

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗てんかん剤

ラモトリギン製剤

ラモトリギン錠小児用 2 mg「アメル」
ラモトリギン錠小児用 5 mg「アメル」

抗てんかん剤、双極性障害治療薬

ラモトリギン製剤

ラモトリギン錠 25mg「アメル」
ラモトリギン錠 100mg「アメル」

Lamotrigine Tablets for Pediatric「AMEL」、Lamotrigine Tablets「AMEL」

剤形	素錠（チュアブル・ディスパージブル錠）	
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	ラモトリギン錠小児用 2mg「アメル」：1 錠中、ラモトリギン 2mg を含有する。 ラモトリギン錠小児用 5mg「アメル」：1 錠中、ラモトリギン 5mg を含有する。 ラモトリギン錠 25mg「アメル」：1 錠中、ラモトリギン 25mg を含有する。 ラモトリギン錠 100mg「アメル」：1 錠中、ラモトリギン 100mg を含有する。	
一般名	和名：ラモトリギン（JAN） 洋名：Lamotrigine（JAN）	
	ラモトリギン錠小児用 2mg「アメル」 ラモトリギン錠小児用 5mg「アメル」	ラモトリギン錠 25mg「アメル」 ラモトリギン錠 100mg「アメル」
製造販売承認年月日	2021 年 2 月 15 日	2018 年 2 月 15 日
薬価基準収載日	2021 年 6 月 18 日	2018 年 6 月 15 日
販売開始年月日	2021 年 6 月 18 日	2018 年 6 月 15 日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/	

本 IF は 2023 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、I F と略す)が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構(以下、P M D A)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F 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 I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は, PMDA の医療用医薬品情報検索の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 I F を作成・提供するが, I F の原点を踏まえ, 医療現場に不足している情報や I F 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利用者自らが内容を充実させ, I F 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, I F が改訂されるまでの間は, 製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等, あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに, I F の使用にあたっては, 最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお, 適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」, 「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり, その取り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

I F を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いただきたい。I F は日病薬の要請を受けて, 当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する, 医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが, 記載・表現には医薬品, 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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン, 製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは, 未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について, 製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており, MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより, 利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し, その客観性を見抜き, 医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり, I F を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	20
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	24
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	25
3. 製品の製剤学的特性	1		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VI. 薬効薬理に関する項目	34
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	34
6. RMP の概要	2	2. 薬理作用	34
II. 名称に関する項目	4	VII. 薬物動態に関する項目	35
1. 販売名	4	1. 血中濃度の推移	35
2. 一般名	4	2. 薬物速度論的パラメータ	45
3. 構造式又は示性式	4	3. 母集団(ポピュレーション)解析	46
4. 分子式及び分子量	4	4. 吸収	46
5. 化学名(命名法)又は本質	5	5. 分布	46
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	6. 代謝	47
		7. 排泄	48
III. 有効成分に関する項目	6	8. トランスポーターに関する情報	48
1. 物理化学的性質	6	9. 透析等による除去率	48
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	10. 特定の背景を有する患者	48
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	11. その他	50
IV. 製剤に関する項目	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	51
1. 剤 形	7	1. 警告内容とその理由	51
2. 製剤の組成	8	2. 禁忌内容とその理由	51
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	51
4. 力価	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	51
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	5. 重要な基本的注意とその理由	52
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	52
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	7. 相互作用	54
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	8. 副作用	56
9. 溶出性	11	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	57
10. 容器・包装	19	10. 過量投与	57
11. 別途提供される資材類	19	11. 適用上の注意	58
12. その他	19	12. その他の注意	58
V. 治療に関する項目	20		
1. 効能又は効果	20		
2. 効能又は効果に関連する注意	20		

IX. 非臨床試験に関する項目	59
1. 薬理試験	59
2. 毒性試験	59
X. 管理的事項に関する項目	60
1. 規制区分	60
2. 有効期間	60
3. 包装状態での貯法	60
4. 取扱い上の注意	60
5. 患者向け資材	60
6. 同一成分・同効薬	60
7. 国際誕生年月日	60
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日	61
9. 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	61
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	61
11. 再審査期間	61
12. 投薬期間制限に関する情報	61
13. 各種コード	61
14. 保険給付上の注意	61
X I. 文献	62
1. 引用文献	62
2. その他の参考文献	64
X II. 参考資料	65
1. 主な外国での発売状況	65
2. 海外における臨床支援情報	65
X III. 備考	66
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	66
2. その他の関連資料	69

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラモトリギン錠 25mg「アメル」、ラモトリギン錠 100mg「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 26 年 11 月 21 日薬食発 1121 第 2 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 30 年 2 月に承認を取得して、同年 6 月に上市した。

令和 2 年 2 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適応を追加取得した。ラモトリギン錠小児用 2mg「アメル」・ラモトリギン錠小児用 5mg「アメル」は、ラモトリギン錠小児用 2mg「サワイ」・ラモトリギン錠小児用 5mg「サワイ」の小分け申請を行い、令和 3 年 2 月に承認を取得して、同年 6 月に発売した。

2. 製品の治療学的特性

- (1)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^{1,2)}。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (2)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、黄疸、無菌性髄膜炎があらわれることがある。(「VIII.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1)本剤は少量の水と共にそのまま服用、あるいは咀嚼して服用、又は錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用することが出来る。
- (2)25mg 錠・100mg 錠は、グレープ様の芳香及び添加剤由来の甘みがあり、2mg 錠・5mg 錠は、カシス様の芳香及び添加剤由来の甘みを有する。
- (3)個装箱は、製品名・バーコード部分を切り取りラベルとして使用できる。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	有	(「I.6.RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：ラモトリギン錠「アメル」の適正使用のお願い～重篤な皮膚障害と用法・用量遵守について～ ・患者向け資料：ラモトリギン錠「アメル」を服用される患者様とご家族の皆様へ 医療関係者用ホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/ 参照
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2023 年 10 月 30 日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

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 (StevensJohnson 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
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び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

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

ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」

ラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」

ラモトリギン錠 25mg 「アメル」

ラモトリギン錠 100mg 「アメル」

(2) 洋名

Lamotrigine Tablets for Pediatric 「AMEL」

Lamotrigine Tablets 「AMEL」

(3) 名称の由来

本剤の一般名「ラモトリギン」、共和薬品工業(株)の屋号「アメル」(AMEL)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)

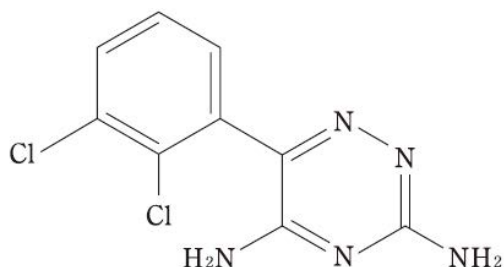
Lamotrigine (JAN)

lamotrigine (INN)

(3) ステム(s t e m)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₉H₇Cl₂N₅

分子量 : 256.09

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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)

有効成分の定量法：電位差滴定法(0.1 mol/L 過塩素酸 1mL = 25.61 mg $C_9H_7Cl_2N_5$)

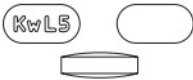
IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別

錠剤(チュアブル・ディスパーシブル錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識 別 コード
ラモトリギン錠 小児用 2mg 「ア メル」	素錠		Kw L2
	白色	直径：約 4.8 mm 厚さ：約 1.6 mm 質量：約 45.0 mg	
ラモトリギン錠 小児用 5mg 「ア メル」	素錠		Kw L5
	白色	長径：約 8.0 mm 短径：約 4.0 mm 厚さ：約 2.6 mm 質量：約 103.0 mg	
ラモトリギン錠 25mg 「アメル」	素錠		25 ラモトリギン アメル
	白色	直径：約 5.3 mm 厚さ：約 2.0 mm 質量：約 63.2 mg	
ラモトリギン錠 100mg 「アメル」	素錠		100 ラモトリギン アメル
	白色	直径：約 8.4 mm 厚さ：約 3.2 mm 質量：約 253.0 mg	

なお、錠小児用は特異なおいがある。

味：25mg 錠・100mg 錠は、グレープ様の芳香及び添加剤由来の甘みがあり、
2mg 錠・5mg 錠は、カシス様の芳香及び添加剤由来の甘みを有する。

(3) 識別コード

IV. 1.(2) 参照

錠剤本体に表示。

(4) 製剤の物性

ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」

硬度：15 N 以上

ラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」

硬度：25 N 以上

ラモトリギン錠 25mg 「アメル」

硬度：22.8 N 以上

ラモトリギン錠 100mg 「アメル」

硬度：54.2 N 以上

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」	ラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」
有効成分	1 錠中、ラモトリギン 2mg を含有する。	1 錠中、ラモトリギン 5mg を含有する。
添加剤	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、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、サッカリンナトリウム水和物、バニリン、エチルバニリン、プロピレングリコール、香料	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、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、サッカリンナトリウム水和物、バニリン、エチルバニリン、プロピレングリコール、香料
販売名	ラモトリギン錠 25mg 「アメル」	ラモトリギン錠 100mg 「アメル」
有効成分	1 錠中、ラモトリギン 25mg を含有する。	1 錠中、ラモトリギン 100mg を含有する。
添加剤	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、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、アセスルファムカリウム、スクラロース、香料、ステアリン酸マグネシウム	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、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、アセスルファムカリウム、スクラロース、香料、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験での安定性³⁾

試験期間	6 ヶ月
試験条件	温度：40±2℃、湿度：75±5%RH
包装形態	PTP 包装 錠小児用：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 錠：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

販売名	保存形態	試験項目	試験結果
ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内
ラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内
ラモトリギン錠 25mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内
ラモトリギン錠 100mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

(2) 無包装下の安定性⁴⁾

ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25℃、75%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	硬度の低下を認めた(14 N→9 N)以外、規格内
25℃、60%RH (室温)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
120 万 lx・hr (光)	開放	1000 lx、 50 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

ラモトリギン錠小児用 5mg「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25℃、75%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	硬度の低下を認めた (23 N→13 N) 以外、規格内
25℃、60%RH (室温)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
120 万 lx・hr (光)	開放	1000 lx、 50 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

ラモトリギン錠「アメル」(25mg、100mg)

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±2℃、 60±5%RH、 120 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 50 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
	ポリセロ分包		性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性⁵⁾

(1) 溶出挙動における類似性

ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」及びラミクタール錠小児用 2mg (標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 バドル法
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

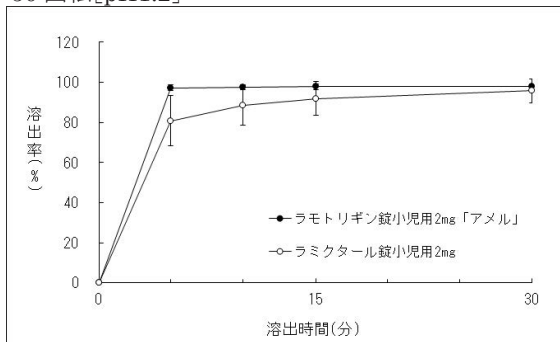
判定基準：

回転数	試験液	判 定
50	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
	pH5.0	15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH6.8	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	水	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
100	pH6.8	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

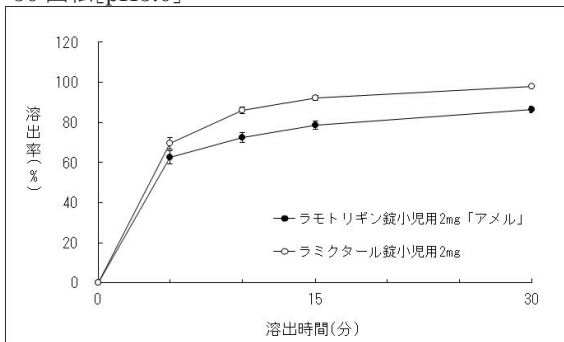
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean±S.D.)

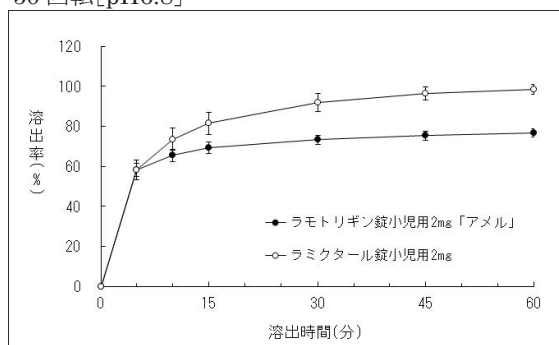
50 回転[pH1.2]



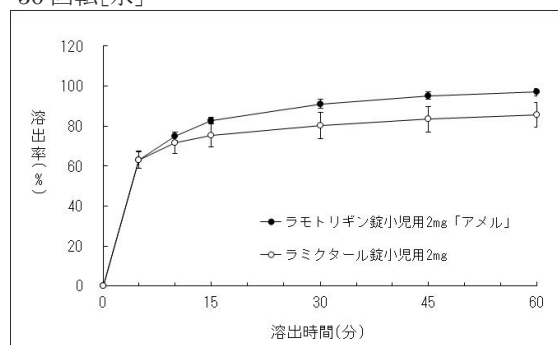
50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH6.8]

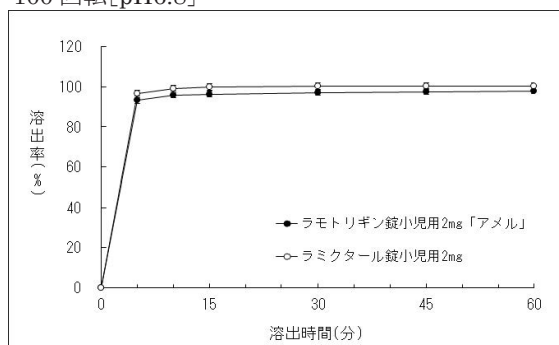


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)			判定結果
試験方法	回転数(rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	差	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15 分	92.0	97.8	—	適合
		pH5.0	85%付近	15 分	92.3	78.8	-13.5	適合
		pH6.8	60%付近	5 分	58.3	58.3	0	適合
			85%付近	15 分	81.5	69.3	-12.2	
		水	40%付近	5 分	63.1	63.2	0.1	適合
			85%付近	60 分	85.8	97.0	11.2	
	100	pH6.8	85%以上	15 分	99.8	96.4	-3.4	適合

ラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、ラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」及びラミクタール錠小児用 5mg (標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

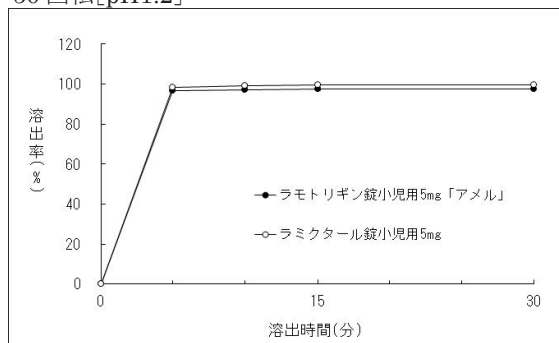
判定基準：

回転数	試験液	判 定
50	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
	pH5.0	15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH6.8	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	水	
100	pH6.8	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

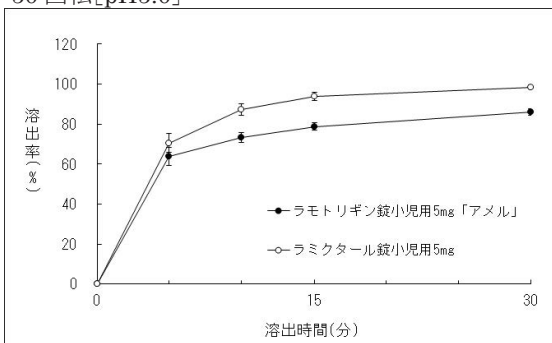
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean±S.D.)

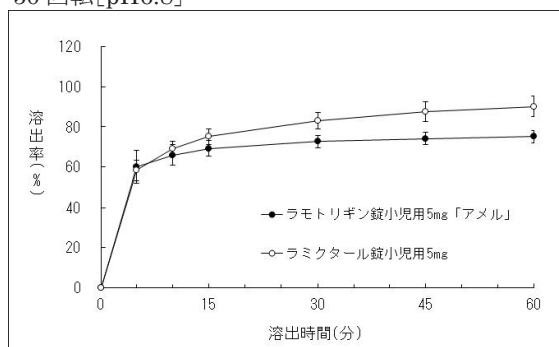
50 回転[pH1.2]



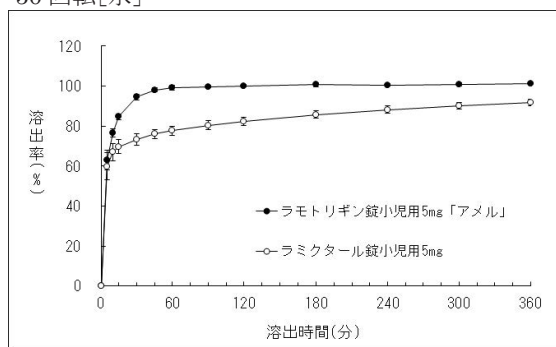
50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH6.8]

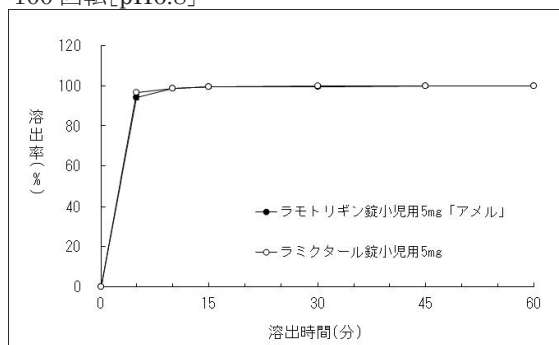


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)			判定結果
試験方法	回転数(rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	差	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15 分	99.5	97.5	-2.0	適合
		pH5.0	85%付近	15 分	93.8	78.8	-15.0	適合
		pH6.8	40%付近	5 分	58.2	60.2	2.0	適合
			85%付近	30 分	83.2	72.6	-10.6	
		水	40%付近	5 分	59.8	63.1	3.3	適合
			85%付近	180 分	85.8	100.8	15.0	
	100	pH6.8	85%以上	15 分	99.5	99.4	-0.1	適合

ラモトリギン錠 25mg「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、ラモトリギン錠 25mg「アメル」及びラモトリギン錠 100mg「アメル」(標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 バドル法
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

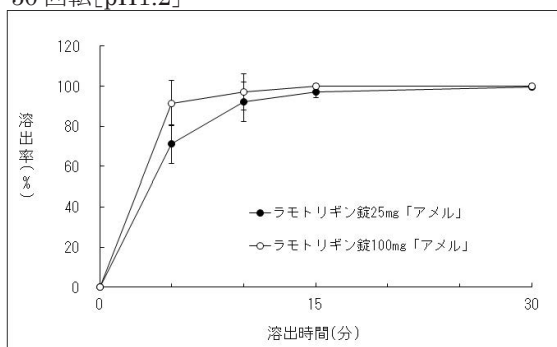
判定基準：

回転数	試験液	判 定
50	pH1.2 pH4.0 pH6.8 水	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

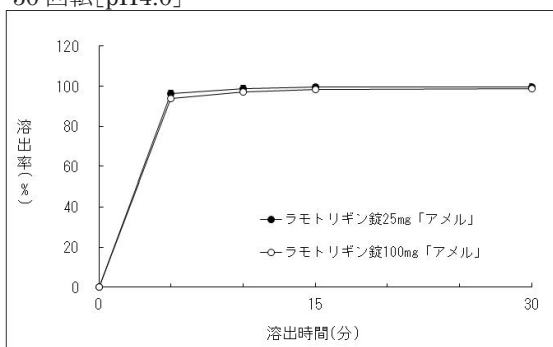
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12；mean±S.D.)

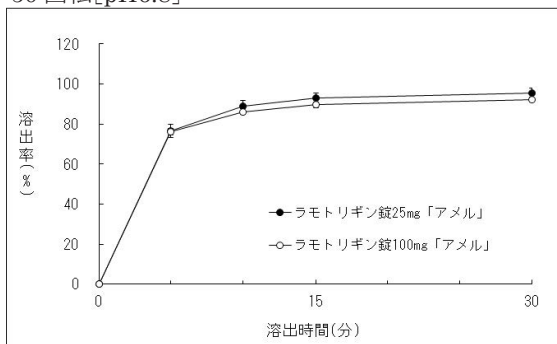
50 回転[pH1.2]



50 回転[pH4.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]

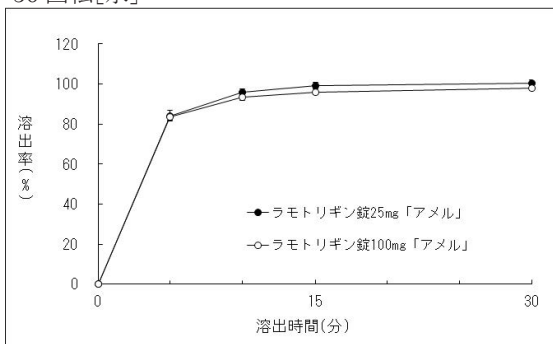


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数(rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15 分	100.0	97.2	適合
		pH4.0	85%以上	15 分	98.4	99.5	適合
		pH6.8	85%以上	15 分	89.6	93.0	適合
		水	85%以上	15 分	96.1	99.3	適合

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

回転数(rpm)	試験液	判定時点	試験製剤		差(%)	判定基準	判定
			平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
50	pH1.2	15 分	97.2	93.2 97.6 99.9 99.8 97.6 99.3 97.5 101.1 93.2 92.5 95.0 99.2	-4.0 0.4 2.7 2.6 0.4 2.1 0.3 3.9 -4.0 -4.7 -2.2 2.0	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1 個以下 ±25%を超えるもの：0 個	適合
50	pH4.0	15 分	99.5	98.6 98.9 98.8 101.4 97.2 101.3 98.3 100.0 99.5 99.7 99.8 100.8	-0.9 -0.6 -0.7 1.9 -2.3 1.8 -1.2 0.5 0.0 0.2 0.3 1.3	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1 個以下 ±25%を超えるもの：0 個	適合
50	pH6.8	15 分	93.0	92.3 94.1 92.1 92.8 96.0 95.3 93.1 95.8 89.4 88.5 94.6 92.0	-0.7 1.1 -0.9 -0.2 3.0 2.3 0.1 2.8 -3.6 -4.5 1.6 -1.0	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1 個以下 ±25%を超えるもの：0 個	適合

50	水	15 分	99.3	100.4	1.1	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1 個以下 ±25%を超えるもの：0 個	適合
				98.3	-1.0		
				99.2	-0.1		
				96.9	-2.4		
				98.5	-0.8		
				100.0	0.7		
				98.1	-1.2		
				98.4	-0.9		
				99.3	0.0		
				99.0	-0.3		
				101.1	1.8		
				102.2	2.9		

ラモトリギン錠 100mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、モトリギン錠 100mg 「アメル」(試験製剤)及びラミクタール錠 100mg (標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

判定基準：

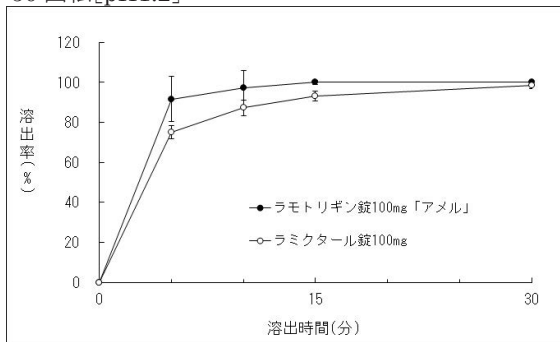
回転数	試験液	判 定
50	pH1.2 pH4.0 pH6.8 水	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

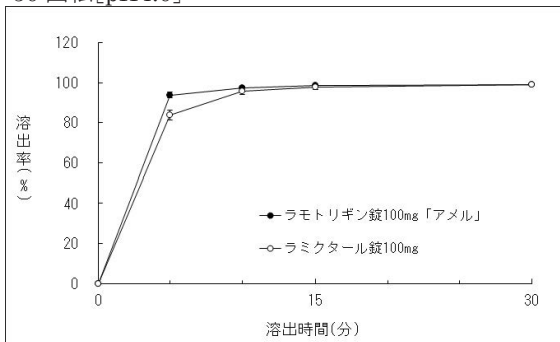
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12；mean±S.D.)

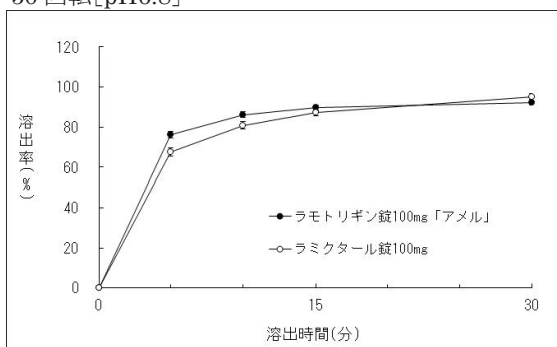
50 回転[pH1.2]



50 回転[pH4.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]

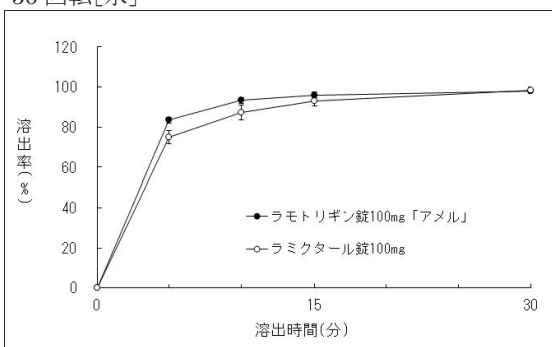


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数(rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15 分	93.1	100.0	適合
		pH4.0	85%以上	15 分	97.7	98.4	適合
		pH6.8	85%以上	15 分	87.1	89.6	適合
		水	85%以上	15 分	93.1	96.1	適合

(2) 溶出規格

日本薬局方一般試験法 溶出試験法パドル法に基づき試験を実施し、以下の溶出規格に適合していることが確認されている。

販売名	表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」	2 mg	75 rpm	水	60 分	85%以上
ラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」	5 mg	75 rpm	水	60 分	85%以上
ラモトリギン錠 25mg 「アメル」	25 mg	50 rpm	水	15 分	80%以上
ラモトリギン錠 100mg 「アメル」	100 mg	50 rpm	水	15 分	80%以上

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」〉

140 錠[14 錠 (PTP) × 10]

〈ラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」〉

140 錠[14 錠 (PTP) × 10]

〈ラモトリギン錠 25mg 「アメル」〉

140 錠[14 錠 (PTP) × 10]

〈ラモトリギン錠 100mg 「アメル」〉

140 錠[14 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」、小児用錠 5mg 「アメル」

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム＋アルミニウム箔

ラモトリギン錠 25mg 「アメル」、錠 100mg 「アメル」

PTP 包装：ポリプロピレンフィルム＋アルミニウム箔

PTP サイズ(14 錠シート)：ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」 35×124 (mm)

ラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」 35×124 (mm)

ラモトリギン錠 25mg 「アメル」 31×113 (mm)

ラモトリギン錠 100mg 「アメル」 38×135 (mm)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○ てんかん患者の下記発作に対する単剤療法

部分発作(二次性全般化発作を含む)

強直間代発作

定型欠神発作

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

部分発作(二次性全般化発作を含む)

強直間代発作

Lennox-Gastaut 症候群における全般発作

○ 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

〈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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

・ てんかん患者に用いる場合

成人(錠 25mg、錠 100mg)

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

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

2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

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

3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注 1)}

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

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

3)- ii) 3)- i) 以外の薬剤^{注 3)}を併用する場合

単剤療法の場合に従う。

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)- 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	25 mg を隔日投与	50 mg/日 (1 日 1 回投与)	25 mg/日 (1 日 1 回投与)	
3・4 週目	25 mg/日 (1 日 1 回投与)	100 mg/日 (1 日 2 回に分割して投与)	50 mg/日 (1 日 1 回投与)	
5 週目以降	1～2 週間毎に 25～50 mg/日ずつ漸増する。	1～2 週間毎に最大 100 mg/日ずつ漸増する。	5 週目は 100 mg/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 100 mg/日ずつ漸増する。	
維持用量	100～200 mg/日 (1 日 2 回に分割して投与)	200～400 mg/日 (1 日 2 回に分割して投与)	100～200 mg/日 (最大 400 mg/日) (1 日 1 回又は 2 回に分割して投与) (増量は 1 週間以上の間隔をあけて最大 100 mg/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・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

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

小児(錠小児用 2mg、錠小児用 5mg、錠 25mg、錠 100mg)

1) 単剤療法の場合(定型欠神発作に用いる場合)

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.3 mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.6 mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投

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

2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

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

3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}

3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}を併用する場合

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

3)-ii) 3)-i) 以外の薬剤^{注3)}を併用する場合

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

参考：てんかん患者に用いる場合(小児)

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

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なでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

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

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

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

1) 単剤療法の場合

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

2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

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

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

3)- ii) 3)- i) 以外の薬剤^{注 3)}を併用する場合

単剤療法の場合に従う。

参考：双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（成人）

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

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

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]
- 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

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]

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。

〈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]

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 1～2 mg の範囲内であった場合は 2 mg 錠を隔日に 1 錠服用する。体重換算した 1 日用量が 1 mg 未満の場合は本剤を服用してはならない。本剤投与中は、体重変化を観察し、必要に応じ適切に用量の変更を行うこと。なお、2～6 歳の小児の場合は維持用量の上限付近の用量が必要な場合がある。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈各種てんかんの治療〉

① 国際共同第Ⅲ相試験(成人、単剤療法)

成人における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)を対象に、日本及び韓国において非対照非盲検試験^{6,7)}を実施した。維持用量を 200 mg/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

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)。

② 国際共同第Ⅲ相試験(小児、単剤療法)

小児における定型欠神発作を有する新たに診断された4歳から12歳のでんかん患者(未治療)20例(日本人16例)を対象に、日本及び韓国において単剤投与による非対照非盲検試験^{8,9)}を実施した。維持用量は発作の状態や安全性を考慮して1.2～10.2 mg/kg/日又は400 mg/日(いずれか低い用量)^{注)}の範囲内で増減可能とした。

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

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

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)。

注)小児の定型欠神発作に対する承認された本剤の単剤投与の維持用量は1日1～10 mg/kg、最大200 mgである。

③ 海外第Ⅲ相試験(小児及び成人、単剤療法)

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^{10,11)}を実施した。ラモトリギンの維持用量を100 mg/日又は200 mg/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。

	ラモトリギン 100mg/日群	ラモトリギン 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/ラモトリギン投与症例数

ラモトリギン群における副作用発現頻度は、26%(58/226例)であった。

④ 国内第Ⅲ相試験(成人、併用療法)

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)^{12～14)}を実施した。ラモトリギンの維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には150 mg、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には300 mg、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及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

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

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

ラモトリギン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。

⑤ 国内第Ⅲ相試験(小児、併用療法)

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)^{15, 16)}を実施した。ラモトリギンの維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 1～5 mg/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 1～3 mg/kg/日)、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 5～15 mg/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及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

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

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

ラモトリギン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。

⑥ 海外臨床試験(成人、併用療法)

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^{17～19)}を実施した。ラモトリギンの維持用量を 400 mg/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、ラモトリギン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。

ラモトリギン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、ラモトリギンの維持用量を 300 mg/日 (バルプロ酸ナトリウム非併用)又は 150 mg/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、ラモトリギン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。

ラモトリギン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。

投与量	症例数	発作頻度減少率中央値 ^{注1)}
400 mg	88	25%***
150 mg ^{注2)} 又は 300 mg	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

⑦ 海外臨床試験（小児、併用療法）

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^{20, 21)}を実施した。ラモトリギンの維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 5 mg/kg/日（最大 250 mg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 15 mg/kg/日（最大 750 mg/日）、維持用量期間 12 週間と設定して実施した結果、ラモトリギン群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

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

^{**} : $p < 0.01$

ラモトリギン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。

⑧ 海外臨床試験（小児及び成人、併用療法）

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^{22, 23)}を実施した。ラモトリギンの維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 5 mg/kg/日（最大 200 mg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 15 mg/kg/日（最大 400 mg/日）、維持用量期間 10 週間と設定して実施した結果、ラモトリギン群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

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

^{*} : $p < 0.05$

ラモトリギン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。

⑨ 海外臨床試験（小児及び成人、併用療法）

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²⁴⁾を実施した。ラモトリギンの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 3 mg/kg/日（最大 200 mg/日）、12 歳超には 200 mg/日、バルプロ酸ナトリウム非併用患者では、2～12 歳には 12 mg/kg/日（最大 400 mg/日）、12 歳超には 400 mg/日、維持用量期間 12 週間と設定して実施した結果、ラモトリギン群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

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

^{**} : $p < 0.006$

ラモトリギン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。

〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

双極Ⅰ型障害を有する患者（215 例）を対象に、第 1 期（8～16 週間）として非盲検下でラモトリギン 200 mg 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²⁵⁾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）。

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

第 1 期における副作用発現頻度は、32%（69/215 例）であった。主な副作用は、発疹 6.5%（14/215 例）、頭痛 4.2%（9/215 例）、傾眠 3.7%（8/215 例）、悪心 2.8%（6/215 例）であった。

2) 安全性試験

国内長期投与試験(成人)

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(50～400 mg/日)でラモトリギンを投与した結果は、下表のとおりであった^{26, 27)}。

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

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 7.6% (7/92 例) であった(承認時)。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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^{28, 29)}。

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

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

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%))³⁰⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

レベチラセタム、トピラマート、ガバペンチン、クロバザム、ゾニサミド、フェニトイン、カルバマゼピン、エトスクシミド

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

Na⁺チャネルを頻度依存的かつ電位依存的に抑制することによって神経膜を安定化させ、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質の遊離を抑制することにより抗痙攣作用を示すと考えられている^{1, 2)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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。

- 1) マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制する³¹⁾。
- 2) 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する^{31～33)}。
- 3) ラット及びイヌの海馬における電気刺激誘発後発射を抑制する³⁴⁾。
- 4) 扁桃核及び海馬キンドリングラットにおいて、キンドリング発作を抑制し、後発射持続時間を短縮する^{35, 36)}。また、扁桃核キンドリングラットにおいてはキンドリングの形成を抑制する³⁶⁾。
- 5) 各種遺伝的てんかん動物モデル(聴原性発作マウス及びラット、EL マウス、lethargic マウス)のてんかん様発作を抑制する^{37～40)}。
- 6) ラットにおける協調性運動障害作用は弱く、治療係数(協調性運動障害を示す ED₅₀ 値/抗痙攣作用の ED₅₀ 値の比)は、フェニトインやジアゼパムよりも高い値を示す³⁸⁾。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

健康成人 6 例にラモトリギン 25～200 mg を単回経口投与した時、投与後 1.7～2.5 時間で C_{max} に達し、 $t_{1/2}$ は約 31～38 時間であった。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い増大した。また、健康成人 6 例にラモトリギン 50 mg 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⁴¹⁾。

表. 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	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	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) 生物学的同等性試験

ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」及びラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」及びラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」と各標準製剤を健康成人男子に水あり（少量の水でそのまま咀嚼せずに服用）又は咀嚼（水あり）（咀嚼後、少量の水で服用）で単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した⁴²⁾。

ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号）」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いる。 初めの 4 泊 5 日の入院期間を第Ⅰ期とし、2 回目の入院期間を第Ⅱ期とする。 なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期の間の休薬期間は 21 日間とする。
投与条件	－水あり：（少量の水でそのまま咀嚼せずに服用）－ 健康成人男子 19 例（1 群 9 例、10 例）に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にラモトリギンとして 2mg 含有するラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」1 錠又はラミクタール錠小児用 2mg 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。 －咀嚼（水あり）：（咀嚼後、少量の水で服用）－ 健康成人男子 18 例（1 群 9 例）に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にラモトリギンとして 2mg 含有するラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」1 錠又はラミクタール錠小児用 2mg 1 錠を口中でかみくだき、水 100 mL とともに経口投与した。
採血時点	第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに治験薬の投与前、投与後 0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、4、6、12、24、48、72 時間後の 14 時点とした。
分析法	LC/MS 法

水あり：（少量の水でそのまま咀嚼せずに服用）

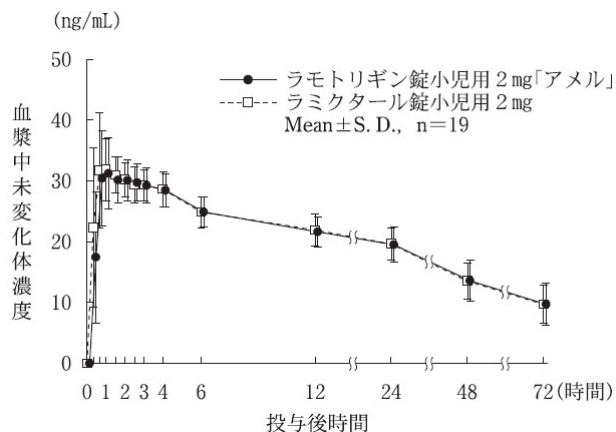
< 薬物動態パラメータ >

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→72) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」	1227±207	34.44±3.89	1.4±0.8	50.7±23.2
ラミクタール錠小児用 2mg	1233±190	35.72±4.73	1.0±0.8	49.6±19.8

(Mean±S.D.,n=19)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→72)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(0.99)$	$\log(0.97)$
90%信頼区間	$\log(0.97) \sim \log(1.01)$	$\log(0.92) \sim \log(1.01)$



咀嚼(水あり)：(咀嚼後、少量の水で服用)

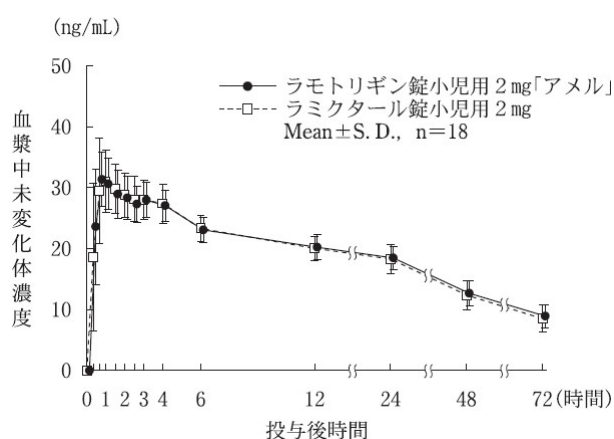
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→72) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ラモトリギン錠小児用 2mg「アメル」	1152±138	33.31±3.70	0.9±0.7	46.8±9.7
ラミクタール錠小児用 2mg	1137±157	34.03±4.10	1.0±0.8	43.8±8.8

(Mean±S.D.,n=18)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→72)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(1.02)$	$\log(0.98)$
90%信頼区間	$\log(0.99) \sim \log(1.04)$	$\log(0.93) \sim \log(1.03)$



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

ラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」

試験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いる。 初めの 4 泊 5 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とする。 なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 21 日間とする。
投与条件	一水あり：(少量の水でそのまま咀嚼せずに服用) ー 健康成人男子 20 例(1 群 10 例)に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にラモトリギンとして 5mg 含有するラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」1 錠又はラミクタール錠小児用 5mg 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。 一咀嚼(水あり)：(咀嚼後、少量の水で服用) ー 健康成人男子 19 例(1 群 9 例、10 例)に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にラモトリギンとして 5mg 含有するラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」1 錠又はラミクタール錠小児用 5mg 1 錠を口中でかみくだき、水 100 mL とともに経口投与した。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに治験薬の投与前、投与後 0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、4、6、12、24、48、72 時間後の 14 時点とした。
分析法	LC/MS 法

水あり：(少量の水でそのまま咀嚼せずに服用)

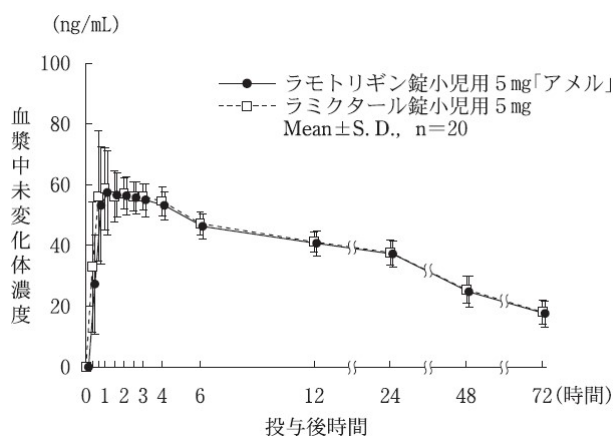
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→72) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」	2279±298	65.48±8.36	1.3±0.8	44.7±8.5
ラミクタール錠小児用 5mg	2327±261	67.26±9.12	1.2±0.8	45.9±9.0

(Mean±S.D.,n=20)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→72)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(0.98)$	$\log(0.97)$
90%信頼区間	$\log(0.95) \sim \log(1.00)$	$\log(0.94) \sim \log(1.01)$



咀嚼(水あり)：(咀嚼後、少量の水で服用)

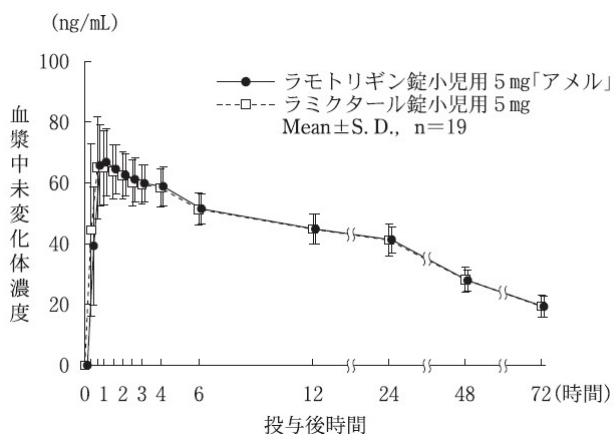
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→72) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ラモトリギン錠小児用 5mg「アメル」	2544 ± 272	72.16 ± 10.93	1.0 ± 0.5	44.2 ± 7.0
ラミクタール錠小児用 5mg	2549 ± 314	73.41 ± 15.47	1.0 ± 0.6	44.7 ± 6.6

(Mean ± S.D., n=19)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→72)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(1.00)$	$\log(0.99)$
90%信頼区間	$\log(0.98) \sim \log(1.02)$	$\log(0.94) \sim \log(1.05)$



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

ラモトリギン錠 100mg 「アメル」

ラモトリギン錠 100mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、ラモトリギン錠 100mg 「アメル」又はラミクタール錠 100mg を健康成人男子 23 例(1 群 12 例、11 例)に水あり(少量の水でそのまま咀嚼せずに服用)又は咀嚼(水あり)(咀嚼後、少量の水で服用)で単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いる。 初めの 5 泊 6 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とする。 なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 8 日以上とする。
投与条件	被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にラモトリギンとして 100mg 含有するラモトリギン錠 100mg 「アメル」1 錠又はラミクタール錠 100mg 1 錠を、水あり(少量の水でそのまま咀嚼せずに服用)又は咀嚼(水あり)(咀嚼後、少量の水で服用)で 150mL の水とともに単回経口投与した。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに治験薬の投与前、投与後 0.17、0.33、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、24、48、72 及び 96 時間後の 15 時点とした。
分析法	LC/MS/MS 法

水あり：（少量の水でそのまま咀嚼せずに服用）

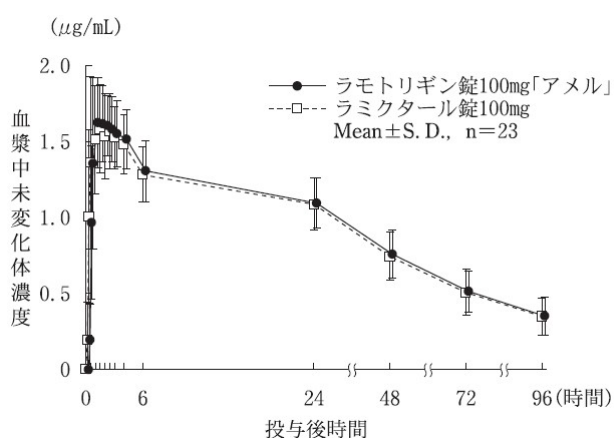
＜薬物動態パラメータ＞

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→96) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ラモトリギン錠 100mg「アメル」	78.02±13.76	1.76±0.23	1.38±0.94	43.90±10.12
ラミクタール錠 100mg	76.92±13.73	1.74±0.23	1.46±0.98	45.21±14.52

(Mean±S.D.,n=23)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→96)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(1.01)$	$\log(1.01)$
90%信頼区間	$\log(1.00) \sim \log(1.03)$	$\log(0.97) \sim \log(1.06)$



咀嚼（水あり）：（咀嚼後、少量の水で服用）

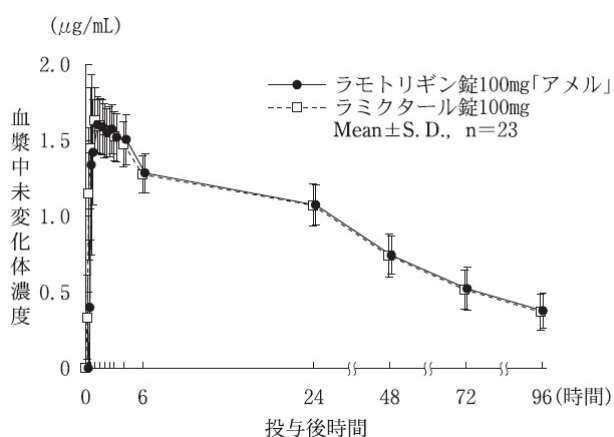
＜薬物動態パラメータ＞

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→96) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ラモトリギン錠 100mg「アメル」	77.90±11.01	1.79±0.32	1.46±1.06	49.66±13.16
ラミクタール錠 100mg	77.36±11.32	1.75±0.21	1.18±0.89	48.07±11.91

(Mean±S.D.,n=23)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→96)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(1.01)$	$\log(1.01)$
90%信頼区間	$\log(0.99) \sim \log(1.02)$	$\log(0.96) \sim \log(1.07)$



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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

健康成人 12 例にラモトリギン 150 mg 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 に有意な差を認めなかった⁴³⁾(外国人データ)。

併用薬の影響

1) 本剤のグルクロン酸抱合における併用薬剤の影響

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

2) 他剤との併用試験

① バルプロ酸ナトリウム

健康成人男性にバルプロ酸ナトリウム 500 mg (1 日 2 回) とラモトリギン 50 mg、100 mg 及び 150 mg (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。健康成人にラモトリギン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⁴⁴⁾(外国人データ)。

表. 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

ラモトリギン投与量	例	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Cmin ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUCss ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	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

② リファンピシン

健康成人男性にリファンピシン 600 mg (1 日 1 回) を 5 日間投与した翌日にラモトリギン 25 mg を単回経口投与した時のラモトリギンのみかけのクリアランス値及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 5.13 L/hr 及び 14.1 時間であった。ラモトリギン単独投与(プラセボ 5 日間投与の翌日にラモトリギン 25 mg 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 2.6 L/hr 及び 23.8 時間であり、リファンピシンの前投与によりラモトリギンのみかけのクリアランス値は有意に増加し、 $t_{1/2}$ は有意に短縮した⁴⁵⁾(外国人データ)。

③ ロピナビル・リトナビル配合剤

健康成人を対象とした試験において、ラモトリギンとロピナビル・リトナビル配合剤との併用投与により、ラモトリギンの血中濃度が約 50%低下した⁴⁶⁾(外国人データ)。

④ アタザナビル+リトナビル

健康成人男性を対象とした試験において、ラモトリギン(100 mg)とアタザナビル(300 mg)、リトナビル(100 mg)の3剤を併用投与した時のラモトリギンのAUC、C_{max}は、ラモトリギン(100 mg)を単回投与した時と比較してそれぞれ32%、6%低下した⁴⁷⁾(外国人データ)。

⑤ リスペリドン

健康成人を対象とした試験において、ラモトリギン(400 mg/日)の反復投与はリスぺリドン単回投与時(2 mg)の薬物動態に臨床的に問題となる影響を与えなかった。リスぺリドン2 mgとラモトリギンの併用投与後、14例中12例に傾眠がみられた。ラモトリギン単回投与例では傾眠の報告はなく、リスぺリドン単回投与では20例中1例に傾眠がみられた⁴⁸⁾(外国人データ)。

⑥ 経口避妊薬(エチニルエストラジオール 30 µg 及びレボノルゲストレル 150 µg 含有)

健康成人女性にラモトリギン 300 mg と経口避妊薬を併用した時、血清中ラモトリギンのAUC₀₋₂₄及びC_{max}はラモトリギンの単回投与時のそれぞれ48%及び61%であり、経口避妊薬との併用により血清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、ラモトリギンの血中濃度が徐々に上昇し、休薬終了時には経口避妊薬服用期間と比較して平均約2倍となった。また、レボノルゲストレルのAUC₀₋₂₄及びC_{max}は経口避妊薬単回投与時のそれぞれ81%及び88%であった。一方、エチニルエストラジオールのAUC₀₋₂₄は経口避妊薬単回投与時の93%であったが、C_{max}に違いはみられなかった⁴⁹⁾(外国人データ)。

⑦ オランザピン

健康成人男性にラモトリギン 200 mg (1日1回)とオランザピン 15 mg (1日1回)を反復投与した時の定常状態(56日目)におけるラモトリギンのAUC₀₋₂₄及びC_{max}はラモトリギン単回投与時のそれぞれ76%及び80%に低下した。またラモトリギン併用投与時のオランザピンのAUC₀₋₂₄及びC_{max}の幾何平均値はオランザピン単回投与時と同程度であった⁵⁰⁾(外国人データ)。

⑧ ゾニサミド

てんかん患者において、ラモトリギン(150～500 mg/日)とゾニサミド(200～400 mg/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⁵¹⁾。

⑨ ガバペンチン

ラモトリギン単回及びラモトリギン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⁵²⁾(外国人データ)。

⑩ トピラマート

てんかん患者において、ラモトリギンとトピラマート(最高：400 mg/日)との併用はラモトリギンの定常状態時のAUC、C_{min}、C_{max}に影響を与えなかった⁵³⁾(外国人データ)。

⑪ レベチラセタム

てんかん患者において、ラモトリギンとレベチラセタム(1000～4000 mg/日)との併用は、相互の薬物動態に影響を与えなかった^{54, 55)}(外国人データ)。

⑫ ペランパネル

てんかん患者において、ラモトリギンとペランパネル(12 mg/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、顕著な差はみられなかった⁵⁶⁾(外国人データ)。

⑬ ラコサミド

てんかん患者において、ラモトリギンとラコサミド(200、400 mg/日)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⁵⁷⁾(外国人データ)。

⑭ プレガバリン

ラモトリギン(100～600 mg/日)を単剤で維持投与しているてんかん患者にプレガバリン 200 mg (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⁵⁸⁾(外国人データ)。

⑮ シメチジン

健康成人男性にシメチジン 400 mg (1 日 2 回)を 5 日間投与した翌日にラモトリギン 25 mg を単回経口投与した時とラモトリギン単独投与(プラセボ 5 日間投与の翌日にラモトリギン 25 mg を単回経口投与)した時のラモトリギンの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった⁴⁵⁾(外国人データ)。

⑯ リチウム

健康成人男性にラモトリギン 100 mg (1 日 1 回)と無水グルコン酸リチウム 2 g (1 日 2 回)を 6 日間反復経口投与した時と無水グルコン酸リチウム単独投与時のリチウムの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった⁵⁹⁾(外国人データ)。

⑰ アリピプラゾール

ラモトリギン 100～400 mg/日を維持投与している双極性障害患者において、アリピプラゾール 10～30 mg/日を併用投与した時、ラモトリギンの C_{max} 及び AUC は約 10%低下した⁶⁰⁾(外国人データ)。

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) 消失速度定数

0.016±0.005 (hr⁻¹)

(健康成人男子にラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」を水ありで 1 錠投与した場合)

0.015±0.003 (hr⁻¹)

(健康成人男子にラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」を咀嚼(水あり)で 1 錠投与した場合)

0.016±0.003 (hr⁻¹)

(健康成人男子にラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」を水ありで 1 錠投与した場合)

0.016±0.002 (hr⁻¹)

(健康成人男子にラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」を咀嚼(水あり)で 1 錠投与した場合)

0.0164±0.0029 (hr⁻¹)

(健康成人男子にラモトリギン錠 100mg 「アメル」を水ありで 1 錠投与した場合)

0.0149±0.0037 (hr⁻¹)

(健康成人男子にラモトリギン錠 100mg 「アメル」を咀嚼(水あり)で 1 錠投与した場合)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

生物学的利用率：健康成人 8 例にラモトリギン 75 mg を単回経口投与した時の生物学的利用率は 97.6%であった⁶¹⁾(外国人データ)。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

- 1) 海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第 1 三半期に本剤を単独投与された総計 2000 例以上の妊婦の情報が収集されている。本剤使用による大奇形発現リスクの実質的な増加は認められていないが、いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口唇裂奇形発現リスクの増加が報告されている。ケースコントロール研究においては、他の奇形と比較して、本剤の使用に伴う口蓋口唇裂の発現リスクが高いとの結果は得られていない。本妊娠調査のデータは、多剤併用療法時の先天異常発現のリスクに対する本剤の影響について評価するのに十分なものではない。
- 2) 動物(ラット)において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。
- 3) 動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかったが、本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットで高用量投与による母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、出生児回収率(哺育中の巣から出生児を離し、5 分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す)の低下又は出生後の生存率低下がみられた。

(3) 乳汁への移行性

本剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の婦人の血中濃度の最大約 50%に達したとの報告がある⁶²⁾。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。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

In vitro でのラモトリギン(1~10 $\mu\text{g/mL}$)のヒト血漿蛋白結合率は 53.1~56.2%であった⁶³⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素(主に UGT1A4)で代謝される。ヒト肝細胞にアミトリプチリン、クロナゼパム、ハロペリドール、もしくはロラゼパム(臨床血漿中濃度)存在下で ¹⁴C-ラモトリギンを添加した時、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^{64~66)}。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

主としてグルクロン酸転移酵素(主に UGT1A4)で代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

健康成人 6 例に ^{14}C -ラモトリギン 240 mg ($15\ \mu\text{Ci}$) を単回経口投与した時、投与後 168 時間までに糞中に約 2%、尿中に約 94% が排泄された。尿中へは主にラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体 (約 71%) として排泄され、以下未変化体 (10%)、ラモトリギン-N5-グルクロン酸抱合体 (5~10%) 及びラモトリギン-N2-メチル体 (0.14%) の順であった ⁶⁷⁾ (外国人データ)。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験

ラモトリギンは有機カチオントランスポーター (OCT2) を介した腎尿細管分泌を阻害する可能性が示された ⁶⁸⁾。

9. 透析等による除去率

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 ^{69, 70)} (外国人データ)。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 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、ラモトリギン 200 mg 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、ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用しない場合は $9.6\ \mu\text{g/mL}$ 、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した場合は $2.2\ \mu\text{g/mL}$ であった ⁷¹⁾。

成人又は小児てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、既存の抗てんかん薬の投与を受けている患者にラモトリギンを投与した時の定常状態における血中ラモトリギン濃度を以下に示した。併用抗てんかん薬によりラモトリギンの維持用量は異なるが、同様の血中濃度が示された。また、ラモトリギンの投与前後で併用抗てんかん薬の血中濃度に顕著な差は認められなかった ⁷¹⁾。

表. 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 ^{注2)} ($\mu\text{g/mL}$)
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 ^{注1)}	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
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)

注 1) 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

注 2) 中央値(最小値～最大値)

表. 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 ^{注2)} ($\mu\text{g/mL}$)
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 ^{注1)}	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
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	1～5	48 (101)	2.32 (0.29～5.91)
	併用	併用又は非併用	5～15	30 (54)	3.30 (0.70～9.82)

注 1) 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

注 2) 中央値(最小値～最大値)

グルクロン酸転移酵素を誘導する抗てんかん薬を併用した時のラモトリギンの $t_{1/2}$ は約 14 時間であった⁷²⁾ (外国人のデータ)。なお、外国人健康成人にバルプロ酸ナトリウムを併用した時のラモトリギンの $t_{1/2}$ は約 70 時間であった⁷³⁾。

(2) 腎機能障害患者

腎機能障害患者 12 例(クレアチニンクリアランス：平均 13 mL/min)及び透析患者 6 例(血清クレアチニン：平均 854 $\mu\text{mol/L}$)にラモトリギン 100 mg 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^{69, 70)} (外国人データ)。

(3)肝機能障害患者

健康成人 12 例及び肝硬変患者 24 例にラモトリギン 100 mg を単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータを以下に示した。中等度肝硬変患者において C_{max} の低下がみられたものの、他のパラメータでは健康成人との間に顕著な差はみられなかった。重度肝硬変患者では健康成人と比較して C_{max} 及び T_{max} 以外のパラメータに差がみられ、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は腹水なしで約 2 倍、腹水ありで約 4 倍増加し、 CL/F は腹水なしで 2/3、腹水ありで 1/3 に減少した^{74, 75)} (外国人データ)。

表. 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
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.61 (1.14-2.53)	1.34 (0.99-1.81)	1.48 (1.22-2.26)	1.65 (1.12-1.84)
T_{max} (hr)	1.00 (1.00-8.00)	1.00 (1.00-4.00)	1.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-9.52)
$t_{1/2}$ (hr)	32.16 (22.27-49.29)	35.99 (30.16-89.08)	59.68 (34.79-145.12)	110.13 (50.11-158.14)
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	69.07 (38.77-98.09)	70.60 (47.86-215.75)	110.72 (73.53-225.35)	248.86 (73.72-368.62)
CL/F (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)

(4)高齢者

高齢者 12 例(65 歳以上、クレアチニークリアランス：平均 61 mL/min)にラモトリギン 150 mg を単回経口投与した時、ラモトリギンの C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 及び CL/F の平均値(標準偏差)は各々 2.35 (0.40) $\mu\text{g/mL}$ 、93.8 (21.0) $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、31.2 (5.4) 時間及び 0.396 (0.063) mL/min/kg であった。これらは、健康成人男性にラモトリギン 150 mg を単回経口投与した時の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 及び CL/F の平均値(標準偏差)、各々 2.45 (0.18) $\mu\text{g/mL}$ 、117.30 (24.61) $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、31.2 (6.4) 時間、0.313 (0.087) mL/min/kg と顕著な差はなかった^{41, 76, 77)} (外国人データ)。

11. その他

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。[\[8.1、9.7.1 参照\]](#)

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。

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

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。

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、17.3.2 参照]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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ので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

〈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。

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

9.1 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⁺チャンネル電流を抑制し、抗不整脈薬クラス Ib 群に属する薬剤と同様の特性を有することが示された。

(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]

(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]

(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/m²)に基づく]において母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率

及び死産児数の増加、胎児骨格変異の発現頻度増加、出生児における神経行動学的異常、出生児回収率(哺育中の巣から出生児を離し、5分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す)の低下又は出生後の生存率低下がみられた。

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。

(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⁶²⁾。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。

(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]

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。

(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。

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

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]

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⁷⁸⁾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]

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)

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。

11.1.5 肝炎、肝機能障害及び黄疸(0.1%)

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。

(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	
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
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

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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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]

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。

(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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

「VIII.6.(5)妊婦」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬

処方箋医薬品（注意－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

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：ラモトリギン錠「アメル」を服用される患者様とご家族の皆様へ
（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）

（参照先：共和薬品工業株式会社医療関係者向けホームページ
<https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/>）

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：ラミクタール錠 25mg、錠 100mg、錠小児用 2mg、錠小児用 5mg

同効薬：レベチラセタム、トピラマート、ガバペンチン、クロバザム、ゾニサミド、フェ
ニトイン、カルバマゼピン、エトスクシミド

7. 国際誕生年月日

1990 年 11 月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
ラモトリギン錠小児 用 2mg 「アメル」	2021 年 2 月 15 日	30300AMX00043	2021 年 6 月 18 日	2021 年 6 月 18 日
ラモトリギン錠小児 用 5mg 「アメル」	2021 年 2 月 15 日	30300AMX00044	2021 年 6 月 18 日	2021 年 6 月 18 日
ラモトリギン錠 25mg 「アメル」	2018 年 2 月 15 日	23000AMX00328	2018 年 6 月 15 日	2018 年 6 月 15 日
ラモトリギン錠 100mg 「アメル」	2018 年 2 月 15 日	23000AMX00329	2018 年 6 月 15 日	2018 年 6 月 15 日

9. 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

ラモトリギン錠 25mg 「アメル」、錠 100mg 「アメル」

2020 年 2 月 5 日：「小児てんかん患者の定型欠神発作」に対する単剤療法の適応を追加取得した。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ラモトリギン錠小児 用 2mg 「アメル」	1139009F1013	1139009F1072	128629801	622862901
ラモトリギン錠小児 用 5mg 「アメル」	1139009F2079	1139009F2079	128630401	622863001
ラモトリギン錠 25mg 「アメル」	1139009F3040	1139009F3040	126452401	622645201
ラモトリギン錠 100mg 「アメル」	1139009F4047	1139009F4047	126453101	622645301

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

1. 引用文献

- 1) Xie X, et al. : Pflügers Arch. 1995 ; 430 : 437-446 (PMID : 7491269) (D-002387)
- 2) Leach MJ, et al. : Epilepsia. 1986 ; 27 : 490-497 (PMID : 3757936) (D-002388)
- 3) 社内資料 : 安定性試験(加速試験)
- 4) 社内資料 : 安定性試験(無包装)
- 5) 社内資料 : 生物学的同等性試験(溶出挙動比較)
- 6) Yamamoto T, et al. : Epilepsy & Seizure Journal of Japan Epilepsy Society. 2014 ; 7 : 55-65 (D-002364)
- 7) 国際共同第Ⅲ相試験(成人、単剤療法)(ラミクタール錠 : 2014 年 8 月 29 日承認、審査報告書) (D-002365)
- 8) Yasumoto S, et al. : Brain Dev. 2016 ; 38 : 407-413 (PMID : 26518979) (D-002366)
- 9) 国際共同第Ⅲ相試験(小児、単剤療法)(ラミクタール錠 : 2015 年 9 月 24 日承認、申請資料概要 2.7.6.LAM115377 試験) (D-002367)
- 10) Reunanen M, et al. : Epilepsy Res. 1996 ; 23 : 149-155 (PMID : 8964276) (D-002368)
- 11) 海外第Ⅲ相試験(小児及び成人、単剤療法)(成人、併用療法)(ラミクタール錠 : 2014 年 8 月 29 日承認、審査報告書) (D-002365)
- 12) 村崎光邦, 他 : 臨床精神薬理. 2008 ; 11 : 117-134 (D-002369)
- 13) 国内第Ⅲ相試験(成人、併用療法)(ラミクタール錠 : 2008 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.3.1.2) (D-002370)
- 14) 国内第Ⅲ相試験(成人、併用療法)(ラミクタール錠 : 2008 年 10 月 16 日承認、審査報告書) (D-002371)
- 15) 大田原俊輔, 他 : てんかん研究. 2008 ; 25 : 425-440 (D-002372)
- 16) 国内第Ⅲ相試験(小児、併用療法)(ラミクタール錠 : 2008 年 10 月 16 日承認、審査報告書) (D-002371)
- 17) Messenheimer J, et al. : Epilepsia. 1994 ; 35 : 113-121 (PMID : 8112232) (D-002373)
- 18) Schapel GJ, et al. : J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993 ; 56 : 448-453 (PMID : 8505632) (D-002374)
- 19) 海外臨床試験(成人、併用療法)(ラミクタール錠 : 2008 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.3.3.2.2.1, 2.7.6.3.1.5, 2.7.6.3.1.6) (D-002375)
- 20) Duchowny M, et al. : Neurology. 1999 ; 53 : 1724-1731 (PMID : 10563619) (D-002376)
- 21) 海外臨床試験(小児、併用療法)(ラミクタール錠 : 2008 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.3.1.8) (D-002377)
- 22) Motte J, et al. : N Engl J Med. 1997 ; 337 : 1807-1812 (PMID : 9400037) (D-002378)
- 23) 海外臨床試験(小児及び成人、併用療法)(ラミクタール錠 : 2008 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.3.1.9) (D-002379)
- 24) Biton V, et al. : Neurology. 2005 ; 65 : 1737-1743 (PMID : 16344515) (D-002380)
- 25) 小山司, 他 : 臨床精神医学. 2011 ; 40 : 369-383 (D-002381)

- 26) 国内長期投与試験(成人)(ラミクタール錠：2011年7月1日承認、申請資料概要 2.7.4.7, 2.7.6 SCA106052 試験) (D-002382)
- 27) 国内長期投与試験(成人)(ラミクタール錠：2011年7月1日承認、審査報告書) (D-002383)
- 28) 厚生労働省医薬食品局：医薬品・医療機器等安全性情報, No.287 (2012) (D-002384)
- 29) 国内臨床試験における皮膚障害の発現率(ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.3.2.9) (D-002385)
- 30) 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(ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.5.5.4) (D-002386)
- 31) Miller AA, et al. : Epilepsia. 1986 ; 27 : 483-489 (PMID : 3757935) (D-002389)
- 32) Cramer CL, et al. : Life Sci. 1994 ; 54 : PL271-275 (PMID : 8152336) (D-002390)
- 33) Dalby NO, et al. : Epilepsy Res. 1997 ; 28 : 63-72 (PMID : 9255600) (D-002391)
- 34) Wheatley PL, et al. : Epilepsia. 1989 ; 30 : 34-40 (PMID : 2492222) (D-002392)
- 35) Otsuki K, et al. : Epilepsy Res. 1998 ; 31 : 101-112 (PMID : 9714501) (D-002393)
- 36) Stratton SC, et al. : Epilepsy Res. 2003 ; 53 : 95-106 (PMID : 12576171) (D-002394)
- 37) De Sarro G, et al. : Neuropharmacology. 1996 ; 35 : 153-158 (PMID : 8734483) (D-002395)
- 38) Smith SE, et al. : Epilepsy Res. 1993 ; 15 : 101-111 (PMID : 8103738) (D-002396)
- 39) Hosford DA, et al. : Epilepsia. 1997 ; 38 : 408-414 (PMID : 9118845) (D-002397)
- 40) 遺伝的てんかんモデル動物での評価(EL マウス)(ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.4) (D-002398)
- 41) 血中濃度(健康成人)(ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.1) (D-002329)
- 42) 社内資料：生物学的同等性試験[錠小児用 2mg、錠小児用 5mg、錠 100mg]
- 43) 吸収(食事の影響)(ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.1.1.2) (D-002333)
- 44) 他剤との併用試験(バルプロ酸ナトリウム)(ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.1.7) (D-002346)
- 45) Ebert U, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2000 ; 56 : 299-304 (PMID : 10954343) (D-002347)
- 46) van der Lee MJ, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2006 ; 80 : 159-168 (PMID : 16890577) (D-002348)
- 47) Burger DM, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2008 ; 84 : 698-703 (PMID : 18528434) (D-002349)
- 48) 他剤との併用試験(リスペリドン)(ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.4.4) (D-002350)
- 49) 他剤との併用試験(経口避妊薬)(ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.4.1) (D-002351)
- 50) 他剤との併用試験(オランザピン)(ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.4.2, 2.7.6.2.4.2) (D-002352)
- 51) Levy RH, et al. : Ther Drug Monit. 2005 ; 27 : 193-198 (PMID : 15795651) (D-002353)
- 52) Weintraub D, et al. : Arch Neurol. 2005 ; 62 : 1432-1436 (PMID : 16157751) (D-002354)

- 53) Dose DR, et al. : *Epilepsia*. 2003 ; 44 : 917-922 (PMID : 12823574) (D-002355)
- 54) Gidal BE, et al. : *Epilepsy Res*. 2005 ; 64 : 1-11 (PMID : 15823510) (D-002356)
- 55) Perucca E, et al. : *Epilepsy Res*. 2003 ; 53 : 47-56 (PMID : 12576167) (D-002357)
- 56) Majid O, et al. : *Br J Clin Pharmacol*. 2016 ; 82 : 422-430 (PMID : 27038098) (D-002358)
- 57) Halász P, et al. : *Epilepsia*. 2009 ; 50 : 443-453 (PMID : 19183227) (D-002359)
- 58) Brodie MJ, et al. : *Epilepsia*. 2005 ; 46 : 1407-1413 (PMID : 16146435) (D-002360)
- 59) 他剤との併用試験(リチウム)(ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.4.3) (D-002361)
- 60) Schieber FC, et al. : *Hum Psychopharmacol*. 2009 ; 24 : 145-152 (PMID : 19132712) (D-002362)
- 61) Yuen WC, et al. : *Br J Clin Pharmacol*. 1988 ; 26 : 242P (D-002334)
- 62) Newport DJ, et al. : *Pediatrics*. 2008 ; 122 : e223-231 (PMID : 18591203) (D-002328)
- 63) 血漿蛋白結合(ラミクタール錠：2005年12月26日承認、申請資料概要 2.6.4.4.3) (D-002335)
- 64) Magdalou J, et al. : *J Pharmacol Exp Ther*. 1992 ; 260 : 1166-1173 (PMID : 1545383) (D-002336)
- 65) Green MD, et al. : *Drug Metab Dispos*. 1995 ; 23 : 299-302 (PMID : 7628292) (D-002337)
- 66) 代謝(ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.7) (D-002338)
- 67) 排泄(ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.1.4) (D-002339)
- 68) *In vitro* 試験(ラミクタール錠：2011年7月1日承認、申請資料概要 2.7.4.6) (D-002363)
- 69) Fillastre JP, et al. : *Drugs Exp Clin Res*. 1993 ; 19 : 25-32 (PMID : 8223137) (D-002340)
- 70) 腎機能障害患者(ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.3.3) (D-002341)
- 71) 血中濃度(てんかん患者)(ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2) (D-002330)
- 72) Jawad S, et al. : *Epilepsy Res*. 1987 ; 1 : 194-201 (PMID : 3504397) (D-002331)
- 73) Anderson GD, et al. : *Clin Pharmacol Ther*. 1996 ; 60 : 145-156 (PMID : 8823232) (D-002332)
- 74) Marcellin P, et al. : *Br J Clin Pharmacol*, 2001 ; 51 : 410-414 (PMID : 11421997) (D-002342)
- 75) 肝機能障害患者(ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.3.1) (D-002343)
- 76) Posner J, et al. : *J Pharm Med*. 1991 ; 1 : 121-128 (D-002344)
- 77) 血中濃度(高齢者)(ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.3.5) (D-002345)
- 78) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(1) 粉砕

ラモトリギン錠小児用 2mg「アメル」

粉砕状態における安定性は、室温保存において、30日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

透明瓶・開放・室温保存

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目
性状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし
定量法	95.0～105.0%	97.7	97.2

透明瓶・密栓・室温保存

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目
性状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし
定量法	95.0～105.0%	97.7	97.4

褐色瓶・密栓・室温保存

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目
性状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし
定量法	95.0～105.0%	97.7	97.6

ラモトリギン錠小児用 5mg「アメル」

粉碎状態における安定性は、室温保存において、30日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

透明瓶・開放・室温保存

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目
性 状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし
定 量 法	95.0 ～ 105.0%	99.5	97.8

透明瓶・密栓・室温保存

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目
性 状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし
定 量 法	95.0 ～ 105.0%	99.5	98.7

褐色瓶・密栓・室温保存

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目
性 状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし
定 量 法	95.0 ～ 105.0%	99.5	98.7

ラモトリギン錠 25mg「アメル」

粉碎状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、90日)、光(120万lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性 状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定 量 法 ^{※1}	95.0 ～ 105.0%	98.2	96.6	98.0	97.9

※1.3回の平均値(%)

光(25±2℃、60±5%RH、120万lx・hr^{※1}、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
性 状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし	変化なし
定 量 法 ^{※2}	95.0 ～ 105.0%	98.2	96.7	98.9

※1.1000lx、50日間

※2.3回の平均値(%)

ラモトリギン錠 100mg「アメル」

粉碎状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、90日)、光(120万lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性 状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定 量 法 ^{※1}	95.0～105.0%	98.7	96.8	97.1	97.5

※1.3回の平均値(%)

光(25±2℃、60±5%RH、120万lx・hr^{※1}、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
性 状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし	変化なし
定 量 法 ^{※2}	95.0～105.0%	98.7	96.8	97.6

※1.1000lx、50日間

※2.3回の平均値(%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第4版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部客員教授)、(株)じほう、2020)を参考にした。

使用器具：

2mg 錠・5mg 錠

テルモカテーテルチップシリンジ(20 mL)(テルモ製)

ジェイフィールド栄養カテーテル(8 Fr.)(JMS 製)

25mg 錠・100mg 錠

テルモシリンジラテックスフリー(20 mL)(テルモ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm)(日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

販売名	結果
ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」	水(約55℃)、1分*、8 Fr.チューブを通過したがシリンジ及びチューブに付着が認められた。フラッシュ後、スムーズに通過した。
ラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」	水(約55℃)、1分*、8 Fr.チューブを通過したがシリンジ及びチューブに付着が認められた。フラッシュ後、スムーズに通過した。
ラモトリギン錠 25mg 「アメル」	水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。
ラモトリギン錠 100mg 「アメル」	水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

*：ただちに崩壊したため、1分放置後15回転倒混和した。

2. その他の関連資料

該当資料なし