

抗てんかん剤

ラミクタール錠小児用2mg

ラミクタール錠小児用5mg

抗てんかん剤、双極性障害治療薬

ラミクタール錠25mg

ラミクタール錠100mg

Lamictal® Tablets

ラモトリギン錠

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

貯 法：室温保存
 使用期限：包装に表示

※※

※【**警 告**】

本剤の投与により中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)及び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。

【**禁 忌**】(次の患者には投与しないこと)
 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【**組成・性状**】

1. 組成

販 売 名	ラミクタール錠小児用 2 mg	ラミクタール錠小児用 5 mg	ラミクタール錠 25mg	ラミクタール錠 100mg
成分・含量	1錠中 ラモトリギン 2 mg	1錠中 ラモトリギン 5 mg	1錠中 ラモトリギン 25mg	1錠中 ラモトリギン 100mg
添 加 物	沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ポビドン、サッカリンナトリウム水和物、香料、ステアリン酸マグネシウム			

2. 性状

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

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

※※【**効能・効果**】

- てんかん患者の下記発作に対する単剤療法
 - 部分発作(二次性全般化発作を含む)
 - 強直間代発作
- 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法
 - 部分発作(二次性全般化発作を含む)
 - 強直間代発作
 - Lennox-Gastaut症候群における全般発作
- 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

効能・効果に関連する使用上の注意

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

※※【**用法・用量**】

○てんかん患者に用いる場合：

成人(ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg)：

・単剤療法の場合：

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

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

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

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}：

(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：

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

(2) (1)以外の抗てんかん薬^{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)>

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注1)}		単剤療法の場合
		(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	(2)(1)以外の抗てんかん薬 ^{注3)} を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与	50mg/日 (1日1回投与)		25mg/日 (1日1回投与)
3・4週目	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割して投与)		50mg/日 (1日1回投与)
5週目以降	1～2週間毎に25～50mg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。		5週目は100mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与) その後1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。
維持用量	100～200mg/日 (1日2回に分割して投与)	200～400mg/日 (1日2回に分割して投与)		100～200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)

注1)本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者は、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)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、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤(「相互作用」の項参照)

注3)ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタム、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤(「薬物動態」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)：

・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。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}：

(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：

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。

(2) (1)以外の抗てんかん薬^{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：てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合(小児)>

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合		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	(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	(2)(1)以外の抗てんかん薬 ^{注3)} を併用する場合
1・2週目	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)	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。
3・4週目	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)	
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1.2mg/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)	

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を投与されている患者は、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)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、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤(「相互作用」の項参照)

注3)ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタム、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤(「薬物動態」の項参照)

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

・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。

・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。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}：

(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：

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。

(2) (1)以外の薬剤^{注4)}を併用する場合：

単剤療法の場合に従う。

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

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注1)}		単剤療法の場合
		(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	(2)(1)以外の薬剤 ^{注4)} を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与	50mg/日 (1日1回投与)		25mg/日 (1日1回投与)
3・4週目	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割して投与)		50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)
5週目	50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	200mg/日 (1日2回に分割して投与)		100mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)
6週目以降	100mg/日 (最大200mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大50mg/日ずつ)	6週目300mg/日 7週目以降300~400mg/日 (最大400mg/日) (1日2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)		200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)

注1)本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者は、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)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、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤(「相互作用」の項参照)

注4)リチウム、オランザピン、アリピプラゾール、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤(「薬物動態」の項参照)

※※ 用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法・用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する薬剤の組み合わせに留意して、「用法・用量」を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせで投与すること(「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。

(2) 併用する薬剤については以下のとおり分類されるので留意すること。なお、本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者は、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと(「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)。

- 1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤
- 2) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合における1)以外の薬剤：ゾニサミド、ガパペンチン、トピラマート、レベチラセタム、リチウム、オランザピン、

アリピプラゾール、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤

- (3) 本剤による発疹等の皮膚症状のために投与を中止した場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は再投与しないこと。再投与にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること((1)参照)。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間(バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約65時間(いずれも外国人のデータ)、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤も併用しなかった時は約170時間)を経過している場合は、初回用量から「用法・用量」に従って再開することが推奨される(「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)。
- (4) 本剤を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。[国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。]
- (5) 小児てんかん患者へ投与する場合には、投与初期(1~2週)に体重換算した1日用量が1~2mgの範囲内であった場合は2mg錠を隔日に1錠服用す

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

- (6) 本剤投与中に、本剤のグルクロン酸抱合を阻害あるいは誘導する薬剤を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。
- (7) 経口避妊薬等の本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること(「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)。
- (8) 肝機能障害患者では、肝機能障害の程度に応じて、本剤のクリアランスが低下するため、本剤の投与にあたっては減量を考慮すること(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者[自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
- (2) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (3) 肝機能障害のある患者[本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。](「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)
- (4) 腎不全患者[腎クリアランスが低下しているために、主代謝物(グルクロン酸抱合体)の血漿中濃度が健康成人よりも高くなる可能性がある。](「薬物動態」の項参照)
- (5) 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者[重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になる。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与による発疹は斑状丘疹性にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から8週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと(「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。
- (2) 小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、本剤投与開始8週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。
- (3) 双極性障害患者を含め、うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア/精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- (5) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

- (6) てんかん患者では、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- (7) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

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

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム	本剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある(「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照)。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤の血中濃度が低下する(「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照)。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
アタザナビル/リトナビル	アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用した場合に本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 本剤維持用量投与中にアタザナビルとリトナビルを投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
カルバマゼピン	本剤とカルバマゼピンの併用により、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したという報告があり、通常、これらの症状はカルバマゼピンの減量により回復する。	機序不明
リスベリドン	本剤とリスベリドンの併用時には、それぞれの単独投与時に比較して、傾眠の報告が多いとの報告がある(「薬物動態」の項参照)。	機序不明
経口避妊薬(卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤)	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル製剤との併用において、以下の報告がある。 1)本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)。 2)レボノルゲストレルの血中濃度が減少し、血中卵胞ホルモン(FSH)及び黄体形成ホルモン(LH)が上昇し、エストラジオールが僅かに上昇したとの報告がある(「薬物動態」の項参照)。 なお、他の経口避妊薬及び高用量のエストロゲンとの併用は検討されていないが、同様の影響が考えられる。	1)肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。 2)機序不明

※※ 4. 副作用

てんかん患者における単剤療法に用いた場合：

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

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いた場合：

成人：承認時までの成人を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例335例中185例(55.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠62例(18.5%)、めまい51例(15.2%)、肝機能障害26例(7.8%)、発疹21例(6.3%)、複視18例(5.4%)等であった。

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

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

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

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いた場合：

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

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

(1) 重大な副作用

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

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

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

3) **再生不良性貧血**(頻度不明[※])、**汎血球減少**(頻度不明[※])、**無顆粒球症**(頻度不明[※])があらわれることが

あるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

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

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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

注)自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、以下の報告を考慮し、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

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

2) 動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかったが、本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットで高用量投与による母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、出生児回収

率(哺育中の巣から出生児を離し、5分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す)の低下並びに出生後の生存率低下がみられた。

- 3) 動物(ラット)において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。
- (2) 妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため(妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある)、妊婦に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。
- (3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の婦人の血中濃度の最大約50%に達したとの報告がある²⁾。]

※※7. 小児等への投与

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法について、低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。また、てんかん患者における単剤療法について、小児等に対する安全性は確立していない。(国内臨床試験において使用経験はない。)

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制について、小児及び18歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。(使用経験がない。)

※8. 過量投与

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

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

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

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

【薬物動態】

※※1. 血中濃度

(1) 健康成人

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

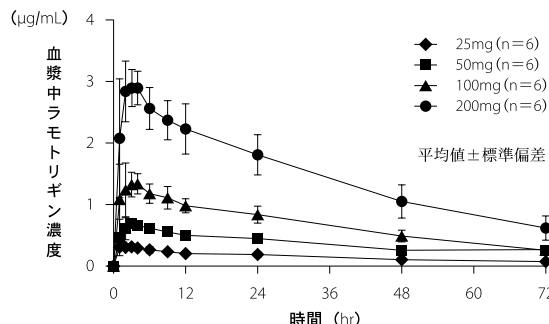


図1: 健康成人にラモトリギン25~200mgを単回経口投与した場合の血漿中濃度推移

表1: 健康成人にラモトリギン25~200mgを単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (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^{2)~9)}

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

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

表2: 成人患者における血中濃度

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

a: カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン

b: 中央値(最小値~最大値)

c: 検出下限未満であった1サンプルを除く

表3: 小児患者における血中濃度

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

a: カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン

b: 中央値(最小値~最大値)

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

(3) 生物学的利用率(外国人のデータ)

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

(4) 食事の影響(外国人のデータ)

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

2. 血漿蛋白結合率

53.1~56.2% (in vitro, ヒト血漿、濃度1~10µg/mL)

3. 代謝・排泄(外国人のデータ)

ラモトリギンは主にグルクロン酸抱合により代謝される。健康成人6例に¹⁴C-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。

4. 代謝酵素^{10),11)}

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

5. 腎機能障害患者における薬物動態(外国人のデータ)¹²⁾

腎機能障害患者12例(クレアチンクリアランス：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。

6. 肝機能障害患者における薬物動態(外国人のデータ)¹³⁾

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

表4：肝機能障害患者におけるラモトリギンの薬物動態パラメータ

Child-Pugh分類	健康被験者(対照群)(n=12)	中等度肝硬変患者(n=12)	重度肝硬変患者	
			腹水なし(n=7)	腹水あり(n=5)
C _{max} (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)
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-∞} (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)

7. 高齢者における薬物動態(外国人のデータ)

高齢者12例(65歳以上、クレアチンクリアランス：平均61mL/min)にラモトリギン150mgを単回経口投与した時、ラモトリギンのC_{max}、AUC_{0-∞}、 $t_{1/2}$ 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¹⁴⁾。これらは、健康成人男性にラモトリギン150mgを単回経口投与した時のC_{max}、AUC_{0-∞}、 $t_{1/2}$ 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。

8. 相互作用

(1) 他剤との併用試験(外国人のデータ)

1) バルプロ酸ナトリウム

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

表5：健康成人にバルプロ酸ナトリウムとラモトリギンを併用した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

本剤投与量	n	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	T _{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	CL/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

健康成人男性にリファンピシ600mg(1日1回)を5日間投与した翌日に本剤25mgを単回経口投与した時のラモトリギンのみかけのクリアランス値及び $t_{1/2}$ はそれぞれ5.13L/hr及び14.1時間であった。本剤単独投与(プラセボ5日間投与の翌日に本剤25mgを単回経口投与)した時のみかけのクリアランス値及び $t_{1/2}$ はそれぞれ2.6L/hr及び23.8時間であり、リファンピシの前投与によりラモトリギンのみかけのクリアランス値は有意に増加し、 $t_{1/2}$ は有意に短縮した¹⁵⁾。

3) ロピナビル・リトナビル配合剤

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

4) アタザナビル/リトナビル

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

5) リスベリドン

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

6) 経口避妊薬(エチニルエストラジオール30µg及びレボノルゲストレル150µg含有)健康成人女性に本剤300mgと経口避妊薬を併用した時、血漿中ラモトリギンのAUC₀₋₂₄及びC_{max}は本剤の単独投与時のそれぞれ48%及び61%であり、経口

避妊薬との併用により血漿中ラモトリギン濃度は明らかに低下した。経口避妊薬休業期間(7日間)では、本剤の血中濃度が徐々に上昇し、休業終了時には経口避妊薬服用期間と比較して平均約2倍となった。また、レボノルゲストレルのAUC₀₋₂₄及びC_{max}は経口避妊薬単独投与時のそれぞれ81%及び88%であった。一方、エチニルエストラジオールのAUC₀₋₂₄は経口避妊薬単独投与時の93%であったが、C_{max}に違いはみられなかった。

7) オランザピン

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

8) ゾニサミド

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

9) ガバペンチン

本剤単独及び本剤とガバペンチンの併用投与を受けた34例のてんかん患者におけるレトロスペクティブ分析によれば、ガバペンチンはラモトリギンのみかけのクリアランスに影響を与えなかった¹⁹⁾。

10) トピラマート

てんかん患者において、本剤とトピラマート(最高：400mg/日)との併用はラモトリギンの定常状態時のAUC、C_{min}、C_{max}に影響を与えなかった²⁰⁾。

11) レベチラセタム

てんかん患者において、本剤とレベチラセタム(1000~4000mg/日)との併用は、相互の薬物動態に影響を与えなかった^{21),22)}。

12) プレガバリン

本剤(100~600mg/日)を単剤で維持投与しているてんかん患者にプレガバリン200mg(1日3回)を反復経口投与した時、プレガバリンは定常状態における血漿中ラモトリギン濃度(トラフ値)に影響を与えなかった²³⁾。

13) シメチジン

健康成人男性にシメチジン400mg(1日2回)を5日間投与した翌日に本剤25mgを単回経口投与した時と本剤単独投与(プラセボ5日間投与の翌日に本剤25mgを単回経口投与)した時のラモトリギンの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった¹⁵⁾。

14) リチウム

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

15) アリピプラゾール

本剤100~400mg/日を維持投与している双極性障害患者において、アリピプラゾール10~30mg/日を併用投与した時、ラモトリギンのC_{max}及びAUCは約10%低下した²⁴⁾。

(2) 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)を介した腎尿管分泌を阻害する可能性が示された。

※※【臨床成績】

1. てんかん患者における単剤療法

<国際共同第III相試験の成績>

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

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

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率 ²¹⁾ (%) [95%信頼区間]
すべての発作型	65	28	43.1 [30.85, 55.96]
部分発作	55	22	40.0 [27.02, 54.09]
強直間代発作	10	8	80.0 [44.39, 97.48]

注1) 維持療法期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

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

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率 ²²⁾ (%) [95%信頼区間]
すべての発作型	19	16	84.2 [60.42, 96.62]
部分発作	13	12	92.3 [63.97, 99.81]
強直間代発作	6	5	83.3 [35.88, 99.58]

注2) 継続投与期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

<海外臨床試験成績>

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

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

評価例数	本剤100mg/日群	本剤200mg/日群	カルバマゼピン群
発作消失維持例	115	111	117
発作消失維持率 ²¹⁾ (%) [95%信頼区間]	51.3 [41.81, 60.73]	60.4 [50.63, 69.52]	54.7 [45.23, 63.92]

注1) 維持投与期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

2. てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法

<国内において実施された臨床試験の成績>

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

維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には150mg、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には300mgとなるよう設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度²⁶⁾及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

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

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

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

維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には約1~5 mg/kg/日(バルプロ酸ナトリウムを併用し、グルクロン酸配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5~15mg/kg/日となるよう設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度²⁷⁾及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

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

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

- (3) 国内臨床試験における皮膚障害の発現率

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

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

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

<海外において実施された臨床試験の成績>

- (1) 成人における部分発作に対するAdd-on投与による二重盲検クロスオーバー比較試験^{28),29)}

維持用量を400mg/日(バルプロ酸ナトリウム非併用)となるよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。また、維持用量を300mg/日(バルプロ酸ナトリウム非併用)又は150mg/日(バルプロ酸ナトリウム併用)となるよう設定して実施した結果、本剤群の発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

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

注1): プラセボとの差、注2): バルプロ酸ナトリウム併用の場合

***: p<0.001

- (2) 小児における部分発作に対するAdd-on投与による二重盲検並行群間比較試験³⁰⁾

維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約5 mg/kg/日(最大250mg/日)、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約15mg/kg/日(最大750mg/日)となるよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

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

** : p<0.01

- (3) Lennox-Gastaut症候群(3~25歳)における全般発作に対するAdd-on投与による二重盲検並行群間比較試験³¹⁾

維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約5 mg/kg/日(最大200mg/日)、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約15mg/kg/日(最大400mg/日)となるよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

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

* : p<0.05

- (4) 強直間代発作(2~55歳)に対するAdd-on投与による二重盲検並行群間比較試験³²⁾

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

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

** : p=0.006

- (5) 海外臨床試験における重篤な皮膚障害の発現率 海外で実施されたてんかん患者を対象としたAdd-on投与による二重盲検比較試験8試験における重篤な皮膚障害の発現率は以下のとおりであった。

試験		重篤な皮膚障害の発現例数(発現率)		
		バルプロ酸ナトリウム併用	バルプロ酸ナトリウム非併用	合計
承認用量 ^{注)} で投与した海外臨床試験 ³²⁾	成人	0/16 (0%)	0/30 (0%)	0/46 (0%)
	小児	0/8 (0%)	0/4 (0%)	0/12 (0%)
承認用量より高い用量で投与した海外臨床試験 ^{28)~31),33)~35)}	成人	0/27 (0%)	4/605 (0.7%)	4/632 (0.6%)
	小児	3/95 (3.2%)	2/82 (2.4%)	5/177 (2.8%)
合計	成人	0/43 (0%)	4/635 (0.6%)	4/678 (0.6%)
	小児	3/103 (2.9%)	2/86 (2.3%)	5/189 (2.6%)

注)国内承認用量(初回用量及びその後の漸増用量)

3. 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

<国内において実施された臨床試験の成績>

- (1) 第Ⅱ/Ⅲ相試験³⁶⁾

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

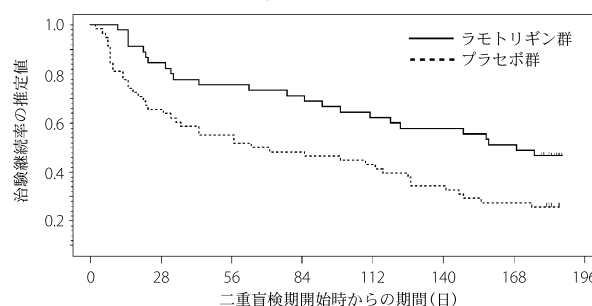


図2: 第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるTWSのKaplan-Meier曲線

表6: 第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるTWS

	プラセボ群	ラモトリギン群
評価例数	58例	45例
イベント発現割合	74.1% (43例)	53.3% (24例)
TWS中央値[95%信頼区間] (日)	67.5 [32.0, 127.0]	169.0 [111.0, n/c]
プラセボ群との比較 ³⁾		p=0.010

n/c: 算出不能

a) ログランク検定

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

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

平均値±標準偏差

a) 対象疾患の重症度

b) ハミルトンうつ病評価尺度(17項目)

c) ヤング躁病評価尺度

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

【薬効薬理】

※1. 抗痙攣作用

各種てんかん動物モデルにおいて抗痙攣作用を示すことが報告されている。

- マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制する³⁷⁾。
- 薬物(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^{37)~39)}。
- ラット及びびイヌの海馬における電気刺激誘発後発射を抑制する⁴⁰⁾。
- 扁桃核及び海馬キンドリングラットにおいて、キンドリング発作を抑制し、後発射持続時間を短縮する^{41),42)}。また、扁桃核キンドリングラットにおいてはキンドリングの形成を抑制する⁴²⁾。
- 各種遺伝的てんかん動物モデル(聴原性発作マウス及びラット、ELマウス、lethargicマウス)のてんかん様発作を抑制する^{43)~45)}。
- ラットにおける協調性運動障害作用は弱く、治療係数(協調性運動障害を示すED₅₀値/抗痙攣作用のED₅₀値の比)は、フェニトインやジアゼパムよりも高い値を示す⁴⁴⁾。

※2. 作用機序

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

【有効成分に関する理化学的知見】

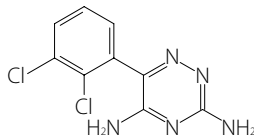
一般名：ラモトリギン(Lamotrigine)

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

分子式：C₉H₇Cl₂N₅

分子量：256.09

構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末である。

分配係数(logP)：0.4(pH1.2、1-オクタノール/水系)

8.0(pH6.0、1-オクタノール/水系)

【包装】

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

※※【主要文献】

- 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
- Newport DJ, et al. : Pediatrics, **122**, e223-231 (2008)
- Wolf P, et al. : J Epilepsy, **5**, 73-79 (1992)
- Yuen AW, et al. : Br J Clin Pharmacol, **33**, 511-513 (1992)
- Binnie CD, et al. : Epilepsia, **27**, 248-254 (1986)
- Jawad S, et al. : Epilepsy Res, **1**, 194-201 (1987)
- Anderson GD, et al. : Clin Pharmacol Ther, **60**, 145-156 (1996)
- Morris RG, et al. : Br J Clin Pharmacol, **46**, 547-551 (1998)
- Yuen WC, et al. : Br J Clin Pharmacol, **26**, 242P (1988)
- Magdalou J, et al. : J Pharmacol Exp Ther, **260**, 1166-1173 (1992)
- Green MD, et al. : Drug Metab Dispos, **23**, 299 (1995)
- Fillastre JP, et al. : Drugs Exp Clin Res, **19**, 25-32 (1993)
- Marcellin P, et al. : Br J Clin Pharmacol, **51**, 410-414 (2001)
- Posner J, et al. : J Pharm Med, **1**, 121-128 (1991)
- Ebert U, et al. : Eur J Clin Pharmacol, **56**, 299-304 (2000)
- van der Lee MJ, et al. : Clin Pharmacol Ther, **80**, 159-168 (2006)
- Burger DM, et al. : Clin Pharmacol Ther, **84**, 698-703 (2008)
- Levy RH, et al. : Ther Drug Monit, **27**, 193-198 (2005)

- Weintraub D, et al. : Arch Neurol, **62**, 1432-1436 (2005)
- Doose DR, et al. : Epilepsia, **44**, 917-922 (2003)
- Gidal BE, et al. : Epilepsy Res, **64**, 1-11 (2005)
- Perucca E, et al. : Epilepsy Res, **53**, 47-56 (2003)
- Brodie MJ, et al. : Epilepsia, **46**, 1407-1413 (2005)
- Schieber FC, et al. : Hum Psychopharmacol, **24**, 145-152 (2009)
- Reunanen M, et al. : Epilepsy Res, **23**, 149-155 (1996)
- 村崎光邦ほか：臨床精神薬理, **11**, 117-134 (2008)
- 大田原俊輔ほか：てんかん研究, **25**, 425-440 (2008)
- Messenheimer J, et al. : Epilepsia, **35**, 113-121 (1994)
- Schapel GJ, et al. : J Neurol Neurosurg Psychiatry, **56**, 448-453 (1993)
- Duchowny M, et al. : Neurology, **53**, 1724-1731 (1999)
- Motte J, et al. : N Engl J Med, **337**, 1807-1812 (1997)
- Biton V, et al. : Neurology, **65**, 1737-1743 (2005)
- Matsuo F, et al. : Neurology, **43**, 2284-2291 (1993)
- Schachter SC, et al. : J Epilepsy, **8**, 201-209 (1995)
- Sander JW, et al. : Epilepsy Res, **6**, 221-226 (1990)
- 小山 司ほか：臨床精神医学, **40**, 369-383 (2011)
- Miller AA, et al. : Epilepsia, **27**, 483-489 (1986)
- Cramer CL, et al. : Life Sci, **54**, PL271-275 (1994)
- Dalby NO, et al. : Epilepsy Res, **28**, 63-72 (1997)
- Wheatley PL, et al. : Epilepsia, **30**, 34-40 (1989)
- Otsuki K, et al. : Epilepsy Res, **31**, 101-112 (1998)
- Stratton SC, et al. : Epilepsy Res, **53**, 95-106 (2003)
- De Sarro G, et al. : Neuropharmacology, **35**, 153-158 (1996)
- Smith SE, et al. : Epilepsy Res, **15**, 101-111 (1993)
- Hosford DA, et al. : Epilepsia, **38**, 408-414 (1997)
- Xie X, et al. : Pflügers Arch, **430**, 437-446 (1995)
- Leach MJ, et al. : Epilepsia, **27**, 490-497 (1986)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

 GlaxoSmithKline

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

http://www.glaxosmithkline.co.jp

