2026年7月改訂（第17版）

日本標準商品分類番号　871139、871179

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（一部2018に準拠）

抗てんかん剤
ラモトリギン錠
ラミクタール錠小児用2mg
ラミクタール錠小児用5mg
Lamictal Tablets

抗てんかん剤、双極性障害治療薬
ラモトリギン錠
ラミクタール錠25mg
ラミクタール錠100mg
Lamictal Tablets

剤形	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 錠小児用5mg：1錠中ラモトリギン5mg 錠25mg：　1錠中ラモトリギン25mg 錠100mg：　1錠中ラモトリギン100mg
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 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2008年10月16日 製造販売一部変更承認年月日： 2011年 7月 1日（効能・効果、用法・用量の追加） 2014年 8月29日（効能・効果、用法・用量の追加） 2015年 9月24日（効能・効果、用法・用量の追加） 薬価基準収載年月日：2008年12月12日 発売年月日：2008年12月12日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社　メディカル・インフォメーション TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2026年3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、医薬品医療機器情報提供ホームページ 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.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があり、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
1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …… 1

Ⅱ．名称に関する項目 …… 4
1. 販売名 …… 4
(1) 和名 …… 4
(2) 洋名 …… 4
(3) 名称の由来 …… 4
2. 一般名 …… 4
(1) 和名（命名法） …… 4
(2) 洋名（命名法） …… 4
(3) ステム …… 4
3. 構造式又は示性式 …… 4
4. 分子式及び分子量 …… 4
5. 化学名（命名法） …… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 4
7. CAS登録番号 …… 5

Ⅲ．有効成分に関する項目 …… 6
1. 物理化学的性質 …… 6
(1) 外観・性状 …… 6
(2) 溶解性 …… 6
(3) 吸湿性 …… 6
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 …… 6
(5) 酸塩基解離定数 …… 6
(6) 分配係数 …… 6
(7) その他の主な示性値 …… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 … 7
3. 有効成分の確認試験法 …… 7
4. 有効成分の定量法 …… 7

Ⅳ．製剤に関する項目 …… 8
1. 剤形 …… 8
(1) 剤形の区別、外観及び性状 …… 8
(2) 製剤の物性 …… 8
(3) 識別コード …… 8
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 …… 9
2. 製剤の組成 …… 9
(1) 有効成分（活性成分）の含量 …… 9
(2) 添加物 …… 9
(3) その他 …… 9
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 9
4. 製剤の各種条件下における安定性 …… 9
5. 調製法及び溶解後の安定性 …… 9
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） … 9
7. 溶出性 …… 9
8. 生物学的試験法 …… 10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 10
10. 製剤中の有効成分の定量法 …… 10
11. 力価 …… 10
12. 混入する可能性のある夾雑物 …… 10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …… 10
14. その他 …… 10

Ⅴ．治療に関する項目 …… 11
1. 効能又は効果 …… 11
2. 用法及び用量 …… 11
3. 臨床成績 …… 18
(1) 臨床データパッケージ …… 18
(2) 臨床効果 …… 20
(3) 臨床薬理試験 …… 27
(4) 探索的試験 …… 28
(5) 検証的試験 …… 29
(6) 治療的使用 …… 35

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 39
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 39
2. 薬理作用 …… 39
(1) 作用部位・作用機序 …… 39
(2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 39
(3) 作用発現時間・持続時間 …… 40

Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 41
1. 血中濃度の推移・測定法 …… 41
(1) 治療上有効な血中濃度 …… 41
(2) 最高血中濃度到達時間 …… 41
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 41
(4) 中毒域 …… 43
(5) 食事・併用薬の影響 …… 43
(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 …… 45
2. 薬物速度論的パラメータ …… 45
(1) 解析方法 …… 45
(2) 吸収速度定数 …… 45
(3) バイオアベイラビリティ …… 45
(4) 消失速度定数 …… 45
(5) クリアランス …… 45
(6) 分布容積 …… 45
(7) 血漿蛋白結合率 …… 45
3. 吸収 …… 46
4. 分布 …… 46
(1) 血液－脳関門通過性 …… 46
(2) 血液－胎盤関門通過性 …… 46
(3) 乳汁への移行性 …… 46
(4) 髄液への移行性 …… 46
(5) その他の組織への移行性 …… 46
5. 代謝 …… 47
(1) 代謝部位及び代謝経路 …… 47
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種 …… 47
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 … 47

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 ……47
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ …47
6. 排泄 ……48
(1) 排泄部位及び経路 ……48
(2) 排泄率 ……48
(3) 排泄速度 ……48
7. トランスポーターに関する情報 ……48
8. 透析等による除去率 ……48

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目‥ 49
1. 警告内容とその理由 ……49
2. 禁忌内容とその理由 ……50
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ……50
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ……50
5. 重要な基本的注意とその理由 ……51
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ‥54
(1) 合併症・既往歴等のある患者 ……54
(2) 腎機能障害患者 ……55
(3) 肝機能障害患者 ……56
(4) 生殖能を有する者 ……56
(5) 妊婦 ……57
(6) 授乳婦 ……58
(7) 小児等 ……59
(8) 高齢者 ……60
7. 相互作用 ……60
(1) 併用禁忌とその理由 ……60
(2) 併用注意とその理由 ……61
8. 副作用 ……63
(1) 重大な副作用と初期症状 ……63
(2) その他の副作用 ……65
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ……81
10. 過量投与 ……81
11. 適用上の注意 ……81
12. その他の注意 ……82
(1) 臨床使用に基づく情報 ……82
(2) 非臨床試験に基づく情報 ……83

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 …… 84
1. 薬理試験 ……84
(1) 薬効薬理試験 ……84
(2) 副次的薬理試験 ……84
(3) 安全性薬理試験 ……84
(4) その他の薬理試験 ……85
2. 毒性試験 ……85
(1) 単回投与毒性試験 ……85
(2) 反復投与毒性試験 ……85
(3) 生殖発生毒性試験 ……85
(4) その他の特殊毒性 ……86

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 …… 87
1. 規制区分 ……87
2. 有効期間又は使用期限 ……87
3. 貯法・保存条件 …… 87
4. 薬剤取扱い上の注意点 …… 87
(1) 薬局での取扱い上の留意点について …… 87
(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） …… 87
(3) 調剤時の留意点について …… 87
5. 承認条件等 …… 88
6. 包装 …… 88
7. 容器の材質 …… 88
8. 同一成分・同効薬 …… 88
9. 国際誕生年月日 …… 88
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 …… 88
11. 薬価基準収載年月日 …… 89
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 …… 89
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 89
14. 再審査期間 …… 89
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 …… 90
16. 各種コード …… 90
17. 保険給付上の注意 …… 90

ⅩⅠ. 文献 …… 91
1. 引用文献 …… 91
2. その他の参考文献 …… 93

ⅩⅡ. 参考資料 …… 94
1. 主な外国での発売状況 …… 94
2. 海外における臨床支援情報 …… 107
(1) 妊婦に関する海外情報 …… 107
(2) 小児等に関する記載 …… 108

ⅩⅢ. 備考 …… 110
その他の関連資料 …… 110

Ⅰ．概要に関する項目

1．開発の経緯

ラモトリギンは、英国 Wellcome Foundation 社（現 GlaxoSmithKline 社）が開発したトリアジン骨格を有する抗てんかん薬である。

1950～60 年代に抗てんかん薬治療を受けている患者で葉酸欠乏がみられたことなどから、1970 年代に入って Wellcome Foundation 社は抗葉酸作用を持つ化合物が抗てんかん薬と成り得るとの仮説を基に、新規抗てんかん薬を探索し、ラモトリギンを見出した。

本剤は 1990 年にアイルランドで成人部分てんかん患者に対する併用療法（add-on 療法）薬として承認を取得して以来、その他の国や地域で承認を取得している。特に、小児領域においては難治てんかんとして知られている Lennox-Gastaut 症候群のてんかん発作に対する治療薬としても 50 ヵ国以上で承認されており、また小児の定型欠神発作に対する単剤療法として欧州では 2005 年にチェコ、ルーマニア、スロバキアで承認され、現在までにその他の国や地域で臨床使用されている。

双極性障害に対しては、本剤の抗てんかん薬としての臨床開発の過程において、一部の被験者にて気分障害を改善することが認められたことから、本剤の双極性障害に対する臨床試験及び薬理試験が実施され、2002 年 11 月に承認されて以来、現在までにその他の国や地域で臨床使用されている。

本邦では 2008 年 10 月に、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群における全般発作」に対する抗てんかん薬との併用療法の承認を取得した。さらに、2011 年 7 月に「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」の承認を取得した。

日本てんかん学会・日本脳神経外科学会・日本小児神経学会は、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に、ラモトリギン単剤療法の適応取得を目的とした開発要望書を提出した。当会議での検討の結果、「医療上の必要性が高い」という評価が得られたことから、2010 年 12 月に厚生労働省から開発要請を受け、2011 年 6 月より臨床試験を開始し、2014 年 8 月に「成人てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作」、2015 年 9 月に「小児てんかん患者の定型欠神発作」に対する単剤療法の承認を取得した。

2．製品の治療学的・製剤学的特性

（1）てんかん患者において成人の部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作、定型欠神発作への単剤療法の適応を取得している。

（「Ⅴ．治療に関する項目　1．効能又は効果」の項参照）

（2）てんかん患者において他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない成人及び小児の部分発作（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への併用療法の適応を取得している。

（「Ⅴ．治療に関する項目　1．効能又は効果」の項参照）

（3）部分てんかん及び全般てんかんに対する発作抑制効果が示された。

「単剤療法」では、成人てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作、小児のてんかん患者の定型欠神発作に対して適応が認められている。「併用療法」では、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない成人及び小児のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群における全般発作に対して適応が認められている。

（「Ⅴ．治療に関する項目　3．臨床試験　（2）臨床効果」の項　1．及び 2．参照）

(4) 双極性障害の気分エピソードの再発・再燃を抑制した。
双極Ⅰ型障害患者において、ラミクタールは試験を中止・脱落するまでの期間（Time to withdrawal from study：TWS）及び気分エピソードの再発・再燃のために治療が行われるまでの期間（Time to intervention for mood episode：TIME）をプラセボに比べ有意に延長した（各々p=0.010、p=0.013 ログランク検定）。
（「Ⅴ．治療に関する項目　3．臨床試験　（2）臨床効果」の項　3．参照）

(5) 双極性障害のうつ病エピソードの再発・再燃を抑制した。
双極Ⅰ型障害患者において、ラミクタールはうつ病エピソードの再発・再燃のために治療が行われるまでの期間（Time to intervention for depressive episode：TIDep）をプラセボに比べ有意に延長した（p=0.044、ログランク検定）。
（「Ⅴ．治療に関する項目　3．臨床試験　（2）臨床効果」の項　3．参照）

(6) 患者の状況に合わせて服用方法を選択できる。
チュアブル・ディスパーシブル錠であり、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。
（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　11．適用上の注意」の項参照）

(7) 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、無菌性髄膜炎があらわれることがある。
（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　8．副作用」の項参照）

(8) 成人てんかん患者を対象とした日韓共同試験における単剤療法に用いた場合の副作用発現率は、31%（20/65 例）であった。主な副作用は、発疹 15%（10/65 例）、頭痛、めまい、及び胃腸障害各 3%（2/65 例）であった（承認時）。
（「Ⅴ．治療に関する項目　3．臨床試験　（2）臨床効果」の項　1．参照）

(9) 小児てんかん患者を対象とした日韓共同試験における副作用発現頻度は、35%（7/20 例）であった。その内訳は、発疹 25%（5/20 例）、肝機能検査値異常及び頭痛各 5%（1/20 例）であった（承認時）。
（「Ⅴ．治療に関する項目　3．臨床試験　（2）臨床効果」の項　1．参照）

(10) 双極性障害を対象とした国内開発試験における承認時までの副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、34%（74/215 例）であった。主な副作用は、発疹 7%（15/215 例）、頭痛 4.2%（9/215 例）、胃腸障害及び傾眠各 3.7%（8/215 例）であった。また、第Ⅱ/Ⅲ相試験から長期投与試験に移行した症例における副作用発現頻度は、21%（19/92 例）であった。主な副作用は、胃腸障害 5.4%（5/92 例）であった（承認時）。
（「Ⅴ．治療に関する項目　3．臨床試験　（5）検証的試験　2）比較試験」の項　c）及び「Ⅴ．治療に関する項目　3．臨床試験　（5）検証的試験　3）安全性試験」の項　c）参照）

医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan:RMP）について

ラミクタール錠は、医薬品リスク管理計画（RMP）が策定されている（2026 年 7 月現在）。概要を下記に示す。

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群） ・薬剤性過敏症症候群	なし	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全性対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
なし
有効性に関する調査･試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
1.電子添文による情報提供 2.患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材の作成及び配布 患者向け資材の作成及び配布

提出年月 2025 年（令和 7 年）10 月

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

（1）和名

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

（2）洋名

Lamictal Tablets 2mg、5mg、25mg、100mg

（3）名称の由来

一般名 lamotrigine に由来する。

2．一般名

（1）和名（命名法）

ラモトリギン（JAN）

（2）洋名（命名法）

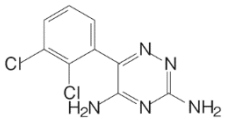
Lamotrigine（JAN）

lamotrigine（INN）

（3）ステム

sodium channel blockers, signal transduction modulators（Na^+チャネル阻害剤、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）

和名：3,5-ジアミノ-6-(2,3-ジクロロフェニル)-1,2,4-トリアジン（JAN）

洋名：3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine（JAN）

6．慣用名、別名、略号、記号番号

BW430C、430C78

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

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性

溶　媒	溶解度（%）	溶解性
水 25℃	0.017	極めて溶けにくい
水 37℃	0.026	極めて溶けにくい
0.01mol/L 水酸化ナトリウム 25℃	0.016	極めて溶けにくい
0.1mol/L 塩酸 25℃	0.41	溶けにくい
クロロホルム 25℃	0.11	溶けにくい
l-オクタノール 25℃	0.28	溶けにくい
エタノール（99.5） 25℃	0.41	溶けにくい

(3) 吸湿性

20℃/92%RH で 7 日間保存した時の吸湿量は 0.025%とわずかであったことから､吸湿性はないと判断した。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 217℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：5.7（25℃、吸光度法）

(6) 分配係数

分配係数（l-オクタノール/水系）：0.4（pH1.2）、8.0（pH6.0）

(7) その他の主な示性値

測定していない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分		保存条件	保存期間	保存形態	結　果
長期保存試験		30℃/65%RH 暗所	60 ヵ月	プラスチック袋（密閉）、 ファイバードラム [1]	変化を認めなかった。
加速試験		40℃/75%RH 暗所	6 ヵ月	プラスチック袋（密閉）、 ファイバードラム [1]	変化を認めなかった。
苛酷試験	温度	60℃ 暗所	3 ヵ月	褐色ガラス瓶（開栓）	変化を認めなかった。
	湿度	40℃/75%RH 暗所	6 ヵ月	褐色ガラス瓶（開栓）	変化を認めなかった。
	光	25℃/ 白色蛍光ランプ ＋近紫外線 ランプ	白色蛍光ランプ総照射120 万 Lux･hr 以上を照射後、近紫外蛍光ランプで総近紫外放射エネルギー200W・hr/m^2 以上を照射	無包装 （無色透明ガラス シャーレ [2]）	変化を認めなかった。

試験項目：性状、確認試験 4（苛酷試験のみ）、乾燥減量、類縁物質、含量

1. プラスチック袋（ポリエチレン）に入れ、封をしたものをファイバードラム（紙のドラム缶）に入れて保存した。
2. 無色透明ガラスシャーレに本剤を入れ、ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆ったもの（曝光）。

3. 有効成分の確認試験法

赤外線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

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

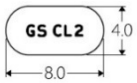
剤形の区別：錠剤（チュアブル・ディスパーシブル錠）

性状：白色の素錠であり、特異なにおいがある。

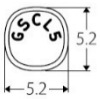
錠小児用 2mg

販売名	表	裏	側面	質量
ラミクタール錠 小児用 2mg				40mg
	直径：4.8mm、厚さ 1.6mm			

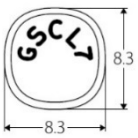
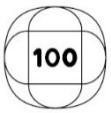
錠小児用 5mg

販売名	表	裏	側面	質量
ラミクタール錠 小児用 5mg				101mg
	長径：8.0mm、短径：4.0mm、厚さ 2.8mm			

錠 25mg

販売名	表	裏	側面	質量
ラミクタール錠 25mg				63mg
	直径：5.2mm、厚さ 2.0mm			

錠 100mg

販売名	表	裏	側面	質量
ラミクタール錠 100mg				253mg
	直径：8.3mm、厚さ 3.2mm			

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

錠小児用 2mg：LTG 2

錠小児用 5mg：GS CL2

錠 25mg　　：GS CL5

錠 100mg　　：GS CL7

（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

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

（2）添加物

沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、サッカリンナトリウム水和物、香料、ステアリン酸マグネシウム

（3）その他

クロスグリ（カシス）のにおいのする香料を使用

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

試験区分	剤形	保存条件	保存期間	保存形態	結　果
加速試験	2mg	40℃/75%RH 暗所	6 ヵ月	PTP 包装	変化を認めなかった。
	5mg				
	25mg				
	100mg				

試験項目：性状、確認試験（開始時のみ）、溶出試験、類縁物質、含量、乾燥減量

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（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

2mg 錠・5mg 錠
試験法：日局「回転バスケット法」
試験条件：毎分 100 回転
　　試験液　水 900mL

25mg 錠・100mg 錠
試験法：日局「パドル法」
試験条件：毎分 50 回転
　　試験液　水 900mL

結果：
ラミクタール錠小児用 2mg　30 分間の溶出率は 80%以上であった。
ラミクタール錠小児用 5mg　30 分間の溶出率は 80%以上であった。
ラミクタール錠 25mg　30 分間の溶出率は 80%以上であった。
ラミクタール錠 100mg　30 分間の溶出率は 80%以上であった。

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
赤外線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
製造工程における中間体、副生成物又は分解物の混在が予想される。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
ラミクタール錠 25mg 及び 100mg はプッシュスルータイプ、小児用 2mg 及び小児用 5mg はピールプッシュタイプの乳幼児誤飲防止包装*を採用している。

プッシュスルータイプ（PTP シート）の取り出し方
・通常より強い力を加え押し出す。
ピールプッシュタイプ（PTP シート）の取り出し方
・PTP シートの裏面に貼られたラベルをはがしてから押し出す。

＊：乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

14. その他
特になし

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〇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

〇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

〇双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

〈定型欠神発作〉

5.1 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。

（解説）

5.1 定型欠神発作に用いる場合には、15 歳以上では有効性及び安全性が確立されておらず使用は推奨できないものの、小児期から本剤による治療を開始し効果が十分に認められ安全性も問題がない場合、本剤を他の抗てんかん薬に切り替えることは困難であることから、そのような場合に治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉

5.2 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。

（解説）

5.2 双極性障害に関する本剤の効能又は効果は「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」であり、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

〇てんかん患者に用いる場合

成人（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）

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

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

(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

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

(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]

(3)-ⅰ)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合

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

(3)-ⅱ)(3)-ⅰ)以外の薬剤[注3)]を併用する場合

単剤療法の場合に従う。

参考：てんかん患者に用いる場合（成人）

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

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
［7.2、10.2、16.7.1、16.7.2参照］

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
［7.2、16.7.1、16.7.2参照］

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

(1)単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）

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

(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15mg/kgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日0.3mg/kgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.3mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合は1日1～5mg/kgとし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用していない場合は1日1～3mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200mgまでとする。

(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]

(3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合

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

(3)-ii)(3)-i)以外の薬剤[注3)]を併用する場合

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

参考：てんかん患者に用いる場合（小児）

	併用療法				(1)単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）
本剤と併用する薬剤の種類	(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合		(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]		
	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
［7.2、10.2、16.7.1、16.7.2参照］

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
［7.2、16.7.1、16.7.2参照］

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

(1)単剤療法の場合

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日25mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日50mgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、5週目は1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日200mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じ

て適宜増減するが､増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として最大 100mg ずつ､1 日用量は最大 400mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。

(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

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

(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注 1)]

(3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注 2)]を併用する場合

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

(3)-ii)(3)-i)以外の薬剤[注 3)]を併用する場合

単剤療法の場合に従う。

参考：双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（成人）

	併用療法			(1) 単剤療法の場合
本剤と併用する薬剤の種類	(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注 1)]		
		(3) -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
［7.2、10.2、16.7.1、16.7.2 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
［7.2、16.7.1、16.7.2 参照］

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 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、6.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て投与すること。［1.1.1、1.1.2、7.3、8.1、11.1.1、17.3.1、17.3.2 参照］

（解説）
7.1 承認用量（初回用量及び漸増用量）を超えて投与した場合に皮膚障害の発現率が高くなることが知られている[1)]ので、併用薬の組み合わせに留意し、「6. 用法及び用量」を遵守すること。また、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て投与すること。
［参考］国内において実施された臨床試験の成績（添付文書「17. 臨床成績」の項より抜粋）
17.3 その他
17.3.1 国内臨床試験における用量の違いによる発疹等の皮膚障害の発現率（バルプロ酸ナトリウム併用患者）
承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）より高い用量で投与した国内臨床試験（バルプロ酸ナトリウム併用患者）での発疹等の皮膚障害の発現率は 10.4%（18/173 例）であったのに対し、バルプロ酸ナトリウム併用患者において承認用量で投与した第III相臨床試験では 2.9%（3/102 例）であった。

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

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.2 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。［6.、10.2、16.7.1、16.7.2 参照］
・本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤
フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤
・本剤の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

（解説）
7.2 本剤は併用する薬剤の有無又は種類により、漸増方法及び維持用量が異なる。本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤、本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤について、現時点で明らかなものをすべて列挙したので、併用の際には留意すること。また、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（てんかん又は双極性障害の治療に用いられる薬剤が本剤以外にも併用されている場合）では、バルプロ酸ナトリウム併用時の用法及び用量に従い、最低用量から投与を開始すること。
本剤のグルクロン酸抱合に対する影響の有無は以下のとおり。
本剤のグルクロン酸抱合における併用薬剤の影響（添付文書「16. 薬物動態」の項より抜粋）

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.3 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。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 6.用法及び用量に従って再開することが推奨される。［7.1、10.2、16.7.1、16.7.2 参照］

（解説）

7.3 本剤の再投与に関する注意事項。

本剤による皮膚症状のために投与を中止した場合は、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。また、再投与時の用量については、承認用量（初回用量及び漸増用量）を超えて投与した場合に皮膚障害の発現率が高くなることが知られているため、投与中止の理由に関わらず、維持用量より低い用量から再開し漸増すること。

なお、投与中止から本剤の消失半減期の 5 倍の期間を経過している場合には、初回用量から 6. 用法及び用量に従って再開することが推奨される。

［参考］各併用薬別の消失半減期とその 5 倍の期間の目安（添付文書「16. 薬物動態」の項参照）

■バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

外国人健康成人にバルプロ酸ナトリウム 500mg（1 日 2 回）と本剤を併用した時の本剤の $t_{1/2}$ は約 70 時間であった。したがって、$t_{1/2}$ の 5 倍の期間は約 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する場合

グルクロン酸抱合の誘導作用を有する抗てんかん薬を服用している外国人の成人患者に本剤を漸増的に add-on 投与（1 日 2 回反復経口投与）した時の $t_{1/2}$ は約 13 時間であった。したがって、$t_{1/2}$ の 5 倍の期間は約 65 時間。

■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い場合

日本人健康成人に本剤 25～200mg を単回経口投与した時の $t_{1/2}$ は約 31～38 時間であった。したがって、$t_{1/2}$ の 5 倍の期間は約 170 時間。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.4 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。

（解説）
7.4 本剤のグルクロン酸抱合に対して影響を及ぼす薬剤の投与開始又は投与中止により、本剤の血中濃度が変化することがあるので、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、本剤の用量や患者の状態に応じて用量調節を考慮すること。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈各種てんかんの治療〉
7.5 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。［9.7.3 参照］

（解説）
7.5 小児てんかん患者に対して承認されている単剤療法は定型欠神発作のみとなる。それ以外の発作型の小児てんかん患者に対しては、他の抗てんかん薬との併用療法を行うこと。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈各種てんかんの治療〉
7.6 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。

（解説）
7.6 小児てんかん患者に対して投与する場合の注意事項。
承認用量（初回用量及び漸増用量）を超えて投与した場合に皮膚障害の発現率が高くなることが知られているので、小児てんかん患者に投与する場合には、患者の体重に応じて用量を適切に調節すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合、
成人（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）、
小児（ラミクタール錠小児用 2mg、ラミクタール錠小児用 5mg、ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）、
双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）：
該当しない（2009 年 3 月以前承認品目）

2) てんかん患者における単剤療法に用いる場合：
成人（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）：

	試験番号 (評価/参考)	試験 デザイン	診断名	投与期間	LTG 投与方法 (LTG 投与回数)	被験者数
国内（日韓共同）	LAM 115376 (評価資料)	非対照 非盲検	新たに診断された又は再発したてんかん患者（未治療） ・部分発作 ・全般性強直間代発作	漸増期：6 週 維持療法期：24 週 継続投与期：承認まで	2 週間：25mg 2 週間：50mg 2 週間：100mg 24 週間：100～400mg （1 日 1～2 回投与）	65
海外	UK49/89 (評価資料)	二重盲検 実薬対照 並行群間 無作為化	新たに診断されたてんかん患者 ・部分発作 ・全般性強直間代発作	48 週	1 週間：50mg 1 週間：100mg 2 週間：150mg 44 週間：50～400mg （1 日 1～3 回投与）	260 （LTG：131 CBZ：129）
	UK74 (評価資料)	二重盲検 実薬対照 並行群間 無作為化	新たに診断されたてんかん患者 ・部分発作 ・全般性強直間代発作	48 週	2 週間：100mg 2 週間：150mg 44 週間：25～50mg ずつ 4・6・8・12・18・24 週目に増減 （1 日 1 回投与）	181 （LTG：86 PHT：95）
	UK106 (評価資料)	非盲検 実薬対照 用量反応性 並行群間 無作為化	新たに診断された又は再発したてんかん患者（未治療） ・部分発作 ・全般性強直間代発作	漸増期：6 週 維持療法期：24 週 （治験実施計画書の改訂前は 24 週）	［治験実施計画書の改訂前］ 24 週間：200mg ［治験実施計画書の改訂後］ 2 週間：25mg 2 週間：50mg 26 週間：50～100mg 又は 100～200mg （1 日 1 回投与）	343 （LTG100 mg：115 LTG200 mg：111 CBZ：117）
	UK124 (評価資料)	高齢者 (65 歳以上) 二重盲検 実薬対照 並行群間 無作為化	新たに診断された 65 歳以上のてんかん患者	漸増期：4 週 維持療法期：20 週	2 週間：25mg 2 週間：50mg 20 週間：100～500mg （1 日 1～2 回投与）	150 （LTG：102 CBZ：48）

	試験番号 (評価/参考)	試験 デザイン	診断名	投与期間	LTG 投与方法 (LTG 投与回数)	被験者数
海外	UK111 (評価資料)	非盲検 非対照 (UK106 からの継 続試験)	新たに診断された又は再発したてんかん患者(未治療) ・部分発作 ・全般性強直間代発作 (UK106 と同じ)	承認までの継続 (最長 102 週間)	最大 400mg (1 日 1 回投与)	67
	UK115 (評価資料)	非盲検 非対照 (UK49/89 及び UK74 か らの継続 試験)	新たに診断されたてんかん患者 ・部分発作 ・全般性強直間代発作 (UK49/89、UK74 と同じ)	承認までの継続 (最長 107 週間)	最大 400mg (1 日 1～3 回投与)	52
	US30/31 (参考資料)	二重盲検 実薬対照 並行群間 無作為化	部分発作患者	投与移行期：8 週 単剤療法期：12 週	3 日：100mg 4 日：200mg 1 週間：300mg 1 週間：300～400mg 17 週間：300～500mg (最初の 8 週間は PHT 又は CBZ 併用、1 日 2 回投与)	156 (LTG：76 VPA：80)
	UK105 (既承認医薬品に係る資料中では H34-105-C88 試験として記載) (参考資料)	非盲検 非対照	既存の治療法ではコントロール不良の難治てんかん患者	LTG add-on 期：16 週 併用抗てんかん薬漸減期：12 週 LTG 単剤投与期：12 週	・CBZ 又は PHT 併用 [試験開始時] 2 週間：200mg 38 週間：400mg [変更 1 回目及び変更 2 回目] 2 週間：50mg 2 週間：100mg 36 週間：400mg (1 日 2 回投与) ・VPA 併用 [試験開始時] 40 週間：100mg [変更 1 回目] 2 週間：25mg 2 週間：50mg 36 週間：100mg [変更 2 回目] 2 週間：25mg 隔日 2 週間：25mg 36 週間：100mg (1 日 1 回投与)	347

LTG：ラモトリギン、CBZ：カルバマゼピン、PHT：フェニトイン、VPA：バルプロ酸ナトリウム

本剤の承認された用法及び用量は、「2．用法及び用量」の項参照

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

	試験番号 （評価/参考）	試験 デザイン	診断名	投与期間	LTG 投与方法 （LTG 投与回数）	被験者数
国内（日韓共同）	LAM 115377 （評価資料）	非対照 非盲検	新たに診断された定型欠神発作を有する小児のてんかん患者	固定漸増期：4 週 漸増期：最大 64 週 維持療法期：12 週 継続投与期：承認まで、あるいは、維持療法期の最終患者の最終来院時から 24 ヵ月時点のいずれか早い時期まで	2 週間：0.3mg/kg/日 2 週間：0.6mg/kg/日 5 週目以降：0.6 mg/kg/日ずつ 1～2 週ごとに増量、最大 10.2 mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量） 12 週間：1.2～10.2mg/kg/日又は 400 mg/日（いずれか低い用量） （1 日 1～2 回投与）	20
海外	LAM 100118 （評価資料）	非対照 非盲検	新たに診断された定型欠神発作を有する小児のてんかん患者	漸増期：最大 20 週 維持療法期：12 週	2 週間：0.3 mg/kg/日 2 週間：0.6 mg/kg/日 16 週間：0.6 mg/kg/日ずつ 1 週ごとに増量、最大 10.2 mg/kg/日 12 週間：0.3～15.0 mg/kg/日 （1 日 2 回投与）	54

(2) 臨床効果

1．てんかん患者における単剤療法

＜国際共同第Ⅲ相試験の成績＞

1) 成人における部分発作及び強直間代発作に対する単剤投与による非対照非盲検試験［LAM115376］[2)]

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

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

注）維持療法期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

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

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

注）継続投与期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

本剤の承認された用法及び用量は、「2．用法及び用量」の項参照

副作用発現頻度は、31%（20/65 例）であった。主な副作用は、発疹 15%（10/65 例）、頭痛、めまい、及び胃腸障害各 3%（2/65 例）であった（承認時）。また、重篤な副作用として、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び腸閉塞が各 1 例認められた。

2）Yamamoto T，et al.：Epilepsy & Seizure Journal of Japan Epilepsy Society．2014；7：55-65.

2）小児における定型欠神発作に対する単剤投与による非対照非盲検試験［LAM115377］[3)]

定型欠神発作を有する新たに診断された 4 歳から 12 歳のてんかん患者（未治療）20 例（日本人 16 例）を対象に、日本及び韓国において非対照非盲検試験を実施した。維持用量は発作の状態や安全性を考慮して 1.2～10.2mg/kg/日又は 400mg/日（いずれか低い用量）の範囲内で増減可能とした。

維持療法期終了時（維持療法期における 12 週時）において過呼吸賦活時脳波（HV-EEG）により定型欠神発作の消失が確認された被験者数は、治験薬投与症例数 20 例中 7 例であり、その割合（95%信頼区間）は、35.0（15.39～59.22）%であった。

維持療法期を終了した後の継続投与期 12 週時において、HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された被験者数は、継続投与期に移行した 7 例中 6 例であり、その割合（95%信頼区間）は 85.7（42.13～99.64）%であった。

副作用発現頻度は、35%（7/20 例）であった。その内訳は、発疹 25%（5/20 例）、肝機能検査値異常及び頭痛各 5%（1/20 例）であった（承認時）。また、重篤な副作用は認められなかった。

3）Yasumoto S，et al.：Brain Dev．2016；38：407-413.

＜海外臨床試験成績＞

1）小児及び成人における部分発作及び強直間代発作に対する単剤投与によるカルバマゼピン対照非盲検比較試験［UK106］[4)]

部分発作又は強直間代発作を有する新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者（未治療）343 例（12～72 歳）を対象に、カルバマゼピン対照非盲検試験を実施した。本剤の維持用量を 100mg/日又は 200mg/日と設定した。維持投与期（漸増期終了時から 24 週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった。

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

注）維持投与期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

本剤群における副作用発現頻度は、26%（58/226 例）であった。また、重篤な副作用は認められなかった。

4）Reunanen M，et al.：Epilepsy Res．1996；23：149-155.

2）小児における定型欠神発作に対する単剤投与による非盲検試験［LAM100118］[5)]

定型欠神発作を有する新たに診断された 3 歳から 13 歳のてんかん患者を対象に、非盲検試験を実施した。維持用量は発作の状態や安全性を考慮して 0.6～15.0mg/kg/日の範囲内で増減可能とした。漸増期の連続する 2 週間において、過呼吸賦活時の臨床徴候（HV-クリニカルサイン）及び HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された被験者の割合の週ごとの要約は次頁のとおりであった。

本剤の承認された用法及び用量は、「2．用法及び用量」の項参照

	本剤投与による発作消失例数（%）[注1)] 評価例数：54 例	仮説上のプラセボによる発作消失率	p 値[注2)]
2 週（0.3mg/kg/日）	1 （2%）	20%	0.0009
4 週（0.6mg/kg/日）	1 （2%）	20%	0.0009
5 週（1.2mg/kg/日）	2 （4%）	20%	0.0028
6 週（1.8mg/kg/日）	2 （4%）	20%	0.0028
7 週（2.4mg/kg/日）	4 （7%）	20%	0.0207
8 週（3.0mg/kg/日）	7（13%）	20%	0.1961
9 週（3.6mg/kg/日）	9（17%）	20%	0.5403
10 週（4.2mg/kg/日）	14（26%）	20%	0.2763
11 週（4.8mg/kg/日）	16（30%）	20%	0.0769
12 週（5.4mg/kg/日）	18（33%）	20%	0.0143*
13 週（6.0mg/kg/日）	19（35%）	20%	0.0053*
14 週（6.6mg/kg/日）	20（37%）	20%	0.0017*
15 週（7.2mg/kg/日）	22（41%）	20%	0.0001*
16 週（7.8mg/kg/日）	23（43%）	20%	＜0.0001*
17 週（8.4mg/kg/日）	25（46%）	20%	＜0.0001*
18 週（9.0mg/kg/日）	27（50%）	20%	＜0.0001*
19 週（9.6mg/kg/日）	29（54%）	20%	＜0.0001*
20 週（10.2mg/kg/日）	30（56%）	20%	＜0.0001*

注1）漸増期間にHV-クリニカルサイン及びHV-EEGにより毎週確認を行い、連続する2週間で定型欠神発作がみられない場合を発作消失と定義した。2回の連続した来院で発作消失が確認された被験者は、1回目の週に発作が消失したものとみなした。

注2）仮説上のプラセボによる発作消失率20%と差がないという帰無仮説を用いて、単一の割合について調べる正確な検定を用いたp値。*の付いたp値は、仮説上のプラセボによる発作消失率20%より本剤投与による発作消失率のほうが有意に高いことを示している。

漸増期終了時又は維持療法期終了時に 24 時間脳波で発作消失が確認された被験者の割合は下表のとおりであった。

	評価例数	本剤投与による発作消失被験者数（%）	仮説上のプラセボによる発作消失率	p 値[注3)]
漸増期終了時	49	24（49）	20%	＜0.0001
維持療法期終了時	26	21（81）	20%	0.0005

注3）仮説上のプラセボによる発作消失率20%と差がないという帰無仮説を用いて、単一の割合について調べる正確な検定を用いたp値

副作用発現頻度は 26%（14/54 例）であった。主なものは、頭痛（9%、5 例）及び精神運動亢進（7%、4 例）であった。また、重篤な副作用として痙攣が 1 例報告され、本剤投与中止により回復した。

5）Holmes GL，et al.：Epilepsy Res. 2008；82：124-132.

2. てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法

＜国内において実施された臨床試験の成績＞

1）成人における部分発作及び全般発作に対する Add-on 投与による第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）[LTG-2-03]

維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には 150mg、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には 300mg、維持用量期間 8 週間と設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度[6)]*及び各発作型における最終全般改善度は次頁のとおりであった。

*最終全般改善度：維持用量期の発作頻度改善度、発作の強さ・長さの改善度などを総合的に勘案して投与開始前と比較し 5 段階で判定。

本剤の承認された用法及び用量は、「2．用法及び用量」の項参照

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

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

本剤群における副作用発現頻度は、37%（32/87 例）であった。主な副作用は、傾眠 20%（17/87 例）、浮動性めまい 13%（11/87 例）、頭痛及び複視各 5%（4/87 例）であった。また、本剤群における重篤な副作用として皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、口内炎／全身性皮疹、口内炎／発疹／発熱が各 1 例に発現した。

6）村崎光邦ほか：臨床精神薬理．2008；11：117-134.

2)小児における部分発作及び全般発作に対する Add-on 投与による第Ⅲ相試験(単盲検比較試験)[LTG-1-02]

維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 1～5mg/kg/日（バルプロ酸ナトリウムを併用し、グルクロン酸抱合を誘導する薬剤を非併用の患者には約 1～3mg/kg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 5～15mg/kg/日、維持用量期間 8 週間と設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度[7] *及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

*最終全般改善度：臨床発作、行動異常及び精神症状、脳波所見などを投与開始前と比較し、5 段階で判定。

投与群	症例数	最終全般改善度						検定 Wilcoxon
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
ラモトリギン群	86	12（14%）	26（30%）	18（21%）	18（21%）	9（10%）	3（3%）	p=0.0009
ゾニサミド群	82	3（4%）	17（21%）	17（21%）	22（27%）	20（24%）	3（4%）	

本剤の承認された用法及び用量は、「2．用法及び用量」の項参照

発作型	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
部分発作	ラモトリギン群	33	5	7	7	9	5	0	12（36%）
	ゾニサミド群	39	3	11	9	8	6	2	14（36%）
強直間代発作	ラモトリギン群	17	3	9	1	2	1	1	12（71%）
	ゾニサミド群	12	0	1	3	4	4	0	1（8%）
Lennox-Gastaut症候群の全般発作	ラモトリギン群	33	3	11	8	6	4	1	14（42%）
	ゾニサミド群	34	0	5	6	11	12	0	5（15%）

本剤群における副作用発現頻度は、43%（37/87 例）であった。主な副作用は、傾眠 26%（23/87 例）、浮動性めまい 7%（6/87 例）であった。また、本剤群における重篤な副作用として皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（及びそれに随伴する症状（発熱、顔面腫脹、口唇粘膜脱落、涙器障害）各 1 件）が 1 例に認められた。

7）大田原俊輔ほか：てんかん研究．2008；25：425-440.

3）国内臨床試験における皮膚障害の発現率

a）用量の違いによる発疹等の皮膚障害の発現率（バルプロ酸ナトリウム併用患者）

承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）より高い用量で投与した国内臨床試験（バルプロ酸ナトリウム併用患者）での発疹等の皮膚障害の発現率は 10.4%（18/173 例）であったのに対し、バルプロ酸ナトリウム併用患者において承認用量で投与した第Ⅲ相臨床試験では 2.9%（3/102 例）であった。

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

b）国内臨床試験における皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）の発現率

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

＜海外において実施された臨床試験の成績＞

1）成人における部分発作に対する Add-on 投与による二重盲検クロスオーバー比較試験［P42-06］、［H34-035-C86］[8),9)]

維持用量を 400mg/日（バルプロ酸ナトリウム非併用）、維持用量期間 9 週間と設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった（p＜0.001、ANOVA）。本剤投与期における副作用発現頻度は、70%（66/94 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい 30%（28/94 例）、失調 27%（25/94 例）、複視 18%（17/94 例）であった。また、維持用量を 300mg/日（バルプロ酸ナトリウム非併用）又は 150mg/日（バルプロ酸ナトリウム併用）、維持用量期間 12 週間と設定して実施した結果、本剤群の発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった（p＜0.001、ANOVA）。本剤投与期における副作用発現頻度は、71%（29/41 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい 17%（7/41 例）、悪心 15%（6/41 例）、頭痛及び失調各 12%（5/41 例）であった。

本剤の承認された用法及び用量は、「2．用法及び用量」の項参照

投与量	症例数	発作頻度 減少率中央値[注1)]
400mg	88	25%***
150mg[注2)] 又は 300mg	41	26%***

注 1）：プラセボとの差、注 2）：バルプロ酸ナトリウム併用の場合
***：p＜0.001

8）Messenheimer J，et al.：Epilepsia．1994；35：113-121.
9）Schapel GJ，et al.：J Neurol Neurosurg Psychiatry．1993；56：448-453.

2）小児における部分発作に対する Add-on 投与による二重盲検並行群間比較試験［105-040］[10)]

維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 5mg/kg/日（最大 250mg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 15mg/kg/日（最大 750mg/日）、維持用量期間 12 週間と設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった（p＜0.01、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

投与群	症例数	発作頻度 減少率中央値
ラモトリギン群	98	36%**
プラセボ群	101	7%

**：p＜0.01（Cochran-Mantel-Haenszel 検定）

本剤群における副作用発現頻度は、65%（64/98 例）であった。主な副作用は、傾眠 18%（18/98 例）、浮動性めまい 15%（15/98 例）、失調 10%（10/98 例）であった。また、本剤群における重篤な副作用として皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）／傾眠及び発疹が各 1 例認められた。

10）Duchowny M，et al.：Neurology．1999；53：1724-1731.

3）Lennox-Gastaut 症候群（3～25 歳）における全般発作に対する Add-on 投与による二重盲検並行群間比較試験［105-123］[11)]

維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 5mg/kg/日（最大 200mg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 15mg/kg/日（最大 400mg/日）、維持用量期間 10 週間と設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった（p＜0.05、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

投与群	症例数	発作頻度 減少率中央値
ラモトリギン群	78	32%*
プラセボ群	89	9%

*：p＜0.05（Cochran-Mantel-Haenszel 検定）

本剤群における副作用発現頻度は、30%（24/79 例）であった。主な副作用は、発疹 8%（6/79 例）、嘔吐、悪心及び失調各 4%（3/79 例）であった。また、重篤な副作用として発疹 2 例、無力症、失調、顔面浮腫各 1 例が認められた。

11）Motte J，et al.：N Engl J Med．1997；337：1807-1812.

本剤の承認された用法及び用量は、「2．用法及び用量」の項参照

4）強直間代発作（2～55 歳）に対する Add-on 投与による二重盲検並行群間比較試験［LAM40097］[12)]

維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者では、2～12 歳には約 3mg/kg/日（最大 200mg/日）、12 歳超には 200mg/日、バルプロ酸ナトリウム非併用患者では、2～12 歳には 12mg/kg/日（最大 400mg/日）、12 歳超には 400mg/日、維持用量期間 12 週間と設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった（p=0.006、二元配置分散分析）。

投与群	症例数	発作頻度 減少率中央値
ラモトリギン群	58	82%**
プラセボ群	59	43%

**：p=0.006（二元配置分散分析）

本剤群における副作用発現頻度は、22%（13/58 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい、傾眠及び悪心各 5%（3/58 例）であった。また、本剤群において重篤な副作用は認められなかった。

12）Biton V，et al.：Neurology．2005；65：1737-1743.

5）海外臨床試験における重篤な皮膚障害の発現率

海外で実施されたてんかん患者を対象とした Add-on 投与による二重盲検比較試験 8 試験[8)～15)]において、成人では 678 例中 4 例（0.6%）、小児では 189 例中 5 例（2.6%）に重篤な皮膚障害の発現が認められたが、いずれも、承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）より高い用量を投与した症例であった。

試験		重篤な皮膚障害の発現例数（発現率）		
		バルプロ酸ナトリウム併用	バルプロ酸ナトリウム非併用	合計
承認用量[注)]で投与した海外臨床試験[12)]	成人	0/16 （0%）	0/30 （0%）	0/46 （0%）
	小児	0/8 （0%）	0/4 （0%）	0/12 （0%）
承認用量より高い用量で投与した海外臨床試験[8)～11)，13)～15)]	成人	0/27 （0%）	4/605 （0.7%）	4/632 （0.6%）
	小児	3/95 （3.2%）	2/82 （2.4%）	5/177 （2.8%）
合計	成人	0/43 （0%）	4/635 （0.6%）	4/678 （0.6%）
	小児	3/103 （2.9%）	2/86 （2.3%）	5/189 （2.6%）

注）国内承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）

8）Messenheimer J，et al.：Epilepsia．1994；35：113-121.
9）Schapel GJ，et al.：J Neurol Neurosurg Psychiatry．1993；56：448-453.
10）Duchowny M，et al.：Neurology．1999；53：1724-1731.
11）Motte J，et al.：N Engl J Med．1997；337：1807-1812.
12）Biton V，et al.：Neurology．2005；65：1737-1743.
13）Matsuo F，et al.：Neurology．1993；43：2284-2291.
14）Schachter SC，et al.：J Epilepsy．1995；8：201-209.
15）Sander JW，et al.：Epilepsy Res．1990；6：221-226.

本剤の承認された用法及び用量は、「2．用法及び用量」の項参照

3．双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

＜国内において実施された臨床試験の成績＞

1）第Ⅱ/Ⅲ相試験［SCA104779］[16)]

成人の双極Ⅰ型障害患者（215 例）に対して、第 1 期（8～16 週間）として非盲検下で本剤 200mg を投与し、第 2 期（26 週間）として、症状が安定した患者を対象にプラセボ対照ランダム化治療中止試験を実施した。主要評価項目である第 2 期開始から治験を中止・脱落するまでの期間（Time to withdrawal from study：TWS）の中央値はラモトリギン群で 169.0 日、プラセボ群で 67.5 日であり、ラモトリギン群で有意に延長した（p=0.010、ログランク検定）。

副次的評価項目である第 2 期開始から気分エピソードの再発・再燃のために治療が行われるまでの期間（Time to intervention for mood episode：TIME）の中央値は、プラセボ群（109.0 日）と比較してラモトリギン群（算出不能）で長く、分布の差は有意であった（p=0.013、ログランク検定）。また、大うつ病エピソードの再発・再燃のために治療が行われるまでの期間（Time to intervention for depressive episode：TIDep）では、プラセボ群とラモトリギン群との間で有意差が認められ（p=0.044、ログランク検定）、躁病・軽躁病・混合性エピソードの再発・再燃のために治療が行われるまでの期間（Time to intervention for manic, hypomanic or mixed episode：TIMan）ではプラセボ群と比較してラモトリギン群で長くなる傾向が認められたものの、有意差は認められなかった（ログランク検定）。

本剤群における副作用発現頻度は、34%（74/215 例）であった。主な副作用は、発疹 7%（15/215 例）、頭痛 4.2%（9/215 例）、胃腸障害及び傾眠各 3.7%（8/215 例）であった。また、重篤な副作用として意識変容状態、薬疹、双極Ⅰ型障害、自殺企図及び自殺念慮が各 1 例認められた。

16）小山司ほか：臨床精神医学．2011；40：369-383.

2）長期投与試験［SCA106052］[17)]

第Ⅱ/Ⅲ相試験に継続して実施した 52 週間の非盲検長期投与試験において、併用薬により調節した用法及び用量（50～400mg/日）で本剤を投与した結果、最終評価時の CGI-S[a)]、HAM-D17[b)] 及び YMRS[c)] の変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-0.8±1.2、-4.3±7.2 及び-1.1±7.1 であった。

長期投与試験に移行した症例における副作用発現頻度は、21%（19/92 例）であった。主な副作用は、胃腸障害 5.4%（5/92 例）であった（承認時）。また、重篤な副作用として躁病／洞不全症候群、うつ病／自傷行動が各 1 例認められた。

a）対象疾患の重症度

b）ハミルトンうつ病評価尺度（17 項目）

c）ヤング躁病評価尺度

17）小山司ほか：臨床精神医学．2011；40：981-995.

（3）臨床薬理試験

「Ⅶ．薬物動態に関する項目」の項参照

本剤の承認された用法及び用量は、「2．用法及び用量」の項参照

(4) 探索的試験

1) てんかん患者における単剤療法

a) 成人における部分発作及び強直間代発作に対する単剤投与による非対照非盲検試験[LAM115376][2)]

新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者（未治療）65 例（日本人 39 例）を対象に、6 週間の漸増期にて、最初の 2 週間はラモトリギン 25mg/日、次の 2 週間は 50mg/日、更に次の 2 週間は 100mg/日を投与した。その後、24 週間の維持療法期に移行し、目標維持用量 200mg/日を投与した。有効性の解析対象集団 65 例のうち、主要評価項目であるすべての発作型の維持療法期における発作消失維持率は 43.1%であった。

副作用発現頻度は、31%（20/65 例）であった。主な副作用は、発疹 15%（10/65 例）、頭痛、めまい、及び胃腸障害各 3%（2/65 例）であった（承認時）。また、重篤な副作用として腸閉塞及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）が各 1 例認められた。

2）Yamamoto T，et al.：Epilepsy & Seizure Journal of Japan Epilepsy Society．2014；7：55-65.

b) 小児における定型欠神発作に対する単剤投与による非対照非盲検試験[LAM115377][3)]

新たに診断された定型欠神発作を有する小児患者 20 例（4～12 歳、日本人 16 例）を対象に、4 週間の漸増期にて、最初の 2 週間はラモトリギン 0.3mg/kg/日、次の 2 週間は 0.6mg/kg/日、更に 5 週目以降は 0.6mg/kg/日ずつ増量した。その後、12 週間の維持療法期に移行し、最大 10.2mg/kg/日を投与した。有効性の解析対象集団 20 例のうち、主要評価項目である定型欠神発作の維持療法期終了時における発作消失率は 35.0%であった。主要評価項目及び副次評価項目の結果を合わせて考慮すると、目標維持用量 1.2～10.2mg/kg/日で、本剤の単剤療法で小児における定型欠神発作に対して有効性が示唆された。

副作用発現頻度は、35%（7/20 例）であった。その内訳は、発疹 25%（5/20 例）、肝機能検査値異常及び頭痛各 5%（1/20 例）であった（承認時）。また、重篤な副作用は認められなかった。

3）Yasumoto S，et al.：Brain Dev．2016；38：407-413.

c) 小児における定型欠神発作に対する単剤投与による非盲検試験[LAM100118][5)]

新たに診断された定型欠神発作を有する小児患者 54 例を対象に、漸増期にて、最初の 2 週間はラモトリギン 0.3mg/kg/日、次の 2 週間は 0.6mg/kg/日、更に次の 16 週間は 0.6mg/kg/日ずつ増量した。その後、12 週間の維持療法期に移行し、最大 15.0mg/kg/日を投与した。有効性の解析対象集団 54 例のうち、主要評価項目である定型欠神発作の漸増期終了時における発作消失率は 56%であった。仮説上のプラセボによる発作消失率よりも有意に高く（$p<0.0001$、仮説上のプラセボによる発作消失率 20%と差がないという帰無仮説を用いて、単一の割合について調べる正確な検定を用いた p 値）、目標維持用量 0.3～15.0mg/kg/日で、本剤の単剤療法で小児における定型欠神発作に対して有効性が示唆された。

本剤との因果関係を否定できないと判断された有害事象は、26%（14/54 例）に認められた。主なものは頭痛（9%、5 例）、精神運動亢進（7%、4 例）であった。また、本剤との関連性がありと判定された重篤な有害事象として痙攣が 1 例認められた。

5）Holmes GL，et al.：Epilepsy Res．2008；82：124-132.

2) てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法 [LTG-2-01]

グルクロン酸抱合を誘導する薬剤を含む既存の治療法ではコントロール不良の成人部分てんかん及び全般てんかん患者 41 例を対象に、本剤を既存の治療に追加して 50mg/日（1 日 2 回に分割）から開始し、維持用量 200mg/日又は 400mg/日まで増量し、それぞれの維持用量を 8 週間投与した（非盲検）。主要評価項目である最終全般改善度の改善率（「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合）は、48%（11/23 例）であった。

本剤の承認された用法及び用量は、「2．用法及び用量」の項参照

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

a) てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法 [LTG-2-02] [18)]

グルクロン酸抱合を誘導する薬剤を含む既存の治療法ではコントロール不良の成人難治てんかん患者132 例を無作為に 100mg/日群又は 300mg/日群に割付け、本剤を既存の治療に追加して 50mg/日（1 日 2 回に分割）から開始し、維持用量 100mg/日又は 300mg/日まで増量し、それぞれの維持用量を 8 週間投与した（非盲検）。最終全般改善度の判定分布は 300mg/日群が 100mg/日群に比べて有意に優れていた（p=0.0184、Wilcoxon 二標本検定）。また、300mg/日群は維持用量 100mg/日群に比し、部分発作の発作頻度減少率（p=0.0182、Wilcoxon 二標本検定）、発作日数の 50%減少率（p=0.0208、Fisher の直接確率法）、発作頻度改善度（p=0.0260、Fisher の直接確率法）、発作の強さ・長さの改善度（p=0.0489、Fisher の直接確率法）において有意に優れていた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、100mg 群 16 例（25%）、300mg 群 38 例（58%）に発現した。主なものは、傾眠（100mg 群 11%、300mg 群 20%）及び浮動性めまい（100mg 群 6%、300mg 群 18%）であった。また、治験薬との因果関係が否定できないと判定された重篤な有害事象は、100mg 群で発現した社会逃避行動 1 例であった。

18）村崎光邦ほか：臨床精神薬理．2008；11：99-115.

2) 比較試験

a) てんかん患者における単剤療法（外国人のデータ）

ⅰ）新たに診断されたてんかん患者(13～81 歳)に対する単剤療法によるカルバマゼピンとの比較試験[UK49/89] [19),20)]

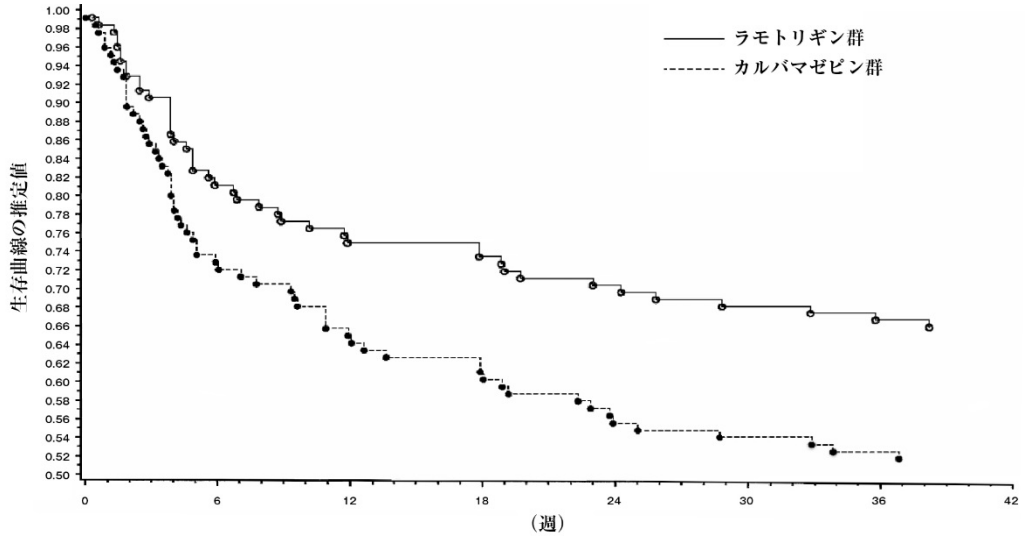
治療期の最終 24 週間及び最終 40 週間の発作消失維持率を以下に示した。ラモトリギンの維持用量を150mg/日（50～400mg/日）、カルバマゼピンの維持用量を 600mg/日（200～1600mg/日）として実施した結果、全 3 分類の発作型のいずれも、2 つの期間において、ラモトリギン群とカルバマゼピン群の間で発作消失維持率に統計学的に有意な差はなかった（正規分布近似検定）。

期間	発作型	発作が消失した患者		正規分布近似検定	差の 95%信頼区間*
		ラモトリギン群	カルバマゼピン群		
最終 24 週間	すべて	50（39.1%）	47（37.9%）	p=0.57	-11，13
	部分発作	24（34.8%）	26（36.6%）	p=0.41	-18，14
	強直間代発作	27（47.4%）	28（47.5%）	p=0.50	-18，18
最終 40 週間	すべて	33（25.8%）	35（28.5%）	p=0.32	-14，8
	部分発作	15（21.7%）	22（31.0%）	p=0.11	-24，5
	強直間代発作	21（36.8%）	20（34.5%）	p=0.60	-15，20

＊発作消失した被験者の割合（%）について、2 群間の差の 95%信頼区間

治験中止までの期間の両群の Kaplan-Meier 曲線に統計学的に有意な差が認められた（p=0.021、ログランク検定）。6 ヵ月終了時点で治験を継続していた患者は、ラモトリギン群 69.8%、カルバマゼピン群 55.9%であった。

本剤の承認された用法及び用量は、「2．用法及び用量」の項参照



治験を完了した患者数（ラモトリギン/カルバマゼピン）：6 週目　106/93；24 週目　91/71；47 週目　67/57

治験中止までの期間

治験を継続していた被験者の割合

	ラモトリギン群	カルバマゼピン群
1 ヵ月終了時	86.8%	80.3%
3 ヵ月終了時	75.2%	65.4%
6 ヵ月終了時	69.8%	55.9%
ログランク検定	p=0.021	

治験薬との因果関係を否定できないと判断された有害事象は、ラモトリギン群で 78%（102/131 例）、カルバマゼピン群で 83%（107/129 例）に認められた。ラモトリギン群の主なもの（5%以上）は頭痛（28%、37 例）、無力症（21%、28 例）、発疹（20%、26 例）、悪心（13%、17 例）、傾眠（12%、16 例）、浮動性めまい（11%、14 例）、健忘（6%、8 例）及び嘔吐（5%、6 例）であった。本剤との因果関係を否定できない重篤な有害事象は、うつ病（1 例）、痙攣、敵意（1 例）、頭痛、複視、浮動性めまい、回転性めまい、羞明、嘔吐（1 例）、吐血、胃潰瘍（1 例）であった。

19）Brodie MJ，et al. ：Lancet．1995；345：476-479.
20）Gillham R，et al. ：Seizure．2000；9：375-379.

ⅱ）新たに診断されたてんかん患者（13～74 歳）に対する単剤療法によるフェニトインとの比較試験［UK74］[21)]

治療期の最終 24 週間及び 40 週間の発作消失維持率を以下に示した。ラモトリギンの維持用量を 150mg/日（100～400mg/日）、フェニトインの維持用量を 300mg/日（200～500mg/日）として実施した結果、すべての発作型で、最終 24 週間及び 40 週間において、ラモトリギン群とフェニトイン群の間で発作消失維持率に統計学的に有意な差はなかった（正規分布近似検定）。しかし、発作消失を維持していた単純部分発作又は複雑部分発作を有する患者の発作消失維持率は最終 24 週間でフェニトイン群が 48.1%、ラモトリギン群が 40.6%、最終 40 週間でフェニトイン群が 22.2%、ラモトリギン群が 15.6%であった。また、投与期間の最終 24 週間の強直間代発作の患者の発作消失維持率は、フェニトイン群 34.0%、ラモトリギン群 44.2%であった。これらの各発作型における差は統計学的に有意ではなかった（ログランク検定）。

本剤の承認された用法及び用量は、「2．用法及び用量」の項参照

期間	発作型	発作が消失した患者		正規分布近似検定	差の 95%信頼区間*
		ラモトリギン群	フェニトイン群		
最終 24 週間	すべて	34（42.5%）	33（36.3%）	p=0.80	- 8，21
	単純部分発作及び複雑部分発作	13（40.6%）	13（48.1%）	p=0.28	-33，18
	二次性全般化発作	6（50.0%）	8（50.0%）	p=0.50	-37，37
	強直間代発作	19（44.2%）	17（34.0%）	p=0.84	-10，30
最終 40 週間	すべて	19（23.8%）	22（24.2%）	p=0.47	-13，12
	単純部分発作及び複雑部分発作	5（15.6%）	6（22.2%）	p=0.26	-27，14
	二次性全般化発作	4（33.3%）	5（31.3%）	p=0.55	-33，37
	強直間代発作	13（30.2%）	16（32.0%）	p=0.43	-21，17

＊発作消失した被験者の割合（%）について、2 群間の差の 95%信頼区間

治験中止までの期間の Kaplan-Meier 曲線にラモトリギン群とフェニトイン群間で統計学的に有意な差はなかった（ログランク検定）。治験を中止した患者は最初はラモトリギン群の方が多かったが、18 週目までに両群の中止率は同程度となった。6 ヵ月終了時点で治験を継続していた患者の割合はラモトリギン群 59.1%、フェニトイン群 64.2%であった。

治験薬との因果関係を否定できないと判断された有害事象は、ラモトリギン群で 57%（49/86 例）、フェニトイン群で 73%（69/95 例）に認められた。主なもの（5%以上）はラモトリギン群で無力症（14%、12 例）、発疹（13%、11 例）、頭痛（10%、9 例）、浮動性めまい（9%、8 例）、傾眠（8%、7 例）及び悪心（7%、6 例）であった。本剤との因果関係を否定できない重篤な有害事象は、発疹、貧血、斑状丘疹状皮疹（各 1 例）であった。

21）Steiner TJ，et al. ：Epilepsia．1999；40：601-607.

ⅲ）部分発作に対するカルバマゼピン又はフェニトインの単剤療法からの切り替えにおけるバルプロ酸ナトリウムとの比較試験[US30/31][22)]

主要評価項目である 12 週間の単剤療法を完了した患者（14～71 歳）の割合を以下に示す（Per Protocol 解析）。12 週間の単剤療法を完了した患者の割合はラモトリギン群（500mg/日）で 56%であり、バルプロ酸ナトリウム群（1000mg/日）20%の 2.5 倍以上高かった。この差は統計学的に有意であった（p＜0.001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

	単剤療法を完了した患者	離脱基準に抵触した患者	計	Cochran-Mantel-Haenszel 検定
ラモトリギン群	28（56%）	22（44%）	50	p＜0.001
バルプロ酸ナトリウム群	13（20%）	51（80%）	64	

本剤との関連性ありと判定された有害事象は、60%（50/76 例）に認められた。主なものは浮動性めまい（18%、14 例）、悪心（17%、13 例）、頭痛嘔吐及び無力症（各 13%、各 10 例）であった。また、本剤との関連性ありと判定された重篤な有害事象として、浮動性めまい、頭痛、胸痛、発熱、発疹、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、悪心及び呼吸困難が各 1%（各 1 例）認められた。

22）Gilliam F，et al. ：Neurology．1998；51：1018-1025.

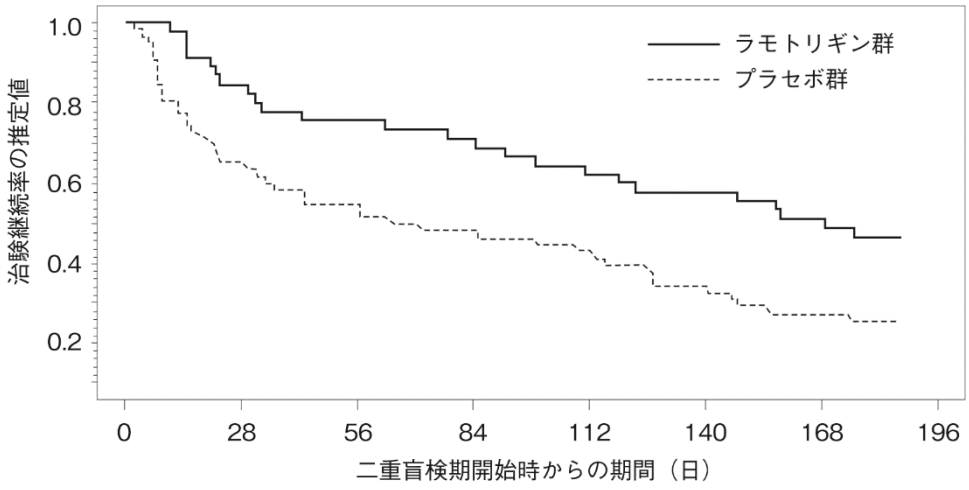
b）てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法

「(2) 臨床効果」の項参照

本剤の承認された用法及び用量は、「2．用法及び用量」の項参照

c）双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制［SCA104779］[16)]

成人の双極Ⅰ型障害患者（215 例）を対象に、第 1 期（8～16 週間）として非盲検下で本剤 200mg を投与し、第 2 期（26 週間）として、症状が安定した患者を対象にプラセボ対照ランダム化治療中止試験を実施した。主要評価項目である第 2 期開始から治験を中止・脱落するまでの期間（Time to withdrawal from study：TWS）は、下図表のとおりであり、イベント発現までの時間は、ラモトリギン群ではプラセボ群と比較して長く、統計学的な有意差が認められた（p=0.010、ログランク検定）。



プラセボ群	58	38	32	28	25	20	16	0
ラモトリギン群	45	38	34	32	28	26	23	0

第Ⅱ/Ⅲ相試験における TWS の Kaplan-Meier 曲線

第Ⅱ/Ⅲ相試験における TWS

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

n/c：算出不能
注）ログランク検定

副作用発現頻度は、34%（74/215 例）であった。主な副作用は、発疹 7%（15/215 例）、頭痛 4.2%（9/215 例）、胃腸障害及び傾眠各 3.7%（8/215 例）であった。また、重篤な副作用として意識変容状態、薬疹、双極Ⅰ型障害、自殺企図及び自殺念慮が各 1 例認められた。

16）小山司ほか：臨床精神医学．2011；40：369-383.

3）安全性試験

a）てんかん患者における単剤療法（外国人のデータ）

ⅰ）新たに診断された又は再発したてんかん患者（未治療）を対象に実施した非盲検長期投与試験において、最長 96 週間ラモトリギンを投与した時、58 例中の 57%が軽度改善、中等度改善又は著明改善として記録された。本剤との因果関係を否定できないと判断された有害事象は、無力症 1%（1/67 例）であった。重篤な有害事象の発現はなかった。[UK111]

本剤の承認された用法及び用量は、「2．用法及び用量」の項参照

ⅱ）新たに診断されたてんかん患者を対象に実施した非盲検長期投与試験において、最長 107 週間ラモトリギンを投与した時、103 例中の 38%が軽度改善、中等度改善又は著明改善として記録された。本剤との因果関係を否定できないと判断された有害事象は 13%（7/52 例）に認められた。浮動性めまいが 4%（2 例）であった以外は痙攣、便秘、下痢、悪心、無力症、流産及び発疹のいずれも 2%（1 例）であった。有害事象のうち、妊娠 10 週目で自然流産により入院（子宮内容除去術を実施）した 1 例が重篤と評価されたが、本事象と治験薬との関連性はなしと判断された。[UK115]

b）てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法

ⅰ）成人［LTG-2-05］[23)]

前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験で本剤の有用性が認められ、長期投与に移行した 134 例を 1 年間観察した。最終全般改善度の改善率は 40%であった。本剤との因果関係が否定できない有害事象発現率は 35 例 26%に 46 件発現し、最も高頻度に発現した事象は傾眠 11 例（8%）、ついで浮動性めまい 10 例（7%）であった。また、本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象として死亡（てんかん／横紋筋融解／多臓器不全／播種性血管内凝固）、甲状腺腫及び精神障害／不機嫌が各 1 例認められた。

23）八木和一ほか：新薬と臨床．2009；58：1931-1946.

ⅱ）小児［LTG-1-03］[24)]

第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験で本剤の有用性が認められ、長期投与に移行した 92 例を 1 年間観察した。最終全般改善度の改善率は 48%であった。本剤との因果関係が否定できない有害事象発現率は 22 例 24%に 32 件発現し、最も高頻度に発現した事象は傾眠 5 例（5%）であった。また、治験薬との因果関係が否定できないと判定された重篤な有害事象は、てんかん重積状態 4 例、てんかん 1 例であった。

24）大田原俊輔ほか：小児科臨床．2010；63：169-181.

c）双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制［SCA106052］[17)]

第Ⅱ/Ⅲ相試験に継続して実施した 52 週間の非盲検長期投与試験において、併用薬により調節した用法及び用量（50～400mg/日）で本剤を投与した結果は、下表のとおりであった。

評価時期	例数	CGI-S 注 1)		HAM-D17 注 2)		YMRS 注 3)	
		合計点	変化量	合計点	変化量	合計点	変化量
試験開始時	92	2.9±1.1	−	9.7±8.0	−	3.0±5.5	−
6 週	84	2.2±0.9	-0.7±1.0	4.3±4.9	-4.7±7.2	2.6±4.4	-0.3±5.9
16 週	78	2.1±0.9	-0.7±1.2	5.2±6.0	-3.8±7.5	1.7±3.0	-1.3±6.1
28 週	77	2.1±1.0	-0.7±1.2	4.5±5.1	-4.5±7.7	2.0±5.2	-1.1±5.8
40 週	70	2.1±1.0	-0.6±1.2	4.7±5.5	-3.9±7.7	1.7±4.0	-1.1±6.7
52 週	68	1.8±0.8	-1.0±1.1	3.9±5.3	-4.4±6.9	0.8±1.7	-2.1±6.0
最終評価時注 4)	92	2.1±1.2	-0.8±1.2	5.5±7.3	-4.3±7.2	1.9±5.6	-1.1±7.1

平均値±標準偏差

注 1）対象疾患の重症度

注 2）ハミルトンうつ病評価尺度（17 項目）

注 3）ヤング躁病評価尺度

注 4）LOCF（Last Observation Carried Forward）にて欠測値を補完、HAM-D17 及び YMRS については 91 例

本剤の承認された用法及び用量は、「2．用法及び用量」の項参照

長期投与試験に移行した症例における副作用発現頻度は、21%（19/92 例）であった。主な副作用は、胃腸障害 5.4%（5/92 例）であった（承認時）。また、重篤な副作用として躁病／洞不全症候群、うつ病／自傷行動が各 1 例認められた。

17）小山司ほか：臨床精神医学．2011；40：981-995.

4）患者・病態別試験

a）高齢者における新たに診断されたてんかん患者に対する単剤療法によるカルバマゼピンとの比較試験［UK124］[25)]

ラモトリギンの維持用量を 100～500mg/日、カルバマゼピンの維持用量を 400～2000mg/日として実施した。治療期の最終 16 週間の発作消失維持率を以下に示す。ラモトリギン群 39%、カルバマゼピン群 21%であり、発作消失維持率はラモトリギン群の方が高く、2 群間の差は統計学的に有意であった（p=0.027、Fisher の直接確率法）。

	ラモトリギン群	カルバマゼピン群	Fisher の直接確率法
無作為化された患者	102	48	
発作が消失した患者（発作消失維持率）	40（39.2%）	10（20.8%）	p=0.0274

ラモトリギン群で多く報告された有害事象は「神経系障害」で、主な有害事象（10%以上）は、ラモトリギン群では協調運動異常、傾眠、浮動性めまいであり、本剤との因果関係を否定できないと判断された主なもの（5%以上）は、傾眠、頭痛、浮動性めまい及び協調運動異常であった。また、本剤との関連があると判断された重篤な有害事象は腹痛／悪心／嘔吐、大発作痙攣、嘔吐、妄想症、黄疸が各 1 例であった。

25）Brodie MJ，et al.：Epilepsy Res．1999；37：81-87.

b）てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法［LAM107844］[26)]

バルプロ酸ナトリウム服用中の成人及び小児のてんかん患者 102 例を対象に、本剤を成人は 12.5mg/日（25mg 隔日）、小児は 0.15mg/kg/日を初期用量として、漸増法を用いて各維持用量まで増量後、8 週間投与した。本剤との因果関係を否定できない発疹の発現率は軽微なものを含めて 2.9%（3/102 例）であり、投与開始後 8 週以降に発疹の発現はみられなかった。本剤との因果関係が否定できない有害事象発現率は 45%（46/102 例）に発現し、主なものは傾眠 17%（17 例）、浮動性めまい 11%（11 例）であった。また、治験薬との因果関係が否定できないと判定された重篤な有害事象は、傾眠、てんかん重積状態、嘔吐、治療薬毒性及び薬疹各 1 例の計 5 例であった。

26）大田原俊輔ほか：新薬と臨床．2008；57：1442-1453.

本剤の承認された用法及び用量は、「2．用法及び用量」の項参照

(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）

ラミクタールの再審査期間中に実施された使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）の結果は下記のとおりであった。

a) 使用成績調査及び特定使用成績調査

調査項目	調査の名称	収集症例数	観察期間	結果
使用成績調査	てんかん併用療法に関する調査[27]	3,141例（成人・小児）	6ヵ月間	・15歳以上（成人又は高齢者）のてんかん患者 安全性 安全性解析対象症例2,065例において、副作用は459例625件報告され、副作用発現率は22.2%（459/2,065例）であった。50件以上報告された副作用は、発疹80件、傾眠65件、浮動性めまい50件であった。 重篤な副作用は69例83件報告され、発現率は3.3%（69/2,065例）であった。10件以上報告された重篤な副作用は、てんかん26件、痙攣発作17件であった。重篤な副作用の転帰は、死亡1件（死因等の詳細不明）、未回復4件（痙攣発作2件、てんかん及び強直性痙攣各1件）、不明12件（てんかん及び痙攣発作各2件等）を除き、いずれも回復又は軽快であった。 有効性 有効性は調査担当医師による総合的判断で、「著明改善」「改善」「やや改善」「不変」「悪化」の5段階、「判定不能」を含む6区分で判定した全般改善度のうち、「著明改善」「改善」に該当する症例を有効とし、有効例の割合を有効率（%）として算出した。 有効性解析対象症例1,856例における発作型別の有効率は、部分発作46.5%（690/1,485例）、全般発作47.9%（191/399例）であった。症候群別の有効率は、局在関連てんかん46.6%（659/1,415例、特発性全般てんかん53.9%（90/167例）、症候性全般てんかん40.4%（76/188例）であった。 ・15歳未満（小児）のてんかん患者 安全性 安全性解析対象症例1,037例において副作用は126例146件報告され、副作用発現率は12.2%（126/1,037例）であった。10件以上報告された副作用は、発疹22件、傾眠21件、てんかん及び薬疹各10件であった。 重篤な副作用は25例29件報告され、発現率は2.4%（25/1,037例）であった。2件以上報告された重篤な事象は、てんかん10件、痙攣発作6件、てんかん重積状態5件であった。重篤な副作用の転帰は、未回復1件（痙攣発作）、後遺症1件（脳症）、不明6件（てんかん重積状態4件及びてんかん2件）を除き、いずれも回復又は軽快であった。 有効性 有効性解析対象症例975例における発作型別の有効率は、部分発作44.0%（310/704例）、全般発作39.2%（122/311例）であった。症候群別の有効率は、局在関連てんかん45.3%（292/644例）、特発性全般てんかん58.3%（35/60例）、症候性全般てんかん33.8%（74/219例）であった。

調査項目	調査の名称	収集症例数	観察期間	結果
特定使用成績調査	てんかん併用療法に関する調査（長期）[28]	844 例（成人・小児）	1 年間	・15 歳以上（成人又は高齢者）のてんかん患者 安全性 安全性解析対象症例 499 例において副作用は 123 例 218 件報告され、副作用発現率は 24.6%（123/499 例）であった。副作用の種類別では、多いものから発疹 23 件、傾眠 15 件、浮動性めまい 11 件等の順であった。 重篤な副作用は 18 例 23 件報告され、発現率は 3.6%（18/499 例）であった。てんかん 6 件以外は、いずれも 1 件ずつの報告であった。重篤な副作用の転帰は、回復だが後遺症あり 1 件（網膜剥離）、不明 2 件（出血及び出血性素因各 1 件）を除き、いずれも回復又は軽快であり、副作用による死亡例の報告はなかった。 有効性 有効性は調査担当医師による総合的判断で、「著明改善」「改善」「やや改善」「不変」「悪化」の 5 段階、「判定不能」を含む 6 区分で判定した全般改善度のうち、「著明改善」「改善」に該当する症例を有効とし、有効例の割合を有効率（%）として算出した。 有効性解析対象症例のうち、観察期間終了時に本剤を継続していた 378 例における発作型別の有効率は、部分発作 59.2%（155/262 例）、全般発作 56.6%（73/129 例）であった。症候群別の有効率は、局在関連てんかん 58.5%（148/253 例）、特発性全般てんかん 71.7%（38/53 例）、症候性全般てんかん 44.4%（28/63 例）であった。 ・15 歳未満（小児）のてんかん患者 安全性 安全性解析対象症例 338 例において副作用は 35 例 49 件報告され、副作用発現率は 10.4%（35/338 例）であった。副作用の種類別では、多いものから傾眠 7 件、てんかん 5 件、激越 4 件等の順であった。 重篤な副作用は 10 例 16 件報告され、発現率は 3.0%（10/338 例）であった。てんかん 5 件、痙攣発作 3 件以外は、いずれも 1 件ずつの報告であった。重篤な副作用の転帰は、不明 3 件（痙攣発作 2 件、多形紅斑 1 件）を除き、いずれも回復又は軽快であり、副作用による死亡例の報告はなかった。 有効性 有効性解析対象症例のうち、観察期間終了時に本剤を継続していた 253 例における発作型別の有効率は、部分発作 58.7%（125/213 例）、全般発作 39.1%（18/46 例）であった。症候群別の有効率は、局在関連てんかん 59.4%（120/202 例）、特発性全般てんかん 50.0%（4/8 例）、症候性全般てんかん 34.3%（12/35 例）であった。
	双極性障害に関する調査（長期）[29]	1,010 例（成人）	1 年間	安全性 安全性解析対象症例 989 例において副作用は 237 例 354 件報告され、副作用発現率は 24.0%（237/989 例）であった。主な事象は、発疹 90 例、傾眠 13 例、そう痒症 12 例等であった。 重篤な副作用は 33 例 52 件報告され、発現率は 3.3%（33/989 例）であった。2 例以上報告された重篤な事象は、

				発疹 8 例、自殺念慮及び発熱（各 4 例）、易刺激性、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応及び腎機能障害（各 3 例）、肝機能障害、口内炎、紅斑、多形紅斑及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群：SJS）（各 2 例）であった。重篤な副作用の転帰は、死亡 1 例（突然死）、未回復 1 例（腎機能障害）、後遺症 1 例（SJS）、不明 2 例（発疹、腎機能障害各 1 例ずつ）を除き、いずれも回復又は軽快であった。 有効性 有効性解析対象症例 966 例のうち、気分エピソード再発・再燃が認められるまでの期間の解析が可能であった 703 例中、66.3%（466 例）の症例では、気分エピソードの再発・再燃を認めなかった。
	てんかん：併用療法から単剤療法への切り替えに関する調査[30]	314 例（成人）	VPA 又は CBZ 減量開始時から単剤療法開始後 3 ヵ月間	・VPA 併用からの切り替え症例 安全性 安全性解析対象症例 155 例において副作用は 9 例 13 件報告され、副作用発現率は 5.8%（9/155 例）であった。副作用の発現時期は、ラモトリギン単剤療法開始前 4 件、単剤療法開始後 9 件であった。確認された事象は、傾眠 3 件以外は、薬疹や悪心等、いずれも 1 件ずつの報告であった。 重篤な副作用は 3 例 3 件（ミオクロニーてんかん、薬疹及び胎児発育遅延各 1 件）報告され、転帰は、胎児発育遅延が未回復、その他 2 件は回復であった。 有効性 有効性解析対象症例において、ラモトリギン単剤療法開始後に抗てんかん薬の追加投与がなく、ラモトリギン単剤による治療継続が可能であった症例の割合は、単純部分発作 100.0%（65/65 例）、複雑部分発作 98.8%（80/81 例）、二次性全般化発作 98.5%（67/68 例）及び強直間代発作 97.5%（79/81 例）であった。 ・CBZ 併用からの切り替え症例 安全性 安全性解析対象症例 150 例において副作用は 12 例 17 件報告され、副作用発現率は 8.0%（12/150 例）であった。副作用の発現時期は、ラモトリギン単剤療法開始前 1 件、単剤療法開始後 16 件であった。確認された事象は、薬疹 4 件、発疹 3 件以外は、浮動性めまいや傾眠等、いずれも 1 件ずつの報告であった。 重篤な副作用は 3 例 3 件（複雑部分発作、てんかん重積状態及び薬疹各 1 件）報告され、転帰は、てんかん重積状態が後遺症あり、その他 2 件は回復であった。 有効性 有効性解析対象症例において、ラモトリギン単剤療法開始後に抗てんかん薬の追加投与がなく、ラモトリギン単剤による治療継続が可能であった症例の割合は、単純部分発作 96.1%（73/76 例）、複雑部分発作 96.7%（88/91 例）、二次性全般化発作 98.7%（78/79 例）及び強直間代発作 98.8%（81/82 例）であった。

VPA：バルプロ酸ナトリウム、CBZ：カルバマゼピン

27）兼子直ほか：臨床医薬．2017；33：255-276.

28）石田篤子ほか：臨床医薬．2017；33：897-913.
29）Terao T, et al.：Neuropsychiatr Dis Treat．2017；13：1441-1448.
30）石田篤子ほか：臨床医薬．2017；33：503-516.

b）市販後臨床試験（製造販売後臨床試験）

日本人女性てんかん患者を対象とした本剤追加投与による VPA 投与量減量の臨床評価[31)]

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象患者	VPA 単剤治療（固定維持用量 400～1200mg/日）でてんかん発作（部分発作又は強直間代発作）がコントロールされている 15 歳以上の閉経していない日本人女性てんかん患者
投与方法	・試験薬 本剤は、添付文書の用法及び用量に従って投与する。すなわち、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 回 25mg を隔日に経口投与し、次の 2 週間は 1 日 25mg を 1 回経口投与する。その後は 1 日 1～2 回投与にて 1～2 週間毎に 25～50mg ずつ 200mg/日まで漸増する。VPA 漸減期は、本剤の投与量は 200mg/日で維持した。本剤/VPA 維持期において、本剤と VPA を併用する場合は本剤の投与量は 200mg/日を維持し、本剤の単剤療法移行後は 300mg/日まで漸増した。本剤の維持用量を投与する場合は、添付文書の指示に従い、1 日 2 回投与となる。したがって、本剤漸増期においても、最初の 4 週間後は 1 日 2 回投与することを推奨する。1 日 2 回の用量内訳は被験者の状態、安全性より試験責任（分担）医師が決定する。なお、原則、用量の内訳は変更しない。 ・基本薬 VPA としては、各添付文書の用法及び用量に従って投与する。剤形は錠剤を使用し、VPA 錠は VPA として 400～1200mg を 1 日 2～3 回に分けて経口投与し、VPA 徐放錠は VPA として 400～1200mg を 1 日 1～2 回に分けて経口投与する。ただし、VPA 漸減期においては年齢・症状に応じ適宜減量する。試験期間中を通して同一の薬剤を使用し、VPA 漸減期及び救済薬として増量する場合を除き投与回数の変更は行わない。なお、原則、用量の内訳は変更しない。
観察期間	本剤漸増期：8～18 週、VPA 漸減期：3～16 週、本剤/VPA 維持期：12 週
主要評価項目	ベースライン時と比較して本剤/VPA 維持期の VPA の 1 日投与量が減量できた被験者の割合と減量率
結果	有効性 本試験に組み入れられた被験者は 33 例であった。そのうち 20 例が試験を完了した。VPA 漸減期に移行した 20 例のうち、95%（19/20 例）が VPA を全量（100%）減量し、ラモトリギンの単剤治療に移行した。残りの 5%（1/20 例）では VPA の減量率は 80%以上であった。 VPA を中止し本剤単剤となった 19 例のうち 2 例に発作が再発したため、本剤を増量した。 13 例が本剤漸増期に試験を中断した。主としてラモトリギンが関連した薬疹あるいは発疹が中断理由であった（8 例）。 安全性 ラモトリギンとの関連性ありと判断された有害事象の発現頻度は 51.5%（17/33 例）であった。主なもの（5%以上）は薬疹 5 例（15.2%）、傾眠 4 例（12.1%）、発疹 3 例（9.1%）、浮動性めまい 2 例（6%）であった。

VPA：バルプロ酸ナトリウム

31）Yamamoto T, et al.：Epilepsy & Seizure Journal of Japan Epilepsy Society．2016；8：21-31.

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. 薬理学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[32),33)]

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

なお、双極性障害に対して効果を示す機序は明らかになっていない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗痙攣作用

各種てんかん動物モデルにおいて抗痙攣作用を示すことが報告されている。

a) マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制した[34)]。

b) 薬物（ペンチレンテトラゾール、4-アミノピリジン及び 6,7-dimethoxy-4-ethyl-β-carboline-3-carboxylate（DMCM））によりマウスに誘発される強直性痙攣を抑制した[34)~36)]。

c) ラット及びイヌの海馬における電気刺激誘発後発射を抑制した[37)]。

d) 扁桃核及び海馬キンドリングラットにおいて、キンドリング発作を抑制し、後発射持続時間を短縮した[38),39)]。また、扁桃核キンドリングラットにおいてはキンドリングの形成を抑制した[39)]。

e) 各種遺伝的てんかん動物モデル（聴原性発作マウス及びラット、EL マウス、lethargic マウス）のてんかん様発作を抑制した[40)~42)]。

f) ラットにおける協調性運動障害作用は弱く、治療係数（協調性運動障害を示す ED_{50} 値/抗痙攣作用の ED_{50} 値の比）は、フェニトインやジアゼパムよりも高い値を示した[41)]。

2) 双極性障害治療薬を評価するための薬理試験

a) d-アンフェタミン＋クロルジアゼポキシド併用投与誘発過活動に対する作用

げっ歯類に d-アンフェタミン及び抗不安作用誘発用量のクロルジアゼポキシドを併用投与すると、双極性障害における躁状態に類似した過活動が誘発される。

［方法］雄 ICR マウスに硫酸 d-アンフェタミン 1.25mg/kg 及び塩酸クロルジアゼポキシド 6.25mg/kg を腹腔内投与して過活動を誘発した。硫酸 d-アンフェタミン及び塩酸クロルジアゼポキシド投与の 90 分前にラモトリギン 5、10 及び 20mg/kg を経口投与し、陽性対照であるバルプロ酸 150mg/kg は 30 分前に投与して評価した。

［結果］ラモトリギン 10mg/kg により過活動の抑制傾向を示し、20mg/kg では正常マウスのレベルまでの抑制作用を示した。20mg/kg 投与群での抑制作用はバルプロ酸 150mg/kg 投与群と同程度であった。

b) ケタミン誘発プレパルス抑制障害に対する作用

プレパルス抑制は突然の強い知覚刺激に対する驚愕反応が、わずかな刺激を先行させることにより抑制される生理反応である。げっ歯類にフェンシクリジン及びケタミンを投与するとプレパルス抑制障害が惹起されることから、統合失調症及び双極性障害の躁状態でみられる情報処理障害のモデルとして広く用いられている。

［方法］雄 129SvPasIco マウスにラモトリギンイセチオン酸塩 27mg/kg を腹腔内投与し、その 20 分後にケタミン 100mg/kg を腹腔内投与した。マウスを無拘束下で透明なシリンダーに入れ、65dB の背景雑音下でプレパルスを与え、その 100ms 後に驚愕音を与えたときに驚愕反射の大きさを測定した。

［結果］ラモトリギンの前投与により、ケタミンによるプレパルス抑制の減弱がプレパルスの条件にかかわらず、正常マウスと同程度にまで軽減された。

c）フェンシクリジン誘発認知障害に対する作用

動物に一定の学習を獲得させた（原学習）のち、これまで学習した行為では報酬が得られないように条件を変えて試験を続けると、次第にその行為では報酬が与えられないことを学習し、新たに報酬と直結する行動を見出そうとする（逆転学習）。ラットにフェンシクリジンを投与すると逆転学習障害が誘発されることから、精神疾患患者における認知障害及び実行機能障害のモデルになると考えられている。

［方法］雄 Hooded Lister ラットにラモトリギンイセチオン酸塩 5、10 及び 20mg/kg を腹腔内投与し、その 60 分後にフェンシクリジン 1.5mg/kg を腹腔内投与し、逆転学習障害を誘発した。

［結果］フェンシクリジンによる逆転学習の正答率低下に対して、ラモトリギン 10mg/kg 投与で正答率の上昇傾向がみられ、20mg/kg 投与では有意に正答率を改善させた（$p<0.01$、Bonferroni corrected t-test）。ラモトリギンはフェンシクリジンによって誘発される認知障害を改善させた。

(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

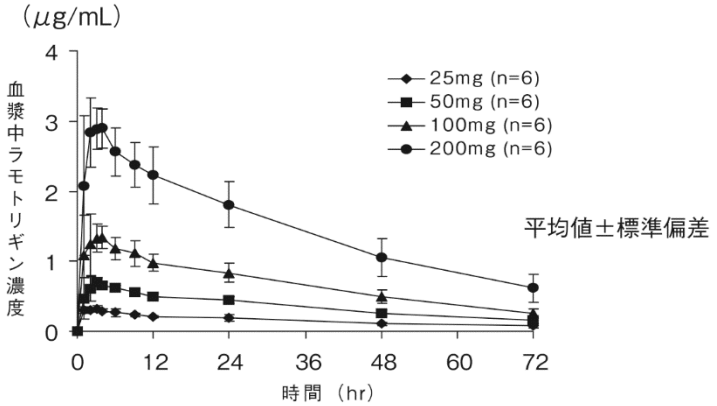
(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照（Tmax）

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

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



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

健康成人にラモトリギン 25～200mg を単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差

2) てんかん患者

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

成人又は小児てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、既存の抗てんかん薬の投与を受けている患者にラモトリギンを投与した時の定常状態における血中ラモトリギン濃度、並びに成人及び小児てんかん患者を対象とした日韓共同試験において、抗てんかん薬を併用しなかった時の日本人患者での定常状態

本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．治療に関する項目　2．用法及び用量」の項参照

における血中ラモトリギン濃度を以下に示した。併用抗てんかん薬によりラモトリギンの維持用量（「Ⅴ. 治療に関する項目　2. 用法及び用量」の項参照）は異なるが、同様の血中濃度が示された。また、ラモトリギンの投与前後で併用抗てんかん薬の血中濃度に差は認められなかった。

成人患者における血中濃度

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

a：カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン
b：中央値（最小値～最大値）
c：検出下限未満であった 1 サンプルを除く

小児患者における血中濃度

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

a：カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン
b：中央値（最小値～最大値）

グルクロン酸転移酵素を誘導する抗てんかん薬を服用している外国人の成人患者 8 例に、ラモトリギンを漸増的に 100mg～300mg/日併用した時のラモトリギンの $t_{1/2}$ は約 13 時間であった［US03］。なお、外国人健康成人 18 例にバルプロ酸ナトリウム 1000mg/日を併用した時のラモトリギンの $t_{1/2}$ は約 70 時間であった［US21］[43～49]。

3）腎機能障害患者における薬物動態（外国人のデータ）[50]

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

本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ. 治療に関する項目　2. 用法及び用量」の項参照

4）肝機能障害患者における薬物動態（外国人のデータ）[51)]

健康成人12例及び肝硬変患者24例にラモトリギン100mgを単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータを以下に示した。中等度肝硬変患者においてCmaxの低下がみられたものの、他のパラメータでは健康成人との間に差はみられなかった。重度肝硬変患者では健康成人と比較してCmax及びTmax以外のパラメータに差がみられ、$AUC_{0-\infty}$及び$t_{1/2}$は腹水なしで約2倍、腹水ありで約4倍増加し、CL/Fは腹水なしで2/3、腹水ありで1/3に減少した。

肝機能障害患者におけるラモトリギンの薬物動態パラメータ

	健康被験者（対照群）（12例）	中等度肝硬変患者（12例）	重度肝硬変患者	
			腹水なし（7例）	腹水あり（5例）
Child-Pugh分類	－	A	B	C
Cmax（μg/mL）	1.61（1.14-2.53）	1.34（0.99-1.81）	1.48（1.22-2.26）	1.65（1.12-1.84）
Tmax（hr）	1.00（1.00-8.00）	1.00（1.00-4.00）	1.00（1.00-4.00）	2.00（1.00-9.52）
$t_{1/2}$（hr）	32.16（22.27-49.29）	35.99（30.16-89.08）	59.68（34.79-145.12）	110.13（50.11-158.14）
$AUC_{0-\infty}$（μg･hr/mL）	69.07（38.77-98.09）	70.60（47.86-215.75）	110.72（73.53-225.35）	248.86（73.72-368.62）
CL/F（mL/min/kg）	0.338（0.267-0.593）	0.312（0.165-0.443）	0.237（0.114-0.356）	0.103（0.061-0.260）

中央値（範囲）

5）高齢者における薬物動態（外国人のデータ）[52)]

高齢者12例（65歳以上、クレアチニンクリアランス：平均61mL/min）にラモトリギン150mgを単回経口投与した時、ラモトリギンのCmax、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$及びCL/Fの平均値（標準偏差）は各々2.35（0.40）μg/mL、93.8（21.0）μg･hr/mL、31.2（5.4）時間及び0.396（0.063）mL/min/kgであった。

これらは、健康成人男性にラモトリギン150mgを単回経口投与した時のCmax、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$及びCL/Fの平均値（標準偏差）、各々2.45（0.18）μg/mL、117.30（24.61）μg･hr/mL、31.2（6.4）時間、0.313（0.087）mL/min/kgと差はなかった。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響（外国人のデータ）

1）食事の影響

健康成人12例にラモトリギン150mgを空腹時及び食後に単回経口投与した時、食後投与では空腹時に比べ血漿中ラモトリギンのTmaxは遅延したが、AUCに差を認めなかった。

2）併用薬の影響

◆オランザピン［SCA10908］

健康成人男性52例に本剤200mg（1日1回）とオランザピン15mg（1日1回）を反復投与した時の定常状態（56日目）におけるラモトリギンのAUC_{0-24}及びCmaxはラモトリギン単独投与時のそれぞれ76%及び80%に低下した。またラモトリギン併用投与時のオランザピンのAUC_{0-24}及びCmaxの幾何平均値はオランザピン単独投与時と同程度であった。

◆ゾニサミド

てんかん患者18例において、本剤（150～500mg/日）とゾニサミド（200～400mg/日）を35日間併用した時、ラモトリギンの薬物動態に影響を与えなかった[53)]。

本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．治療に関する項目　2．用法及び用量」の項参照

◆ガバペンチン
本剤単独及び本剤とガバペンチンの併用投与を受けた 34 例のてんかん患者におけるレトロスペクティブ分析によれば、ガバペンチンはラモトリギンのみかけのクリアランスに影響を与えなかった[54]。

◆トピラマート
てんかん患者 11 例において、本剤とトピラマート（最高：400mg/日）との併用はラモトリギンの定常状態時の AUC、Cmin、Cmax に影響を与えなかった[55]。

◆レベチラセタム
てんかん患者 48 例において、本剤とレベチラセタム（1000～4000mg/日）との併用は、相互の薬物動態に影響を与えなかった[56),57)]。

◆ペランパネル
てんかん患者 356 例において、本剤とペランパネル（12mg/日）を併用投与した時のラモトリギンのみかけのクリアランスは、ペランパネル非併用時と比較して 9.3%の増加と推定された[58]。

◆ラコサミド
てんかん患者において、本剤とラコサミド 200mg/日（34 例）又は 400mg/日（35 例）との併用は、血漿中ラモトリギン濃度に影響を与えなかった[59]。

◆プレガバリン
本剤（100～600mg/日）を単剤で維持投与しているてんかん患者 12 例にプレガバリン 200mg（1 日 3 回）を反復経口投与した時、プレガバリンは定常状態における血漿中ラモトリギン濃度（トラフ値）に影響を与えなかった[60]。

◆シメチジン
健康成人男性 10 例にシメチジン 400mg（1 日 2 回）を 5 日間投与した翌日に本剤 25mg を単回経口投与した時と本剤単独投与（プラセボ 5 日間投与の翌日に本剤 25mg を単回経口投与）した時のラモトリギンの薬物動態パラメータに差はみられなかった[61]。

◆リチウム［SCAB1001］
健康成人男性 21 例に本剤 100mg（1 日 1 回）と無水グルコン酸リチウム 2g（1 日 2 回）を 6 日間反復経口投与した時と無水グルコン酸リチウム単独投与時のリチウムの薬物動態パラメータに差はみられなかった。

◆アリピプラゾール
本剤 100～400mg/日を維持投与している双極性障害患者 18 例において、アリピプラゾール 10～30mg/日を併用投与した時、ラモトリギンの Cmax 及び AUC は約 10%低下した[62]。

◆バルプロ酸ナトリウム
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　7.相互作用　（2）併用注意とその理由」の項参照

本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ. 治療に関する項目　2. 用法及び用量」の項参照

◆本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤（フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤）
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　7.相互作用　（2）併用注意とその理由」の項参照

◆アタザナビル＋リトナビル
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　7.相互作用　（2）併用注意とその理由」の項参照

◆カルバマゼピン
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　7.相互作用　（2）併用注意とその理由」の項参照

◆リスペリドン
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　7.相互作用　（2）併用注意とその理由」の項参照

◆経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤）
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　7.相互作用　（2）併用注意とその理由」の項参照

（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

（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（外国人のデータ）[44)]
健康成人 8 例にラモトリギン 75mg を単回経口投与した時のバイオアベイラビリティは 97.6%であった。

（4）消失速度定数
該当資料なし

（5）クリアランス
0.40～0.48mL/min/kg（日本人健康成人経口投与）

（6）分布容積
1.15～1.49L/kg（日本人健康成人経口投与）

（7）血漿蛋白結合率
53.1～56.2%（*in vitro*、ヒト血漿、濃度 1～10μg/mL）

本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ. 治療に関する項目　2. 用法及び用量」の項参照

3. 吸収

(1) 吸収

サルに［^{14}C］ラモトリギン 10mg/kg を単回経口投与した時の血漿未変化体及び放射能から推定したバイオアベイラビリティはそれぞれ約 98 及び 94%であったことから、吸収は良好であると考えられた。

(2) 腸肝循環

ラットに［^{14}C］ラモトリギン 4mg/kg を単回経口投与した時の投与 46 時間後までに 15.8%が胆汁中に排泄された。胆汁中に排泄された放射能を別ラット（n=2）の十二指腸内に投与した際には放射能の 12 及び 19%が胆汁中に排泄されたことから、経口投与された放射能の 1.2%以上は腸肝循環すると考えられた。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性（外国人のデータ）[63)]

脳神経外科手術を実施するてんかん患者 11 例を対象に、脳及び腫瘍組織内ラモトリギン濃度を測定した結果、血清中ラモトリギン濃度は平均 3.7μg/mL（範囲 1.1-9.8μg/mL）、脳内濃度は平均 6.8μg/g（範囲 1.0-14.9μg/g）、腫瘍組織内濃度は平均 4.4μg/g（範囲 2.0-8.3μg/g）であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性（外国人のデータ）[64)]

てんかん患者である妊婦 9 例（うち 5 例は本剤単剤投与）の出産時の臍帯血中濃度/母体の血漿中濃度比（中央値）は 0.9（範囲 0.6-1.3）であり、本剤の胎盤通過性は高いことが示唆された。出産 72 時間後での新生児の血漿中濃度は臍帯血中濃度（中央値）の 75%（範囲 50-100%）であり、新生児における本剤の血中からの消失は緩やかであった。

(3) 乳汁への移行性（外国人のデータ）[64)]

てんかん患者である妊婦 9 例（うち 5 例は本剤単剤投与）の分娩 2～3 週間後の乳汁中濃度/母体血漿中濃度比（中央値）は 0.61（範囲 0.50-0.77）であった。すなわち、本剤は乳汁中に移行し、乳児に対する投与量は約 0.2～1mg/kg/日に相当した。また、乳児の血漿中濃度は母体血漿中濃度の約 30%（範囲 23-50%）であった。

(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

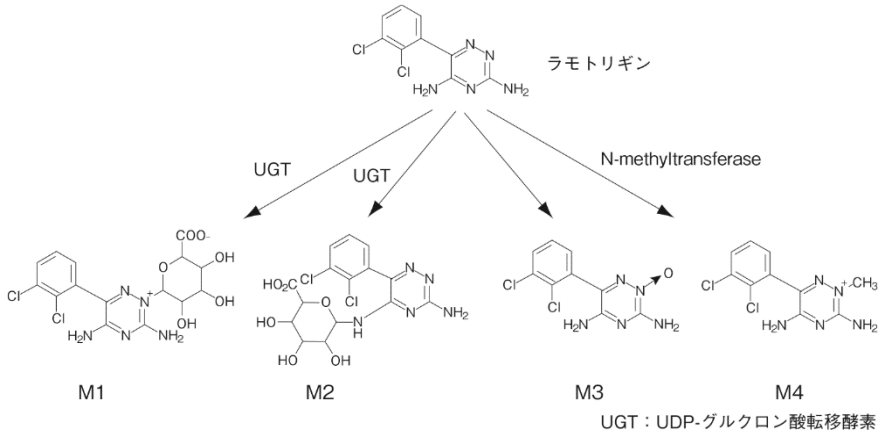
ラットに［^{14}C］ラモトリギン 4mg/kg を単回投与した時の放射能の組織内分布は広範であった。
放射能は腎臓で最も高く、以下、肝臓、肺の順であった。放射能は投与 24 時間後、それ以外の組織では投与 3～5 時間後に最高となり、その後、緩やかに体内から消失した。投与 168 時間後には大部分の組織で放射能は検出されなかった。
有色ラットにおいて、投与 8 時間後の眼球及び有色部皮膚で放射能はそれぞれ約 24.4 及び 5.5μg eq./g と高かったことから、メラニン含有組織への移行が示された。

本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．治療に関する項目　2．用法及び用量」の項参照

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ラモトリギンは経口吸収された後に主にグルクロン酸転移酵素で代謝され、そのほとんどが β-グルクロニダーゼ加水分解性の N2-グルクロン酸抱合体（M1）として尿中に排泄される。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種[65), 66)]

ラモトリギンは主にグルクロン酸転移酵素（主に UGT1A4）で代謝される。ヒト肝細胞にアミトリプチリン、クロナゼパム、ハロペリドール、もしくはロラゼパム（臨床血漿中濃度）存在下で ^{14}C-ラモトリギンを添加した際、ラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体の生成が 17～29%低下した。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合（外国人のデータ）[44)]

健康成人 8 例に本剤のカプセル 75mg 及び本剤のイセチオン酸塩を 30 分間点滴静脈内投与した時のバイオアベイラビリティが 97.6%であったことから、本剤の経口吸収性は良好であり、初回通過効果の影響はほとんど受けないものと考えられた。

注）本剤は錠剤である。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体（M1）の抗痙攣作用をマウスの最大痙攣モデルで検討したところ、170mg/kg でも強直性伸展痙攣の発現を抑制しなかった。

外国人健康成人 6 例に［^{14}C］ラモトリギン 240mg（15μCi）を単回経口投与した時、投与後 168 時間までに糞中に約 2%、尿中に約 94%が排泄された。尿中へは主にラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体（約 71%）として排泄され、以下未変化体（10%）、ラモトリギン-N5-グルクロン酸抱合体（5～10%）及びラモトリギン-N2-メチル体（0.14%）の順であった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．治療に関する項目　2．用法及び用量」の項参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中

(2) 排泄率

日本人健康成人 6 例にラモトリギン 50mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した時の未変化体＋M1 の排泄率は、投与 6 日目以降ほぼ一定となり、約 77%であり、採尿期間を通じて未変化体の尿中排泄率は未変化体＋M1 の尿中排泄率の約 10%程度であった。

外国人健康成人 6 例に［^{14}C］ラモトリギン 240mg（15μCi）を単回経口投与した時、投与後 168 時間までに糞中に約 2%、尿中に約 94%が排泄された。

(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

In vitro では、ラモトリギンは腎尿細管分泌に関与する有機カチオントランスポーター（OCT2）を阻害し、IC_{50} は 53.8μM であった。

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析（外国人のデータ）[50)]

血液透析を 4 時間実施した場合、体内に存在するラモトリギンの約 20%が透析により除去された（6 例）。

(3) 直接血液灌流

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

1. 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。

1.1 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 6. 用法及び用量を遵守すること。

1.1.1 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）。[7.1 参照]

1.1.2 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。[7.1 参照]

1.2 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。[11.1.1、11.1.2 参照]

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

1.3 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。[8.1、9.7.1、17.3.3 参照]

1.4 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。

（解説）

本剤投与による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報告されている。また、重篤な皮膚障害が発現し死亡に至った症例が報告されている。

1.1 用法及び用量を超えて本剤を投与した場合、皮膚障害の発現率が高いことが、国内外の臨床試験及び製造販売後の報告で認められている。投与開始時に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間隔、増量のタイミングにおける用法及び用量を遵守し、適正に本剤を投与すること。（「Ⅴ．治療に関する項目　3．臨床成績　（2）臨床効果」の項　2．てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法　＜国内において実施された臨床試験の成績＞　3）国内臨床試験における皮膚障害の発現率　及び＜海外において実施された臨床試験の成績＞　5）海外臨床試験における重篤な皮膚障害の発現率　参照）

1.2 「38℃以上の発熱」、「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」等の症状が「発疹」と同時にあらわれ、重篤な皮膚障害に至る症例が数多く報告されている。
従って、「発疹」に加えて「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」等の症状があらわれた場合、明らかに本剤との関連性が否定できる場合を除いて、直ちに本剤の投与を中止すること。また、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。

なお、重篤な皮膚障害の初期症状は、発疹を伴わない場合もあるため、発疹以外の初期症状発現にも十分に注意すること。

1.3 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。2～6 歳の小児てんかん患者の場合、維持用量の上限付近の用量が必要な場合もあるが、用量やバルプロ酸ナトリウムとの併用に注意し、皮膚障害の発現にも十分注意すること。

また、患者の家族へ、患者に皮膚障害がみられた場合は、直ちに医師・薬剤師に相談するよう指導すること。（「Ⅴ．治療に関する項目　3．臨床成績　（2）臨床効果」の項　2．てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法　＜国内において実施された臨床試験の成績＞　3）国内臨床試験における皮膚障害の発現率　b）参照）

1.4 副作用をより初期段階で診断し治療するために、患者又はその家族に対しては、皮膚障害がみられた場合は、直ちに医師・薬剤師に相談するよう指導すること。

［発現状況］

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いた場合

国内臨床試験における皮膚粘膜眼症候群の発現率

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

（添付文書「17. 臨床成績」の項参照）

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いた場合

承認時までに、双極 I 型障害患者（成人）を対象に実施した国内臨床試験では、皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死融解症の報告はなかった。

てんかん患者における単剤療法に用いた場合（成人）

承認時までの成人を対象とした日韓共同試験において、65 例中 1 例（1.5%）に皮膚粘膜眼症候群が認められた。

てんかん患者における単剤療法に用いた場合（小児）

承認時までの小児を対象とした日韓共同試験において、本剤が投与された 20 例においては、皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死症の報告は認められなかった。

2. 禁忌内容とその理由

2. 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

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により更に重篤な過敏症状が発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を行わないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．治療に関する項目　2．用法及び用量」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。［1.3、7.1、9.7.1、11.1.1、17.3.1-17.3.3 参照］

（解説）

本剤における皮膚障害は、これまでの海外での臨床試験や市販後の発現状況からその形状は斑状・丘疹状の発疹として発現することが多いとされている。また、皮膚障害の発現率は本剤投与開始から 8 週間以内に高いことが示されている[67]。さらに小児に投与した場合やバルプロ酸ナトリウムを併用した場合にも発現率が高いことが示されている。

［参考_添付文書「17. 臨床成績」の項］

17.3.その他

17.3.3 海外臨床試験における重篤な皮膚障害の発現率（小児及び成人）

てんかん患者を対象とした Add-on 投与による二重盲検比較試験 8 試験における重篤な皮膚障害の発現率は以下のとおりであった。

試験		重篤な皮膚障害の発現例数（発現率）		
		バルプロ酸ナトリウム併用	バルプロ酸ナトリウム非併用	合計
承認用量[注)]で投与した海外臨床試験[12)]	成人	0/16 （0%）	0/30 （0%）	0/46 （0%）
	小児	0/8 （0%）	0/4 （0%）	0/12 （0%）
承認用量より高い用量で投与した海外臨床試験[8)～11)，13)～15)]	成人	0/27 （0%）	4/605 （0.7%）	4/632 （0.6%）
	小児	3/95 （3.2%）	2/82 （2.4%）	5/177 （2.8%）
合計	成人	0/43 （0%）	4/635 （0.6%）	4/678 （0.6%）
	小児	3/103 （2.9%）	2/86 （2.3%）	5/189 （2.6%）

注）国内承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.2 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。［8.3、8.4、9.1.1、15.1.1 参照］

（解説）

うつ症状を呈する患者では、死について何度も考える（希死念慮）ようになり、自殺企図につながるおそれがあることが臨床上知られているため、うつ症状のあるすべての時期に注意深く自殺の危険性を評価していく必要がある[68]。

また、双極性障害を含む精神疾患を有する患者の治療においては、特に薬物療法の開始早期や投与量を変更する際には患者の状態や病態の変化を注意深く観察することが重要である。

患者の状態及び病態の変化の症状として、自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定やこれら症状の増悪が含まれることがある。これら症状は、自殺企図の前駆症状である可能性があるため、この

ような症状がみられた場合には、投与量を増量することなく、患者の状態を観察しながら徐々に減量し、中止するなど、適切な処置を行うこと。

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.3 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。［8.2、8.4、9.1.1、15.1.1 参照］

（解説）
薬剤の大量服薬は、自殺の主な手段の一つであり、うつ症状を呈する精神疾患に対して薬剤治療を受けている患者では、処方された薬剤を自殺目的で大量服薬する可能性がある。
したがって、自殺念慮や自殺企図のある患者に対しては、1 回分の処方日数を最小限にとどめ、患者に大量の薬剤が処方されないように注意すること。

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.4 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。［8.2、8.3、9.1.1、15.1.1 参照］

（解説）
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について、患者の家族等にも十分説明を行い、患者の病態の変化を注意深く観察することが重要である。治療中に患者の病態の変化がみられた場合には必ず医師に連絡するなど、患者の状態について医師と緊密に連絡を取り合うよう家族等を指導すること。

8. 重要な基本的注意
〈各種てんかんの治療〉
8.5 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。自動車の運転等危険を伴う機械操作の適否は、関連学会の留意事項 [69] を十分理解の上、医師が慎重に判断し、危険を伴う機械操作を行う場合には十分な注意が必要であることを適切に患者に指導すること。また、眠気等があらわれた場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、患者に指導すること。

（解説）
一般社団法人日本てんかん学会では、自動車運転等に関する注意喚起を欧米と同様の内容に改訂することで、患者の安全を守りつつも一律に自動車運転等を禁止することによる不利益が生じないようにすることが適切と判断された※。学会からの要望を受け、薬事審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会における審議の結果、医師が患者個別の状態（症状、服薬状況、副作用など）を基に運転可否を判断できるよう、抗てんかん剤の添付文書を改訂することが決定された。
本剤によるてんかん治療中の患者が自動車の運転等、危険を伴う機械の操作を希望した場合は、添付文書の記載内容に加え、日本てんかん学会による「抗てんかん発作薬を服用しているてんかんのある人において、自動車運転や危険を伴う機械操作を行う際の留意事項（2026 年 3 月 17 日）」[69]（以下、学会留意事項）を十分に理解し、学会留意事項に沿って自動車運転等の可否の判断および患者への指導をおこなうこと。
※令和 7 年度第 10 回薬事審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 参考資料 2-1「日本てんかん学会要望書」

8. 重要な基本的注意
〈各種てんかんの治療〉
8.6 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。

（解説）
てんかん患者において本剤の投与を中止する場合の注意事項。
てんかん重積状態とは、「発作がある程度の長さ以上続くか、又は短い発作でも反復しその間意識の回復がないもの」と国際抗てんかん連盟（International League Against Epilepsy：ILAE）により定義されている[70]。
てんかん重積状態により、ときに脳に重篤な障害を残したり、死亡に至ることがある[71]。
本剤連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、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。投与中止にあたっては、発疹の発現などにより直ちに中止しなければいけない場合を除き、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
治療の原則は発作の抑制とともに、低酸素による脳障害予防、脳圧亢進の予防、血圧の維持、代謝性アシドーシスの補正、長引いた場合にはビタミン B1 欠乏による Wernicke 脳症の予防が必要となる[72]。
双極性障害を対象とした国内外臨床試験においては、漸減することなく本剤の投与を終了したが、本剤投与終了後に安全性上問題となる事象の発現は認められなかった。

8. 重要な基本的注意
〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉
8.7 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。

（解説）
本剤において国内臨床試験で眠気、めまいの報告があるため、自動車の運転等の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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

［8.2-8.4、15.1.1 参照］

9.1.2 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。

9.1.3 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者

重篤ではない発疹の発現頻度が約 3 倍になる。

9.1.4 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。

9.1.5 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 I b 群に属する薬剤と同様の特性を有することが示された。

（解説）

9.1.1 うつ症状は双極性障害やてんかん患者においてもおこる可能性があり、双極性障害患者及びてんかん患者においては、自殺関連事象（自殺念慮、自殺行動）の発現リスクが上昇することが報告されている。
自殺念慮や自殺企図の既往のある患者は、既往のない患者と比較して、一般に自殺のリスクが高いことが知られている。特に、自殺企図の既往歴は、最も重要な自殺の危険因子であり、この危険因子をもつ患者は、将来同様の行為を繰り返す可能性が高いといわれている。したがって、このような患者に対しては、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察しながら投与すること。

9.1.2 本剤はうつ症状を呈する患者に投与される可能性があることから、抗うつ薬の添付文書を参考に記載した。

9.1.3 海外において、他の抗てんかん薬で発疹の既往歴がある患者では既往歴のない患者に比べて、重篤ではない発疹の発現頻度が約 3 倍になることが示されている[73)]。

発疹既往歴有無による発疹発現率の違い

年齢	発疹既往歴（＋）	発疹既往歴（－）	計
13 歳未満	4/22（18.2%）	19/193（9.8%）	23/215（10.7%）
13 歳以上	12/93（12.9%）	21/680（3.1%）	33/773（4.3%）
計	16/115（13.9%）	40/873（4.6%）	56/988（5.7%）

9.1.4 Brugada（ブルガダ）症候群は、心臓のナトリウム、カルシウムチャネルの α、β サブユニットのミューテーションによる電気伝導の障害により発症することが知られている。ラモトリギンは主にナトリウムチャネルに作用すること、また、本剤投与後に Brugada 症候群に特徴的な心電図変化が顕在化したとの報告があることから記載した。

9.1.5 本剤の心室の再分極への影響を評価するために行われた健康被験者を対象とした thorough QT 試験では、本剤の治療用量（1 日あたり 100～400mg）において心電図パラメータへの影響（PR、QRS 及び QT 間隔への影響）は認められなかったものの、心筋 Na^+電流に及ぼす影響を検討した *in vitro* 試験ではヒト心筋型電位依存性 Na^+チャネル（NaV1.5）を阻害し、抗不整脈薬 Vaughan Williams 分類のクラス I b 群に属する薬剤と同様の特性を有することが示されたことから、心不全、基礎心疾患、刺激伝導障害を有する患者において、本剤が心室伝導を遅延（QRS 幅を延長）させることによって不整脈を誘発する可能性は否定できないと考えて追記した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。［16.6.1 参照］

（解説）

海外において外国人腎機能障害患者 12 例（クレアチニンクリアランス：平均 13mL/min）及び透析患者 6 例（血清クレアチニン：平均 854μmol/L）に本剤 100mg を単回経口投与した時、本剤の $t_{1/2}$ は健康成人のそれぞれ約 1.6 倍及び約 2.2 倍に遅延し、AUC は腎機能障害患者で約 1.8 倍に増加した。また血液透析を 4 時間実施した場合、体内に存在するラモトリギンの約 20%が透析により除去された[50)]。

本剤 100mg 単回経口投与時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

被験者	健康成人	腎機能障害患者（透析不要）	腎機能障害患者	
			非透析時	透析中
症例数	6	12	6	
Cmax（μg/mL）	1.51±0.41	1.54±0.51	－	－
Tmax（hr）	1.08±0.66	1.75±1.01	－	－
$t_{1/2}$（hr）	26.2±6.4	42.9±22.8	57.4±32.5	13.0±10.4
$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	45.3±11.6	82.5±45.8	－	－
Vd/F（L/kg）	1.23±0.22	1.20±0.23	1.17±0.17	－
CL/F（mL/min/kg）	0.576±0.195	0.423±0.290	0.332±0.224	1.571±0.943
CL_R（mL/min）	3.32±1.07	2.09±0.98	－	－

平均値±標準偏差

外国人健康成人及び腎機能低下者（透析を要さない慢性腎不全患者）を対象とし、本剤 200mg を単回経口投与した時のラモトリギン及び M1 の薬物動態を検討した。その結果、腎機能低下者における M1 の Cmax 及び AUC は健康成人と比べてそれぞれ約 4 倍及び約 8 倍であった[74)]。

腎機能低下者におけるラモトリギンの主代謝物（M1）の薬物動態パラメータ

パラメータ	平均値±標準偏差	
	健康成人	腎機能低下者
Cmax（μg/mL）	0.87±0.24	3.37±0.82
$t_{1/2}$（hr）	23.1±5.5	36.7±9.2
AUC（μg/mL/hr）	32.7±5.5	273.1±105.5
CL_R（mL/min/kg）	1.534±0.259	0.177±0.087

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

減量を考慮すること。肝機能障害の程度に応じて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。［16.6.2 参照］

（解説）

海外の臨床試験[51)]において、健康成人 12 例及び肝硬変患者 24 例に本剤 100mg を単回経口投与し、肝機能の低下がラモトリギンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果、重度肝硬変患者では健康成人と比較して CL/F 値の低下が認められた（腹水なしの患者で約 2/3、腹水ありの患者で約 1/3）。本剤の投与にあたっては、肝機能障害の程度に応じて減量を考慮すること。

肝機能障害患者における本剤の薬物動態パラメータ

	健康被験者（対照群）（12 例）	中等度肝硬変患者（12 例）	重度肝硬変患者	
			腹水なし（7 例）	腹水あり（5 例）
Child-Pugh 分類＊	－	A	B	C
Cmax（μg/mL）	1.61（1.14-2.53）	1.34（0.99-1.81）	1.48（1.22-2.26）	1.65（1.12-1.84）
Tmax（hr）	1.00（1.00-8.00）	1.00（1.00-4.00）	1.00（1.00-4.00）	2.00（1.00-9.52）
$t_{1/2}$（hr）	32.16（22.27-49.29）	35.99（30.16-89.08）	59.68（34.79-145.12）	110.13（50.11-158.14）
$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	69.07（38.77-98.09）	70.60（47.86-215.75）	110.72（73.53-225.35）	248.86（73.72-368.62）
CL/F（mL/min/kg）	0.338（0.267-0.593）	0.312（0.165-0.443）	0.237（0.114-0.356）	0.103（0.061-0.260）

中央値（範囲）

＊Child-Pugh 分類：肝硬変の重症度分類。以下のスコアの合計点により GradeA～C と診断する。

Grade A：5～6 点、Grade B：7～9 点、Grade C：10～15 点

スコア	1 点	2 点	3 点
肝性脳症	なし	Grade1～2	Grade3～4
腹水	なし	軽度	中等度
ビリルビン（mg/dL）	＜2	2～3	3＜
アルブミン（mg/dL）	3.5＜	2.8～3.5	＜2.8
プロトロンビン時間（秒）	1～4 秒延長	4～6 秒延長	6 秒延長＜

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 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。

・海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第 1 三半期に本剤を単独投与された総計 2000 例以上の妊婦の情報が収集されている。本剤使用による大奇形発現リスクの実質的な増加は認められていないが、いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口唇裂奇形発現リスクの増加が報告されている。ケースコントロール研究においては、他の奇形と比較して、本剤の使用に伴う口蓋口唇裂の発現リスクが高いとの結果は得られていない。本妊娠調査のデータは、多剤併用療法時の先天異常発現のリスクに対する本剤の影響について評価するのに十分なものではない。

・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。

・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/m^2）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。

（解説）

承認時までに実施した国内臨床試験では、妊婦、産婦、授乳婦等を対象とした試験は実施していない。妊娠中の本剤投与に関し、以下の報告があるので、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。

・本剤を含めた抗てんかん薬に関しては海外で複数の妊娠調査が実施されている。そのなかのいくつかの調査において、本剤投与により孤発性の口蓋口唇裂の発現リスクの上昇が報告されている。
北米抗てんかん薬妊娠調査において、1997 年 2 月から 2006 年 3 月 1 日までに登録された妊娠第 1 三半期に本剤が単剤で投与された妊婦が出産した 564 例の新生児において、孤発性の口蓋口唇裂奇形の有病率が 8.9/1000（分母を 1000 人として換算した値）であり、米国、豪州及び欧州における地域住民を対象にした研究報告における一般の妊婦が出産した新生児の有病率の範囲（0.50-2.16/1000）も上回ることが示された[75]。この結果について、2006 年 9 月に米国 FDA より医療関係者に注意喚起された[76]。なお、当調査について、1997 年 2 月から 2011 年 6 月 1 日までに登録された症例での評価報告が 2012 年に発表されている[77]。妊娠第 1 三半期にラモトリギン錠単剤療法を受けた女性から出生した乳児 1,562 例において、口唇口蓋裂の有病率は 4.5/1000 であり、当該登録の非曝露外部対照群（出生 206,224 例）における発現率は 1.1/1000 であった。
一方、欧州先天異常疫学調査登録（EUROCAT）に 1995 年から 2005 年までに集積された症例を検討したケースコントロール研究では、他の奇形に対する本剤の使用に伴い発現した孤発性の口腔奇形発現のオッズ比は 0.80（95%信頼区間：0.11-2.85、多項ロジスティック回帰）であった[78]。

・単回及び反復投与試験の結果、ラモトリギンは妊娠ラットで胎盤を通過し、胎児に移行することが示唆されている。

a）単回投与試験

妊娠 16 日目の Wistar 及び PVG/C ラットに［^{14}C］ラモトリギンの 4mg/kg を単回経口投与した時の放射能は投与 1 時間後から胎盤・胎児内に確認され、時間の経過に伴い緩やかに低下した。投与 72 時間後の胎盤・胎児内に放射能はほとんど検出されなかった。

b）反復投与試験

妊娠 Wistar ラットに［^{14}C］ラモトリギンの 2.4mg/kg/日を妊娠 6 日目から 15 日間経口投与した時の妊娠 13 日目（投与 8 日目）以降の胎盤内濃度は母動物の血漿中濃度よりも高かった。一方、胎児内濃度は母動物の血漿中濃度と同程度であった。

・ラットの受胎能、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（以下、Ⅰ＋Ⅱ＋Ⅲ試験）、及び胚・胎児発生に関する試験（以下、Ⅱ試験）において、12.5mg/kg/日以上の群で胎児に体重の低値あるいは骨格変異の発現頻度の増加がみられた。しかし、いずれの試験においても催奇形性は認められなかった。これらの変化は母動物の一般状態悪化に基づくものと考えられた[79)，80)]。Ⅰ＋Ⅱ＋Ⅲ試験では高用量群において黄体数及び着床痕数の低値に関連した出生児数及び 4 日生存児数の低値並びに母動物の一般状態悪化及びそれに関連した哺育行動の低下によると考えられる出生後生存率の低値や出生児回収率の低下もみられた。さらに、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（以下、Ⅲ試験）では、着床後胚・胎児死亡率、死産児数（大部分は母動物により喰殺）の高値並びに出生児数の低値がみられた。

ラットを用いた各生殖試験におけるラモトリギンの胎児への影響

試験の種類	Ⅰ＋Ⅱ＋Ⅲ試験		Ⅱ試験		Ⅲ試験	
	対照群	20mg/kg/日	対照群	25mg/kg/日	対照群	20mg/kg/日
生存胎児数	13.7±3.6	11.8±3.9	12.9±1.5	13.0±2.5		
着床後胚・胎児死亡率	16.1±24.2	18.8±27.8	5.4±6.5	6.3±7.2	3.8±7.6	48.5±44.7↑
出生児数	13.4±4.3	10.9±3.8↓	13.8±1.0	12.2±2.4	14.7±2.7	7.9±7.2↓
死産児数（合計）	6	12			2	100

↑：高値、↓：低値　（Mann-Whitney U 検定 $p<0.05$）　平均値±標準偏差

9.5 妊婦

9.5.2 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。

（解説）

妊娠期間中にラモトリギンのクリアランスの上昇、すなわち血漿ラモトリギン濃度が低下し、それに伴うラモトリギンの投与量の増量が必要である[64)，81)，82)]。また、妊娠期間中に増加したラモトリギンのクリアランスは出産後速やかに低下したことが報告されている。

（6）授乳婦

9.6 授乳婦

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、授乳中の女性の血中濃度の最大約 50%に達したとの報告がある[83)]。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。

（解説）

分娩後 4 日目の授乳ラットに［^{14}C］ラモトリギンの 4mg/kg を単回経口投与した時の児動物の胃内に放射能が検出されたことから、放射能は母動物の乳汁中へ移行することが示唆されている。

また、授乳中も本剤による治療を継続した患者を対象とし、本剤の乳汁中への移行及び乳児における血中濃度を検討した試験の結果、乳児における本剤の血中濃度は母親の血中濃度の 50%にまで達することが報告がされている[83)]。また、母親が本剤服用中に授乳したことが確認された症例のうち、授乳した児において有害事象が発症した症例を確認した結果、本剤との関連性が否定できない無呼吸を発現した症例及び、傾眠及び体重増加不良を発現した症例が報告された。

(7) 小児等

9.7 小児等
〈効能共通〉
9.7.1 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。［1.3、8.1 参照］

（解説）
（「1. 警告内容とその理由」の項 1.3、「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.1 参照）

9.7 小児等
〈効能共通〉
9.7.2 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。

（解説）
小児において皮膚障害が発現した場合には、その初期症状が感染と誤診されやすいため、十分に注意すること。

9.7 小児等
〈各種てんかんの治療〉
9.7.3 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国内臨床試験は実施していない。［7.5 参照］

（解説）
てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法については、低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児を対象とした国内臨床試験は実施されておらず、定型欠神発作以外の発作型における単剤療法についても、小児の国内臨床試験は実施されておらず、有効性及び安全性は確立されていない。

9.7 小児等
〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉
9.7.4 小児及び 18 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）
双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制については、小児及び 18 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、有効性及び安全性は確立されていない。

(8) 高齢者

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

（解説）
一般的に高齢者においては生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら投与すること。
なお、外国人健康高齢者 12 例（65 歳以上、クレアチニンクリアランス：平均 61mL/min）にラモトリギン 150mg を単回経口投与した時、ラモトリギンの Cmax、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$ 及び CL/F の平均値（標準偏差）は各々 2.35（0.40）μg/mL、93.8（21.0）μg･hr/mL、31.2（5.4）時間及び 0.396（0.063）mL/min/kg であった。これらは、外国人健康成人男性 6 例にラモトリギン 150mg を単回経口投与した時の Cmax、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$ 及び CL/F の平均値（標準偏差）、各々2.45（0.18）μg/mL、117.30（24.61）μg･hr/mL、31.2（6.4）時間、0.313（0.087）mL/min/kg と顕著な差はなかった[44]。

高齢者におけるラモトリギンの薬物動態パラメータ

	例	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・hr/mL)	CL/F (mL/min/kg)	Vd/F (L/kg)
高齢者	12	2.35±0.40	1.38±0.79	31.2±5.4	93.8±21.0	0.396±0.063	1.05±0.11

平均値±標準偏差

7. 相互作用

10. 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。［16.4 参照］

(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 ［7.2、7.3、16.7.1、16.7.2 参照］	本剤の消失半減期が約 2 倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
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 ［7.2、7.3、16.7.1、16.7.2 参照］	本剤の血中濃度が低下する。	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 ［16.7.2 参照］	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。	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 ［6.参照］	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 ［16.7.2 参照］	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
経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤） ［16.7.2 参照］	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 1）本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。 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。	1）肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。 2）機序不明

（解説）

◆バルプロ酸ナトリウム（外国人のデータ）[43)]

健康成人男性 18 例にバルプロ酸ナトリウム 500mg（1 日 2 回）と本剤 50mg、100mg 及び 150mg（1 日 1 回）を反復併用した時のラモトリギンの薬物動態を以下に示した。健康成人に本剤のみを反復経口投与した時の成績と比べ、バルプロ酸ナトリウム併用時のラモトリギンの $t_{1/2}$ は 2 倍以上であり、CLt/F は 1/2 以下であった。また、血漿中バルプロ酸濃度に変動はみられたものの一定の傾向はみられず、その有効濃度域を維持していた。

外国人健康成人にバルプロ酸ナトリウムとラモトリギンを併用した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

本剤投与量	例	Cmax（μg/mL）	Cmin（μg/mL）	Tmax（hr）	$t_{1/2}$（hr）	AUC_{ss}（μg･hr/mL）	CLt/F（mL/min/kg）	Vd/F（L/kg）
50mg	18	3.45±0.61	2.53±0.46	1.83±0.98	75.3±14.1	66.7±10.9	0.17±0.03	0.94±0.10
100mg		6.78±1.13	5.02±0.97	1.96±1.00	69.6±14.3	132.5±22.6	0.17±0.04	0.88±0.09
150mg		9.44±1.71	6.48±1.52	2.02±0.96	69.6±14.8	178.2±37.1	0.20±0.05	1.03±0.18

平均値±標準偏差

◆本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤（外国人のデータ）

本剤はグルクロン酸抱合により代謝され、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン）との併用では、本剤の CL/F は単剤投与時に比べて約 2 倍となり、$t_{1/2}$ は約 1/2 となった。

健康成人男性を対象とした試験において、リファンピシン 600mg（1 日 1 回）を 5 日間投与した翌日に、本剤 25mg を単回経口投与した時の本剤の薬物動態を検討した結果、本剤のみかけのクリアランス値及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 5.13L/hr 及び 14.1 時間であった。本剤単独投与（プラセボ 5 日間投与の翌日に本剤 25mg を単回経口投与）した時のみかけのクリアランス値及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 2.6L/hr 及び 23.8 時間であり、リファンピシンの前投与によりラモトリギンのみかけのクリアランス値は増加し、$t_{1/2}$ は短縮した[61]。

また、健康成人を対象とした試験において、ロピナビル・リトナビル配合剤との併用投与により、本剤の血中濃度が約 50%低下した[84]。

◆アタザナビル＋リトナビル（外国人のデータ）

健康成人男性を対象とした試験において、本剤 100mg とアタザナビル 300mg 及びリトナビル 100mg の 3 剤を併用投与した時のラモトリギンの AUC、Cmax は、本剤 100mg を単回投与した時と比較してそれぞれ 32%、6%低下した[85]。

なお、本剤とアタザナビルの 2 剤を併用した場合にはラモトリギンの薬物動態に影響はみられなかった。

◆カルバマゼピン

機序は不明だが、海外の文献報告より、本剤とカルバマゼピンを併用した際に、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したとの報告がある[45)，86)，87)]。

◆リスペリドン（外国人のデータ）

外国人健康成人を対象とした試験において、本剤（400mg/日）の反復投与はリスペリドン単回投与時（2mg）の薬物動態に臨床的に問題となる影響を与えなかったが、リスペリドン 2mg と本剤の併用投与後、14 例中 12 例に傾眠がみられた。本剤単独投与例では傾眠の報告はなく、リスペリドン単独投与では 20 例中 1 例に傾眠がみられた。

◆経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤）（外国人のデータ）

外国人健康成人女性に本剤 300mg と経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30μg 及びレボノルゲストレル 150μg 含有）を併用した時、血漿中ラモトリギンの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び Cmax は本剤の単独投与時のそれぞれ 48%及び 61%であり、経口避妊薬との併用により血漿中ラモトリギン濃度は明らかに低下した。経口避妊薬休薬期間（7 日間）では、血中ラモトリギン濃度が徐々に上昇し、休薬終了時には経口避妊薬服用期間と比較して平均約 2 倍となった。また、レボノルゲストレルの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び Cmax は経口避妊薬単独投与時のそれぞれ 81%及び 88%であった。エチニルエストラジオールの $AUC_{0\text{-}24}$ は経口避妊薬単独投与時の 93%であったが、Cmax に違いはみられなかった[88]。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson **症候群**）（0.5%）、**多形紅斑**（頻度不明）

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。［1.2、7.1、8.1 参照］

（解説）

「1. 警告内容とその理由」の項参照

11.1 重大な副作用

11.1.2 **薬剤性過敏症症候群**（頻度不明）

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[89]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。［1.2 参照］

（解説）

薬剤過敏症症候群は、皮膚粘膜眼症候群や中毒性表皮壊死症に並ぶ重症型の薬疹である。発疹を伴って全身に紅斑丘疹や多形紅斑がみられ、進行すると紅皮症になる。通常、粘膜疹は伴わないか軽度だが、ときに口腔粘膜のびらんを認める。また、全身のリンパ節腫脹、肝機能障害をはじめとする臓器障害、末梢白血球異常（白血球増多、好酸球増多、異型リンパ球の出現）がみられる。

これらの症状を認めた場合には、本剤との関連性が否定されない限りは本剤の投与を直ちに中止すること。なお、国内において市販後に薬剤性過敏症症候群が報告されている※。

※安全性速報 2015 年 2 月 14-03 号（2015 年 2 月 4 日）

11.1 重大な副作用
11.1.3 **再生不良性貧血**（頻度不明）、**汎血球減少**（頻度不明）、**無顆粒球症**（頻度不明）

（解説）
再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症は 11.1.2 の薬剤性過敏症症候群の症状として発現する場合もある。
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。
なお、承認時までの国内臨床試験においては、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症は報告されていない。

11.1 重大な副作用
11.1.4 **血球貪食症候群**（頻度不明）
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。

（解説）
FDA の指示に基づき GSK に集積された「血球貪食症候群」に関する国内外製造販売後情報を確認した結果、本剤との関連性が否定できない血球貪食症候群の症例が報告されていたため本事象を追記した。

11.1 重大な副作用
11.1.5 **肝炎、肝機能障害及び黄疸**（0.1%）

（解説）
肝炎、肝障害及び黄疸は 11.1.2 の薬剤性過敏症症候群の症状として発現する場合もある。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。
なお、承認時までの国内臨床試験においては、肝炎及び黄疸は報告されていない。

11.1 重大な副作用
11.1.6 **無菌性髄膜炎**（頻度不明）
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無菌性髄膜炎があらわれることがある。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。

（解説）
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無菌性髄膜炎があらわれることがある。
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。
海外において、本剤による無菌性髄膜炎を発現した症例の多くは、本剤を投与中止することにより回復している。しかしながら、無菌性髄膜炎が回復した後に本剤を再投与した場合に、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症例が報告されている。
なお、承認時までの国内臨床試験においては、無菌性髄膜炎は報告されていない。

［参考］無菌性髄膜炎について[90)]

(1) 判別が必要な疾患と判別方法

自己免疫疾患において原疾患の一症状として無菌性髄膜炎を生じる場合があり、鑑別診断の上で重要である。また、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬を服用時にはウイルスなどの感染の危険が大きく無菌性髄膜炎を生じうる場合があり、鑑別が特に困難となる。無菌性髄膜炎の発現頻度の高い薬剤がある場合は、中止あるいは他剤への変更などで可能な限り対応することが大切である。

髄液所見では、通常の無菌性髄膜炎のようにリンパ球優位の細胞増多を認めることもあるが、むしろ多くの症例では多形核白血球優位の細胞数増多が認められている点には特に注意が必要である。

一部の症例では髄液中に好酸球が増加していた。細菌性髄膜炎と考えられる場合でも、細菌性髄膜炎の診断に先行して不十分な抗生物質投与が行われた場合には細菌培養が陰性に終始してしまう場合がある。このような場合では検査所見から鑑別診断することが困難である。

ウイルス性髄膜炎、結核性髄膜炎、真菌性髄膜炎なども鑑別すべき疾患であり、PCR 検査や抗原検査、各種の培養などを検討することが必要である。細菌培養などの感染症が特定できる各種検査がいずれも陰性であり、検査所見・臨床症状から鑑別することが困難である場合には、薬剤の中止・変更にて経過観察することが重要である。

造影 MRI においても髄膜の造影効果が認められるなど細菌性髄膜炎と同様の所見を呈する場合が知られている。脳血管関門の破綻により大脳白質に T2 強調像にて高信号を認めた症例も知られている。これらの所見は可逆的である。

MRI 上、髄膜造影増強像と類似の所見を呈する疾患には、低髄圧症候群（髄液減少症候群ともいう）や肥厚性硬膜炎などの硬膜主体の造影効果を来す疾患も鑑別上重要となる。

低髄圧症候群でも髄液所見で細胞数増多・蛋白上昇が認められ、まれには髄膜刺激症状も合併することがあり、注意が必要である。

(2) 治療方法

本症を疑った場合には、可能性のある原因薬剤を同定し、速やかに中止する。原因疾患により早急な中止が難しい場合においても他剤への変更が必要である。

急性散在性脳脊髄炎が疑われる場合や重症例においてはステロイドパルス療法などの急性期治療が必要な場合がある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹		脱毛	光線過敏性反応
全身症状			発熱、疲労、疼痛	
精神神経系	傾眠（15%）、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、偽リンパ腫
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

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（副作用の種類及び発生件数）

てんかん患者における単剤療法に用いた場合：成人（承認時までの状況）

調査症例数	65
副作用等の発現症例数	20
副作用等の発現症例率	30.8%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）
血液およびリンパ系障害	1 （1.5）
リンパ節症	1 （1.5）
精神障害	1 （1.5）
不眠症	1 （1.5）
神経系障害	7（10.8）
浮動性めまい	2 （3.1）
てんかん	1 （1.5）
頭痛	2 （3.1）
傾眠	1 （1.5）
振戦	1 （1.5）
眼障害	1 （1.5）
アレルギー性結膜炎	1 （1.5）
耳および迷路障害	1 （1.5）
耳鳴	1 （1.5）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 （1.5）
咳嗽	1 （1.5）
胃腸障害	4 （6.2）
下痢	1 （1.5）
口内乾燥	1 （1.5）
腸閉塞	1 （1.5）
悪心	2 （3.1）
口腔障害	1 （1.5）
皮膚および皮下組織障害	11（16.9）
薬疹	4 （6.2）
発疹	6 （9.2）
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 （1.5）
一般・全身障害および投与部位の状態	2 （3.1）
疲労	2 （3.1）
発熱	1 （1.5）

MedDRA/J ver.17.0 で集計

定型欠神発作を有するてんかんの単剤療法（再審査終了時）

	承認時までの状況	使用成績調査の累計
安全性解析対象症例数	20	71
副作用等の発現症例数	7	8
副作用等の発現症例率	35.00%	11.27%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）	
免疫系障害	1 （5.00）	-
薬物過敏症	1 （5.00）	-
血液およびリンパ系障害	-	1 （1.41）
リンパ節症	-	1 （1.41）
精神障害	-	1 （1.41）
感情不安定	-	1 （1.41）
神経系障害	2 （10.00）	2 （2.82）
浮動性めまい	-	1 （1.41）
頭痛	1 （5.00）	1 （1.41）
精神運動亢進	1 （5.00）	-
痙攣発作	-	1 （1.41）
傾眠	-	1 （1.41）
胃腸障害	-	1 （1.41）
悪心	-	1 （1.41）
皮膚および皮下組織障害	4 （20.00）	5 （7.04）
薬疹	2 （10.00）	3 （4.23）
発疹	2 （10.00）	-
紅斑性皮疹	-	1 （1.41）
丘疹性皮疹	-	1 （1.41）
一般・全身障害および投与部位の状態	-	1 （1.41）
疼痛	-	1 （1.41）
発熱	-	1 （1.41）
臨床検査	1 （5.00）	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 （5.00）	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 （5.00）	-

MedDRA/J ver.22.0 で集計

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法：成人（承認時までの状況）

	成人			
	短期試験 (n=335)		長期試験 (n=149)	
副作用発現例数 (発現頻度%)	185 (55.2)		65 (43.6)	
副作用	例数	%	例数	%
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)				
皮膚乳頭腫	1	0.3	-	-
血液およびリンパ系障害				
貧血	3	0.9	3	2.0
白血球減少症	16	4.8	2	1.3
好中球減少症	3	0.9	1	0.7
血小板減少症	1	0.3	-	-
内分泌障害				
甲状腺腫	-	-	1	0.7
代謝および栄養障害				
食欲減退	-	-	1	0.7
精神障害				
激越	5	1.5	-	-
気分変化	2	0.6	-	-
幻覚	1	0.3	1	0.7
衝動行為	1	0.3	-	-
落ち着きのなさ	2	0.6	-	-
不眠症	8	2.4	-	-
社会逃避行動	1	0.3	-	-
独語	1	0.3	-	-
自殺念慮	1	0.3	-	-
精神症状	1	0.3	-	-
神経系障害				
運動失調	2	0.6	-	-
脳梗塞	-	-	1	0.7
注意力障害	2	0.6	-	-
鎮静	2	0.6	-	-
構音障害	1	0.3	-	-
頭痛	9	2.7	1	0.7
運動障害	2	0.6	-	-
眼振	2	0.6	-	-
麻痺	1	0.3	-	-
傾眠	62	18.5	11	7.4
てんかん重積状態	2	0.6	-	-
浮動性めまい	51	15.2	12	8.1
振戦	1	0.3	-	-
感覚鈍麻	2	0.6	-	-
眼障害				
結膜炎	1	0.3	-	-
複視	18	5.4	1	0.7
眼精疲労	1	0.3	-	-
光視症	4	1.2	-	-
視力低下	-	-	1	0.7
視力障害	-	-	1	0.7
霧視	3	0.9	2	1.3

	成人			
	短期試験 (n=335)		長期試験 (n=149)	
副作用発現例数 (発現頻度%)	185 (55.2)		65 (43.6)	
副作用	例数	%	例数	%
心臓障害				
動悸	1	0.3	-	-
血管障害				
低血圧	-	-	1	0.7
ほてり	1	0.3	-	-
胃腸障害				
血便排泄	-	-	1	0.7
便秘	2	0.6	1	0.7
胃腸障害	13	3.9	2	1.3
歯肉出血	1	0.3	-	-
歯肉障害	1	0.3	-	-
口内炎	2	0.6	-	-
舌障害	1	0.3	-	-
肝胆道系障害				
肝機能異常	26	7.8	19	12.8
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	1	0.3	1	0.7
皮膚粘膜眼症候群	1	0.3	-	-
発疹	21	6.3	5	3.4
皮膚剥脱	-	-	1	0.7
皮膚びらん	1	0.3	-	-
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	-	-	1	0.7
筋力低下	-	-	1	0.7
腎および尿路障害				
遺尿	1	0.3	-	-
頻尿	1	0.3	-	-
尿失禁	1	0.3	-	-
生殖系および乳房障害				
女性化乳房	1	0.3	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態				
胸痛	-	-	1	0.7
胸部不快感	1	0.3	-	-
疲労	2	0.6	-	-
易刺激性	7	2.1	1	0.7
発熱	1	0.3	-	-
無力症	2	0.6	-	-
臨床検査				
アルブミン・グロブリン比減少	2	0.6	-	-
アルブミン・グロブリン比増加	1	0.3	2	1.3
アンモニア増加	-	-	1	0.7
血中葉酸減少	5	1.5	4	2.7
血中葉酸増加	1	0.3	-	-
収縮期血圧上昇	1	0.3	-	-

	成人			
	短期試験 (n=335)		長期試験 (n=149)	
副作用発現例数 (発現頻度%)	185 (55.2)		65 (43.6)	
副作用	例数	%	例数	%
血中尿素減少	1	0.3	1	0.7
血中カルシウム減少	3	0.9	3	2.0
血中クロール増加	2	0.6	2	1.3
血中コレステロール減少	1	0.3	-	-
血中コレステロール増加	1	0.3	1	0.7
血中クレアチニン減少	3	0.9	-	-
血中クレアチニン増加	1	0.3	1	0.7
薬物濃度増加	2	0.6	-	-
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	-	-	1	0.7
平均赤血球ヘモグロビン増加	1	0.3	-	-
平均赤血球容積減少	-	-	1	0.7
平均赤血球容積増加	1	0.3	-	-
血中カリウム減少	-	-	2	1.3
血中カリウム増加	2	0.6	-	-
総蛋白減少	2	0.6	2	1.3
血中ナトリウム減少	1	0.3	-	-
尿中ブドウ糖陽性	1	0.3	-	-
尿中蛋白陽性	2	0.6	2	1.3
尿中ウロビリノーゲン増加	2	0.6	-	-

	成人			
	短期試験 (n=335)		長期試験 (n=149)	
副作用発現例数 (発現頻度%)	185 (55.2)		65 (43.6)	
副作用	例数	%	例数	%
体重減少	2	0.6	-	-
白血球数増加	2	0.6	2	1.3
血中リン減少	6	1.8	12	8.1
血中ビリルビン減少	2	0.6	-	-
血中リン増加	1	0.3	1	0.7
尿中白血球	1	0.3	-	-
尿沈渣陽性	-	-	1	0.7
尿中赤血球	2	0.6	-	-
好塩基球百分率増加	3	0.9	1	0.7
好酸球百分率減少	1	0.3	-	-
好酸球百分率増加	3	0.9	-	-
好中球百分率増加	3	0.9	1	0.7
単球百分率増加	7	2.1	1	0.7
リンパ球百分率減少	4	1.2	-	-
リンパ球百分率増加	4	1.2	-	-
血中乳酸脱水素酵素減少	2	0.6	1	0.7
傷害、中毒および処置合併症				
治療薬毒性	2	0.6	-	-

n:安全性評価対象例数
MedDRAver.13.1で集計

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法：小児（承認時までの状況）

	小児			
	短期試験（n=212）		長期試験（n=92）	
副作用発現例数（発現頻度%）	107（50.5）		36（39.1）	
副作用	例数	%	例数	%
血液およびリンパ系障害				
貧血	1	0.5	1	1.1
白血球減少症	1	0.5	1	1.1
好中球減少症	5	2.4	1	1.1
血小板減少症	4	1.9	1	1.1
代謝および栄養障害				
食欲亢進	1	0.5	-	-
食欲減退	6	2.8	2	2.2
精神障害				
激越	1	0.5	-	-
気分変化	2	0.9	-	-
恐怖	-	-	1	1.1
幻覚	1	0.5	-	-
情動障害	1	0.5	-	-
気力低下	1	0.5	-	-
躁病	1	0.5	-	-
落ち着きのなさ	-	-	1	1.1
攻撃性	-	-	1	1.1
神経系障害				
運動失調	4	1.9	-	-
意識レベルの低下	1	0.5	-	-
鎮静	1	0.5	-	-
よだれ	1	0.5	-	-
頭痛	2	0.9	-	-
運動障害	3	1.4	-	-
睡眠期リズム障害	2	0.9	-	-
傾眠	47	22.2	5	5.4
会話障害	1	0.5	-	-
てんかん重積状態	3	1.4	3	3.3
嗅覚錯誤	-	-	1	1.1
浮動性めまい	12	5.7	3	3.3
味覚減退	-	-	1	1.1
振戦	1	0.5	-	-
眼障害				
結膜炎	1	0.5	-	-
複視	5	2.4	3	3.3
光視症	1	0.5	-	-
涙器障害	1	0.5	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	-	-	2	2.2
咽頭紅斑	1	0.5	-	-
上気道の炎症	1	0.5	-	-
胃腸障害				
便秘	1	0.5	-	-
胃腸障害	9	4.2	2	2.2
流涎過多	2	0.9	1	1.1
口唇腫脹	1	0.5	-	-

	小児			
	短期試験（n=212）		長期試験（n=92）	
副作用発現例数（発現頻度%）	107（50.5）		36（39.1）	
副作用	例数	%	例数	%
口唇炎	1	0.5	-	-
口唇上皮剥脱	1	0.5	-	-
肝胆道系障害				
肝機能異常	21	9.9	14	15.2
皮膚および皮下組織障害				
皮膚粘膜眼症候群	2	0.9	-	-
発疹	11	5.2	1	1.1
腎および尿路障害				
遺尿	1	0.5	1	1.1
失禁	1	0.5	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態				
易刺激性	6	2.8	1	1.1
浮腫	-	-	1	1.1
発熱	2	0.9	-	-
無力症	2	0.9	-	-
臨床検査				
血中アルブミン減少	1	0.5	-	-
血中葉酸減少	1	0.5	1	1.1
血中葉酸増加	7	3.3	1	1.1
血中尿素減少	1	0.5	-	-
血中尿素増加	2	0.9	1	1.1
血中カルシウム減少	2	0.9	-	-
血中コレステロール減少	1	0.5	2	2.2
血中コレステロール増加	2	0.9	-	-
血中クロール減少	-	-	1	1.1
血中クレアチニン減少	-	-	1	1.1
薬物濃度増加	2	0.9	-	-
便潜血	3	1.4	-	-
総蛋白減少	5	2.4	2	2.2
尿中蛋白陽性	3	1.4	-	-
尿中ウロビリノーゲン増加	1	0.5	-	-
体重増加	-	-	1	1.1
白血球数増加	4	1.9	1	1.1
血中ビリルビン減少	1	0.5	-	-
血中リン増加	1	0.5	-	-
血小板数増加	1	0.5	-	-
好酸球百分率減少	1	0.5	-	-
好酸球百分率増加	2	0.9	1	1.1
好中球百分率増加	1	0.5	-	-
単球百分率減少	1	0.5	-	-
単球百分率増加	1	0.5	-	-
リンパ球百分率増加	3	1.4	-	-
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	1	0.5	-	-

n:安全性評価対象例数
MedDRAver.13.1で集計

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法（再審査終了時）

	承認時までの状況	使用成績調査の累計
調査施設数	78	199
調査症例数	547	3,102
副作用等の発現症例数	347	585
副作用等の発現件数	944	771
副作用等の発現症例率	63.44%	18.86%

副作用等の種類	発現症例(件数)率(%)	
	承認時までの状況	使用成績調査の累計
感染症および寄生虫症	-	12 (0.39)
膿瘍	-	1 (0.03)
結膜炎	-	1 (0.03)
鼻咽頭炎	-	1 (0.03)
咽頭炎	-	6 (0.19)
敗血症性ショック	-	1 (0.03)
ウイルス性発疹	-	1 (0.03)
感染性胆嚢炎	-	1 (0.03)
口腔ヘルペス	-	1 (0.03)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.18)	1 (0.03)
メラノサイト性母斑	-	1 (0.03)
皮膚乳頭腫	1 (0.18)	-
血液およびリンパ系障害	9 (1.65)	8 (0.26)
貧血	12 (2.19)	-
顆粒球減少症	1 (0.18)	-
鉄欠乏性貧血	2 (0.37)	1 (0.03)
リンパ節症	-	2 (0.06)
リンパ球増加症	-	1 (0.03)
汎血球減少症	-	1 (0.03)
血小板減少症	-	1 (0.03)
低グロブリン血症	-	1 (0.03)
出血性素因	-	1 (0.03)
内分泌障害	1 (0.18)	1 (0.03)
甲状腺腫	1 (0.18)	-
抗利尿ホルモン不適合分泌	-	1 (0.03)
代謝および栄養障害	16 (2.93)	17 (0.55)
電解質失調	-	1 (0.03)
高アンモニア血症	-	1 (0.03)
低ナトリウム血症	-	1 (0.03)
低蛋白血症	-	4 (0.13)
食欲亢進	1 (0.18)	-
食欲減退	14 (2.56)	10 (0.32)
高脂血症	1 (0.18)	-
2 型糖尿病	-	1 (0.03)
精神障害	46 (8.41)	52 (1.68)
攻撃性	1 (0.18)	1 (0.03)
激越	6 (1.10)	22 (0.71)
怒り	3 (0.55)	-
不安	-	1 (0.03)

副作用等の種類	発現症例(件数)率(%)	
	承認時までの状況	使用成績調査の累計
無感情	-	1 (0.03)
妄想	-	1 (0.03)
うつ病	-	1 (0.03)
遺尿	4 (0.73)	-
多幸気分	1 (0.18)	-
恐怖	1 (0.18)	-
幻覚	1 (0.18)	2 (0.06)
幻聴	2 (0.37)	1 (0.03)
衝動行為	1 (0.18)	-
初期不眠症	1 (0.18)	2 (0.06)
不眠症	8 (1.46)	10 (0.32)
間欠性爆発性障害	1 (0.18)	-
易刺激性	2 (0.37)	2 (0.06)
気力低下	1 (0.18)	-
言葉もれ	-	1 (0.03)
躁病	1 (0.18)	2 (0.06)
呻吟	-	1 (0.03)
気分変化	7 (1.28)	4 (0.13)
陰気	5 (0.91)	-
神経過敏	2 (0.37)	-
パニック発作	1 (0.18)	-
パニック反応	1 (0.18)	-
被害妄想	-	1 (0.03)
落ち着きのなさ	3 (0.55)	-
絶叫	-	2 (0.06)
睡眠障害	-	3 (0.10)
社会逃避行動	1 (0.18)	-
独語	1 (0.18)	1 (0.03)
自殺念慮	1 (0.18)	-
チック	-	1 (0.03)
精神状態変化	-	1 (0.03)
抑うつ症状	-	1 (0.03)
感情不安定	13 (2.38)	-
異常行動	-	1 (0.03)
精神症状	1 (0.18)	-
早朝覚醒型不眠症	-	1 (0.03)
持続性抑うつ障害	-	1 (0.03)
神経系障害	198(36.20)	219 (7.06)
固定姿勢保持困難	-	1 (0.03)
運動失調	6 (1.10)	1 (0.03)
脱力発作	-	1 (0.03)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	発現症例(件数)率(%)	
	承認時までの状況	使用成績調査の累計
脳梗塞	1（0.18）	-
概日リズム睡眠障害	-	1（0.03）
間代	-	1（0.03）
複雑部分発作	2（0.37）	1（0.03）
意識レベルの低下	1（0.18）	-
注意力障害	2（0.37）	-
浮動性めまい	99（18.10）	52（1.68）
よだれ	2（0.37）	-
ジスキネジア	-	3（0.10）
構音障害	1（0.18）	-
脳症	-	1（0.03）
てんかん	4（0.73）	36（1.16）
頭痛	16（2.93）	8（0.26）
運動過多	2（0.37）	2（0.06）
筋緊張亢進	-	1（0.03）
感覚鈍麻	2（0.37）	4（0.13）
味覚減退	1（0.18）	-
運動低下	-	1（0.03）
意識消失	-	1（0.03）
眼振	2（0.37）	-
錯感覚	-	1（0.03）
麻痺	1（0.18）	-
嗅覚錯誤	1（0.18）	1（0.03）
小発作てんかん	1（0.18）	-
鎮静	3（0.55）	-
痙攣発作	2（0.37）	23（0.74）
睡眠期リズム障害	3（0.55）	-
傾眠	157(28.70)	86（2.77）
会話障害	1（0.18）	1（0.03）
てんかん重積状態	4（0.73）	8（0.26）
強直性痙攣	-	1（0.03）
振戦	2（0.37）	2（0.06）
平衡障害	-	2（0.06）
ミオクロニーてんかん	-	1（0.03）
自律神経ニューロパチー	1（0.18）	-
眼障害	39（7.13）	11（0.35）
眼の異常感	2（0.37）	-
眼精疲労	1（0.18）	-
アレルギー性結膜炎	1（0.18）	-
複視	30（5.48）	6（0.19）
眼部腫脹	-	1（0.03）
光視症	5（0.91）	-
霧視	5（0.91）	1（0.03）
視力低下	-	1（0.03）
視力障害	2（0.37）	-
結膜充血	1（0.18）	2（0.06）
涙器障害	1（0.18）	-
耳および迷路障害	2（0.37）	2（0.06）
耳痛	-	1（0.03）
回転性めまい	2（0.37）	1（0.03）

副作用等の種類	発現症例(件数)率(%)	
	承認時までの状況	使用成績調査の累計
心臓障害	1（0.18）	1（0.03）
動悸	1（0.18）	1（0.03）
血管障害	2（0.37）	-
低血圧	1（0.18）	-
ほてり	1（0.18）	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4（0.73）	10（0.32）
咳嗽	-	1（0.03）
発声障害	-	1（0.03）
呼吸困難	-	1（0.03）
鼻出血	2（0.37）	1（0.03）
喉頭痛	-	1（0.03）
口呼吸	-	1（0.03）
口腔咽頭腫脹	-	1（0.03）
呼吸障害	-	1（0.03）
上気道の炎症	1（0.18）	-
咽頭紅斑	1（0.18）	1（0.03）
口腔咽頭痛	-	1（0.03）
胃腸障害	40（7.31）	44（1.42）
腹部不快感	4（0.73）	3（0.10）
腹痛	-	1（0.03）
アフタ性潰瘍	-	1（0.03）
唾液欠乏	-	1（0.03）
口唇炎	1（0.18）	1（0.03）
便秘	7（1.28）	3（0.10）
下痢	1（0.18）	2（0.06）
胃腸障害	1（0.18）	-
歯肉出血	1（0.18）	-
歯肉障害	1（0.18）	-
歯肉腫脹	-	1（0.03）
舌炎	-	1（0.03）
血便排泄	1（0.18）	-
口唇腫脹	1（0.18）	-
悪心	13（2.38）	22（0.71）
口腔内不快感	-	1（0.03）
流涎過多	3（0.55）	1（0.03）
口内炎	1（0.18）	4（0.13）
舌障害	1（0.18）	-
嘔吐	17（3.11）	5（0.16）
消化管運動低下	-	1（0.03）
口の感覚鈍麻	-	2（0.06）
口の錯感覚	-	1（0.03）
消化管運動障害	-	1（0.03）
口唇上皮剥脱	1（0.18）	-
口腔粘膜紅斑	1（0.18）	-
肝胆道系障害	66(12.07)	8（0.26）
肝機能異常	111(20.29)	6（0.19）
肝障害	-	2（0.06）
皮膚および皮下組織障害	44（8.04）	207（6.67）
脱毛症	3（0.55）	3（0.10）
皮膚炎	-	2（0.06）
水疱性皮膚炎	-	1（0.03）

副作用等の種類	発現症例(件数)率(%)	
	承認時までの状況	使用成績調査の累計
薬疹	3（0.55）	33（1.06）
湿疹	2（0.37）	8（0.26）
貨幣状湿疹	1（0.18）	-
紅斑	-	26（0.84）
毛髪変色	-	2（0.06）
男性型多毛症	-	1（0.03）
丘疹	-	3（0.10）
痒疹	1（0.18）	-
そう痒症	-	14（0.45）
発疹	32（5.85）	102（3.29）
紅斑性皮疹	-	1（0.03）
全身性皮疹	1（0.18）	3（0.10）
斑状丘疹状皮疹	-	3（0.10）
皮膚障害	-	9（0.29）
皮膚びらん	1（0.18）	-
皮膚剥脱	1（0.18）	-
スティーブンス・ジョンソン症候群	3（0.55）	1（0.03）
蕁麻疹	-	2（0.06）
全身紅斑	-	4（0.13）
全身性そう痒症	-	2（0.06）
皮膚粘膜発疹	-	1（0.03）
中毒性皮疹	-	2（0.06）
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	-	2（0.06）
筋骨格系および結合組織障害	2（0.37）	8（0.26）
関節痛	1（0.18）	1（0.03）
筋力低下	1（0.18）	2（0.06）
筋肉痛	-	2（0.06）
頚部痛	-	2（0.06）
筋骨格硬直	-	1（0.03）
四肢不快感	-	1（0.03）
腎および尿路障害	2（0.37）	6（0.19）
無尿	-	1（0.03）
失禁	1（0.18）	1（0.03）
頻尿	1（0.18）	1（0.03）
蛋白尿	-	1（0.03）
尿失禁	1（0.18）	1（0.03）
腎機能障害	-	1（0.03）
妊娠、産褥および周産期の状態	-	1（0.03）
流産	-	1（0.03）
生殖系および乳房障害	1（0.18）	-
女性化乳房	1（0.18）	-
一般・全身障害および投与部位の状態	14（2.56）	41（1.32）
無力症	5（0.91）	2（0.06）
胸部不快感	1（0.18）	-
胸痛	1（0.18）	3（0.10）
死亡	-	1（0.03）
活動性低下	-	1（0.03）
不快感	-	1（0.03）

副作用等の種類	発現症例(件数)率(%)	
	承認時までの状況	使用成績調査の累計
顔面浮腫	-	1（0.03）
疲労	-	1（0.03）
異常感	-	2（0.06）
歩行障害	5（0.91）	4（0.13）
低体温	-	1（0.03）
倦怠感	2（0.37）	12（0.39）
粘膜の炎症	-	1（0.03）
浮腫	1（0.18）	-
末梢性浮腫	-	1（0.03）
発熱	3（0.55）	15（0.48）
臨床検査	115(21.02)	38（1.23）
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	-	1（0.03）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	2（0.06）
アルブミン・グロブリン比異常	5（0.91）	-
アンモニア増加	1（0.18）	-
アミラーゼ	-	1（0.03）
アミラーゼ増加	-	1（0.03）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	-	1（0.03）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	1（0.03）
血中アルブミン減少	1（0.18）	-
血中カルシウム減少	8（1.46）	-
血中クロール減少	1（0.18）	-
血中クロール増加	4（0.73）	1（0.03）
血中コレステロール減少	4（0.73）	-
血中コレステロール増加	4（0.73）	-
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	-	1（0.03）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	1（0.03）
血中クレアチニン減少	4（0.73）	-
血中クレアチニン増加	2（0.37）	1（0.03）
血中葉酸減少	11（2.01）	-
血中葉酸増加	9（1.65）	-
血中乳酸脱水素酵素異常	-	1（0.03）
血中乳酸脱水素酵素減少	3（0.55）	-
血中カリウム減少	2（0.37）	-
血中カリウム増加	2（0.37）	-
血圧低下	-	2（0.06）
収縮期血圧上昇	1（0.18）	-
血中ナトリウム減少	1（0.18）	1（0.03）
血中尿素減少	3（0.55）	-
血中尿素増加	3（0.55）	1（0.03）
血中尿酸増加	-	1（0.03）
C－反応性蛋白増加	-	2（0.06）
薬物濃度増加	5（0.91）	-
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	-	1（0.03）

副作用等の種類	発現症例(件数)率(%)	
	承認時までの状況	使用成績調査の累計
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（0.18）	3（0.10）
尿中ブドウ糖	1（0.18）	-
ヘマトクリット減少	-	1（0.03）
尿中血陽性	2（0.37）	-
ヘモグロビン減少	-	1（0.03）
臨床検査異常	-	1（0.03）
肝機能検査異常	-	2（0.06）
リンパ球数増加	-	1（0.03）
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	1（0.18）	-
平均赤血球ヘモグロビン増加	1（0.18）	-
平均赤血球容積減少	1（0.18）	-
平均赤血球容積増加	1（0.18）	-
血小板数減少	6（1.10）	2（0.06）
総蛋白減少	11（2.01）	-
赤血球数減少	-	2（0.06）
体重減少	2（0.37）	1（0.03）
体重増加	1（0.18）	-
白血球数減少	21（3.84）	8（0.26）
白血球数増加	9（1.65）	5（0.16）
血中リン減少	18（3.29）	-
尿沈渣陽性	1（0.18）	-
血中ビリルビン減少	3（0.55）	-
血中リン増加	3（0.55）	-
血小板数増加	1（0.18）	1（0.03）

副作用等の種類	発現症例(件数)率(%)	
	承認時までの状況	使用成績調査の累計
好塩基球百分率増加	4（0.73）	-
好酸球百分率減少	2（0.37）	-
好酸球百分率増加	6（1.10）	-
好中球百分率減少	10（1.83）	1（0.03）
好中球百分率増加	5（0.91）	-
単球百分率減少	1（0.18）	-
単球百分率増加	9（1.65）	-
リンパ球百分率減少	4（0.73）	1（0.03）
リンパ球百分率増加	7（1.28）	-
尿中蛋白陽性	7（1.28）	-
尿中ウロビリノーゲン	-	1（0.03）
尿量減少	-	1（0.03）
便潜血	1（0.18）	-
尿沈渣異常	3（0.55）	-
尿中ウロビリノーゲン増加	3（0.55）	-
アミラーゼ異常	-	1（0.03）
肝機能検査値上昇	1（0.18）	-
傷害、中毒および処置合併症	4（0.73）	-
足骨折	1（0.18）	-
前腕骨折	1（0.18）	-
靱帯捻挫	2（0.37）	-
挫傷	1（0.18）	-
各種物質毒性	3（0.55）	-

MedDRA/J ver.19.0 で集計

てんかん併用療法：長期使用（特定使用成績調査）

安全性解析対象症例数	837
副作用等の発現症例数	158
副作用等の発現症例率	18.88%

副作用の種類	発現症例(件数)率(%)
神経系障害	59（7.05）
傾眠	22（2.63）
浮動性めまい	11（1.31）
てんかん	11（1.31）
頭痛	6（0.72）
運動過多	3（0.36）
痙攣発作	3（0.36）
振戦	3（0.36）
運動失調	1（0.12）
舞踏病	1（0.12）
構語障害	1（0.12）
筋緊張亢進	1（0.12）
若年性ミオクロニーてんかん	1（0.12）
記憶障害	1（0.12）
ミオクロニーてんかん	1（0.12）
ミオクローヌス	1（0.12）
末梢性ニューロパチー	1（0.12）
起立不耐性	1（0.12）
皮膚および皮下組織障害	39（4.66）
発疹	22（2.63）
紅斑	4（0.48）
薬疹	3（0.36）
そう痒症	2（0.24）
皮膚障害	2（0.24）
蕁麻疹	2（0.24）
ざ瘡	1（0.12）
水疱	1（0.12）
口周囲浮腫	1（0.12）
接触性皮膚炎	1（0.12）
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1（0.12）
皮膚乾燥	1（0.12）
湿疹	1（0.12）
多形紅斑	1（0.12）
丘疹	1（0.12）
斑状丘疹状皮疹	1（0.12）
痂皮	1（0.12）
皮膚びらん	1（0.12）
スティーブンス・ジョンソン症候群	1（0.12）
精神障害	21（2.51）
激越	11（1.31）
不眠症	4（0.48）
気分変化	2（0.24）
異常行動	1（0.12）
抑うつ症状	1（0.12）
多幸気分	1（0.12）
過覚醒	1（0.12）

副作用の種類	発現症例(件数)率(%)
衝動行為	1（0.12）
易刺激性	1（0.12）
パニック発作	1（0.12）
精神症状	1（0.12）
臨床検査	16（1.91）
血中クレアチニン増加	2（0.24）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2（0.24）
白血球数増加	2（0.24）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（0.12）
アンモニア増加	1（0.12）
抗痙攣剤濃度減少	1（0.12）
血中アルカリホスファターゼ増加	1（0.12）
血中免疫グロブリン A 減少	1（0.12）
血中免疫グロブリン E 増加	1（0.12）
血中カリウム増加	1（0.12）
血圧低下	1（0.12）
血中尿素増加	1（0.12）
血中尿酸増加	1（0.12）
C－反応性蛋白増加	1（0.12）
補体因子増加	1（0.12）
コンピュータ断層撮影異常	1（0.12）
白血球百分率数異常	1（0.12）
ヘモグロビン減少	1（0.12）
肝機能検査値上昇	1（0.12）
血小板数	1（0.12）
血小板数減少	1（0.12）
胃腸障害	15（1.79）
悪心	5（0.60）
口内炎	3（0.36）
下痢	2（0.24）
嘔吐	2（0.24）
アフタ性潰瘍	1（0.12）
呼気臭	1（0.12）
胃炎	1（0.12）
膵炎	1（0.12）
一般・全身障害および投与部位の状態	12（1.43）
歩行障害	3（0.36）
発熱	2（0.24）
無力症	1（0.12）
泣き	1（0.12）
疲労	1（0.12）
肉芽腫	1（0.12）
炎症	1（0.12）
倦怠感	1（0.12）

副作用の種類	発現症例(件数)率(%)
粘膜障害	1 (0.12)
末梢性浮腫	1 (0.12)
感染症および寄生虫症	9 (1.08)
結膜炎	2 (0.24)
鼻咽頭炎	2 (0.24)
気管支炎	1 (0.12)
ウイルス性脳炎	1 (0.12)
胃腸炎	1 (0.12)
口腔ヘルペス	1 (0.12)
咽頭炎	1 (0.12)
尿路感染	1 (0.12)
眼障害	8 (0.96)
複視	3 (0.36)
結膜充血	2 (0.24)
眼精疲労	1 (0.12)
アレルギー性結膜炎	1 (0.12)
眼脂	1 (0.12)
網膜剥離	1 (0.12)
代謝および栄養障害	8 (0.96)
食欲減退	4 (0.48)
高アミラーゼ血症	1 (0.12)
高トリグリセリド血症	1 (0.12)
低アルブミン血症	1 (0.12)
低ナトリウム血症	1 (0.12)
血液およびリンパ系障害	6 (0.72)
貧血	2 (0.24)
顆粒球減少症	1 (0.12)
出血性素因	1 (0.12)
鉄欠乏性貧血	1 (0.12)

副作用の種類	発現症例(件数)率(%)
リンパ節症	1 (0.12)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (0.72)
上気道の炎症	3 (0.36)
喘息	1 (0.12)
咳嗽	1 (0.12)
口腔咽頭不快感	1 (0.12)
いびき	1 (0.12)
傷害、中毒および処置合併症	4 (0.48)
各種物質毒性	2 (0.24)
挫傷	1 (0.12)
引っかき傷	1 (0.12)
創部分泌	1 (0.12)
肝胆道系障害	2 (0.24)
肝機能異常	2 (0.24)
腎および尿路障害	2 (0.24)
乏尿	1 (0.12)
腎機能障害	1 (0.12)
耳および迷路障害	1 (0.12)
回転性めまい	1 (0.12)
内分泌障害	1 (0.12)
甲状腺機能低下症	1 (0.12)
免疫系障害	1 (0.12)
薬物過敏症	1 (0.12)
血管障害	1 (0.12)
出血	1 (0.12)

MedDRA/J ver.19.0 で集計

てんかん：併用療法から単剤療法への切り替え（特定使用成績調査）

安全性解析対象症例数	305
副作用等の発現症例数	21
副作用等の発現症例率	6.89%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）
神経系障害	8（2.62）
傾眠	3（0.98）
浮動性めまい	2（0.66）
複雑部分発作	1（0.33）
ミオクロニーてんかん	1（0.33）
鎮静	1（0.33）
てんかん重積状態	1（0.33）
皮膚および皮下組織障害	8（2.62）
薬疹	5（1.64）
発疹	3（0.98）
蕁麻疹	1（0.33）
一般・全身障害および投与部位の状態	3（0.98）
無力症	1（0.33）
異常感	1（0.33）
熱感	1（0.33）
歩行障害	1（0.33）
血液およびリンパ系障害	1（0.33）
貧血	1（0.33）
心臓障害	1（0.33）
徐脈性不整脈	1（0.33）
胃腸障害	1（0.33）
悪心	1（0.33）
臨床検査	1（0.33）
白血球数減少	1（0.33）
代謝および栄養障害	1（0.33）
食欲減退	1（0.33）
妊娠、産褥および周産期の状態	1（0.33）
胎児発育遅延	1（0.33）
精神障害	1（0.33）
幻嗅	1（0.33）

MedDRA/J ver.19.0 で集計

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制（承認時までの状況）

	第Ⅱ/Ⅲ相試験（n=215）		長期投与試験（n=92）	
副作用発現例数（発現頻度%）	74（34.4）		19（20.7）	
副作用	例数	%	例数	%
血液およびリンパ系障害				
貧血	2	0.9	1	1.1
代謝および栄養障害				
食欲減退	1	0.5	-	-
精神障害				
双極Ⅰ型障害	2	0.9	-	-
うつ病	-	-	1	1.1
幻聴	1	0.5	-	-
不眠症	1	0.5	1	1.1
躁病	-	-	1	1.1
睡眠障害	1	0.5	-	-
自殺念慮	1	0.5	-	-
自殺企図	1	0.5	-	-
抜毛癖	1	0.5	-	-
精神緩慢	-	-	1	1.1
自傷行動	-	-	1	1.1
神経系障害				
意識変容状態	1	0.5	-	-
健忘	1	0.5	-	-
浮動性めまい	5	2.3	1	1.1
味覚異常	3	1.4	-	-
頭痛	9	4.2	2	2.2
知覚過敏	-	-	1	1.1
精神的機能障害	1	0.5	-	-
傾眠	8	3.7	1	1.1
振戦	2	0.9	1	1.1
耳および迷路障害				
耳鳴	1	0.5	-	-
回転性めまい	1	0.5	-	-
心臓障害				
洞不全症候群	-	-	1	1.1
血管障害				
高血圧	1	0.5	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	-	-	1	1.1
あくび	2	0.9	-	-
胃腸障害				
上腹部痛	1	0.5	1	1.1
便秘	3	1.4	-	-
下痢	1	0.5	-	-
消化不良	-	-	1	1.1
歯肉痛	1	0.5	-	-
歯肉炎	-	-	1	1.1
舌炎	1	0.5	-	-
悪心	6	2.8	3	3.3
逆流性食道炎	1	0.5	-	-
口内炎	1	0.5	1	1.1
嘔吐	-	-	1	1.1
肝胆道系障害				
胆汁うっ滞	1	0.5	-	-
肝機能異常	2	0.9	-	-
肝障害	2	0.9	-	-
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	1	0.5	-	-
薬疹	8	3.7	-	-
湿疹	1	0.5	-	-
紅斑	1	0.5	-	-
多汗症	3	1.4	-	-
寝汗	1	0.5	-	-
そう痒症	4	1.9	-	-
発疹	6	2.8	1	1.1
中毒性皮疹	1	0.5	-	-
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	1	0.5	1	1.1
筋固縮	-	-	1	1.1
筋肉痛	1	0.5	-	-
頚部痛	1	0.5	-	-
筋骨格硬直	2	0.9	-	-
腎および尿路障害				
夜間頻尿	1	0.5	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態				
胸部不快感	1	0.5	-	-
疲労	1	0.5	-	-
異常感	2	0.9	-	-
熱感	1	0.5	-	-
歩行障害	1	0.5	1	1.1
倦怠感	1	0.5	-	-
浮腫	-	-	1	1.1
発熱	1	0.5	1	1.1
口渇	2	0.9	-	-
臨床検査				
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.5	1	1.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.9	-	-
血中乳酸脱水素酵素増加	2	0.9	-	-
心電図QT延長	1	0.5	-	-
心電図T波逆転	1	0.5	-	-
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	1	1.1
体重減少	2	0.9	1	1.1
体重増加	-	-	2	2.2
白血球数減少	2	0.9	1	1.1
心電図2相性T波	1	0.5	-	-
傷害、中毒および処置合併症				
過量投与	1	0.5	-	-
肋骨骨折	1	0.5	-	-

n：安全性評価対象例数
MedDRAver.13.1で集計

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制（特定使用成績調査）

調査施設数	211
安全性解析対象症例数	989
副作用等の発現症例数	237
副作用等の発現症例率	23.96%

副作用等の種類	発現症例(件数)率(%)
皮膚および皮下組織障害	130(13.14)
発疹	90 (9.10)
そう痒症	12 (1.21)
薬疹	10 (1.01)
紅斑	9 (0.91)
湿疹	5 (0.51)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	3 (0.30)
多形紅斑	2 (0.20)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.20)
スティーブンス・ジョンソン症候群	2 (0.20)
水疱	1 (0.10)
肝斑	1 (0.10)
冷汗	1 (0.10)
全身紅斑	1 (0.10)
紫斑	1 (0.10)
斑状皮疹	1 (0.10)
皮膚障害	1 (0.10)
皮膚びらん	1 (0.10)
皮膚剥脱	1 (0.10)
顔面腫脹	1 (0.10)
中毒性皮疹	1 (0.10)
神経系障害	37 (3.74)
傾眠	13 (1.31)
浮動性めまい	7 (0.71)
頭痛	7 (0.71)
振戦	5 (0.51)
過眠症	3 (0.30)
注意力障害	2 (0.20)
アカシジア	1 (0.10)
認知障害	1 (0.10)
体位性めまい	1 (0.10)
構語障害	1 (0.10)
感覚鈍麻	1 (0.10)
片頭痛	1 (0.10)
神経痛	1 (0.10)
錯感覚	1 (0.10)
鎮静	1 (0.10)
精神障害	36 (3.64)
易刺激性	10 (1.01)
怒り	5 (0.51)
不眠症	4 (0.40)
自殺念慮	4 (0.40)
不安	3 (0.30)
躁病	3 (0.30)
攻撃性	2 (0.20)

副作用等の種類	発現症例(件数)率(%)
抑うつ症状	2 (0.20)
軽躁	2 (0.20)
異常行動	1 (0.10)
激越	1 (0.10)
双極性障害	1 (0.10)
離人症	1 (0.10)
うつ病	1 (0.10)
解離性障害	1 (0.10)
故意の自傷行為	1 (0.10)
パニック発作	1 (0.10)
体感幻覚	1 (0.10)
胃腸障害	23 (2.33)
口内炎	5 (0.51)
悪心	4 (0.40)
便秘	3 (0.30)
腹部不快感	2 (0.20)
下痢	2 (0.20)
舌痛	2 (0.20)
口の感覚鈍麻	2 (0.20)
腹部膨満	1 (0.10)
上腹部痛	1 (0.10)
アフタ性潰瘍	1 (0.10)
おくび	1 (0.10)
舌炎	1 (0.10)
口唇びらん	1 (0.10)
口唇上皮剥脱	1 (0.10)
口腔腫脹	1 (0.10)
口腔内痛	1 (0.10)
嘔吐	1 (0.10)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (1.92)
発熱	8 (0.81)
倦怠感	7 (0.71)
顔面浮腫	1 (0.10)
異常感	1 (0.10)
空腹	1 (0.10)
高熱	1 (0.10)
粘膜障害	1 (0.10)
突然死	1 (0.10)
臨床検査	16 (1.62)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.30)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.20)
白血球数減少	2 (0.20)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.10)

副作用等の種類	発現症例(件数)率(%)
血中コレステロール増加	1 (0.10)
血中クレアチニン増加	1 (0.10)
血中ブドウ糖異常	1 (0.10)
血中トリグリセリド増加	1 (0.10)
血中尿素増加	1 (0.10)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.10)
尿中ブドウ糖	1 (0.10)
肝酵素上昇	1 (0.10)
臨床検査異常	1 (0.10)
血小板数減少	1 (0.10)
体重増加	1 (0.10)
白血球数増加	1 (0.10)
肝胆道系障害	10 (1.01)
肝機能異常	10 (1.01)
眼障害	7 (0.71)
結膜充血	2 (0.20)
複視	1 (0.10)
眼部腫脹	1 (0.10)
眼瞼そう痒症	1 (0.10)
眼の異物感	1 (0.10)
眼充血	1 (0.10)
光視症	1 (0.10)
代謝および栄養障害	5 (0.51)
脂質異常症	1 (0.10)
高アミラーゼ血症	1 (0.10)
高血糖	1 (0.10)
高脂血症	1 (0.10)
低血糖	1 (0.10)
低カリウム血症	1 (0.10)
腎および尿路障害	4 (0.40)
腎機能障害	3 (0.30)
蛋白尿	1 (0.10)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.30)
四肢不快感	1 (0.10)
筋骨格痛	1 (0.10)
横紋筋融解症	1 (0.10)
感染症および寄生虫症	2 (0.20)
帯状疱疹	1 (0.10)
膿痂疹	1 (0.10)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.20)
口腔咽頭痛	2 (0.20)
血液およびリンパ系障害	1 (0.10)
貧血	1 (0.10)
耳および迷路障害	1 (0.10)
聴覚過敏	1 (0.10)
血管障害	1 (0.10)
高安動脈炎	1 (0.10)

MedDRA/J ver.18.1 で集計

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

（解説）

本剤の心筋 Na^+電流に及ぼす影響を検討した *in vitro* 試験にて、臨床用量での曝露量の数倍の濃度でクラスⅠb 群の抗不整脈薬と同様の NaV1.5 阻害作用を示した。心室の再分極への影響を評価するために行われた健康被験者を対象とした thorough QT 試験において、治療用量（1 日あたり 100～400mg）では心電図パラメータへの影響（PR、QRS 及び QT 間隔への影響）は認められていないが、過量投与による QRS 延長発現が国内外で報告されたため追記した。また、海外において、本剤 15g までの過量服用が報告されており、過量投与により眼振、失調、意識障害、大発作痙攣、昏睡等の事象が発現している。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1PTP 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ある。

（解説）

PTP 包装の誤飲対策として、薬剤交付時の注意を記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.2 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。

（解説）

本剤はチュアブル・ディスパーシブル錠（以下 C/D 錠）である。外国人の健康成人男女 12 例を対象に、非盲検、無作為化、4 期クロスオーバー法で 100mg カプセル（初期の海外臨床試験で使用）を標準製剤として 100mg C/D 錠を水に懸濁して服用、咀嚼して服用、そのまま水と共に服用した時の薬物動態を検討した。その結果、100mg C/D 錠を水と共にそのまま服用した時の Tmax 値は、水に懸濁及び咀嚼して服用した時の Tmax 値と比較して中央値で 1 時間の遅延が認められたものの、いずれの服用方法においてもラモトリギンの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移に違いは認められなかった。したがって、C/D 錠のバイオアベイラビリティはその服用方法（そのまま服用、水に懸濁、咀嚼）による影響を受けないものと考えられている。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群 : 0.43%、プラセボ群 : 0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間 : 0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。［8.2-8.4、9.1.1 参照］

（解説）

抗てんかん薬に共通の注意事項。

自殺行動は、精神障害との強い関連があるとされており、精神障害における死亡率の高さに寄与していると考えられている。また、双極性障害患者の 25～50%が生涯に一度は自殺企図の経験があるとされており、自殺既遂の発現率は 20%にものぼるとされている。この自殺企図又は自殺既遂の高い発現率は、精神障害の合併のほか、双極性障害の発現年齢の若さ、性的虐待やストレス、不幸な出来事、社会的サポートの欠如、うつ症状の発現等と関連があると考えられている[91)、92)]。

また、うつ症状や双極性障害はてんかん患者においてもおこる可能性があり、てんかん患者及び双極性障害患者においては、自殺関連事象（自殺念慮、自殺行動）の発現リスクが上昇することが報告されている[93)～95)]。てんかん患者における、自殺行動及び自殺念慮の生涯有病率はそれぞれ 5%及び 14%とされているが、側頭葉てんかん患者においては一般人口における有病率に比較して高く、学習障害を合併している患者においては、低いとされている。

上記のような背景があることから、海外においては本剤を含む抗てんかん薬と自殺関連事象発現との関連性について、臨床試験データ等を用いた検討が行われている。

米国食品医薬品局（FDA）は、海外で実施された本剤を含む 11 種類の抗てんかん薬※のてんかんや精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験における自殺行動（自殺既遂、自殺企図、自殺準備）及び自殺念慮の発現について検討を行った。その結果、抗てんかん薬群における自殺行動及び自殺念慮のリスクは、プラセボ群と比較して約 2 倍高かったことを公表した（2008 年 1 月 31 日及び 2008 年 12 月 16 日付）。

［FDA により公表された結果の概要］[96)]

自殺行動及び自殺念慮の推定発現率は、抗てんかん薬群に無作為化された 27,863 例では 0.43%であったのに対し、プラセボ群に無作為化された 16,029 例では 0.24%であった。この自殺念慮及び自殺行動のリスクの増加は、530 例が抗てんかん薬の治療を受ける毎に自殺念慮又は自殺行動が約 1 例発現することを示している。

また、精神疾患やその他の疾患の患者を対象とした臨床試験と比較して、てんかん患者を対象とした臨床試験において、自殺念慮及び自殺行動のリスクが高いことが示された（下表）。自殺念慮及び自殺行動のリスクの増加は、抗てんかん薬の投与開始 1 週間後から認められ、試験の投与期間にわたって続いていた。この検討に含まれた臨床試験における投与期間の中央値は 12 週間であった。ほとんどの臨床試験の試験期間が 24 週以下であったため、24 週以降における自殺念慮及び自殺行動のリスクについては、信頼性の高い評価ができなかった。

対象疾患別の自殺関連事象の絶対リスクと相対リスク

対象疾患	患者 1,000 人あたりの発現件数			相対リスク
	プラセボ群	抗てんかん薬群	リスク差	
てんかん	1.0	3.4	2.4	3.5
精神疾患	5.7	8.5	2.9	1.5
その他	1.0	1.8	0.9	1.9
全体	2.4	4.3	1.9	1.8

自殺既遂は抗てんかん薬群で 4 例認められたが、プラセボ群では認められなかった。自殺既遂の例数が非常に少ないため、自殺既遂に対する抗てんかん薬の影響については結論を出すことができなかった。
※検討対象の対象となった抗てんかん薬（＊本邦未発売、2026 年 7 月現在）
カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、ガバペンチン、ラモトリギン、レベチラセタム、トピラマート、ゾニサミド、プレガバリン[注)]、felbamate*、oxcarbazepine*、tiagabine*

注）本邦においては、てんかんに対する適応を有していない。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.2 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。

（解説）

ヒト肝ホモジネートにおけるジヒドロ葉酸還元酵素に対する結合阻害を検討した結果、本剤はトリメトプリムと同程度の弱い阻害作用を示した。

ジヒドロ葉酸還元酵素に対する ^{3}H-メトトレキサートの結合阻害作用（I_{50} 値）

薬剤名	I_{50} 値
ラモトリギン	5.2×10^{-5}
トリメトプリム	1.8×10^{-5}
ピリメタミン	4.0×10^{-7}
メトトレキサート	2.1×10^{-9}

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なかった（対応のある t 検定）。また、投与 5 年目まで赤血球中の葉酸濃度に有意な変化を示さなかった（対応のある t 検定）[97)]。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

ラモトリギンは 5-HT3 受容体に対して親和性を示した。しかし、試験したその他の 16 種の受容体に対しては親和性を示さなかった。

(3) 安全性薬理試験

ラモトリギンの一般薬理作用を、マウス、ラット、モルモット及びカニクイザルを用いて検討した。ラモトリギンは自律神経系及び平滑筋に対しては高濃度で作用が認められたものの、抗痙攣作用を示す用量において、鎮静及び運動失調などの副作用を示さなかった。また、中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、水及び電解質代謝に対しても影響を示さなかった。

試験の種類	試験方法/観察項目		動物種	投与方法	投与量（mg/kg）	所見
一般症状及び中枢神経系	一般症状及び行動に及ぼす影響		マウス	経口	3，10，30	30mg/kg で自発運動の減少
	自発運動量に対する作用					作用なし
	睡眠増強作用（チオペンタール誘発睡眠）					作用なし
	鎮痛作用（酢酸 writhing 法）					作用なし
	体温に対する作用		ラット			作用なし
自律神経系及び平滑筋#	摘出回腸に対する作用	自発運動	モルモット	*in vitro*	0.67，6.7，67μg/mL	6.7μg/mL で静止張力の軽度な低下、67μg/mL で静止張力の低下、自動運動の減少
		ACh 収縮				67μg/mL で軽度な収縮抑制
		His 収縮				67μg/mL で軽度な収縮抑制
		$BaCl_2$ 収縮				67μg/mL で軽度な収縮抑制
	摘出輸精管に対する作用	静止張力	ラット			作用なし
		NE 収縮				作用なし
	摘出血管に対する作用	静止張力	ラット			作用なし
		NE 収縮				6.7μg/mL 以上で収縮抑制
		K^+収縮				6.7μg/mL 以上で収縮抑制
	摘出気管に対する作用	静止張力	モルモット			6.7μg/mL 以上で静止張力の低下
		ACh 収縮				作用なし
	摘出胃に対する作用	静止張力	ラット			作用なし
		5-HT 収縮				作用なし
呼吸・循環器系#	呼吸、血圧、心拍数、血流量、心電図に及ぼす影響		カニクイザル	静脈内	0.67，2.01，6.7	作用なし
消化器系	生体位胃運動に対する作用		ラット	経口	3，10，30	作用なし
	生体位小腸運動に対する作用		モルモット		3，10，30	作用なし
	消化管輸送能に及ぼす影響（炭末法）		マウス		4.5，11，55	11mg/kg 以上で炭末輸送を抑制
			ラット		5，10，20，40	作用なし
水及び電解質代謝	尿量、Na^+、K^+、Cl^-排出量		ラット	経口	3，10，30	作用なし

ACh：アセチルコリン、His：ヒスタミン、NE：ノルエピネフリン、5-HT：セロトニン
#：ラモトリギンイセチオン酸塩を用いて実施し、投与量は遊離塩基換算量として示した。

(4) その他の薬理試験

他剤との併用試験において、ラモトリギンは臨床で既に抗てんかん薬として広く使用されているカルバマゼピン、ジアゼパム、フェニトイン、フェノバルビタール及びバルプロ酸ナトリウムの抗痙攣作用を増強した。また、併用により協調性運動障害作用も増強されたものの、保護係数は抗てんかん薬単独投与群と比較して同程度もしくは大きかった[41]。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与方法	投与量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）
ラット	経口	0，140，200，300，450，675，1000	雄：約 205* 雌：163*
カニクイザル	経口	0，5，20，80（1～2 日投与後 3 日休薬、引き続き 10，20，30mg/kg/日を 5 日間投与）	雄：30 雌：＞80

*LD_{50} 値

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）
ラット	経口	3 ヵ月 6 ヵ月	0，1，5，15，25	5
カニクイザル	経口	3 ヵ月 6 ヵ月 12 ヵ月	0，5，10，20	10

(3) 生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）
受胎能、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体機能	ラット	経口	雄：交配 73 日前～交配期間 雌：交配 14 日前～妊娠 19 日あるいは交配 14 日前～分娩 20 日	0，5，10，20	雄親生殖能：20 雌親生殖能：10 次世代：5
胚・胎児発生	ラット		妊娠 6～16 日	0，6.25，12.5，25	雌親生殖能：25 次世代：6.25 （催奇形性なし）
	ラット （行動機能発達）			0，5，25	次世代：＜5
胚・胎児発生	ウサギ	経口	妊娠 6～18 日	0，5，12，30	雌親生殖能：30 次世代：30 （催奇形性なし）
出生前及び出生後の発生並びに母体機能	ラット		妊娠 15 日～分娩 20 日	0，5，10，20	雌親生殖能：＜5 次世代：＜5
新生児	ラット		生後 7～62 日	0，5，15，30	5

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

実施していない。

2) 抗原性

試験の種類	動物種	投与方法	投与期間	投与量	成績
皮内反応 能動的全身性アナフィラキシー反応 同種受身皮膚アナフィラキシー反応	モルモット	経口 筋肉内	隔日で3回投与 隔日で3回投与	1.2，6.0mg/匹 5.0mg/匹	陰性
皮膚感作性		皮内 (一次感作) 経皮 (二次感作)		0.5%，0.05mL/匹 25%，0.4g/匹	陰性

3) 遺伝毒性

試験の種類	動物種など	投与量/処置濃度	成績
復帰突然変異	サルモネラ菌	10～10000μg/plate（±S9）	陰性
	大腸菌	1.22～5000μg/plate（±S9）	陰性
染色体異常	ヒト末梢血培養リンパ球	25～1000μg/mL（－S9） 30～1500μg/mL（＋S9）	陰性
遺伝子突然変異	マウスリンパ腫細胞	60～1000μg/mL（±S9）	陰性
骨髄染色体異常	ラット	25，50，100，200mg/kg （単回経口投与）	陰性

S9：代謝活性化系

4) がん原性試験

動物種	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	成績
マウス	経口	2年	0，10，20，30	がん原性なし
ラット	経口	2年	0，1，5，10	がん原性なし

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ラミクタール錠小児用 2mg、錠小児用 5mg、錠 25mg、錠 100mg
　　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）
有効成分：ラモトリギン　毒薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3 年（包装に使用期限を表示）

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

なし

(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）

定められた用法及び用量を超えて投与した場合に皮膚障害の発現率が高くなるため、調剤される際には用法及び用量のご確認をお願いします。用法及び用量に疑義が生じた場合は、疑義照会をしていただきますようよろしくお願いします。
また、患者向け資材も用意しております。調剤される際は、患者向け資材を利用した服薬指導をお願いいたします。
ラミクタール錠 25mg 及び 100mg はプッシュスルータイプ、小児用 2mg 及び小児用 5mg はピールプッシュタイプの乳幼児誤飲防止包装*を採用している。
　プッシュスルータイプ（PTP シート）の取り出し方
　・通常より強い力を加え押し出す。
　ピールプッシュタイプ（PTP シート）の取り出し方
　・PTP シートの裏面に貼られたラベルをはがしてから押し出す。
＊：乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

「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、5. 重要な基本的注意とその理由、11. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り、患者向医薬品ガイド：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

本剤は、平成 24 年 4 月 11 日付薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号に基づく医薬品リスク管理計画書の策定対象医薬品である。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL にて公表される。

医薬品医療機器総合機構ホームページ

「医薬品リスク管理計画書（Risk Management Plan：RMP）について」

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

6. 包装

〈ラミクタール錠小児用 2mg〉

140 錠［14 錠（PTP）×10］

〈ラミクタール錠小児用 5mg〉

140 錠［14 錠（PTP）×10］

〈ラミクタール錠 25mg〉

140 錠［14 錠（PTP）×10］

〈ラミクタール錠 100mg〉

140 錠［14 錠（PTP）×10］

7. 容器の材質

PTP シート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

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

製造承認年月日：2008 年 10 月 16 日

承認番号：ラミクタール錠小児用 2mg　22000AMX02362

ラミクタール錠小児用 5mg　22000AMX02363

ラミクタール錠 25mg　22000AMX02364

ラミクタール錠 100mg　22000AMX02365

11. 薬価基準収載年月日

2008 年 12 月 12 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

2011 年 7 月 1 日　双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）

2014 年 8 月 29 日　てんかん患者における単剤療法　部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）

2015 年 9 月 24 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

①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
再審査結果公表年月日：2018 年 6 月 28 日
再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

②双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制
再審査結果公表年月日：2018 年 6 月 28 日
再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

③てんかん患者における単剤療法（部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作）
再審査結果公表年月日：2018 年 6 月 28 日
再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

④てんかん患者における単剤療法（定型欠神発作）
再審査結果公表年月日：2020 年 12 月 9 日
再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

①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：8 年間
［調査期間：2008 年 10 月 16 日～2016 年 10 月 15 日］（満了）

②双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制：①の残余期間
［調査期間：2011 年 7 月 1 日～2016 年 10 月 15 日］（満了）

③てんかん患者における単剤療法（部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作）：①の残余期間
［調査期間：2014 年 8 月 29 日～2016 年 10 月 15 日］（満了）

④てんかん患者における単剤療法（定型欠神発作）：4 年間
［調査期間：2015 年 9 月 24 日～2019 年 9 月 23 日］（満了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）で定められた「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販　売　名	HOT（9 桁）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	GS1 コード（販売包装単位）
ラミクタール錠小児用 2mg	118864601	1139009F1021	620008562	14987246751015
ラミクタール錠小児用 5mg	118865301	1139009F2028	620008563	14987246751022
ラミクタール錠 25mg	118862201	1139009F3024	620008564	14987246751039
ラミクタール錠 100mg	118863901	1139009F4020	620008565	14987246751046

17. 保険給付上の注意

なし

ＸⅠ．文献

1．引用文献

1）Wong I，et al．：Ann Pharmacother．1999；33：1037-1042.
2）Yamamoto T，et al．：Epilepsy & Seizure Journal of Japan Epilepsy Society．2014；7：55-65.
3）Yasumoto S，et al．：Brain Dev．2016；38：407-413.
4）Reunanen M，et al．：Epilepsy Res．1996；23：149-155.
5）Holmes GL，et al．：Epilepsy Res．2008；82：124-132.
6）村崎光邦ほか：臨床精神薬理．2008；11：117-134.
7）大田原俊輔ほか：てんかん研究．2008；25：425-440.
8）Messenheimer J，et al．：Epilepsia．1994；35：113-121.
9）Schapel GJ，et al．：J Neurol Neurosurg Psychiatry．1993；56：448-453.
10）Duchowny M，et al．：Neurology．1999；53：1724-1731.
11）Motte J，et al．：N Engl J Med．1997；337：1807-1812.
12）Biton V，et al．：Neurology．2005；65：1737-1743.
13）Matsuo F，et al．：Neurology．1993；43：2284-2291.
14）Schachter SC，et al．：J Epilepsy．1995；8：201-209.
15）Sander JW，et al．：Epilepsy Res．1990；6：221-226.
16）小山司ほか：臨床精神医学．2011；40：369-383.
17）小山司ほか：臨床精神医学．2011；40：981-995.
18）村崎光邦ほか：臨床精神薬理．2008；11：99-115.
19）Brodie MJ，et al．：Lancet．1995；345：476-479.
20）Gillham R，et al．：Seizure．2000；9：375-379.
21）Steiner TJ，et al．：Epilepsia．1999；40：601-607.
22）Gilliam F，et al．：Neurology．1998；51：1018-1025.
23）八木和一ほか：新薬と臨床．2009；58：1931-1946.
24）大田原俊輔ほか：小児科臨床．2010；63：169-181.
25）Brodie MJ，et al．：Epilepsy Res．1999；37：81-87.
26）大田原俊輔ほか：新薬と臨床．2008；57：1442-1453.
27）兼子直ほか：臨床医薬．2017；33：255-276.
28）石田篤子ほか：臨床医薬．2017；33：897-913.
29）Terao T, et al．：Neuropsychiatr Dis Treat．2017；13：1441-1448.
30）石田篤子ほか：臨床医薬．2017；33：503-516.
31）Yamamoto T, et al．：Epilepsy & Seizure Journal of Japan Epilepsy Society．2016；8：21-31.
32）Xie X，et al．：Pflügers Arch．1995；430：437-446.
33）Leach MJ，et al．：Epilepsia．1986；27：490-497.
34）Miller AA，et al．：Epilepsia．1986；27：483-489.
35）Cramer CL，et al．：Life Sci．1994；54：PL271-275.
36）Dalby NO，et al．：Epilepsy Res．1997；28：63-72.
37）Wheatley PL，et al．：Epilepsia．1989；30：34-40.
38）Otsuki K，et al．：Epilepsy Res．1998；31：101-112.
39）Stratton SC，et al．：Epilepsy Res．2003；53：95-106.
40）De Sarro G，et al．：Neuropharmacology．1996；35：153-158.
41）Smith SE，et al．：Epilepsy Res．1993；15：101-111.
42）Hosford DA，et al．：Epilepsia．1997；38：408-414.
43）Anderson GD，et al．：Clin Pharmacol Ther．1996；60：145-156.
44）Yuen WC，et al．：Br J Clin Pharmacol．1988；26：242P.
45）Wolf P：J Epilepsy．1992；5：73-79.

46）Yuen AW，et al．：Br J Clin Pharmacol．1992；33：511-513．
47）Binnie CD，et al．：Epilepsia．1986；27：248-254．
48）Jawad S，et al．：Epilepsy Res．1987；1：194-201．
49）Morris RG，et al．：Br J Clin Pharmacol．1998；46：547-55．
50）Fillastre JP，et al．：Drugs Exp Clin Res．1993；19：25-32．
51）Marcellin P，et al．：Br J Clin Pharmacol．2001；51：410-414．
52）Posner J，et al．：J Pharm Med．1991；1：121-128．
53）Levy RH，et al．：Ther Drug Monit．2005；27：193-198．
54）Weintraub D，et al．：Arch Neurol．2005；62：1432-1436．
55）Doose DR，et al．：Epilepsia．2003；44：917-922．
56）Gidal BE，et al．：Epilepsy Res．2005；64：1-11．
57）Perucca E，et al．：Epilepsy Res．2003；53：47-56．
58）Majid O，et al．：Br J Clin Pharmacol．2016；82：422-430．
59）Halász P，et al．：Epilepsia．2009；50：443-453．
60）Brodie MJ，et al．：Epilepsia．2005；46：1407-1413．
61）Ebert U，et al．：Eur J Clin Pharmacol．2000；56：299-304．
62）Schieber FC，et al．：Hum Psychopharmacol．2009；24：145-152．
63）Meyer FP，et al．：Epilepsia．1999；40：68-73．
64）Ohman I，et al．：Epilepsia．2000；41：709-713．
65）Magdalou J，et al．：J Pharmacol Exp Ther．1992；260：1166-1173．
66）Green MD，et al．：Drug Metab Dispos．1995；23：299．
67）Guberman A，et al．：Epilepsia．1999；40：985-991．
68）高橋祥友：日医雑誌．2000；124：59-62．
69）日本てんかん学会：抗てんかん発作薬を服用しているてんかんのある人において、自動車運転や危険を伴う機械操作を行う際の留意事項（2026年3月17日）
70）Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy：Epilepsia．1981；22：489-501．
71）大澤真木子ほか：小児内科．2006；38：236-243．
72）松浦雅人：精神科治療学．2005；20（suppl）：367-369．
73）Hirsh L，et al．：Epilepsia．2006；47：318-322．
74）Wootton R，et al．：Br J Clin Pharmacol．1997；43：23-27．
75）Holmes LB，et al．：Neurology．2008；70：2152-2158．
76）https://wayback.archive-it.org/7993/20170723113652/https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126225.htm
77）Hernandez-Diaz S，et al．：Neurology．2012；78：1692-1699．
78）Dolk H，et al．：Neurology．2008；71：714-722．
79）DeSesso JM，et al．：Teratog Carcinog Mutagen．1987；7：225-240．
80）Ariyuki F，et al．：Teratology．1982；26：263-237．
81）Pennell PB，et al．：Neurology．2004；62：292-295．
82）Tran TA，et al．：Neurology．2002；59：251-255．
83）Newport DJ，et al．：Pediatrics．2008；122：e223-231．
84）van der Lee MJ，et al．：Clin Pharmacol Ther．2006；80：159-168．
85）Burger DM，et al．：Clin Pharmacol Ther．2008；84：698-703．
86）Warner T，et al．：Epilepsy Res．1992；11：147-150．
87）Graves NM，et al．：Epilepsia．1991；32（Suppl.3）：13．
88）Sidhu J，et al．：Br J Clin Pharmacol．2006；61：191-199．
89）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．
90）厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 無菌性髄膜炎．平成23年3月．

91）Harris EC，et al．：Br J Psychiatry．1997；170：205-228．
92）Perroud N，et al．：Bipolar Disord．2007；9：713-721．
93）Kanner AM：Biol Psychiatry．2003；54：388-398．
94）Ettinger AB，et al．：Neurology．2005；65：535-540．
95）Pompili M，et al．：Epilepsy Behav．2005；7：305-310．
96）https://wayback.archive-it.org/7993/20170111183147/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100192.htm
97）Sander JW，et al．：Epilepsy Res．1992；13：89-92．

2. その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果及び用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

〇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

〇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

〇双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

6. 用法及び用量

〇てんかん患者に用いる場合

成人（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）

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

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

(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

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

(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]

(3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合

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

(3)-ii)(3)-i)以外の薬剤[注3)]を併用する場合

単剤療法の場合に従う。

参考：てんかん患者に用いる場合（成人）

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

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

注1）本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法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
［7.2、10.2、16.7.1、16.7.2参照］

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
［7.2、16.7.1、16.7.2参照］

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

(1)単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）

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

(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15mg/kgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日0.3mg/kgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.3mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合は1日1～5mg/kgとし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用していない場合は1日1～3mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200mgまでとする。

(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]

(3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合

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

(3)-ii)(3)-i)以外の薬剤[注3)]を併用する場合

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

参考：てんかん患者に用いる場合（小児）

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法				(1) 単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）
	(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合		(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]		
	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
［7.2、10.2、16.7.1、16.7.2参照］

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
［7.2、16.7.1、16.7.2参照］

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

(1)単剤療法の場合

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

(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

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

(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]

(3)-ⅰ)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合

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

(3)-ⅱ)(3)-ⅰ)以外の薬剤[注3)]を併用する場合

単剤療法の場合に従う。

参考：双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（成人）

	併用療法			(1) 単剤療法の場合
本剤と併用する薬剤の種類	(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]		
		(3) -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
［7.2、10.2、16.7.1、16.7.2参照］

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
［7.2、16.7.1、16.7.2参照］

本剤は、1990 年にアイルランドで成人の部分てんかん患者に対する併用療法（add-on 療法）薬として承認を取得して以来、その他の国や地域で承認を取得している。特に、小児領域においては難治てんかんとして知られている Lennox-Gastaut 症候群のてんかん発作に対する治療薬としても 50 ヵ国以上で承認されており、また小児の定型欠神発作に対する単独療法として欧州では 2005 年にチェコ、ルーマニア、スロバキアで承認された。双極性障害に対しては、2002 年 11 月以降 80 ヵ国以上で承認されている。

主要国における承認状況及び承認取得年月

国名	販売名	剤形・含量（mg）	てんかん（成人）		てんかん（小児）		双極性障害
			add-on 療法	単剤療法	add-on 療法	定型欠神発作単剤療法	
英国	Lamictal	錠：25,50,100, 200 CD 錠[1]：2,5,25,100	1991 年 10 月	1995 年 2 月	1994 年 5 月	2009 年 10 月	2009 年 10 月
米国	Lamictal	錠：25,100,150, 200 CD 錠[1]：2,5,25 ODT[2]：25,50,100,200	1994 年 12 月	1998 年 12 月[3]	2003 年 1 月	－	2003 年 6 月

1. チュアブル／ディスパーシブル

2. orally disintegrating tablets

3. 他の抗てんかん薬からの切り替えによる単剤療法

英国及び米国の承認状況を下表に示す。

<table>
<tr><td>国名</td><td>英国</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>LAMICTAL</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>てんかん
成人及び 13 歳以上の小児
・部分発作、全般発作（強直間代発作を含む）に対する併用又は単剤療法
・Lennox-Gastaut 症候群による発作。併用療法としてラミクタールを投与するが、Lennox-Gastaut 症候群に対する初回治療としての抗てんかん薬となる可能性がある
2 歳以上 12 歳までの小児
・部分発作、全般発作（強直間代発作を含む）及び Lennox-Gastaut 症候群による発作に対する併用療法
・定型欠神発作に対する単剤療法

双極性障害
18 歳以上の成人
・うつエピソードが優勢の双極 I 型障害におけるうつエピソードの抑制
・躁又はうつエピソードの急性治療は適応とならない</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>てんかん
成人及び 13 歳以上の小児（表 1）、2 歳以上 12 歳までの小児（表 2）に対する推奨漸増用量及び維持用量を以下に示す。発疹のリスクがあるため、初期用量及びその後の漸増用量を超えてはならない。
併用抗てんかん薬を中止する、あるいは本剤を含むレジメンに他の抗てんかん薬／薬剤を追加する場合は、本剤の薬物動態に及ぼす影響を考慮すること。

表 1：成人及び 13 歳以上の小児―てんかんに対する推奨レジメン
<table>
<tr><th>レジメン</th><th>1・2 週目</th><th>3・4 週目</th><th>通常維持用量</th></tr>
<tr><td>単剤療法</td><td>25mg/日
（1 日 1 回）</td><td>50mg/日
（1 日 1 回）</td><td>100～200mg/日
（1 日 1 回又は 2 回分割投与）
維持用量に達するため、至適効果が得られるまでは 1～2 週間ごとに最大 50～100mg ずつ漸増してもよい。
求める効果を得るために、患者によっては 500mg/日投与が必要な場合もある。</td></tr>
<tr><td colspan="4">バルプロ酸ナトリウム（本剤のグルクロン酸抱合阻害剤）を併用する場合の併用療法：</td></tr>
<tr><td>本レジメンは、他の併用薬の有無に関わらず、バルプロ酸ナトリウムとの併用時に使用する</td><td>12.5mg/日
（25mg 隔日投与）</td><td>25mg/日
（1 日 1 回）</td><td>100～200mg/日
（1 日 1 回又は 2 回分割投与）
維持用量に達するため、至適効果が得られるまでは 1～2 週間ごとに最大 25～50mg ずつ漸増してもよい。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

用法及び用量（つづき）

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誘導剤を併用する場合の併用療法：			
本レジメンは、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、以下の薬剤を併用する場合に使用する： フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル／リトナビル	50mg/日 （1 日 1 回）	100mg/日 （2 回分割投与）	200～400mg/日 （2 回分割投与） 維持用量に達するため、至適効果が得られるまでは 1～2 週間ごとに最大 100mg ずつ漸増してもよい。 求める効果を得るために、患者によっては 700mg/日投与が必要な場合がある。
バルプロ酸ナトリウム及び本剤のグルクロン酸抱合誘導剤を併用しない場合の併用療法：			
本レジメンは、本剤のグルクロン酸抱合を阻害しない、又は誘導しない薬剤を併用する場合に使用する	25mg/日 （1 日 1 回）	50mg/日 （1 日 1 回）	100～200mg/日 （1 日 1 回又は 2 回分割投与） 維持用量に達するため、至適効果が得られるまでは 1～2 週間ごとに最大 50～100mg ずつ漸増してもよい。
本剤との薬物相互作用が現段階で明らかでない薬剤を服用している患者では、バルプロ酸ナトリウムと本剤を併用する場合の推奨レジメンを使用すること。			

表 2：2 歳以上 12 歳までの小児―てんかんに対する推奨レジメン［1 日総用量（mg/kg/日）］**

レジメン	1・2 週目	3・4 週目	通常維持用量
定型欠神発作に対する単剤療法	0.3mg/kg/日 （1 日 1 回又は 2 回分割投与）	0.6mg/kg/日 （1 日 1 回又は 2 回分割投与）	1～15mg/kg/日 （1 日 1 回又は 2 回分割投与） 維持用量に達するため、至適効果が得られるまでは最大維持用量を 200mg/日として 1～2 週間ごとに最大 0.6mg/kg/日ずつ漸増してもよい。
バルプロ酸ナトリウム（本剤のグルクロン酸抱合阻害剤）を併用する場合の併用療法：			
本レジメンは、他の併用薬の有無に関わらず、バルプロ酸ナトリウムとの併用時に使用する	0.15mg/kg/日* （1 日 1 回）	0.3mg/kg/日 （1 日 1 回）	1～5mg/kg/日 （1 日 1 回又は 2 回分割投与） 維持用量に達するため、至適効果が得られるまでは最大維持用量を 200mg/日として 1～2 週間ごとに最大 0.3mg/kg/日ずつ漸増してもよい。

用法及び用量（つづき）

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誘導剤を併用する場合の併用療法：			
本レジメンは、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、以下の薬剤を併用する場合に使用する： フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル／リトナビル	0.6mg/kg/日（2 回分割投与）	1.2mg/kg/日（2 回分割投与）	5～15mg/kg/日（1 日 1 回又は 2 回分割投与）維持用量に達するため、至適効果が得られるまでは最大維持用量を 400mg/日として 1～2 週間ごとに最大 1.2mg/kg/日ずつ漸増してもよい。
バルプロ酸ナトリウム及び本剤のグルクロン酸抱合誘導剤を併用しない場合の併用療法：			
本レジメンは、本剤のグルクロン酸抱合を阻害しない、又は誘導しない薬剤を併用する場合に使用する	0.3mg/kg/日（1 日 1 回又は 2 回分割投与）	0.6mg/kg/日（1 日 1 回又は 2 回分割投与）	1～10mg/kg/日（1 日 1 回又は 2 回分割投与）維持用量に達するため、至適効果が得られるまでは最大維持用量を 200mg/日として 1～2 週間ごとに最大 0.6mg/kg/日ずつ漸増してもよい。
本剤との薬物相互作用が現段階で明らかでない薬剤を服用している患者では、バルプロ酸ナトリウムと本剤を併用する場合の推奨レジメンを使用すること。			
*バルプロ酸ナトリウムを服用している患者に対して算出した 1 日投与量が 1mg 以上 2mg 未満の場合、最初の 2 週間は本剤 2mg チュアブル／ディスパーシブル錠を隔日投与してもよい。バルプロ酸ナトリウムを服用している患者に対して算出した 1 日投与量が 1mg 未満の場合、本剤を投与すべきではない。チュアブル／ディスパーシブル錠の一部のみを投与しないこと。			

**算出した投与量が錠剤の用量と一致しない場合、投与量の端数を切り捨てて最も近い用量の錠剤を割らずに使用する。

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

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

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

用法及び用量（つづき）

表 3：18 歳以上の成人―双極性障害に対する総 1 日維持用量への推奨漸増用量

レジメン	1・2 週目	3・4 週目	5 週目	目標維持用量（6 週目）*
単剤療法又はバルプロ酸ナトリウム及び本剤のグルクロン酸抱合誘導剤を併用しない場合の併用療法：				
本レジメンは、本剤のグルクロン酸抱合を阻害しない、又は誘導しない薬剤を併用する場合に使用する	25mg/日（1 日 1 回）	50mg/日（1 日 1 回又は 2 回分割投与）	100mg/日（1 日 1 回又は 2 回分割投与）	200mg/日－至適効果を得るための通常の目標用量（1 日 1 回又は 2 回分割投与）臨床試験では、100～400mg/日を投与した。
バルプロ酸ナトリウム（本剤のグルクロン酸抱合阻害剤）を併用する場合の併用療法：				
本レジメンは、他の併用薬の有無に関わらず、バルプロ酸ナトリウムとの併用時に使用する	12.5mg/日（25mg 隔日投与）	25mg/日（1 日 1 回）	50mg/日（1 日 1 回又は 2 回分割投与）	100mg/日－至適効果を得るための通常の目標用量（1 日 1 回又は 2 回分割投与）臨床効果によっては最大 200mg/日投与が可能である。
バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合誘導剤を併用する場合の併用療法：				
本レジメンは、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、以下の薬剤を併用する場合に使用する： フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル／リトナビル	50mg/日（1 日 1 回）	100mg/日（2 回分割投与）	200mg/日（2 回分割投与）	6 週目では 300mg/日。至適効果を得るため、必要であれば 7 週目に通常の目標用量である 400mg/日に増量する。（2 回分割投与）
本剤との薬物相互作用が現段階で明らかでない薬剤を服用している患者では、バルプロ酸ナトリウムと本剤を併用する場合に推奨される漸増法を使用すること。				

*臨床効果に応じて目標維持用量を変更する。

用法及び用量（つづき）

表 4：18 歳以上の成人―双極性障害に対する併用薬中止後の総 1 日維持用量
目標とする 1 日維持用量に到達した後、以下に示すように他の薬剤を中止してもよい。

<table>
<tr><th>レジメン</th><th>本剤の維持用量（中止前）</th><th>1 週目（中止開始）</th><th>2 週目</th><th>3 週以降*</th></tr>
<tr><td colspan="5">本剤の用量に応じたバルプロ酸ナトリウム（本剤のグルクロン酸抱合阻害剤）の中止：</td></tr>
<tr><td rowspan="2">バルプロ酸ナトリウムを中止する場合は維持用量を 2 倍にするが、100mg/週を上回る増量は行わない。</td><td>100mg/日</td><td>200mg/日</td><td colspan="2">本用量を維持（200mg/日）（2 回分割投与）</td></tr>
<tr><td>200mg/日</td><td>300mg/日</td><td>400mg/日</td><td>本用量を維持（400mg/日）</td></tr>
<tr><td colspan="5">本剤の用量に応じた本剤のグルクロン酸抱合誘導剤の中止：</td></tr>
<tr><td rowspan="3">本レジメンは、以下の薬剤を中止する場合に使用する：
フェニトイン
カルバマゼピン
フェノバルビタール
プリミドン
リファンピシン
ロピナビル／リトナビル</td><td>400mg/日</td><td>400mg/日</td><td>300mg/日</td><td>200mg/日</td></tr>
<tr><td>300mg/日</td><td>300mg/日</td><td>225mg/日</td><td>150mg/日</td></tr>
<tr><td>200mg/日</td><td>200mg/日</td><td>150mg/日</td><td>100mg/日</td></tr>
<tr><td colspan="5">本剤のグルクロン酸抱合を阻害しない、又は誘導しない薬剤の中止：</td></tr>
<tr><td>本レジメンは、本剤のグルクロン酸抱合を阻害しない、又は誘導しない薬剤を中止する場合に使用する</td><td colspan="4">漸増により達した目標用量を維持する（200mg/日、2 回分割投与）（100～400mg/日）</td></tr>
<tr><td colspan="5">本剤との薬物相互作用が現段階で明らかでない薬剤を服用している患者では、初めは本剤の用量を維持し、臨床効果に応じて本剤の用量を調節することが推奨される。</td></tr>
</table>

*必要に応じて 400mg/日に漸増してもよい。

<table>
<tr><td>用法及び用量
（つづき）</td><td>
表 5：18 歳以上の成人―双極性障害に対する他の薬剤追加後の本剤の 1 日用量の調節
他の薬剤追加後の本剤の 1 日用量の調節に関する臨床経験はない。しかし、他の薬剤との相互作用試験に基づき、以下のレジメンが推奨される：
<table>
<tr><th>レジメン</th><th>本剤の維持用量（追加前）</th><th>1 週目
（追加開始）</th><th>2 週目</th><th>3 週以降</th></tr>
<tr><td colspan="5">本剤の用量に応じたバルプロ酸ナトリウム（本剤のグルクロン酸抱合阻害剤）の追加</td></tr>
<tr><td rowspan="3">本レジメンは、他の併用薬の有無に関わらず、バルプロ酸ナトリウムの追加時に使用する</td><td>200mg/日</td><td>100mg/日</td><td colspan="2">本用量を維持（100mg/日）</td></tr>
<tr><td>300mg/日</td><td>150mg/日</td><td colspan="2">本用量を維持（150mg/日）</td></tr>
<tr><td>400mg/日</td><td>200mg/日</td><td colspan="2">本用量を維持（200mg/日）</td></tr>
<tr><td colspan="5">本剤の用量に応じたバルプロ酸ナトリウムを服用していない患者に対する本剤のグルクロン酸抱合誘導剤の追加：</td></tr>
<tr><td rowspan="3">本レジメンは、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、以下の薬剤を追加する場合に使用する：
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</td><td>200mg/日</td><td>200mg/日</td><td>300mg/日</td><td>400mg/日</td></tr>
<tr><td>150mg/日</td><td>150mg/日</td><td>225mg/日</td><td>300mg/日</td></tr>
<tr><td>100mg/日</td><td>100mg/日</td><td>150mg/日</td><td>200mg/日</td></tr>
<tr><td colspan="5">本剤のグルクロン酸抱合を阻害しない、又は誘導しない薬剤の追加：</td></tr>
<tr><td>本レジメンは、本剤のグルクロン酸抱合を阻害しない、又は誘導しない薬剤を追加する場合に使用する</td><td colspan="4">漸増により達した目標用量を維持する（200mg/日、100～400mg/日）</td></tr>
<tr><td colspan="5">本剤との薬物相互作用が現段階で明らかでない薬剤を服用している患者では、バルプロ酸ナトリウムと本剤を併用する場合の推奨レジメンを使用すること。</td></tr>
</table>
※「他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用」参照
</td></tr>
</table>

（2024 年 10 月）

国名	米国
販売名	LAMICTAL
効能又は効果	てんかん 2 歳以上の患者における併用療法 ・部分発作 ・原発性全般性強直間代発作 ・Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 16 歳以上の成人の部分発作におけるカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン又はバルプロ酸ナトリウムによる単剤療法からの切り替え 双極性障害 急性期の気分エピソードに標準的治療が行われている双極 I 型障害における維持療法としての気分エピソード（うつ、躁、軽躁、混合エピソード）の発現抑制 急性期躁病又は混合性エピソードの治療に対する使用は推奨されない。 気分エピソードの急性期治療に対する本剤の有効性は確立していない。

用法及び用量

てんかん―併用療法

表 1．12 歳を超えるてんかん患者における本剤の漸増レジメン

	バルプロ酸ナトリウムを服用している患者	カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、バルプロ酸ナトリウムを服用していない患者	カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はプリミドンを服用しているが、バルプロ酸ナトリウムは服用していない患者
1・2 週目	25mg 隔日投与	25mg/日	50mg/日
3・4 週目	25mg/日	50mg/日	100mg/日 （2 回分割投与）
5 週目以降 維持用量まで	1～2 週間ごとに 25～50mg/日増量	1～2 週間ごとに 50mg/日増量	1～2 週間ごとに 100mg/日増量
通常の維持用量	バルプロ酸ナトリウム単剤投与に追加する場合は 100～200mg/日 バルプロ酸ナトリウムとグルクロン酸抱合を誘導する他の薬剤の併用に追加する場合は 100～400mg/日 （1 回又は 2 回分割投与）	225～375mg/日 （2 回分割投与）	300～500mg/日 （2 回分割投与）

表 2．2～12 歳のてんかん患者における本剤の漸増レジメン

	バルプロ酸ナトリウムを服用している患者	カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、バルプロ酸ナトリウムを服用していない患者	カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はプリミドンを服用しているが、バルプロ酸ナトリウムは服用していない患者
1・2 週目	0.15mg/kg/日 1 回又は 2 回分割投与、端数は切り捨てて最も近い用量の錠剤を割らずに使用する	0.3mg/kg/日 1 回又は 2 回分割投与、端数は切り捨てて最も近い用量の錠剤を割らずに使用する	0.6mg/kg/日 2 回分割投与、端数は切り捨てて最も近い用量の錠剤を割らずに使用する
3・4 週目	0.3mg/kg/日 1 回又は 2 回分割投与、端数は切り捨てて最も近い用量の錠剤を割らずに使用する	0.6mg/kg/日 2 回分割投与、端数は切り捨てて最も近い用量の錠剤を割らずに使用する	1.2mg/kg/日 2 回分割投与、端数は切り捨てて最も近い用量の錠剤を割らずに使用する

用法及び用量（つづき）

5 週目以降維持用量まで	1～2 週間ごとに次のように増量する：0.3mg/kg/日で算出し、この量の端数は切り捨てて最も近い用量の錠剤を使用し、この量をそれまで投与していた 1 日用量に追加する	1～2 週間ごとに次のように増量する：0.6mg/kg/日で算出し、この量の端数は切り捨てて最も近い用量の錠剤を使用し、この量をそれまで投与していた 1 日量に追加する	1～2 週間ごとに次のように増量する：1.2mg/kg/日で算出し、この量の端数は切り捨てて最も近い用量の錠剤を使用し、この量をそれまで投与していた 1 日量に追加する
通常の維持用量	1～5mg/kg/日（最高 200mg/日を 1 回又は 2 回分割投与）。バルプロ酸ナトリウム単剤投与に追加する場合は 1～3mg/kg/日	4.5～7.5mg/kg/日（最高 300mg/日を 2 回分割投与）	5～15mg/kg/日（最高 400mg/日を 2 回分割投与）
30kg 未満の患者の維持用量	臨床効果に応じて最大 50%の増量が必要	臨床効果に応じて最大 50%の増量が必要	臨床効果に応じて最大 50%の増量が必要

表 3. バルプロ酸ナトリウムを服用している 2～12 歳のてんかん患者における投与開始時の体重別投与量（1 週～4 週目）

患者の体重		本剤 2mg 錠と 5mg 錠の最も適切な組み合わせを用いて、この 1 日用量を投与する	
以上	以下	1・2 週目	3・4 週目
6.7kg	14kg	2mg 隔日投与	2mg/日
14.1kg	27kg	2mg/日	4mg/日
27.1kg	34kg	4mg/日	8mg/日
34.1kg	40kg	5mg/日	10mg/日

てんかん―16 歳以上のてんかん患者における併用療法から単剤療法への切り替え
カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドンとの併用療法から本剤の単剤療法への切り替え：表 1 の投与方法に従って本剤の用量を 500mg/日まで増量後、併用抗てんかん薬の用量を 1 週間に 20%ずつ減量し 4 週間かけて中止する。

表 4. バルプロ酸ナトリウムとの併用療法から本剤の単剤療法への切り替え

	本剤	バルプロ酸ナトリウム
ステップ 1	表 1 の投与方法に従って 200mg/日まで増量	これまでの用量を維持
ステップ 2	200mg/日を維持	1 週間に 500mg/日以下の割合で 500mg/日まで減量し、1 週間維持
ステップ 3	300mg/日に増量し、1 週間維持	同時に 250mg/日に減量し、1 週間維持
ステップ 4	1 週間ごとに 100mg/日ずつ維持用量 500mg/日まで増量	中止

用法及び用量（つづき）

双極性障害

表 5．双極性障害成人患者における本剤の漸増レジメン

	バルプロ酸ナトリウムを服用している患者	カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、バルプロ酸ナトリウムを服用していない患者	カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はプリミドンを服用しているが、バルプロ酸ナトリウムは服用していない患者
1・2 週目	25mg 隔日投与	25mg/日	50mg/日
3・4 週目	25mg/日	50mg/日	100mg/日、分割投与
5 週目	50mg/日	100mg/日	200mg/日、分割投与
6 週目	100mg/日	200mg/日	300mg/日、分割投与
7 週目	100mg/日	200mg/日	400mg/日まで、分割投与

表 6．向精神薬投与中止後の双極性障害成人患者における本剤の用量調節

	向精神薬の投与中止（カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、バルプロ酸ナトリウムを除く）	バルプロ酸ナトリウムの投与中止後	カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドンの投与中止後
		現在の本剤投与量（mg/日） 100	現在の本剤投与量（mg/日） 400
1 週目	現在の本剤用量を維持	150	400
2 週目	現在の本剤用量を維持	200	300
3 週目以降	現在の本剤用量を維持	200	200

※「薬物相互作用」及び「臨床薬理」参照

（2025 年 10 月）

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

9.5.1 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。

・海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第 1 三半期に本剤を単独投与された総計 2000 例以上の妊婦の情報が収集されている。本剤使用による大奇形発現リスクの実質的な増加は認められていないが、いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口唇裂奇形発現リスクの増加が報告されている。ケースコントロール研究においては、他の奇形と比較して、本剤の使用に伴う口蓋口唇裂の発現リスクが高いとの結果は得られていない。本妊娠調査のデータは、多剤併用療法時の先天異常発現のリスクに対する本剤の影響について評価するのに十分なものではない。

・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。

・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/m^2）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。

9.5.2 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。

9.6 授乳婦

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。

	分類
オーストラリア分類	D（2025 年 10 月※、TGA* Database）

※確認した年月

*TGA：Therapeutic Goods Administration

＜参考＞　分類の概要

オーストラリア分類（Australian Categorisation System for Prescribing Medicines in Pregnancy）

D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

（2）小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の記載は以下の通りであり、英国の添付文書及び米国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 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。［1.3、8.1 参照］

9.7.2 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。

〈各種てんかんの治療〉

9.7.3 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国内臨床試験は実施していない。［7.5 参照］

〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉

9.7.4 小児及び 18 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

英国の SPC （2024 年 10 月）	*Children below 2 years* (Epilepsy) There are limited data on the efficacy and safety of lamotrigine for adjunctive therapy of partial seizures in children aged 1 month to 2 years. There are no data in children below 1 month of age. Thus Lamictal is not recommended for use in children below 2 years of age. If, based on clinical need, a decision to treat is nevertheless taken. *Children and adolescents below 18 years* (Bipolar disorder) Lamictal is not recommended for use in children below 18 years of age because a randomised withdrawal study demonstrated no significant efficacy and showed increased reporting of suicidality.

米国の添付文書 （2025 年 10 月）	Pediatric Use: <u>Epilepsy</u> LAMICTAL is indicated as adjunctive therapy in patients aged 2 years and older for partial-onset seizures, the generalized seizures of Lennox-Gastaut syndrome, and PGTC seizures. Safety and efficacy of LAMICTAL used as adjunctive treatment for partial-onset seizures were not demonstrated in a small, randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial in very young pediatric patients (aged 1 to 24 months). LAMICTAL was associated with an increased risk for infectious adverse reactions (LAMICTAL 37%, placebo 5%), and respiratory adverse reactions (LAMICTAL 26%, placebo 5%). Infectious adverse reactions included bronchiolitis, bronchitis, ear infection, eye infection, otitis externa, pharyngitis, urinary tract infection, and viral infection. Respiratory adverse reactions included nasal congestion, cough, and apnea. <u>Bipolar Disorder</u> Safety and efficacy of LAMICTAL for the maintenance treatment of bipolar disorder were not established in a double-blind, randomized withdrawal, placebo-controlled trial that evaluated 301 pediatric patients aged 10 to 17 years with a current manic/hypomanic, depressed, or mixed mood episode as defined by DSM-IV-TR. In the randomized phase of the trial, adverse reactions that occurred in at least 5% of patients taking LAMICTAL (n = 87) and were twice as common compared with patients taking placebo (n = 86) were influenza (LAMICTAL 8%, placebo 2%), oropharyngeal pain (LAMICTAL 8%, placebo 2%), vomiting (LAMICTAL 6%, placebo 2%), contact dermatitis (LAMICTAL 5%, placebo 2%), upper abdominal pain (LAMICTAL 5%, placebo 1%), and suicidal ideation (LAMICTAL 5%, placebo 0%). <u>Juvenile Animal Data</u> In a juvenile animal study in which lamotrigine (oral doses of 0, 5, 15, or 30 mg/kg) was administered to young rats from postnatal day 7 to 62, decreased viability and growth were seen at the highest dose tested and long-term neurobehavioral abnormalities (decreased locomotor activity, increased reactivity, and learning deficits in animals tested as adults) were observed at the 2 highest doses. The no-effect dose for adverse developmental effects in juvenile animals is less than the human dose of 400 mg/day on a mg/m^2 basis.

ⅩⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987246751046

（ラミクタール錠100mg）

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒107-0052　東京都港区赤坂1－8－1

LMCMIF01-D2607D
改訂年月2026年7月