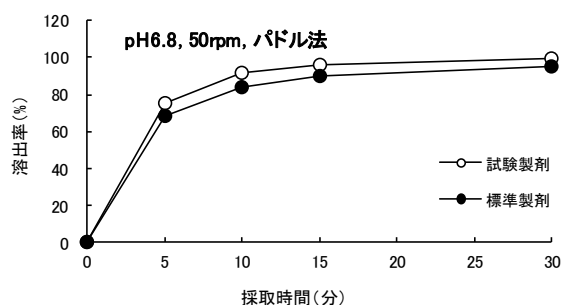
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : 錠剤、100 mg



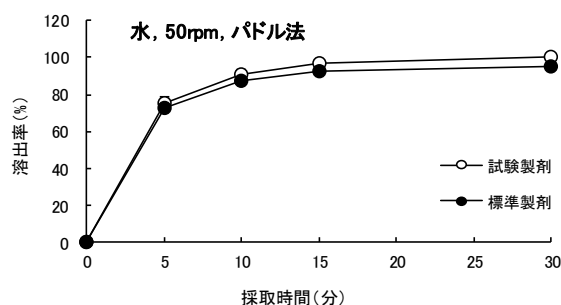
時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	101.3	102.7	102.7
標準偏差	0	1.0	0.7	0.8
標準製剤	0	65.4	96.1	98.7
標準偏差	0	15.7	5.5	3.2



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	90.1	98.0	100.9
標準偏差	0	1.7	1.2	1.4
標準製剤	0	85.1	95.8	97.9
標準偏差	0	1.4	0.9	0.8



時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	75.3	91.3	96.1	99.2
標準偏差	0	2.1	0.9	0.5	0.4
標準製剤	0	68.7	84.2	90.0	95.2
標準偏差	0	1.4	1.2	1.2	1.1



時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	75.6	91.0	96.5	100.0
標準偏差	0	3.2	2.4	0.6	0.7
標準製剤	0	72.4	87.1	92.4	95.5
標準偏差	0	1.4	0.6	0.7	1.3

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較 (パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		類似性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験製剤	標準製剤		
50	pH 1.2	15	102.7	98.7	15 分以内に平均 85% 以上溶出	適
	pH 5.0	15	100.9	97.9		適
	pH 6.8	15	96.1	90.0		適
	水	15	96.5	92.4		適

(n=12)

上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

従って、ラモトリギン錠 100mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

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

液体クロマトグラフィー

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・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。

2. 用法・用量

てんかん患者に用いる場合：

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

- (1) 単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）：
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日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。
- (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2)}：
 - (3-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注3)}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4)}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2)}	(3) - i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注3)} を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与	50mg/日 (1日1回投与)	25mg/日 (1日1回投与)	
3・4週目	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割して投与)	50mg/日 (1日1回投与)	
5週目以降	1～2週間毎に25～50mg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。	5週目は100mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与) その後1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。	
維持用量	100～200mg/日 (1日2回に分割して投与)	200～400mg/日 (1日2回に分割して投与)	100～200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)	

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

注2) 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3) 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4) 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（ラモトリギン錠小児用2mg「トーワ」、ラモトリギン錠小児用5mg「トーワ」、ラモトリギン錠25mg「トーワ」及びラモトリギン錠100mg「トーワ」）：

(1) 単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）：

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

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15mg/kgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日0.3mg/kgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.3mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注3)}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3)}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2)}：

(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注3)}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4)}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	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注3)} を併用しない場合	(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注2)}	(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{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2) 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3) 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4) 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

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（ラモトリギン錠 25 mg「トローフ」及びラモトリギン錠 100 mg「トローフ」）：

(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。

(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2)}：

(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注3)}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4)}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2)}	(3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{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2) 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3) 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4) 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・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ることで投与すること。（「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・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・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）

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗てんかん剤／双極性障害治療剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²¹⁾

電位依存性の Na^+ チャネルを抑制し、膜電位を安定化することにより、グルタミン酸等のシナプス放出を抑制することで抗けいれん作用を示すと考えられている。

(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

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

(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

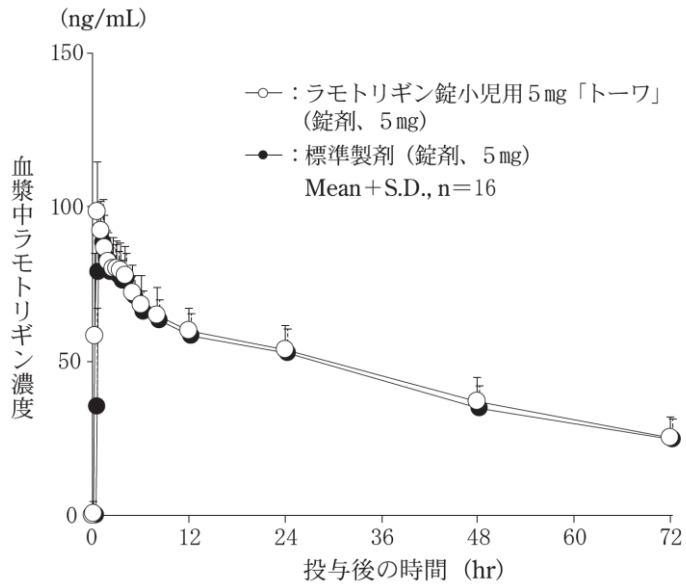
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

1) ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」²²⁾

ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ラモトリギンとして 5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与（かみくだいて水で服用（n=16）及びそのまま水で服用（n=15））して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）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) かみくだいて水で服用



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ラモトリギン錠小児用 5 mg 「トーフ」 (錠剤, 5 mg)	3374 ± 534	102.559 ± 11.856	0.656 ± 0.301	44.50 ± 9.29
標準製剤 (錠剤, 5 mg)	3254 ± 499	94.704 ± 14.359	0.984 ± 0.504	44.96 ± 7.97

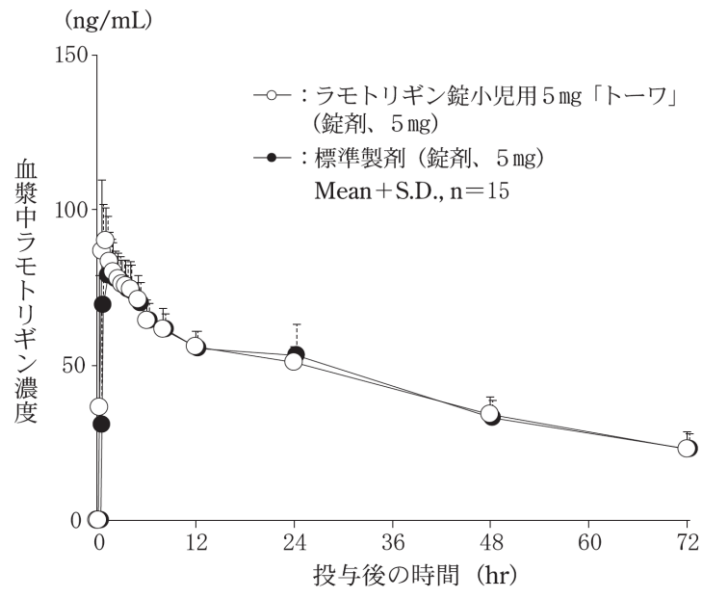
(Mean ± S. D., n = 16)

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

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

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

(2) そのまま水で服用



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₇₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ラモトリギン錠小児用 5 mg 「トーフ」 (錠剤, 5 mg)	3157 ± 361	98.831 ± 18.725	0.783 ± 0.339	43.89 ± 10.84
標準製剤 (錠剤, 5 mg)	3159 ± 368	92.910 ± 19.303	1.183 ± 0.938	42.81 ± 11.17

(Mean ± S. D., n=15)

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

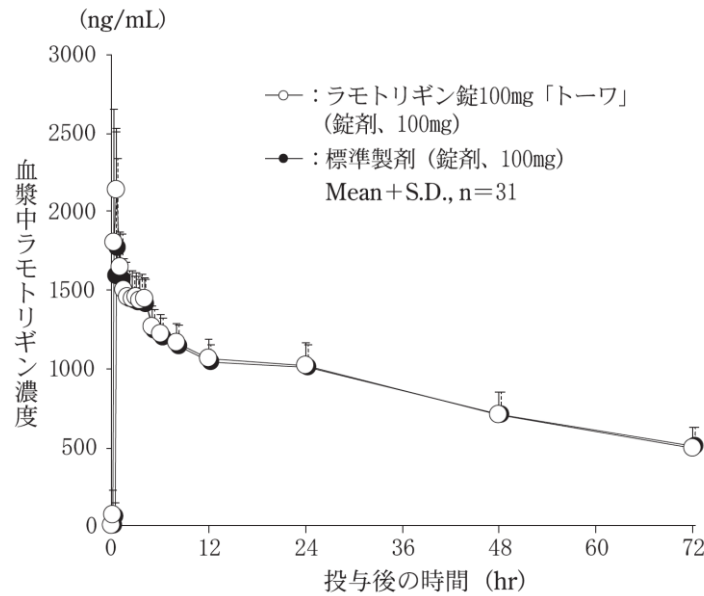
両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₇₂	C _{max}
平均値の差	log(0.9988)	log(1.0664)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9716)~log(1.0269)	log(0.9905)~log(1.1482)

2) ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」²³⁾

ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (ラモトリギンとして 100mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与 (かみくだいて水で服用 (n=31) 及びそのまま水で服用 (n=19)) して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

(1) かみくだいて水で服用



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」 (錠剤、100mg)	63295 ± 9171	2380.258 ± 477.184	0.508 ± 0.489	47.92 ± 12.90
標準製剤 (錠剤、100mg)	62411 ± 9492	2110.553 ± 473.429	0.726 ± 0.765	48.31 ± 10.99

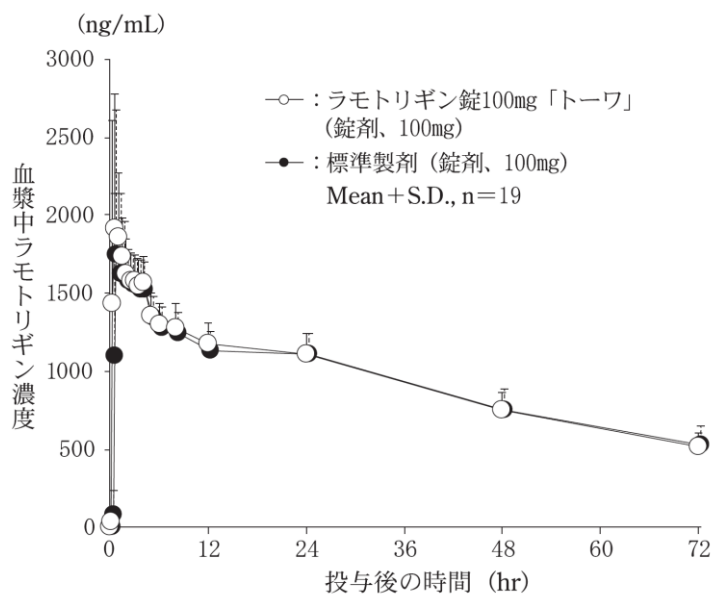
(Mean ± S. D., n=31)

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

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

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

(2) そのまま水で服用



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₇₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ラモトリギン錠 100mg「トーフ」 (錠剤, 100mg)	67890 ± 7901	2536.476 ± 521.100	0.671 ± 0.409	43.68 ± 6.58
標準製剤 (錠剤, 100mg)	67176 ± 9003	2304.904 ± 498.135	0.987 ± 0.963	46.00 ± 8.49

(Mean ± S. D., n=19)

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

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₇₂	C _{max}
平均値の差	log(1.0124)	log(1.0959)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9928)~log(1.0323)	log(1.0062)~log(1.1935)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

(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

該当資料なし

(4) 消失速度定数

ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」²²⁾

1) かみくだいて水で服用

kel : 0.01613 ± 0.00290 hr⁻¹ (健康成人男子、絶食単回経口投与)

2) そのまま水で服用

kel : 0.01662 ± 0.00378 hr⁻¹ (健康成人男子、絶食単回経口投与)

ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」²³⁾

1) かみくだいて水で服用

kel : 0.01539 ± 0.00373 hr⁻¹ (健康成人男子、絶食単回経口投与)

2) そのまま水で服用

kel : 0.01623 ± 0.00257 hr⁻¹ (健康成人男子、絶食単回経口投与)

(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

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

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

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 1) を参照

(3) 乳汁への移行性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 3) を参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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) 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

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

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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」及び「副作用」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、全身けん怠感、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・効果に関連する使用上の注意とその理由

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 1) 定型欠伸発作に用いる場合：
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。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

【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」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・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・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）

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。]
- 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」の項参照）]
- 4) 腎不全患者 [腎クリアランスが低下しているために、主代謝物（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度が健康成人よりも高くなる可能性がある。]
- 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。]

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・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	ラモトリギン製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」の項参照）	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。

<p>本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤</p> <p>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</p>	<p>本剤の血中濃度が低下する。 （「用法・用量」の項参照）</p>	<p>肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。</p>
<p>アタザナビル／リトナビル</p>	<p>アタザナビル及びリトナビル両剤とラモトリギン製剤を併用した場合にラモトリギン製剤の血中濃度が低下したとの報告がある。</p> <p>本剤維持用量投与中にアタザナビルとリトナビルを投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意7」）の項参照）</p>	<p>肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。</p>
<p>カルバマゼピン</p>	<p>ラモトリギン製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。</p>	<p>機序不明</p>
<p>リスペリドン</p>	<p>ラモトリギン製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。</p>	<p>機序不明</p>

<p>経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤）</p>	<p>ラモトリギン製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) ラモトリギン製剤の血中濃度が減少したとの報告がある。そのため、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意7）」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

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、全身けん怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 薬剤性過敏症症候群²⁴⁾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。ラモトリギン製剤の再投与により、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

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、舞踏病アテトーゼ、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

電子添文より抜粋

【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」及び「副作用」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、全身けん怠感、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

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、全身けん怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) **薬剤性過敏症症候群**²⁴⁾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

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女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
 - (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 400 mg/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) においてラモトリギン製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 (妊娠中にラモトリギン製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) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。 [ラモトリギン製剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の女性の血中濃度の最大約 50% に達したとの報告がある。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

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

該当しない

13. 過量投与

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。

14. 適用上の注意

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、更には穿孔を起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

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) ラモトリギン製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

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

製剤：劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年(外箱、ラベルに記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

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。

6. 包装

製品名	包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
ラモトリギン錠小児用 2mg「トーワ」	PTP包装	140錠 (14錠×10)
ラモトリギン錠小児用 5mg「トーワ」	PTP包装	140錠 (14錠×10)
ラモトリギン錠 25mg「トーワ」	PTP包装	140錠 (14錠×10)
	バラ包装	100錠
ラモトリギン錠 100mg「トーワ」	PTP包装	140錠 (14錠×10)
	バラ包装	100錠

7. 容器の材質

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

8. 同一成分・同効薬

同一成分 : 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

同効薬 : カルバマゼピン、レベチラセタム、ゾニサミド、トピラマート、フェニトイン、バル
プロ酸ナトリウム、クロバザム、クロナゼパム、フェノバルビタール、ガバペンチン、
ラコサミド、ペランパネル、エトスクシミド

9. 国際誕生年月日

1990年11月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	備考
ラモトリギン錠小児用 2mg「トーワ」	2018年2月15日	23000AMX00305000	
ラモトリギン錠小児用 5mg「トーワ」	2018年2月15日	23000AMX00304000	
ラモトリギン錠 25mg「トーワ」	2018年2月15日	23000AMX00300000	
ラモトリギン錠 100mg「トーワ」	2018年2月15日	23000AMX00301000	

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日	備考
ラモトリギン錠小児用 2mg「トーワ」	2018年6月15日	
ラモトリギン錠小児用 5mg「トーワ」	2018年6月15日	
ラモトリギン錠 25mg「トーワ」	2018年6月15日	
ラモトリギン錠 100mg「トーワ」	2018年6月15日	

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

2020年2月5日 てんかん患者における単剤療法 定型欠神発作

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

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

17. 保険給付上の注意

ラモトリギン錠小児用 2mg 「トーワ」

本剤は診療報酬上の後発医薬品に該当しない。

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

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠小児用 2mg)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠小児用 5mg)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 25mg)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 100mg)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠小児用 2mg)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠小児用 5mg)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 25mg)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 100mg)
- 9) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠小児用 2mg)
- 10) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠小児用 5mg)
- 11) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 25mg)
- 12) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 100mg)
- 13) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠小児用 2mg)
- 14) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠小児用 5mg)
- 15) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 25mg)
- 16) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 100mg)
- 17) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠小児用 2mg)
- 18) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠小児用 5mg)
- 19) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 25mg)
- 20) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 100mg)
- 21) グッドマン・ギルマン薬理書 第12版, 736, 2013
- 22) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；血漿中未変化体濃度(錠小児用 5mg)
- 23) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；血漿中未変化体濃度(錠 100mg)
- 24) 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
- 25) 東和薬品株式会社 社内資料：粉碎後の安定性試験
- 26) 東和薬品株式会社 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験
- 27) 東和薬品株式会社 社内資料：自動分包機落下試験(湯山製作所製)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その3）」（令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕²⁵⁾

■ 試験製剤

ラモトリギン錠小児用 2mg 「トーワ」

ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」

ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」

ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」

■ 方法

◇ 検体作製方法

ラモトリギン錠小児用 2mg 「トーワ」

試験製剤 300 錠をとり、乳鉢で粉砕する。(n=1)

(予備試験において、錠剤粉砕機では乳鉢より含量の低下(−5.5%)がみられたため、乳鉢で粉砕した検体を使用。)

ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」

試験製剤 120 錠をとり、乳鉢で粉砕する。(n=1)

(予備試験において、錠剤粉砕機では乳鉢より含量の低下(−5.0%)がみられたため、乳鉢で粉砕した検体を使用。)

ラモトリギン錠 25mg/100mg 「トーワ」

試験製剤 50 錠をとり、錠剤粉砕機(ラボミルサープラス LM-PLUS)で粉砕する。(n=1)

◇ 保存条件

・ 散光

条件：25℃・60%RH, 1000 lx 散光下(3 箇月後の時点で累計約 120 万 lx・hr 以上), 検体の層の厚さは 3 mm 以下とする。

保存容器：開放したプラスチックシャーレをラップで覆う。

◇ 試験項目及び試験方法

- ・試験項目：外観(n=1), 含量(n=3) (残存率 [粉碎直後の含量を 100%として算出])
- ・試験方法：各検体の試験方法は医薬品製造販売承認書の製剤の規格及び試験方法に準じる。

■ 結果

製品名	保存条件	試験項目	粉碎直後	1 箇月後	3 箇月後
ラモトリギン錠 小児用 2mg 「トーワ」	散光	外観	淡黄白色の 粉末	淡黄白色の 粉末	淡黄白色の 粉末
		含量(%) (残存率(%))	100.5 (100)	99.7 (99.2)	99.1 (98.6)
ラモトリギン錠 小児用 5mg 「トーワ」		外観	淡黄白色の 粉末	淡黄白色の 粉末	淡黄白色の 粉末
		含量(%) (残存率(%))	99.2 (100)	98.3 (99.1)	97.8 (98.6)
ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」		外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
		含量(%) (残存率(%))	100.3 (100)	99.9 (99.6)	99.2 (98.9)
ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」		外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
		含量(%) (残存率(%))	100.7 (100)	100.1 (99.4)	99.5 (98.8)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性²⁶⁾

■ 試験製剤

ラモトリギン錠小児用 2mg 「トーワ」

ラモトリギン錠小児用 5mg 「トーワ」

ラモトリギン錠 25mg 「トーワ」

ラモトリギン錠 100mg 「トーワ」

■ 方法

- ①ディスペンサー (Exacta-Med オーラルディスペンサー) のピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤 1 個を入れてピストンを戻す。
- ②水浴を用いて 55±1℃に設定したお湯あるいは室温水をディスペンサー口から約 20mL 吸い取り、キャップ (Exacta-Med オーラルディスペンサーとセットで同封) で閉じ、ディスペンサーを横にした状態で 5 分間放置する。
- ③ディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。
- ④崩壊していることが確認できれば⑥の手順へ進む。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行い、崩壊が確認できれば⑥の手順へ進む。さらに崩壊しない場合は⑤の操作へ進む。
- ⑤錠剤はペンチで軽くつぶしたもの、カプセル剤は脱カプセルしたものについて①～③の作業を行う。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行う。この時点にて崩壊・懸濁しない場合、試験を中止する。

-
- ⑥ディスペンサーからキャップを取り外し、チューブ（予め挿入口から 2/3 を水平にし、ディスペンサー装着部を高さ 30cm の位置にセットしておく）に取りつけ、流速約 2~3mL/秒で懸濁液を押しこむ。
 - ⑦チューブを通過した懸濁液を回収し、室温まで冷ました後、pH を測定する。
 - ⑧懸濁液をチューブ内に全て押し込んだ後、さらに水道水 20mL をディスペンサーで注入し、洗いこむ。
 - ⑨洗いこみ後のチューブ注入口、内部及び先端部について、詰まりや残留物の有無を目視にて確認する。
 - ⑩通過性にて通過抵抗を感じた、あるいはチューブ閉塞が起きた場合、チューブ径を 12Fr に変更し、懸濁液を調製後、⑧~⑩の操作を行う。

■ 試験器具・機器

日本コヴィディエン（株）製 ニューエンテラルフィーディングチューブ（8 フレンチ長さ：120cm）

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

Baxa 社製 経口用ストップコック付三方活栓

テルモ製 サフィードコネクター100

堀場製作所製 pH メーター LAQUA F-72

■ 結果

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

2. その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

自動分包機落下試験

1) 湯山製作所製 全自動錠剤分包機(YS-TR-260FDS II)²⁷⁾

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

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

判 定：目視による割れ・欠けの有無

結 果：

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

(1包中割れ・欠けが目視で認められた錠剤数/分包数)

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

各自動分包機における留意事項：

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

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号