

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

抗てんかん剤

ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」

ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」

抗てんかん剤、双極性障害治療薬

ラモトリギン錠 25mg「JG」

ラモトリギン錠 100mg「JG」

Lamotrigine Tablets

剤形	素錠		
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）		
規格・含量	錠小児用 2mg : 1錠中 ラモトリギン 2.0mg 含有 錠小児用 5mg : 1錠中 ラモトリギン 5.0mg 含有 錠 25mg : 1錠中 ラモトリギン 25.0mg 含有 錠 100mg : 1錠中 ラモトリギン 100.0mg 含有		
一般名	和名：ラモトリギン（JAN） 洋名：Lamotrigine（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	錠小児用 2.5mg/錠小児用 5mg 錠 25mg/錠 100mg 製造販売承認年月日： 2021 年 2 月 15 日 2018 年 2 月 15 日 薬価基準収載年月日： 2021 年 6 月 18 日 2018 年 6 月 15 日 発売年月日： 2021 年 7 月 12 日 2018 年 6 月 15 日		
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本ジェネリック株式会社		
医薬情報担当者の連絡			
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客様相談室 受付時間：9 時～18 時（土、日、祝日を除く） TEL 0120 - 893 - 170 FAX 0120 - 893 - 172 医療関係者向けホームページ： https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/		

本 IF は 2022 年 2 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)ホームページ「医薬品に関する情報」
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)ホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する PMDA ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

2. IF とは

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

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

【IF の様式】

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

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

【IF の発行】

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

3. IF の利用にあたって

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

電子媒体の IF については、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」に掲載場所が設定されている。

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	22
1. 開発の経緯	1	14. その他	22
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1		
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	23
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	23
(1)和名	2	2. 用法及び用量	23
(2)洋名	2	3. 臨床成績	27
(3)名称の由来	2	(1)臨床データパッケージ	27
2. 一般名	2	(2)臨床効果	27
(1)和名(命名法)	2	(3)臨床薬理試験	27
(2)洋名(命名法)	2	(4)探索的試験	27
(3)ステム	2	(5)検証的試験	27
3. 構造式又は示性式	2	1)無作為化並行用量反応試験	27
4. 分子式及び分子量	2	2)比較試験	27
5. 化学名(命名法)	2	3)安全性試験	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	4)患者・病態別試験	27
7. CAS 登録番号	3	(6)治療の使用	28
III. 有効成分に関する項目	4	1)使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	28
1. 物理化学的性質	4	2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	28
(1)外観・性状	4		
(2)溶解性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	29
(3)吸湿性	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	29
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4	2. 薬理作用	29
(5)酸塩基解離定数	4	(1)作用部位・作用機序	29
(6)分配係数	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	29
(7)その他の主な示性値	4	(3)作用発現時間・持続時間	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4		
3. 有効成分の確認試験法	4	VII. 薬物動態に関する項目	30
4. 有効成分の定量法	4	1. 血中濃度の推移・測定法	30
IV. 製剤に関する項目	5	(1)治療上有効な血中濃度	30
1. 剤形	5	(2)最高血中濃度到達時間	30
(1)剤形の区別、外観及び性状	5	(3)臨床試験で確認された血中濃度	30
(2)製剤の物性	5	(4)中毒域	36
(3)識別コード	5	(5)食事・併用薬の影響	36
(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等	5	(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	36
2. 製剤の組成	5	2. 薬物速度論的パラメータ	37
(1)有効成分(活性成分)の含量	5	(1)解析方法	37
(2)添加物	6	(2)吸収速度定数	37
(3)その他	6	(3)バイオアベイラビリティ	37
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(4)消失速度定数	37
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(5)クリアランス	37
5. 調製法及び溶解後の安定性	13	(6)分布容積	37
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	14	(7)血漿蛋白結合率	37
7. 溶出性	14	3. 吸収	37
8. 生物学的試験法	21	4. 分布	37
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	22	(1)血液-脳関門通過性	37
10. 製剤中の有効成分の定量法	22	(2)血液-胎盤関門通過性	37
11. 力価	22	(3)乳汁への移行性	37
12. 混入する可能性のある夾雑物	22		

(4)髄液への移行性.....	37	2. 毒性試験.....	46
(5)その他の組織への移行性.....	38	(1)単回投与毒性試験.....	46
5. 代謝.....	38	(2)反復投与毒性試験.....	46
(1)代謝部位及び代謝経路.....	38	(3)生殖発生毒性試験.....	46
(2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の 分子種	38	(4)その他の特殊毒性.....	46
(3)初回通過効果の有無及びその割合.....	38	X. 管理的事項に関する項目.....	47
(4)代謝物の活性の有無及び比率.....	38	1. 規制区分.....	47
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ.....	38	2. 有効期間又は使用期限.....	47
6. 排泄.....	38	3. 貯法・保存条件.....	47
(1)排泄部位及び経路.....	38	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	47
(2)排泄率.....	38	(1)薬局での取扱い上の留意点について.....	47
(3)排泄速度.....	38	(2)薬剤交付時の取扱いについて (患者等に 留意すべき必須事項等)	47
7. トランスポーターに関する情報.....	38	(3)調剤時の留意点について.....	47
8. 透析等による除去率.....	38	5. 承認条件等.....	47
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目.....	39	6. 包装.....	47
1. 警告内容とその理由.....	39	7. 容器の材質.....	48
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	39	8. 同一成分・同効薬.....	48
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	39	9. 国際誕生年月日.....	48
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	39	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	48
5. 慎重投与内容とその理由.....	39	11. 薬価基準収載年月日.....	48
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	40	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容.....	48
7. 相互作用.....	40	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	49
(1)併用禁忌とその理由.....	41	14. 再審査期間.....	49
(2)併用注意とその理由.....	41	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	49
8. 副作用.....	42	16. 各種コード.....	49
(1)副作用の概要.....	42	17. 保険給付上の注意.....	49
(2)重大な副作用と初期症状.....	42	X I. 文献.....	50
(3)その他の副作用.....	42	1. 引用文献.....	50
(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異 常一覧	43	2. その他の参考文献.....	50
(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有 無等背景別の副作用発現頻度.....	43	X II. 参考資料.....	51
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	43	1. 主な外国での発売状況.....	51
9. 高齢者への投与.....	43	2. 海外における臨床支援情報.....	51
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	43	X III. 備考.....	57
11. 小児等への投与.....	44	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.....	57
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	44	(1)粉碎.....	57
13. 過量投与.....	44	(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通 過性	60
14. 適用上の注意.....	44	2. その他の関連資料.....	61
15. その他の注意.....	44		
16. その他.....	45		
IX. 非臨床試験に関する項目.....	46		
1. 薬理試験.....	46		
(1)薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する 項目」参照)	46		
(2)副次的薬理試験.....	46		
(3)安全性薬理試験.....	46		
(4)その他の薬理試験.....	46		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」及びラモトリギン錠小児用 5mg「JG」はラモトリギンを含有する抗てんかん剤であり、ラモトリギン錠 25mg「JG」及びラモトリギン錠 100mg「JG」はラモトリギンを含有する抗てんかん剤、双極性障害治療薬である。

本邦でラモトリギン錠は 2008 年に発売されている。

ラモトリギン錠 25mg「JG」及びラモトリギン錠 100mg「JG」は日本ジェネリック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、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2018 年 2 月に製造販売承認を得て、2018 年 6 月に販売開始した。2020 年 2 月には「てんかん患者の定型欠神発作に対する単剤療法」の効能・効果を追加した。

また、ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」及びラモトリギン錠小児用 5mg「JG」は後発医薬品として、沢井製薬株式会社、日本ジェネリック株式会社による共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、2021 年 2 月に製造販売承認を得て、2021 年 7 月に販売開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤はチュアブル・ディスパージブル錠であるため、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。
- (2) 錠 25mg／錠 100mg「JG」は、錠剤本体の両面に成分名、含量及び屋号を印字し、識別性を向上させている。
- (3) 錠小児用 2mg／錠小児用 5mg「JG」はカシス様の芳香及び添加剤由来の甘みを有し、錠 25mg／錠 100mg「JG」は甘味のあるグレープ風味である。
- (4) 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、無菌性髄膜炎が報告されている（全て頻度不明）。

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 「JG」
- ・ ラモトリギン錠小児用 5mg 「JG」
- ・ ラモトリギン錠 25mg 「JG」
- ・ ラモトリギン錠 100mg 「JG」

(2) 洋名

- ・ Lamotrigine Tablets 2mg “JG” For Pediatric
- ・ Lamotrigine Tablets 5mg “JG” For Pediatric
- ・ Lamotrigine Tablets 25mg “JG”
- ・ Lamotrigine Tablets 100mg “JG”

(3) 名称の由来

「一般的名称」＋「剤形」＋「含量」＋「屋号」より命名

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ラモトリギン（JAN）

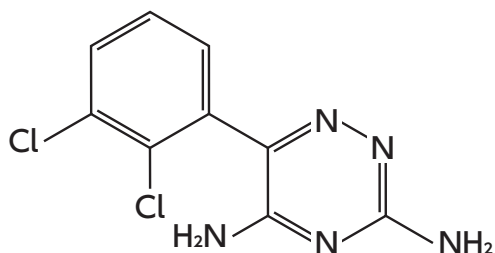
(2) 洋名（命名法）

Lamotrigine（JAN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₉H₇Cl₂N₅

分子量：256.09

5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

84057-84-1

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

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

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 25.61mg $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_5$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販 売 名	ラモトリギン錠小児用 2mg 「JG」	ラモトリギン錠小児用 5mg 「JG」
色 ・ 剤 形	白色の素錠	
外 形		
大きさ (mm)	直径：4.8 厚さ：1.6	長径：8.0 短径：4.0 厚さ：2.6
重 量 (mg)	45	103

錠小児用 2mg／錠小児用 5mg 「JG」 はカシス様の芳香及び添加剤由来の甘みを有する。

販 売 名	ラモトリギン錠 25mg 「JG」	ラモトリギン錠 100mg 「JG」
色 ・ 剤 形	白色の素錠	
外 形		
大きさ (mm)	直径：5.3 厚さ：2.0	直径：8.4 厚さ：3.2
重 量 (mg)	63	253

錠 25mg／錠 100mg 「JG」 は甘味のあるグレープ風味である。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

- ・ ラモトリギン錠小児用 2mg 「JG」
錠剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG S2
- ・ ラモトリギン錠小児用 5mg 「JG」
錠剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG S5
- ・ ラモトリギン錠 25mg 「JG」
錠剤本体に記載：ラモトリギン 25 JG
- ・ ラモトリギン錠 100mg 「JG」
錠剤本体に記載：ラモトリギン 100 JG

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

- ・ ラモトリギン錠小児用 2mg 「JG」
1 錠中 ラモトリギン 2.0mg 含有

- ・ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」
1 錠中 ラモトリギン 5.0mg 含有
- ・ラモトリギン錠 25mg「JG」
1 錠中 ラモトリギン 25.0mg 含有
- ・ラモトリギン錠 100mg「JG」
1 錠中 ラモトリギン 100.0mg 含有

(2) 添加物

- ・ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」及びラモトリギン錠小児用 5mg「JG」
エチルバニリン、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、ステアリン酸マグネシウム、炭酸カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、バニリン、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、ポビドン、香料
- ・ラモトリギン錠 25mg「JG」及びラモトリギン錠 100mg「JG」
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、ステアリン酸マグネシウム、アセスルファミカリウム、スクラロース、香料

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」

◎ 加速試験¹⁾

包装形態：PTP 包装

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験 (%)	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
試験開始時	適合	適合	適合	99	98.6
1 ヶ月後	適合	—	—	99	98.5
3 ヶ月後	適合	—	—	98	99.7
6 ヶ月後	適合	適合	適合	98	98.4

(1) 白色の素錠

(2) 赤外吸収スペクトル測定法：波長 3450cm⁻¹、1620cm⁻¹、1557cm⁻¹、1432cm⁻¹、1100cm⁻¹ 及び 794cm⁻¹ 付近に吸収を認める。

(3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(4) 60 分間、85%以上（水 900mL、パドル法、75rpm）

(5) 表示量の 95.0～105.0%

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

◎ 無包装状態での安定性試験 ²⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40℃、3 ヶ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25℃/75%RH、3 ヶ月（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃/60%RH（1000lx・開放）

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度、純度試験

試験項目		性状	溶出試験 (%)	定量試験 (%)	硬度 (N)
規格		(1)	(2)	(3)	(4)
試験開始時		適合	99	98.1	14
①温度	1 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	3 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
②湿度	1 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	3 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格外：9)
③光	60 万 lx・hr	変化あり※ (規格外)	変化なし	変化なし	変化なし
	120 万 lx・hr	変化あり※ (規格外)	変化なし	変化なし	変化なし

(1) 白色の素錠

(2) 60 分間、85%以上（水 900mL、パドル法、75rpm）

(3) 表示量の 95.0～105.0%

(4) 参考値（下記答申では、硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重（19.6N）未満の場合、変化あり（規格外）とされている。）

※ 赤褐色の斑点を認めた。

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」

◎ 加速試験³⁾

包装形態：PTP 包装

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性 試験	溶出試験 (%)	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
試験開始時	適合	適合	適合	99	99.2
1 ヶ月後	適合	—	—	100	99.9
3 ヶ月後	適合	—	—	100	99.5
6 ヶ月後	適合	適合	適合	101	99.4

(1) 白色の素錠

(2) 赤外吸収スペクトル測定法：波長 3450cm⁻¹、1620cm⁻¹、1557cm⁻¹、1432cm⁻¹、1100cm⁻¹ 及び 794cm⁻¹ 付近に吸収を認める。

(3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(4) 60 分間、85%以上（水 900mL、パドル法、75rpm）

(5) 表示量の 95.0～105.0%

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

◎ 無包装状態での安定性試験⁴⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40℃、3 ヶ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25℃/75%RH、3 ヶ月（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃/60%RH（1000lx・開放）

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度、純度試験

試験項目		性状	溶出試験 (%)	定量試験 (%)	硬度 (N)
規格		(1)	(2)	(3)	(4)
試験開始時		適合	100	98.8	23
①温度	1 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (40)
	3 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (36)
②湿度	1 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格外：13)
	3 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格外：13)
③光	60 万 lx・hr	変化あり※ (規格外)	変化なし	変化なし	変化なし
	120 万 lx・hr	変化あり※ (規格外)	変化なし	変化なし	変化なし

(1) 白色の素錠

(2) 60 分間、85%以上（水 900mL、パドル法、75rpm）

(3) 表示量の 95.0～105.0%

(4) 参考値（下記答申では、硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重（19.6N）未満の場合、変化あり（規格外）とされている。）

※ 赤褐色の斑点を認めた。

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

ラモトリギン錠 25mg 「JG」

◎ 加速試験⁵⁾

包装形態：PTP 包装

保存条件：40±2℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験、純度試験

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験 (%)	定量試験 (%)	純度試験	
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
試験開始時	適合	適合	適合	98	98.3	適合	適合
1 ヶ月後	適合	適合	—	99	99.0	適合	適合
3 ヶ月後	適合	適合	—	95	98.9	適合	適合
6 ヶ月後	適合	適合	適合	97	100.7	適合	適合

(1) 白色の素錠

(2) 赤外吸収スペクトル測定法：標準物質のスペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(4) 15 分間、80%以上（水 900mL、パドル法、50rpm）

(5) 表示量の 95.0～105.0%

(6) 参考値（類縁物質（個々の類縁物質）：0.1%以下※）

(7) 参考値（2,3-ジクロロ安息香酸：0.1%以下※）

※「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について（平成 15 年 6 月 24 日 医薬審発第 0624001 号）」における報告すべき閾値（0.1%）

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

◎ 無包装状態での安定性試験⁶⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2℃、90 日（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、90 日（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25±2℃/60±5%RH (1000lx・気密容器及びポリセロファン紙)

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度、純度試験

試験項目		性状	溶出試験 (%)	定量試験 (%)	硬度 (N)	純度試験	
規格		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時		適合	97	98.2	53	適合	適合
① 温度	30 日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	適合	適合
	60 日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	適合	適合
	90 日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	適合	適合
② 湿度	30 日	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (37)	適合	適合
	60 日	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (31)	適合	適合
	90 日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	適合	適合
③ 光	気密容器	60 万 lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし	適合	適合
		120 万 lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし	適合	適合
	ポリセロファン紙	60 万 lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし	適合	適合
		120 万 lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし	適合	適合

(1) 白色の素錠

(2) 15 分間、80%以上（水 900mL、パドル法、50rpm）

(3) 表示量の 95.0～105.0%

(4) 参考値

(5) 参考値（類縁物質（個々の類縁物質）：0.1%以下※）

(6) 参考値（2,3-ジクロロ安息香酸：0.1%以下※）

※「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について（平成 15 年 6 月 24 日 医薬審発第 0624001 号）」における報告すべき閾値（0.1%）

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

ラモトリギン錠 100mg「JG」

◎ 加速試験⁷⁾

包装形態：PTP 包装

保存条件：40±2℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験、純度試験

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験 (%)	定量試験 (%)	純度試験	
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
試験開始時	適合	適合	適合	96	98.2	適合	適合
1 ヶ月後	適合	適合	—	96	97.7	適合	適合
3 ヶ月後	適合	適合	—	93	98.7	適合	適合
6 ヶ月後	適合	適合	適合	91	99.5	適合	適合

(1) 白色の素錠

(2) 赤外吸収スペクトル測定法：標準物質のスペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(4) 15 分間、80%以上（水 900mL、パドル法、50rpm）

(5) 表示量の 95.0～105.0%

(6) 参考値（類縁物質（個々の類縁物質）：0.1%以下※）

(7) 参考値（2,3-ジクロロ安息香酸：0.1%以下※）

※「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について（平成 15 年 6 月 24 日 医薬審発第 0624001 号）」における報告すべき閾値（0.1%）

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

◎ 無包装状態での安定性試験⁸⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2℃、90 日（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、90 日（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25±2℃/60±5%RH (1000lx・気密容器及びポリセロファン紙)

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度、純度試験

試験項目			性状	溶出試験 (%)	定量試験 (%)	硬度 (N)	純度試験	
規格			(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時			適合	97	98.7	111	適合	適合
① 温度	30 日		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	適合	適合
	60 日		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	適合	適合
	90 日		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	適合	適合
② 湿度	30 日		変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (63)	適合	適合
	60 日		変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (56)	適合	適合
	90 日		変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (63)	適合	適合
③ 光	気密容器	60 万 lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	適合	適合
		120 万 lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	適合	適合
	ポリセロファン紙	60 万 lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	適合	適合
		120 万 lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	適合	適合

(1) 白色の素錠

(2) 15 分間、80%以上（水 900mL、パドル法、50rpm）

(3) 表示量の 95.0～105.0%

(4) 参考値

(5) 参考値（類縁物質（個々の類縁物質）：0.1%以下※）

(6) 参考値（2,3-ジクロロ安息香酸：0.1%以下※）

※「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について（平成 15 年 6 月 24 日 医薬審発第 0624001 号）」における報告すべき閾値（0.1%）

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

【溶出挙動の同等性又は類似性】

ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」⁹⁾

「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 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

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	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH5.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
		100rpm	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル			
分析法	液体クロマトグラフィー			

・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 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。
	pH5.0	
	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%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
	水	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%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。
100	pH6.8	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 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。

・試験結果

(50rpm、pH1.2) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ ラモトリギン錠小児用2mg「JG」 ● 標準製剤 (錠剤、2mg) <table><caption>Approximate data for (50rpm, pH1.2)</caption><thead><tr><th>時間 (分)</th><th>ラモトリギン錠小児用2mg「JG」 (%)</th><th>標準製剤 (錠剤、2mg) (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>5</td><td>95</td><td>80</td></tr><tr><td>10</td><td>95</td><td>85</td></tr><tr><td>15</td><td>95</td><td>90</td></tr><tr><td>30</td><td>95</td><td>95</td></tr></tbody></table>	時間 (分)	ラモトリギン錠小児用2mg「JG」 (%)	標準製剤 (錠剤、2mg) (%)	0	0	0	5	95	80	10	95	85	15	95	90	30	95	95	(50rpm、pH5.0) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ ラモトリギン錠小児用2mg「JG」 ● 標準製剤 (錠剤、2mg) <table><caption>Approximate data for (50rpm, pH5.0)</caption><thead><tr><th>時間 (分)</th><th>ラモトリギン錠小児用2mg「JG」 (%)</th><th>標準製剤 (錠剤、2mg) (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>5</td><td>60</td><td>70</td></tr><tr><td>10</td><td>70</td><td>85</td></tr><tr><td>15</td><td>75</td><td>90</td></tr><tr><td>30</td><td>85</td><td>95</td></tr></tbody></table>	時間 (分)	ラモトリギン錠小児用2mg「JG」 (%)	標準製剤 (錠剤、2mg) (%)	0	0	0	5	60	70	10	70	85	15	75	90	30	85	95						
時間 (分)	ラモトリギン錠小児用2mg「JG」 (%)	標準製剤 (錠剤、2mg) (%)																																									
0	0	0																																									
5	95	80																																									
10	95	85																																									
15	95	90																																									
30	95	95																																									
時間 (分)	ラモトリギン錠小児用2mg「JG」 (%)	標準製剤 (錠剤、2mg) (%)																																									
0	0	0																																									
5	60	70																																									
10	70	85																																									
15	75	90																																									
30	85	95																																									
判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。	判定時点である 15 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm$15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。																																										
(50rpm、pH6.8) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ ラモトリギン錠小児用2mg「JG」 ● 標準製剤 (錠剤、2mg) <table><caption>Approximate data for (50rpm, pH6.8)</caption><thead><tr><th>時間 (分)</th><th>ラモトリギン錠小児用2mg「JG」 (%)</th><th>標準製剤 (錠剤、2mg) (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>5</td><td>55</td><td>60</td></tr><tr><td>15</td><td>65</td><td>80</td></tr><tr><td>30</td><td>70</td><td>90</td></tr><tr><td>45</td><td>72</td><td>95</td></tr><tr><td>60</td><td>75</td><td>98</td></tr></tbody></table>	時間 (分)	ラモトリギン錠小児用2mg「JG」 (%)	標準製剤 (錠剤、2mg) (%)	0	0	0	5	55	60	15	65	80	30	70	90	45	72	95	60	75	98	(50rpm、水) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ ラモトリギン錠小児用2mg「JG」 ● 標準製剤 (錠剤、2mg) <table><caption>Approximate data for (50rpm, 水)</caption><thead><tr><th>時間 (分)</th><th>ラモトリギン錠小児用2mg「JG」 (%)</th><th>標準製剤 (錠剤、2mg) (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>5</td><td>60</td><td>65</td></tr><tr><td>15</td><td>75</td><td>75</td></tr><tr><td>30</td><td>85</td><td>80</td></tr><tr><td>45</td><td>90</td><td>82</td></tr><tr><td>60</td><td>95</td><td>85</td></tr></tbody></table>	時間 (分)	ラモトリギン錠小児用2mg「JG」 (%)	標準製剤 (錠剤、2mg) (%)	0	0	0	5	60	65	15	75	75	30	85	80	45	90	82	60	95	85
時間 (分)	ラモトリギン錠小児用2mg「JG」 (%)	標準製剤 (錠剤、2mg) (%)																																									
0	0	0																																									
5	55	60																																									
15	65	80																																									
30	70	90																																									
45	72	95																																									
60	75	98																																									
時間 (分)	ラモトリギン錠小児用2mg「JG」 (%)	標準製剤 (錠剤、2mg) (%)																																									
0	0	0																																									
5	60	65																																									
15	75	75																																									
30	85	80																																									
45	90	82																																									
60	95	85																																									
判定時点である 5 分及び 15 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm$15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。	判定時点である 5 分及び 60 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm$15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。																																										
(100rpm、pH6.8) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ ラモトリギン錠小児用2mg「JG」 ● 標準製剤 (錠剤、2mg) <table><caption>Approximate data for (100rpm, pH6.8)</caption><thead><tr><th>時間 (分)</th><th>ラモトリギン錠小児用2mg「JG」 (%)</th><th>標準製剤 (錠剤、2mg) (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>5</td><td>90</td><td>95</td></tr><tr><td>15</td><td>95</td><td>98</td></tr><tr><td>30</td><td>95</td><td>98</td></tr><tr><td>45</td><td>95</td><td>98</td></tr><tr><td>60</td><td>95</td><td>98</td></tr></tbody></table>	時間 (分)	ラモトリギン錠小児用2mg「JG」 (%)	標準製剤 (錠剤、2mg) (%)	0	0	0	5	90	95	15	95	98	30	95	98	45	95	98	60	95	98																						
時間 (分)	ラモトリギン錠小児用2mg「JG」 (%)	標準製剤 (錠剤、2mg) (%)																																									
0	0	0																																									
5	90	95																																									
15	95	98																																									
30	95	98																																									
45	95	98																																									
60	95	98																																									
判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。																																											

溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	平均溶出率（％）		判定
			標準製剤（錠剤、2mg）	試験製剤（ラモトリギン錠 小児用 2mg「JG」）	
50	pH1.2	15	92.0	97.8	適合
	pH5.0	15	92.3	78.8	適合
	pH6.8	5	58.3	58.3	適合
		15	81.5	69.3	適合
	水	5	63.1	63.2	適合
		60	85.8	97.0	適合
100	pH6.8	15	99.8	96.4	適合

・ 結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、いずれの試験条件においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」¹⁰⁾

「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 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

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	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH5.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
		100rpm	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル			
分析法	液体クロマトグラフィー			

・ 判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 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。
	pH5.0	
	pH6.8	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%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。
	水	
100	pH6.8	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 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。

・試験結果

(50rpm、pH1.2) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 ● 標準製剤 (錠剤、5mg) <table><caption>Approximate data for (50rpm, pH1.2)</caption><thead><tr><th>時間 (分)</th><th>ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 (%)</th><th>標準製剤 (錠剤、5mg) (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>5</td><td>95</td><td>95</td></tr><tr><td>10</td><td>98</td><td>98</td></tr><tr><td>15</td><td>98</td><td>98</td></tr><tr><td>30</td><td>98</td><td>98</td></tr></tbody></table>	時間 (分)	ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 (%)	標準製剤 (錠剤、5mg) (%)	0	0	0	5	95	95	10	98	98	15	98	98	30	98	98	(50rpm、pH5.0) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 ● 標準製剤 (錠剤、5mg) <table><caption>Approximate data for (50rpm, pH5.0)</caption><thead><tr><th>時間 (分)</th><th>ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 (%)</th><th>標準製剤 (錠剤、5mg) (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>5</td><td>65</td><td>70</td></tr><tr><td>10</td><td>75</td><td>85</td></tr><tr><td>15</td><td>80</td><td>90</td></tr><tr><td>30</td><td>85</td><td>95</td></tr></tbody></table>	時間 (分)	ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 (%)	標準製剤 (錠剤、5mg) (%)	0	0	0	5	65	70	10	75	85	15	80	90	30	85	95																								
時間 (分)	ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 (%)	標準製剤 (錠剤、5mg) (%)																																																											
0	0	0																																																											
5	95	95																																																											
10	98	98																																																											
15	98	98																																																											
30	98	98																																																											
時間 (分)	ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 (%)	標準製剤 (錠剤、5mg) (%)																																																											
0	0	0																																																											
5	65	70																																																											
10	75	85																																																											
15	80	90																																																											
30	85	95																																																											
判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。	判定時点である 15 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。																																																												
(50rpm、pH6.8) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 ● 標準製剤 (錠剤、5mg) <table><caption>Approximate data for (50rpm, pH6.8)</caption><thead><tr><th>時間 (分)</th><th>ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 (%)</th><th>標準製剤 (錠剤、5mg) (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>5</td><td>60</td><td>60</td></tr><tr><td>10</td><td>65</td><td>65</td></tr><tr><td>15</td><td>70</td><td>75</td></tr><tr><td>30</td><td>75</td><td>80</td></tr><tr><td>45</td><td>75</td><td>85</td></tr><tr><td>60</td><td>75</td><td>90</td></tr></tbody></table>	時間 (分)	ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 (%)	標準製剤 (錠剤、5mg) (%)	0	0	0	5	60	60	10	65	65	15	70	75	30	75	80	45	75	85	60	75	90	(50rpm、水) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 ● 標準製剤 (錠剤、5mg) <table><caption>Approximate data for (50rpm, 水)</caption><thead><tr><th>時間 (分)</th><th>ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 (%)</th><th>標準製剤 (錠剤、5mg) (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>5</td><td>80</td><td>60</td></tr><tr><td>10</td><td>90</td><td>70</td></tr><tr><td>15</td><td>95</td><td>75</td></tr><tr><td>30</td><td>95</td><td>80</td></tr><tr><td>60</td><td>95</td><td>85</td></tr><tr><td>120</td><td>95</td><td>90</td></tr><tr><td>180</td><td>95</td><td>95</td></tr><tr><td>240</td><td>95</td><td>95</td></tr><tr><td>300</td><td>95</td><td>95</td></tr><tr><td>360</td><td>95</td><td>95</td></tr></tbody></table>	時間 (分)	ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 (%)	標準製剤 (錠剤、5mg) (%)	0	0	0	5	80	60	10	90	70	15	95	75	30	95	80	60	95	85	120	95	90	180	95	95	240	95	95	300	95	95	360	95	95
時間 (分)	ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 (%)	標準製剤 (錠剤、5mg) (%)																																																											
0	0	0																																																											
5	60	60																																																											
10	65	65																																																											
15	70	75																																																											
30	75	80																																																											
45	75	85																																																											
60	75	90																																																											
時間 (分)	ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 (%)	標準製剤 (錠剤、5mg) (%)																																																											
0	0	0																																																											
5	80	60																																																											
10	90	70																																																											
15	95	75																																																											
30	95	80																																																											
60	95	85																																																											
120	95	90																																																											
180	95	95																																																											
240	95	95																																																											
300	95	95																																																											
360	95	95																																																											
判定時点である 5 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。	判定時点である 5 分及び 180 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。																																																												
(100rpm、pH6.8) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 ● 標準製剤 (錠剤、5mg) <table><caption>Approximate data for (100rpm, pH6.8)</caption><thead><tr><th>時間 (分)</th><th>ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 (%)</th><th>標準製剤 (錠剤、5mg) (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>5</td><td>95</td><td>95</td></tr><tr><td>10</td><td>98</td><td>98</td></tr><tr><td>15</td><td>98</td><td>98</td></tr><tr><td>30</td><td>98</td><td>98</td></tr><tr><td>45</td><td>98</td><td>98</td></tr><tr><td>60</td><td>98</td><td>98</td></tr></tbody></table>	時間 (分)	ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 (%)	標準製剤 (錠剤、5mg) (%)	0	0	0	5	95	95	10	98	98	15	98	98	30	98	98	45	98	98	60	98	98	判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。																																				
時間 (分)	ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 (%)	標準製剤 (錠剤、5mg) (%)																																																											
0	0	0																																																											
5	95	95																																																											
10	98	98																																																											
15	98	98																																																											
30	98	98																																																											
45	98	98																																																											
60	98	98																																																											

溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	平均溶出率（％）		判定
			標準製剤（錠剤、5mg）	試験製剤（ラモトリギン錠 小児用 5mg「JG」）	
50	pH1.2	15	99.5	97.5	適合
	pH5.0	15	93.8	78.8	適合
	pH6.8	5	58.2	60.2	適合
		30	83.2	72.6	適合
	水	5	59.8	63.1	適合
		180	85.8	100.8	適合
100	pH6.8	15	99.5	99.4	適合

・ 結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、いずれの試験条件においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

ラモトリギン錠 25mg「JG」¹¹⁾

「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 別紙 2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

- ・ 標準製剤：ラモトリギン錠 100mg「JG」
- ・ 処方変更水準：A 水準

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	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
		100rpm	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル			
分析法	液体クロマトグラフィー			

・ 判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	(1) 平均溶出率 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 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±10%の範囲にある。 (2) 個々の溶出率
	pH4.0	
	pH6.8	

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	水	試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。
100	pH6.8※	

※ガイドラインに「パドル法、100回転で実施すべき試験液性において、パドル法、50、75回転の溶出試験で、30分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均85%以上溶出する場合、パドル法、100回転の溶出試験を省略してもよい。」と記載されていることから、100rpmの溶出試験を省略した。

・試験結果

(50rpm、pH1.2)	(50rpm、pH4.0)
判定時点である15分において、試験製剤が平均85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。	判定時点である15分において、試験製剤が平均85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。
(50rpm、pH6.8)	(50rpm、水)
判定時点である15分において、試験製剤が平均85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。	判定時点である15分において、試験製剤が平均85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。

溶出挙動の同等性の判定 (平均溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (ラモトリギン錠 100mg「JG」)	試験製剤 (ラモトリギン錠 25mg「JG」)	
50	pH1.2	15	100.0	97.2	適合
	pH4.0	15	98.4	99.5	適合
	pH6.8	15	89.6	93.0	適合
	水	15	96.1	99.3	適合

溶出挙動の同等性の判定（個々の溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	個々の溶出率（％）	平均溶出率との差		判定
			最小値～最大値	±15%超	±25%超	
50	pH1.2	15	92.5～101.1	0 個	0 個	適合
	pH4.0	15	97.2～101.4	0 個	0 個	適合
	pH6.8	15	88.5～96.0	0 個	0 個	適合
	水	15	96.9～102.2	0 個	0 個	適合

・結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、いずれの試験条件においても「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」の判定基準に適合していた。

以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

ラモトリギン錠 100mg「JG」¹²⁾

「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 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

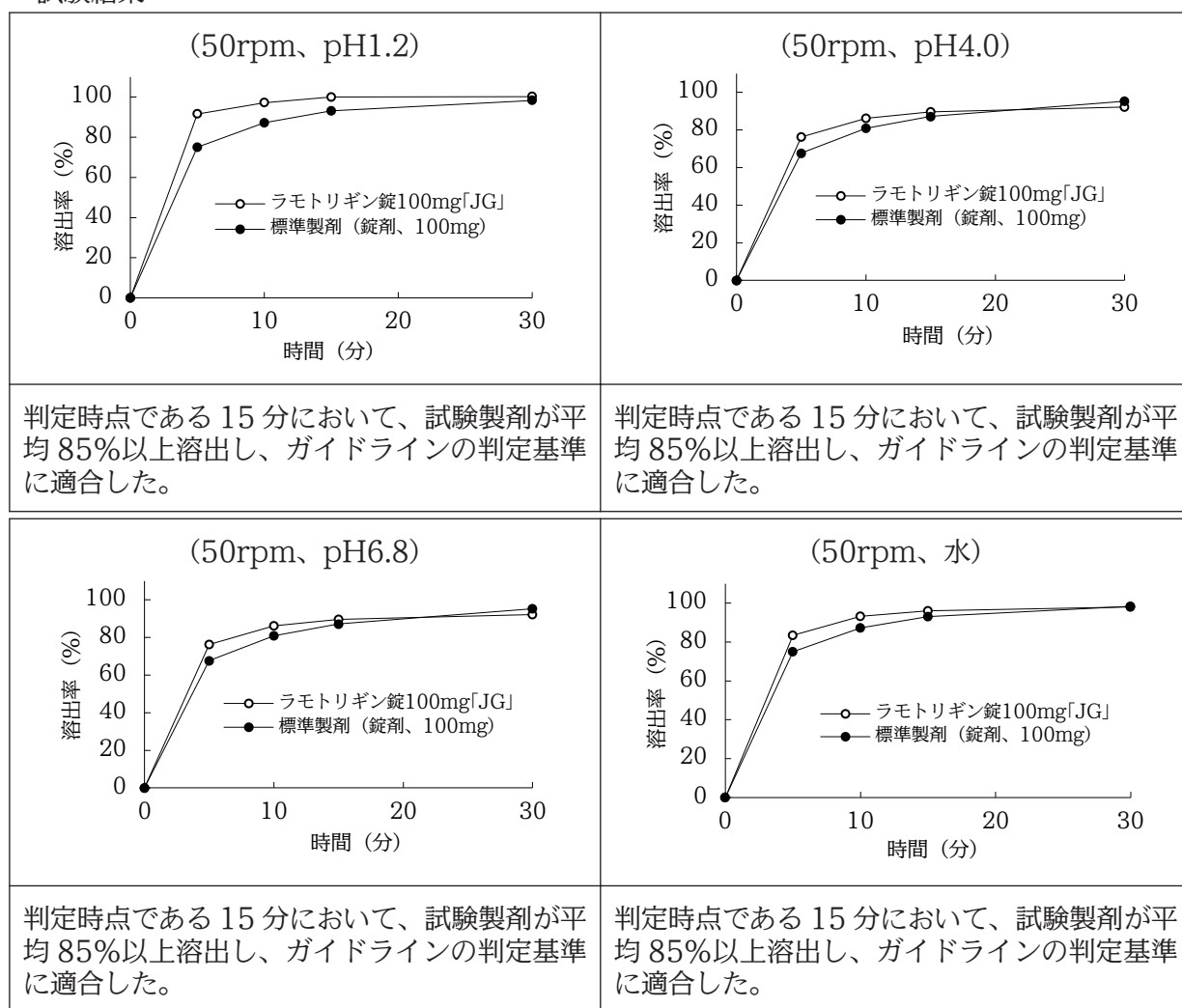
試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
		100rpm	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 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。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH6.8※	

※ガイドラインに「パドル法、100 回転で実施すべき試験液性において、パドル法、50、75 回転の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出する場合、パドル法、100 回転の溶出試験を省略してもよい。」と記載されていることから、100rpm の溶出試験を省略した。

・試験結果



溶出挙動の類似性の判定 (平均溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (錠剤、100mg)	試験製剤 (ラモトリギン錠 100mg「JG」)	
50	pH1.2	15	93.1	100.0	適合
	pH4.0	15	97.7	98.4	適合
	pH6.8	15	87.1	89.6	適合
	水	15	93.1	96.1	適合

・結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、いずれの試験条件においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

てんかん患者の下記発作に対する単剤療法

部分発作（二次性全般化発作を含む）

強直間代発作

定型欠神発作

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

部分発作（二次性全般化発作を含む）

強直間代発作

Lennox-Gastaut 症候群における全般発作

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(1) 定型欠神発作に用いる場合：

15 歳以上の患者における有効性及び安全性については確立していないため、15 歳未満で本剤の治療を開始した患者において、15 歳以降も継続して本剤を使用する場合には、患者の状態を十分観察し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(2) 双極性障害に用いる場合：

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

2. 用法及び用量

てんかん患者に用いる場合：

成人〔錠 25mg、錠 100mg〕：

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

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

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

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

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}：

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

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 50mg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 100mg を 1 日 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週

間毎に1日量として最大100mg ずつ漸増する。維持用量は1日200～400mg とし、1日2回に分割して経口投与する。

(3) - ii) (3) - i) 以外の薬剤^{注3)}を併用する場合：

単剤療法の場合に従う。

<参考：てんかん患者に用いる場合（成人）>

本剤と併用する薬剤の種類	(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	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)
		(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注1)}	(3) - ii) (3) - i) 以外の薬剤 ^{注3)} を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与	50mg/日 (1日1回投与)	25mg/日 (1日1回投与)	
3・4週目	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割して投与)	50mg/日 (1日1回投与)	
5週目以降	1～2週間毎に25～50mg/日 ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大100mg/日 ずつ漸増する。	5週目は100mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与) その後1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。	
維持用量	100～200mg/日 (1日2回に分割して投与)	200～400mg/日 (1日2回に分割して投与)	100～200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)	

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

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

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

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

小児〔錠小児用2mg、錠小児用5mg、錠25mg、錠100mg〕：

(1) 単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）：

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

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

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

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}：

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

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6mg/kgを1日2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2mg/kgを1日2回に分割して経口投与する。

その後は、1～2週間毎に1日量として最大1.2mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日5～15mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400mgまでとする。

(3) - ii) (3) - i) 以外の薬剤^{注3)}を併用する場合：

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

<参考：てんかん患者に用いる場合（小児）>

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

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

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

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

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

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

(1) 単剤療法の場合：

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

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

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

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}：

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

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

(3) - ii) (3) - i) 以外の薬剤^{注3)}を併用する場合：

単剤療法の場合に従う。

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

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

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

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

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

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

<用法・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」及び「副作用」の項参照）

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

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

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

- (3) 本剤による発疹等の皮膚症状のために投与を中止した場合には、**治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は再投与しないこと**。再投与にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること（(1)参照）。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間（バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約65時間（いずれも外国人のデータ）、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤も併用しなかった時は約170時間）を経過している場合は、初回用量から「用法・用量」に従って再開することが推奨される。（「相互作用」の項参照）
- (4) 本剤を定型欠神発作以外の小児てんかん患者に用いる場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。[定型欠神発作以外の国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない]
- (5) **小児てんかん患者**へ投与する場合に、投与初期（1～2週）に体重換算した1日用量が1～2mgの範囲内であった場合は2mg錠を隔日に1錠服用する。体重換算した1日用量が1mg未満の場合は本剤を服用してはならない。本剤投与中は、体重変化を観察し、必要に応じ適切に用量の変更を行うこと。なお、2～6歳の小児の場合は維持用量の上限付近の用量が必要な場合がある。
- (6) 本剤投与中に、本剤のグルクロン酸抱合を阻害あるいは誘導する薬剤を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。
- (7) **経口避妊薬等**の本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること。（「相互作用」の項参照）
- (8) **肝機能障害患者**では、肝機能障害の程度に応じて、本剤のクリアランスが低下するため、本剤の投与にあたっては減量を考慮すること。（「慎重投与」の項参照）

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗てんかん剤：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

双極性障害治療薬：オランザピン、アリピプラゾール

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

電位依存性 Na^+ チャンネル不活性化によって神経膜を安定させ、電位依存性 Ca^{2+} チャンネルを抑制してグルタミン酸遊離を抑制することによって抗痙攣作用をあらわす。¹³⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人男子

薬剤名	投与量	投与方法		n	Tmax (hr)
ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」	1 錠 (ラモトリギンとして 2mg)	絶食単回経口投与	水で服用 (咀嚼なし)	19	1.4±0.8
			水で服用 (咀嚼あり)	18	0.9±0.7
ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」	1 錠 (ラモトリギンとして 5mg)	絶食単回経口投与	水で服用 (咀嚼なし)	20	1.3±0.8
			水で服用 (咀嚼あり)	19	1.0±0.5
ラモトリギン錠 100mg「JG」	1 錠 (ラモトリギンとして 100mg)	絶食単回経口投与	水で服用 (咀嚼なし)	23	1.4±0.9
			水で服用 (咀嚼あり)	23	1.5±1.1

(Mean±S.D.)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

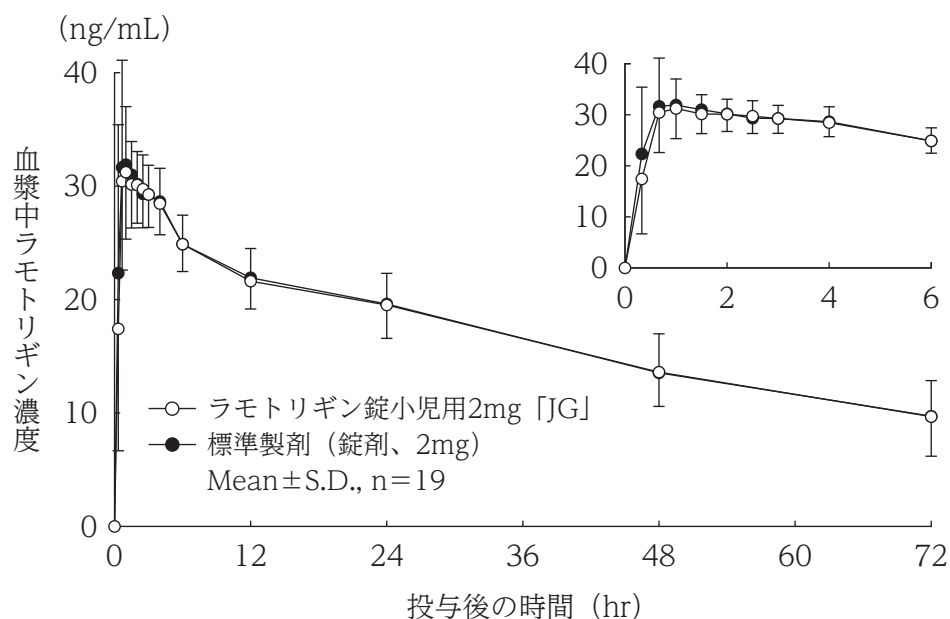
【生物学的同等性試験】

ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」¹⁴⁾

「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 日薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

1) 水で服用（咀嚼なし）

ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ラモトリギンとして 2mg）健康成人男子に水 150mL とともに絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～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。



<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 「JG」	1227±207	34.44±3.89	1.4±0.8	50.7±23.2
標準製剤 (錠剤、2mg)	1233±190	35.72±4.73	1.0±0.8	49.6±19.8

(Mean±S.D.,n=19)

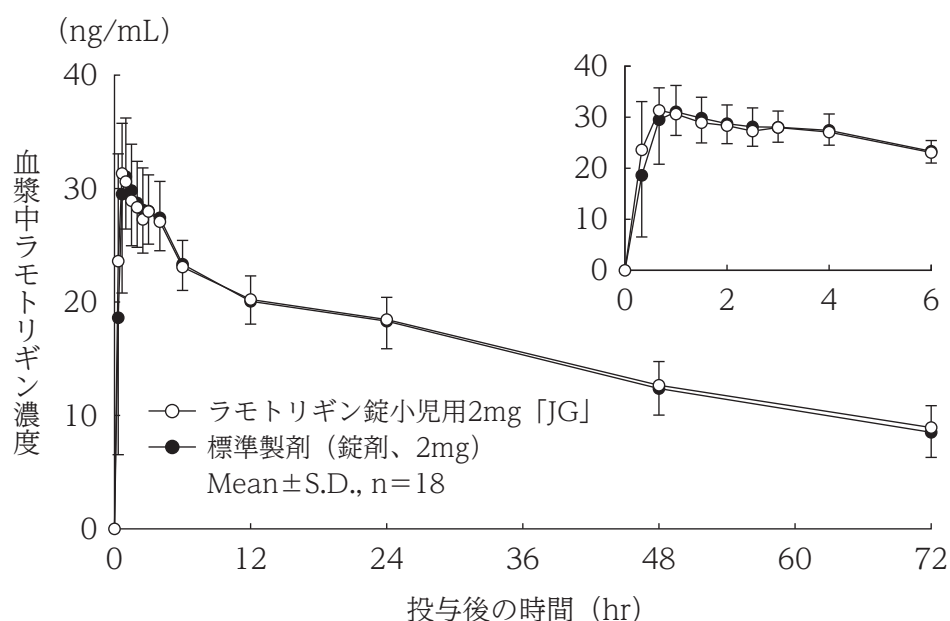
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<同等性の判定結果>

	AUC ₀₋₇₂	Cmax
2 製剤の平均値の差	log (0.99)	log (0.97)
90%信頼区間	log (0.97) ~log (1.01)	log (0.92) ~log (1.01)

2) 水で服用 (咀嚼あり)

ラモトリギン錠小児用 2mg 「JG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (ラモトリギンとして 2mg) 健康成人男子に口中でかみくだき、水 100mL とともに絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~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。



<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 「JG」	1152±138	33.31±3.70	0.9±0.7	46.8±9.7
標準製剤 (錠剤、2mg)	1137±157	34.03±4.10	1.0±0.8	43.8±8.8

(Mean±S.D.,n=18)

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。

<同等性の判定結果>

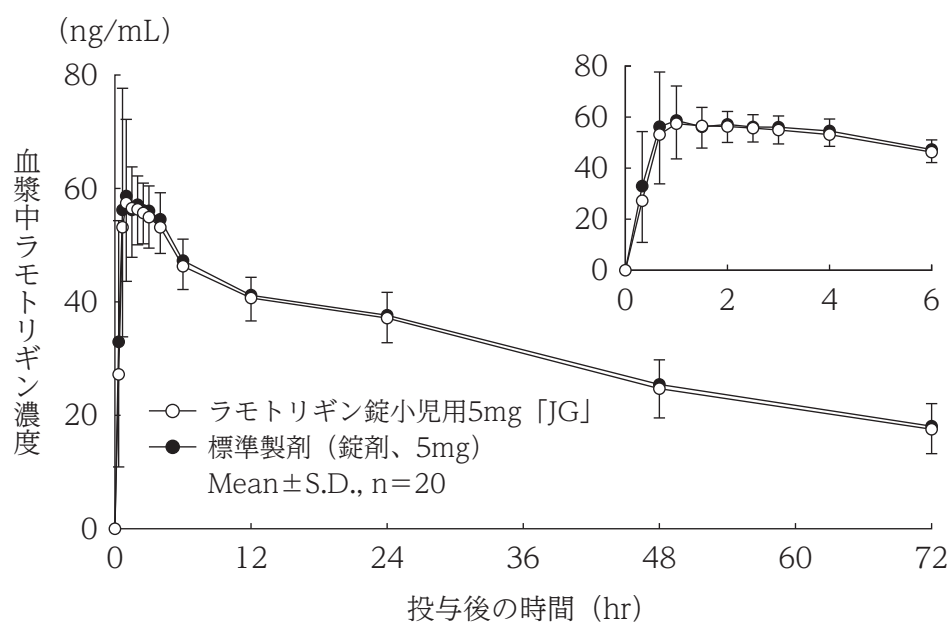
	AUC ₀₋₇₂	Cmax
2 製剤の平均値の差	log (1.02)	log (0.98)
90%信頼区間	log (0.99) ~log (1.04)	log (0.93) ~log (1.03)

ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」¹⁵⁾

「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 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

1) 水で服用（咀嚼なし）

ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ラモトリギンとして 5mg）健康成人男子に水 150mL とともに絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~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。



<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 「JG」	2279±298	65.48±8.36	1.3±0.8	44.7±8.5
標準製剤 (錠剤、5mg)	2327±261	67.26±9.12	1.2±0.8	45.9±9.0

(Mean±S.D.,n=20)

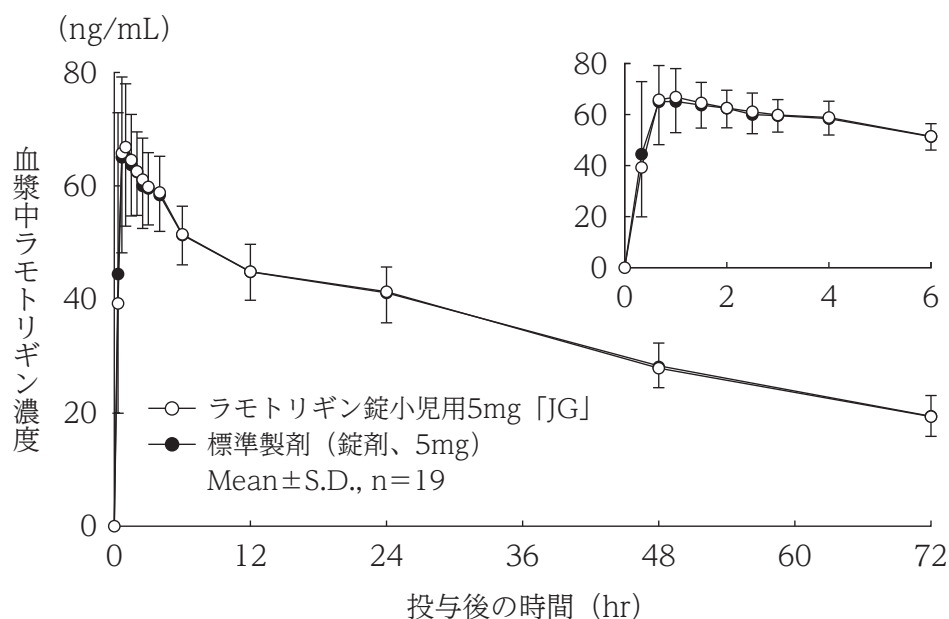
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<同等性の判定結果>

	AUC ₀₋₇₂	Cmax
2 製剤の平均値の差	log (0.98)	log (0.97)
90%信頼区間	log (0.95) ~log (1.00)	log (0.94) ~log (1.01)

2) 水で服用（咀嚼あり）

ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ラモトリギンとして 5mg）健康成人男子に口中でかみくだき、水 100mL とともに絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~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。



<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 「JG」	2544±272	72.16±10.93	1.0±0.5	44.2±7.0
標準製剤 (錠剤、5mg)	2549±314	73.41±15.47	1.0±0.6	44.7±6.6

(Mean ± S.D., n=19)

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。

<同等性の判定結果>

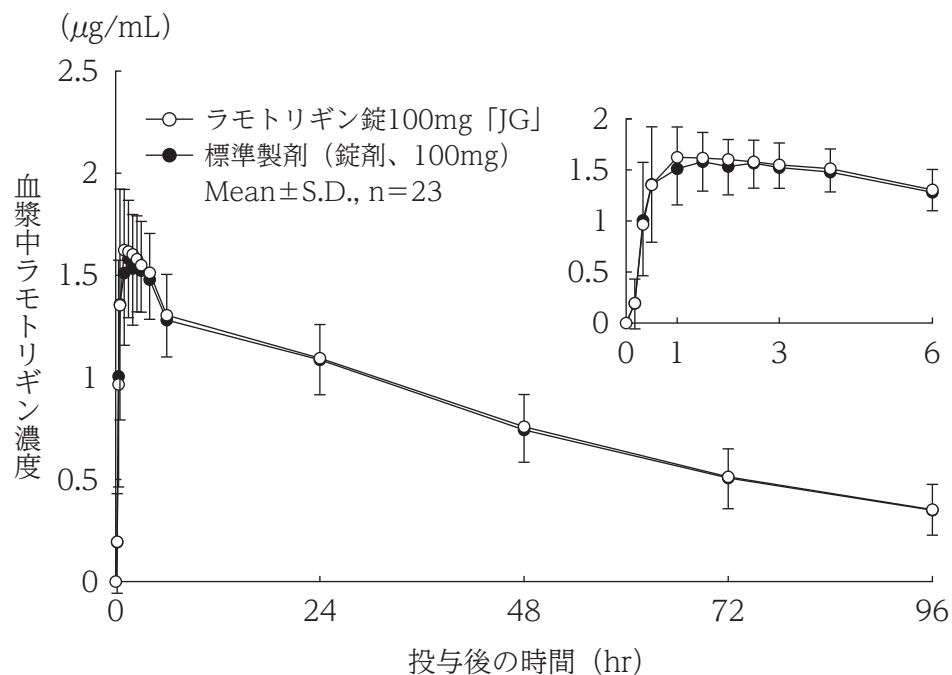
	AUC ₀₋₇₂	Cmax
2 製剤の平均値の差	log (1.00)	log (0.99)
90%信頼区間	log (0.98) ~ log (1.02)	log (0.94) ~ log (1.05)

ラモトリギン錠 100mg 「JG」¹⁶⁾

「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 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

1) 水で服用（咀嚼なし）

ラモトリギン錠 100mg 「JG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ラモトリギンとして 100mg）健康成人男子に水 150mL とともに絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、それぞれ log (1.00) ~ log (1.03) 及び log (0.97) ~ log (1.06) と、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



<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 (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ラモトリギン錠 100mg 「JG」	78.02±13.76	1.76±0.23	1.4±0.9	43.9±10.1
標準製剤 (錠剤、100mg)	76.92±13.73	1.74±0.23	1.5±1.0	45.2±14.5

(Mean±S.D.,n=23)

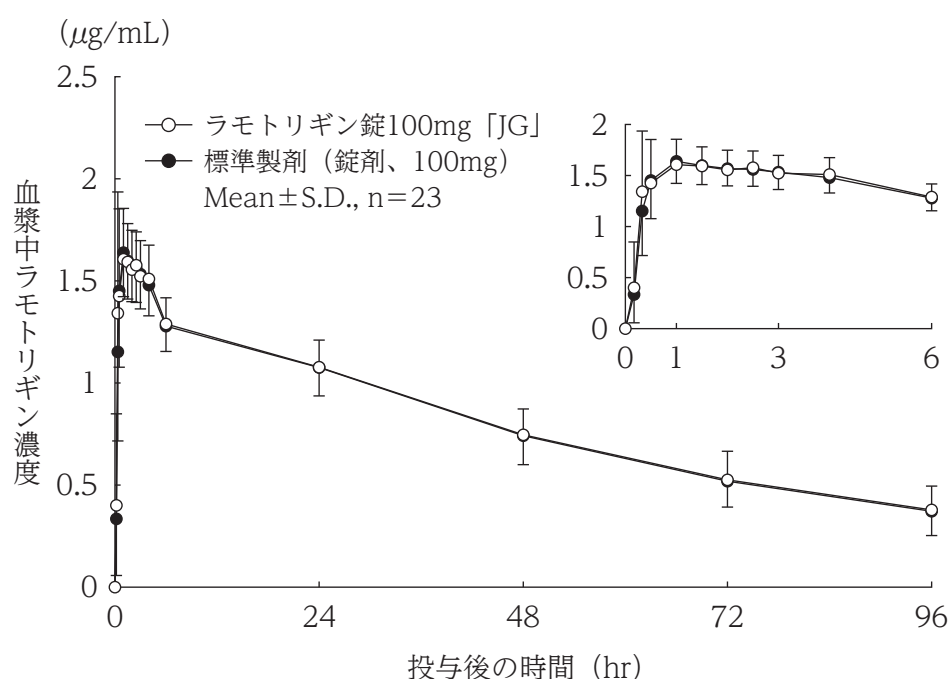
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<同等性の判定結果>

	AUC ₀₋₉₆	Cmax
2 製剤の平均値の差	log (1.01)	log (1.01)
90%信頼区間	log (1.00) ~log (1.03)	log (0.97) ~log (1.06)

2) 水で服用 (咀嚼あり)

ラモトリギン錠 100mg 「JG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠 (ラモトリギンとして100mg) 健康成人男子に口中で20回咀嚼後、水150mLとともに絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、それぞれlog (0.99) ~log (1.02) 及びlog (0.96) ~log (1.07) と、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



<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 (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ラモトリギン錠 100mg 「JG」	77.90 ± 11.01	1.79 ± 0.32	1.5 ± 1.1	49.7 ± 13.2
標準製剤 (錠剤、100mg)	77.36 ± 11.32	1.75 ± 0.21	1.2 ± 0.9	48.1 ± 11.9

(Mean ± S.D., n = 23)

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。

<同等性の判定結果>

	AUC ₀₋₉₆	Cmax
2 製剤の平均値の差	log (1.01)	log (1.01)
90%信頼区間	log (0.99) ~ log (1.02)	log (0.96) ~ log (1.07)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 - 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論のパラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

健康成人男子

薬剤名	投与量	投与方法		n	kel (hr ⁻¹)
ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」	1錠 (ラモトリギンとして 2mg)	絶食単回経口投与	水で服用 (咀嚼なし)	19	0.016±0.005
			水で服用 (咀嚼あり)	18	0.015±0.003
ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」	1錠 (ラモトリギンとして 5mg)	絶食単回経口投与	水で服用 (咀嚼なし)	20	0.016±0.003
			水で服用 (咀嚼あり)	19	0.016±0.002
ラモトリギン錠 100mg「JG」	1錠 (ラモトリギンとして 100mg)	絶食単回経口投与	水で服用 (咀嚼なし)	23	0.0164±0.0029
			水で服用 (咀嚼あり)	23	0.0149±0.0037

(Mean±S.D.)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 7. 相互作用」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

本剤の投与により中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、以下の事項に注意すること。（「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）

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

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

2) 維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。

(2) 発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止すること。

発熱（38℃以上）、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、リンパ節腫脹 等

(3) 重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されているので、特に注意すること。

(4) 患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導すること。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 - 1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 - 2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある〕

(2) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状を増悪させることがある〕

- (3) 肝機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある〕
〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
- (4) 腎不全患者〔腎クリアランスが低下しているために、主代謝物（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度が健康成人よりも高くなることがある〕
- (5) 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者〔重篤ではない発疹の発現頻度が約 3 倍になる〕
- (6) Brugada 症候群の患者〔Brugada 症候群に特徴的な心電図変化（右脚ブロック及び右側胸部誘導（V1～V3）の coved 型 ST 上昇）が顕在化したとの報告がある〕
- (7) 心不全、基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）、刺激伝導障害のある患者〔刺激伝導障害を起こす又は悪化させる可能性がある。In vitro 試験においてヒト心筋型電位依存性 Na⁺チャネル電流を抑制し、抗不整脈薬クラス Ib 群に属する薬剤と同様の特性を有することが示された〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与による発疹は斑状・丘疹状にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から 8 週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。〔「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕
- (2) 小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、本剤投与開始 8 週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。
- (3) 双極性障害患者を含め、うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。
- (5) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- (6) てんかん患者では、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも 2 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- (7) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

7. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム	本剤の消失半減期が約 2 倍延長するとの報告がある。（「用法・用量」の項参照）	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤の血中濃度が低下する。（「用法・用量」の項参照）	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
アタザナビル／リトナビル	アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用した場合に本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 本剤維持用量投与中にアタザナビルとリトナビルを投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意（7）」の項参照）	
カルバマゼピン	本剤とカルバマゼピンの併用により、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したという報告があり、通常、これらの症状はカルバマゼピンの減量により回復する。	機序不明
リスペリドン	本剤とリスペリドンの併用時には、それぞれの単独投与時に比較して、傾眠の報告が多いとの報告がある。	
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。（「用法・用量に関連する使用上の注意（7）」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。 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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（以下、全て頻度不明）

- 1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、痒疹、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」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 2) 薬剤性過敏症症候群¹⁷⁾の症状として、発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害（好酸球増多、白血球増加、異型リンパ球の出現）及び臓器障害（肝機能障害等）の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症症候群の徴候又は症状は遅発性に発現する。薬剤性過敏症症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがある。なお、過敏症の初期症状は、発疹を伴わないこともあるので、発疹以外の症状（発熱又はリンパ節腫脹等）の発現にも注意が必要である。
- 3) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 血球貪食症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、発疹、神経症状、脾腫、リンパ節腫脹、血球減少、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症、肝機能障害、血液凝固障害等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝炎、肝機能障害及び黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。本剤の再投与により、さらに重篤な症状を伴う無菌性髄膜炎が投与後すぐに再発したとの報告がある。

(3) その他の副作用

	頻 度 不 明
皮 膚	発疹、脱毛
全 身 症 状	発熱、疲労、疼痛
精 神 神 経 系	傾眠、めまい、頭痛、不眠、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加、易刺激性、運動障害、失調、振戦、幻覚、眼振、攻撃性、平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞蹈病アテトーゼ、悪夢
消 化 器	胃腸障害（嘔気・嘔吐、下痢等）、食欲不振
肝 臓	肝機能検査値異常

	頻 度 不 明
血 液	白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、リンパ節症、低ガンマグロブリン血症
眼	複視、霧視、結膜炎
筋 骨 格 系	背部痛、関節痛
そ の 他	ループス様反応

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「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、 - 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）、 - 5. 慎重投与内容とその理由、 - 8. 副作用（2）重大な副作用と初期症状」の項参照

9. 高齢者への投与

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

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

- 1) 海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第1三半期にラモトリギン製剤を単独投与された総計2000例以上の妊婦の情報が収集されている。ラモトリギン製剤使用による大奇形発現リスクの実質的な増加は認められていないが、いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口唇裂奇形発現リスクの増加が報告されている。ケースコントロール研究においては、他の奇形と比較して、ラモトリギン製剤の使用に伴う口蓋口唇裂の発現リスクが高いとの結果は得られていない。本妊娠調査のデータは、多剤併用療法時の先天異常発現のリスクに対する本剤の影響について評価するのに十分なものではない。
- 2) 動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかったが、本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットでヒト最大用量である400mg/日の0.12倍以上の投与量〔体表面積換算（mg/m²）に基づく〕において母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、胎児骨格変異の発現頻度増加、出生児における神経行動学的異常、出生児回収率（哺育中の巣から出生児を離し、5分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す）の低下又は出生後の生存率低下がみられた。
- 3) 動物（ラット）において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。

- (2) 妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため（妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある）、妊婦に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。
- (3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の婦人の血中濃度の最大約 50%に達したとの報告がある。また、授乳されている新生児、乳児において、無呼吸、傾眠、体重増加不良等を起こすことが報告されている。]

11. 小児等への投与

てんかんについて、低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児、及び定型欠神発作以外の単剤療法に対する有効性及び安全性は確立していない。

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

徴候、症状：

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

処置：

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

14. 適用上の注意

(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。

15. その他の注意

- (1) 海外で実施されたラモトリギン製剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比

べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された (95%信頼区間 : 0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。

- (2) ラモトリギン製剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、長期投与により葉酸代謝を阻害する可能性がある。なお、ヒトにおける長期投与の成績において、投与 1 年目まではヘモグロビン値、平均赤血球容積、血清中及び赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められず、また、投与 5 年目まで赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められなかった。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」 ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」 ラモトリギン錠 25mg「JG」 ラモトリギン錠 100mg「JG」	劇薬 処方箋医薬品※
有 効 成 分	ラモトリギン	毒薬

※注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

- ・ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」及びラモトリギン錠小児用 5mg「JG」
室温保存
- ・ラモトリギン錠 25mg「JG」及びラモトリギン錠 100mg「JG」
室温保存、気密容器

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「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、 - 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法、 - 14. 適用上の注意」の項参照

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり：有り
- ・患者様用指導箋：有り
 - ・ラモトリギン錠「JG」を服用される患者様とご家族の方へ(RMP)
https://medical.nihon-generic.co.jp/uploadfiles/materials/LAMOT00_GUIDE.pdf

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

6. 包装

- ・ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」
PTP：140 錠（14 錠×10）
- ・ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」
PTP：140 錠（14 錠×10）
- ・ラモトリギン錠 25mg「JG」

PTP : 140 錠 (14 錠×10)

- ・ラモトリギン錠 100mg「JG」

PTP : 140 錠 (14 錠×10)

7. 容器の材質

- ・ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」及びラモトリギン錠小児用 5mg「JG」

PTP 包装 : ポリ塩化ビニルフィルム・アルミニウム箔 (PTP)、紙箱

- ・ラモトリギン錠 25mg「JG」及びラモトリギン錠 100mg「JG」

PTP 包装 : ポリプロピレンフィルム・アルミニウム箔 (PTP)、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分 : ラミクタール®錠小児用 2mg/錠小児用 5mg/錠 25mg/錠 100mg (グラクソ・スミスクライン株式会社)

同 効 薬 : 抗てんかん剤 : 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

双極性障害治療薬 : オランザピン

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」	2021 年 2 月 15 日	30300AMX00041000
ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」	2021 年 2 月 15 日	30300AMX00042000
ラモトリギン錠 25mg「JG」	2018 年 2 月 15 日	23000AMX00330000
ラモトリギン錠 100mg「JG」	2018 年 2 月 15 日	23000AMX00331000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」 ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」	2021 年 6 月 18 日
ラモトリギン錠 25mg「JG」 ラモトリギン錠 100mg「JG」	2018 年 6 月 15 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

販売名	内容
ラモトリギン錠 25mg「JG」 ラモトリギン錠 100mg「JG」	承認年月日 : 2020 年 2 月 5 日 効能・効果の内容 : 「てんかん患者の定型欠神発作に対する単剤療法」の効能・効果を追加した。 用法・用量の内容 : 効能・効果追加に伴い、関連の用法・用量を追加した。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」	128687801	1139009F1064	622868701
ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」	128688501	1139009F2060	622868801
ラモトリギン錠 25mg「JG」	126346601	1139009F3032	622634601
ラモトリギン錠 100mg「JG」	126347301	1139009F4039	622634701

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
ラモトリギン錠小児用 2mg 「JG」の加速試験
- 2) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
ラモトリギン錠小児用 2mg 「JG」の無包装状態の安定性試験
- 3) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
ラモトリギン錠小児用 5mg 「JG」の加速試験
- 4) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
ラモトリギン錠小児用 5mg 「JG」の無包装状態の安定性試験
- 5) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
ラモトリギン錠 25mg 「JG」の加速試験
- 6) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
ラモトリギン錠 25mg 「JG」の無包装状態の安定性試験
- 7) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
ラモトリギン錠 100mg 「JG」の加速試験
- 8) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
ラモトリギン錠 100mg 「JG」の無包装状態の安定性試験
- 9) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
ラモトリギン錠小児用 2mg 「JG」の溶出試験
- 10) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
ラモトリギン錠小児用 5mg 「JG」の溶出試験
- 11) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
ラモトリギン錠 25mg 「JG」の溶出試験
- 12) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
ラモトリギン錠 100mg 「JG」の溶出試験
- 13) 田中千賀子、加藤隆一、成宮周編集；NEW 薬理学（改訂第7版）、341（2017）、南江堂
- 14) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
ラモトリギン錠小児用 2mg 「JG」の生物学的同等性試験
- 15) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
ラモトリギン錠小児用 5mg 「JG」の生物学的同等性試験
- 16) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
ラモトリギン錠 100mg 「JG」の生物学的同等性試験
- 17) 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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

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

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

2) 動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかったが、本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットで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。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。]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021 年 3 月) ※1	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1Pregnancy <u>Risk Summary</u> Data from several prospective pregnancy exposure registries and epidemiological studies of pregnant women have not detected an increased frequency of major congenital malformations or a consistent pattern of malformations among women exposed to lamotrigine compared with the general population (<i>see Data</i>). The majority of LAMICTAL pregnancy exposure data are from women with epilepsy. In animal studies, administration of lamotrigine during pregnancy resulted in developmental toxicity (increased mortality, decreased body weight, increased structural variation, neurobehavioral abnormalities) at doses lower than those administered clinically. Lamotrigine decreased fetal folate concentrations in rats, an effect known to be associated with adverse pregnancy outcomes in animals and humans (<i>see Data</i>). The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. <u>Clinical Considerations</u> As with other AEDs, physiological changes during pregnancy may affect lamotrigine concentrations and/or therapeutic effect. There have been reports of decreased lamotrigine concentrations during pregnancy and restoration of pre-pregnancy concentrations after delivery. Dose adjustments may be necessary to maintain clinical response. <u>Data</u> <i>Human Data:</i> Data from several international pregnancy registries have not shown an increased risk for malformations overall. The International Lamotrigine Pregnancy Registry reported major congenital malformations in 2.2% (95% CI: 1.6%, 3.1%) of 1,558 infants exposed to lamotrigine monotherapy in the first trimester of pregnancy. The NAAED Pregnancy Registry reported major congenital malformations among 2.0% of 1,562 infants exposed to lamotrigine monotherapy in the first trimester. EURAP, a large international pregnancy registry focused outside of North America, reported major birth defects in 2.9% (95% CI: 2.3%, 3.7%) of 2,514 exposures to lamotrigine monotherapy in the first trimester. The frequency of major congenital malformations was similar to estimates from the general population.

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021 年 3 月) ※1	The NAAED Pregnancy Registry observed an increased risk of isolated oral clefts: among 2,200 infants exposed to lamotrigine early in pregnancy, the risk of oral clefts was 3.2 per 1,000 (95% CI: 1.4, 6.3), a 3-fold increased risk versus unexposed healthy controls. This finding has not been observed in other large international pregnancy registries. Furthermore, a case-control study based on 21 congenital anomaly registries covering over 10 million births in Europe reported an adjusted odds ratio for isolated oral clefts with lamotrigine exposure of 1.45 (95% CI: 0.8, 2.63). Several meta-analyses have not reported an increased risk of major congenital malformations following lamotrigine exposure in pregnancy compared with healthy and disease-matched controls. No patterns of specific malformation types were observed. The same meta-analyses evaluated the risk of additional maternal and infant outcomes including fetal death, stillbirth, preterm birth, small for gestational age, and neurodevelopmental delay. Although there are no data suggesting an increased risk of these outcomes with lamotrigine monotherapy exposure, differences in outcome definition, ascertainment methods, and comparator groups limit the conclusions that can be drawn. <i>Animal Data:</i> When lamotrigine was administered to pregnant mice, rats, or rabbits during the period of organogenesis (oral doses of up to 125, 25, and 30 mg/kg, respectively), reduced fetal body weight and increased incidences of fetal skeletal variations were seen in mice and rats at doses that were also maternally toxic. The no-effect doses for embryofetal developmental toxicity in mice, rats, and rabbits (75, 6.25, and 30 mg/kg, respectively) are similar to (mice and rabbits) or less than (rats) the human dose of 400 mg/day on a body surface area (mg/m²) basis. In a study in which pregnant rats were administered lamotrigine (oral doses of 0, 5, or 25 mg/kg) during the period of organogenesis and offspring were evaluated postnatally, neurobehavioral abnormalities were observed in exposed offspring at both doses. The lowest effect dose for developmental neurotoxicity in rats is less than the human dose of 400 mg/day on a mg/m² basis. Maternal toxicity was observed at the higher dose tested. When pregnant rats were administered lamotrigine (oral doses of 0, 5, 10, or 20 mg/kg) during the latter part of gestation and throughout lactation, increased offspring mortality (including stillbirths) was seen at all doses. The lowest effect dose for pre- and post-natal developmental toxicity in rats is less than the human dose of 400 mg/day on a mg/m² basis. Maternal toxicity was observed at the 2 highest doses tested. When administered to pregnant rats, lamotrigine decreased fetal folate concentrations at doses greater than or equal to 5 mg/kg/day, which is less than the human dose of 400 mg/day on a mg/m² basis.

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021 年 3 月) ※1	8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Lamotrigine is present in milk from lactating women taking LAMICTAL (<i>see Data</i>). Neonates and young infants are at risk for high serum levels because maternal serum and milk levels can rise to high levels postpartum if lamotrigine dosage has been increased during pregnancy but is not reduced after delivery to the pre-pregnancy dosage. Glucuronidation is required for drug clearance. Glucuronidation capacity is immature in the infant and this may also contribute to the level of lamotrigine exposure. Events including rash, apnea, drowsiness, poor sucking, and poor weight gain (requiring hospitalization in some cases) have been reported in infants who have been human milk-fed by mothers using lamotrigine; whether or not these events were caused by lamotrigine is unknown. No data are available on the effects of the drug on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for LAMICTAL and any potential adverse effects on the breastfed infant from LAMICTAL or from the underlying maternal condition. <u>Clinical Considerations</u> Human milk-fed infants should be closely monitored for adverse events resulting from lamotrigine. Measurement of infant serum levels should be performed to rule out toxicity if concerns arise. Human milk-feeding should be discontinued in infants with lamotrigine toxicity. <u>Data</u> Data from multiple small studies indicate that lamotrigine plasma levels in nursing infants have been reported to be as high as 50% of maternal plasma concentrations.

※ : < https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020241s064,020764s057,022251s028lbl.pdf > (2021/4/5 アクセス)

	分類
ADEC : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D

参考：分類の概要

ADEC : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

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

< <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database> >
(2021/4/5 アクセス)

(2) 小児に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SmPC とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

てんかんについて、低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児、及び定型欠神発作以外の単剤療法に対する有効性及び安全性は確立していない。

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

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021 年 3 月) ※1	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use <u>Epilepsy</u> LAMICTAL is indicated as adjunctive therapy in patients aged 2 years and older for partial-onset seizures, the generalized seizures of Lennox-Gastaut syndrome, and PGTC seizures. Safety and efficacy of LAMICTAL used as adjunctive treatment for partial-onset seizures were not demonstrated in a small, randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial in very young pediatric patients (aged 1 to 24 months). LAMICTAL was associated with an increased risk for infectious adverse reactions (LAMICTAL 37%, placebo 5%), and respiratory adverse reactions (LAMICTAL 26%, placebo 5%). Infectious adverse reactions included bronchiolitis, bronchitis, ear infection, eye infection, otitis externa, pharyngitis, urinary tract infection, and viral infection. Respiratory adverse reactions included nasal congestion, cough, and apnea. <u>Bipolar Disorder</u> Safety and efficacy of LAMICTAL for the maintenance treatment of bipolar disorder were not established in a double-blind, randomized withdrawal, placebo-controlled trial that evaluated 301 pediatric patients aged 10 to 17 years with a current manic/hypomanic, depressed, or mixed mood episode as defined by DSM-IV-TR. In the randomized phase of the trial, adverse reactions that occurred in at least 5% of patients taking LAMICTAL (n = 87) and were twice as common compared with patients taking placebo (n = 86) were influenza (LAMICTAL 8%, placebo 2%), oropharyngeal pain (LAMICTAL 8%, placebo 2%), vomiting (LAMICTAL 6%, placebo 2%), contact dermatitis (LAMICTAL 5%, placebo 2%), upper abdominal pain (LAMICTAL 5%, placebo 1%), and suicidal ideation (LAMICTAL 5%, placebo 0%).

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021 年 3 月) ※1	<u>Juvenile Animal Data</u> In a juvenile animal study in which lamotrigine (oral doses of 0, 5, 15, or 30 mg/kg) was administered to young rats from postnatal day 7 to 62, decreased viability and growth were seen at the highest dose tested and long - term neurobehavioral abnormalities (decreased locomotor activity, increased reactivity, and learning deficits in animals tested as adults) were observed at the 2 highest doses. The no - effect dose for adverse developmental effects in juvenile animals is less than the human dose of 400 mg/day on a mg/m² basis.

※1 : < https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020241s064,020764s057,022251s028lbl.pdf > (2021/4/5 アクセス)

出典	記載内容
英国の添付文書 (2021 年 3 月) ※2	4. Clinical particulars 4.2 Posology and method of administration <u>Epilepsy</u> <u>Children below 2 years</u> There are limited data on the efficacy and safety of lamotrigine for adjunctive therapy of partial seizures in children aged 1 month to 2 years (see section 4.4). There are no data in children below 1 month of age. Thus Lamictal is not recommended for use in children below 2 years of age. If, based on clinical need, a decision to treat is nevertheless taken, see sections 4.4, 5.1 and 5.2. <u>Bipolar disorder</u> <u>Children and adolescents below 18 years</u> Lamictal is not recommended for use in children below 18 years of age because a randomised withdrawal study demonstrated no significant efficacy and showed increased reporting of suicidality (see section 4.4 and 5.1).

※2 : < <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8052/smpc> > (2021/4/5 アクセス)

X III. 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「JG」及びラモトリギン錠小児用 5mg「JG」

1. 保存条件

室内散光下（約 700lx）、室温保存 30 日

- ・透明瓶、開放
- ・透明瓶、密栓
- ・褐色瓶、密栓

2. 試験項目

性状、含量

3. 試験結果

ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」

		製剤の規格（参考）	試験開始時	30 日後
透明瓶 開放	性状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし
	含量（%）	表示量の 95.0～105.0%	97.7	97.2
		[開始時 100%]	[100]	[99.5]
透明瓶 密栓	性状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし
	含量（%）	表示量の 95.0～105.0%	97.7	97.4
		[開始時 100%]	[100]	[99.7]
褐色瓶 密栓	性状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし
	含量（%）	表示量の 95.0～105.0%	97.7	97.6
		[開始時 100%]	[100]	[99.9]

ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」

		製剤の規格（参考）	試験開始時	30 日後
透明瓶 開放	性状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし
	含量（%）	表示量の 95.0～105.0%	99.5	99.2
		[開始時 100%]	[100]	[99.7]
透明瓶 密栓	性状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし
	含量（%）	表示量の 95.0～105.0%	99.5	98.7
		[開始時 100%]	[100]	[99.2]
褐色瓶 密栓	性状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし
	含量（%）	表示量の 95.0～105.0%	99.5	98.7
		[開始時 100%]	[100]	[99.2]

ラモトリギン錠 25mg「JG」及びラモトリギン錠 100mg「JG」

1. 保存条件

湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、90 日〔遮光・ポリセロファン紙〕

光に対する安定性試験：120 万 lx・hr/25±2℃/60±5%RH（1000lx・50 日）〔ポリセロファン紙〕

2. 試験項目

性状、含量、純度試験〈参考値〉

3. 試験結果

ラモトリギン錠 25mg「JG」

		製剤の規格（参考）	試験開始時	30 日後	60 日後	90 日後
湿度	性状	白色の素錠	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	含量（%）	表示量の 95.0～105.0%	98.2	96.6	98.0	97.9
		[開始時 100%]	[100]	[98.4]	[99.8]	[99.7]
	純度試験（%）	個々の類縁物質 0.1%以下 〈参考値〉	未検出	未検出	未検出	未検出
		2,3-ジクロロ安息香酸 0.1%以下 〈参考値〉	未検出	未検出	未検出	未検出

		製剤の規格（参考）	試験開始時	60 万 lx・hr (25 日)	120 万 lx・hr (50 日)
光	性状	白色の素錠	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	含量 (%)	表示量の 95.0～105.0%	98.2	96.7	98.9
		[開始時 100%]	[100]	[98.5]	[100.7]
	純度 試験 (%)	個々の類縁物質 0.1%以下〈参考値〉	未検出	未検出	未検出
		2,3-ジクロロ安息香酸 0.1%以下〈参考値〉	未検出	未検出	未検出

ラモトリギン錠 100mg「JG」

		製剤の規格（参考）	試験 開始時	30 日後	60 日後	90 日後
湿度	性状	白色の素錠	白色の 粉末	白色の 粉末	白色の 粉末	白色の 粉末
	含量 (%)	表示量の 95.0～105.0%	98.7	96.8	97.1	97.5
		[開始時 100%]	[100]	[98.1]	[98.4]	[98.8]
	純度 試験 (%)	個々の類縁物質 0.1%以下〈参考値〉	未検出	未検出	未検出	未検出
		2,3-ジクロロ安息香酸 0.1%以下〈参考値〉	未検出	未検出	未検出	未検出

		製剤の規格（参考）	試験開始時	60 万 lx・hr (25 日)	120 万 lx・hr (50 日)
光	性状	白色の素錠	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	含量 (%)	表示量の 95.0～105.0%	98.7	96.8	97.6
		[開始時 100%]	[100]	[98.1]	[98.9]
	純度 試験 (%)	個々の類縁物質 0.1%以下〈参考値〉	未検出	未検出	未検出
		2,3-ジクロロ安息香酸 0.1%以下〈参考値〉	未検出	未検出	未検出

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」及びラモトリギン錠小児用 5mg「JG」

1. 試験方法

崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、約 55℃の温湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後同様の操作を行う。

通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養チューブの注入端より約 20mL/10 秒の速度で注入し、水（20mL）でフラッシュ後、チューブの通過性を確認する。チューブサイズは 8Fr.、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr.と通過するまで変更する。

2. 試験結果

ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
ラモトリギン錠 小児用 2mg「JG」	・温湯採取直後、ただちに崩壊した。 ・転倒混和により懸濁状態となり、静置すると堆積物が生じた。

通過性試験結果

品目名	通過性
ラモトリギン錠 小児用 2mg「JG」	・スムーズに 8Fr.の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。 ・フラッシュ後は付着が認められなかった。

8Fr.：8 フレンチ 約 2.7 mm＜外形＞

ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
ラモトリギン錠 小児用 5mg「JG」	・温湯採取直後、ただちに崩壊した。 ・転倒混和により懸濁状態となり、静置すると堆積物が生じた。

通過性試験結果

品目名	通過性
ラモトリギン錠 小児用 5mg「JG」	・スムーズに 8Fr.の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。 ・フラッシュ後は付着が認められなかった。

8Fr.：8 フレンチ 約 2.7 mm＜外形＞

ラモトリギン錠 25mg「JG」及びラモトリギン錠 100mg「JG」

1. 試験方法

崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、約 55℃の温湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後同様の操作を行う。

10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、薬包紙に包み上から乳棒で数回たたいて破壊後、上記と同様の操作を行う。

通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養チューブの注入端より 2～3mL/秒の速度で注入し、チューブの通過性を確認する。注入後、水を使い洗浄する。チューブサイズは 8Fr.、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr.と通過するまで変更する。

2. 試験結果

ラモトリギン錠 25mg「JG」

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
ラモトリギン錠 25mg「JG」	5 分以内に崩壊・懸濁した。

通過性試験結果

品目名	通過性
ラモトリギン錠 25mg「JG」	8Fr.のチューブを通過した。 洗浄後、チューブ内に製剤の残存はなかった。

8Fr.：8 フレンチ 約 2.7 mm<外形>

ラモトリギン錠 100mg「JG」

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
ラモトリギン錠 100mg「JG」	5 分以内に崩壊・懸濁した。

通過性試験結果

品目名	通過性
ラモトリギン錠 100mg「JG」	8Fr.のチューブを通過した。 洗浄後、チューブ内に製剤の残存はなかった。

8Fr.：8 フレンチ 約 2.7 mm<外形>

2. その他の関連資料

該当資料なし

Memo



日本ジェネリック株式会社

東京都千代田区丸の内一丁目 9 番 1 号