

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

抗てんかん剤、双極性障害治療薬

**ラモトリギン錠 25mg「アメル」**  
**ラモトリギン錠 100mg「アメル」**

LAMOTRIGINE Tablets 2mg 「AMEL」、Tablets 5mg 「AMEL」、  
LAMOTRIGINE Tablets 25mg 「AMEL」、Tablets 100mg 「AMEL」

|                          |                                                                                                                                                                                          |                                           |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 剤形                       | 素錠（チュアブル・ディスパージブル錠）                                                                                                                                                                      |                                           |
| 製剤の規制区分                  | 劇薬<br>処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）                                                                                                                                                        |                                           |
| 規格・含量                    | ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」：1 錠中、ラモトリギン 2mg を含有する。<br>ラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」：1 錠中、ラモトリギン 5mg を含有する。<br>ラモトリギン錠 25mg 「アメル」：1 錠中、ラモトリギン 25mg を含有する。<br>ラモトリギン錠 100mg 「アメル」：1 錠中、ラモトリギン 100mg を含有する。 |                                           |
| 一般名                      | 和名：ラモトリギン<br>洋名：Lamotrigine                                                                                                                                                              |                                           |
|                          | ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」<br>ラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」                                                                                                                                             | ラモトリギン錠 25mg 「アメル」<br>ラモトリギン錠 100mg 「アメル」 |
| 製造販売承認年月日                | 2021 年 2 月 15 日                                                                                                                                                                          | 2018 年 2 月 15 日                           |
| 薬価基準収載日                  | 2021 年 6 月 18 日                                                                                                                                                                          | 2018 年 6 月 15 日                           |
| 発売年月日                    | 2021 年 6 月 18 日                                                                                                                                                                          | 2018 年 6 月 15 日                           |
| 開発・製造販売(輸入)・<br>提携・販売会社名 | 製造販売元：共和薬品工業株式会社                                                                                                                                                                         |                                           |
| 医薬情報担当者の連絡先              |                                                                                                                                                                                          |                                           |
| 問い合わせ窓口                  | 共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口<br>TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858<br>医療関係者向けホームページ <a href="https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/">https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/</a>          |                                           |

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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<https://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、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の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

## 2. IF とは

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

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

### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### 【IF の作成】

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

#### 【IF の発行】

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

### 3. IF の利用にあたって

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

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

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

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，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. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名……………2
2. 一般名……………2
3. 構造式又は示性式……………2
4. 分子式及び分子量……………3
5. 化学名（命名法）……………3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号……………3
7. CAS 登録番号……………3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………4
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
4. 有効成分の定量法……………4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形……………5
2. 製剤の組成……………6
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する  
注意……………6
4. 製剤の各種条件下における安定性……………7
5. 調製法及び溶解後の安定性……………8
6. 他剤との配合変化（物理化学的  
変化）……………8
7. 溶出性……………9
8. 生物学的試験法……………18
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………18
10. 製剤中の有効成分の定量法……………18
11. 力 価……………18
12. 混入する可能性のある夾雑物……………18
13. 注意が必要な容器・外観が特殊  
な容器に関する情報……………18
14. その他……………18

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………19
2. 用法及び用量……………19
3. 臨床成績……………24

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は  
化合物群……………26
2. 薬理作用……………26

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………27
2. 薬物速度論的パラメータ……………34
3. 吸 収……………34
4. 分 布……………35
5. 代 謝……………35
6. 排 泄……………36
7. トランスポーターに関する情報……………36
8. 透析等による除去率……………36

## 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……………37
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌  
を含む）……………37
3. 効能又は効果に関連する使用上  
の注意とその理由……………37
4. 用法及び用量に関連する使用上  
の注意とその理由……………37
5. 慎重投与内容とその理由……………38
6. 重要な基本的注意とその理由及  
び処置方法……………38
7. 相互作用……………39
8. 副作用……………40
9. 高齢者への投与……………43
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与……………43
11. 小児等への投与……………43
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………44
13. 過量投与……………44
14. 適用上の注意……………44

|            |    |
|------------|----|
| 15. その他の注意 | 44 |
| 16. その他    | 44 |

#### IX. 非臨床試験に関する項目

|         |    |
|---------|----|
| 1. 薬理試験 | 45 |
| 2. 毒性試験 | 45 |

#### X. 管理的事項に関する項目

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| 1. 規制区分                                     | 46 |
| 2. 有効期間又は使用期限                               | 46 |
| 3. 貯法・保存条件                                  | 46 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点                               | 46 |
| 5. 承認条件等                                    | 46 |
| 6. 包 装                                      | 46 |
| 7. 容器の材質                                    | 47 |
| 8. 同一成分・同効薬                                 | 47 |
| 9. 国際誕生年月日                                  | 47 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号                         | 47 |
| 11. 薬価基準収載年月日                               | 47 |
| 12. 効能又は効果追加, 用法及び用<br>量変更追加等の年月日及びその<br>内容 | 47 |
| 13. 再審査結果, 再評価結果公表年<br>月日及びその内容             | 48 |
| 14. 再審査期間                                   | 48 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報                         | 48 |
| 16. 各種コード                                   | 48 |
| 17. 保険給付上の注意                                | 48 |

#### X I. 文献

|             |    |
|-------------|----|
| 1. 引用文献     | 49 |
| 2. その他の参考文献 | 49 |

#### X II. 参考資料

|                 |    |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況   | 50 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 50 |

#### X III. 備考

|          |    |
|----------|----|
| その他の関連資料 | 51 |
|----------|----|

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

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

令和 2 年 2 月に「小児てんかん患者の定型欠神発作」に対する単剤療法の適応を追加取得した。ラモトリギン錠小児用 2mg「アメル」・ラモトリギン錠小児用 5mg「アメル」は、ラモトリギン錠小児用 2mg「サワイ」・ラモトリギン錠小児用 5mg「サワイ」の小分け申請を行い、令和 3 年 2 月に承認を取得して、同年 6 月に発売した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は少量の水と共にそのまま服用、あるいは咀嚼して服用、又は錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用することが出来る。
- (2) 25mg 錠・100mg 錠は、グレープ様の芳香及び添加剤由来の甘みがあり、2mg 錠・5mg 錠は、カシス様の芳香及び添加剤由来の甘みを有する。
- (3) 個装箱は、製品名・バーコード部分を切り取りラベルとして使用できる。
- (4) 重大な副作用として、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑、薬剤性過敏症症候群、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血球貪食症候群、肝炎、肝機能障害、黄疸、無菌性髄膜炎があらわれることがある。

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和 名 :

ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」

ラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」

ラモトリギン錠 25mg 「アメル」

ラモトリギン錠 100mg 「アメル」

#### (2) 洋 名 :

LAMOTRIGINE Tablets 2mg 「AMEL」

LAMOTRIGINE Tablets 5mg 「AMEL」

LAMOTRIGINE Tablets 25mg 「AMEL」

LAMOTRIGINE Tablets 100mg 「AMEL」

#### (3) 名称の由来 :

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

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法) :

ラモトリギン(JAN)

#### (2) 洋名(命名法) :

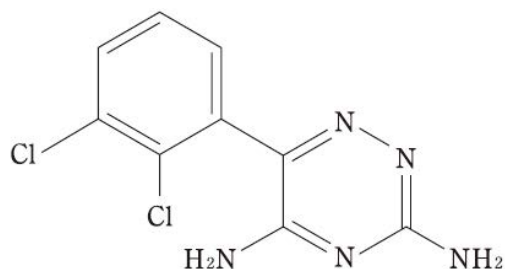
Lamotrigine (JAN)

lamotrigine (INN)

#### (3) ステム :

不明

### 3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 :  $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_5$

分子量 : 256.09

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

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

赤外線吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

#### 4. 有効成分の定量法

電位差滴定法(0.1 mol/L 過塩素酸 1mL = 25.61 mg  $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_5$ )

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

チュアブル・ディスペンシブル錠である。

なお、錠小児用は特異なおいがある。

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

(2) 製剤の物性：

ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」

硬度：15 N 以上

ラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」

硬度：25 N 以上

ラモトリギン錠 25mg 「アメル」

硬度：22.8 N 以上

ラモトリギン錠 100mg 「アメル」

硬度：54.2 N 以上

(3) 識別コード：

IV-1 -(1) 参照

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等：

該当資料なし

## 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 「アメル」：1 錠中、ラモトリギン 2mg を含有する。

ラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」：1 錠中、ラモトリギン 5mg を含有する。

ラモトリギン錠 25mg 「アメル」：1 錠中、ラモトリギン 25mg を含有する。

ラモトリギン錠 100mg 「アメル」：1 錠中、ラモトリギン 100mg を含有する。

(2) 添加物：

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

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

ラモトリギン錠 25mg 「アメル」、ラモトリギン錠 100mg 「アメル」

沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、アセスルファムカリウム、スクラロース、香料、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他：

該当資料なし

## 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

##### (1) 加速試験での安定性<sup>1)</sup>：

|      |                                                             |
|------|-------------------------------------------------------------|
| 剤 形  | 錠小児用 2mg、錠小児用 5mg、錠 25mg、錠 100mg                            |
| 試験期間 | 6 ヶ月                                                        |
| 試験条件 | 温度：40±2℃、湿度：75±5%RH                                         |
| 包装形態 | PTP 包装<br>錠小児用：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔<br>錠：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔 |

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

##### (2) 無包装下の安定性<sup>2)</sup>：

##### ラモトリギン錠小児用 2mg「アメル」

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

ラモトリギン錠小児用 5mg「アメル」

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

ラモトリギン錠「アメル」(25mg、100mg)

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

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

## 7. 溶出性<sup>3)</sup>

### (1) 溶出挙動における類似性

#### ラモトリギン錠小児用 2mg「アメル」

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

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

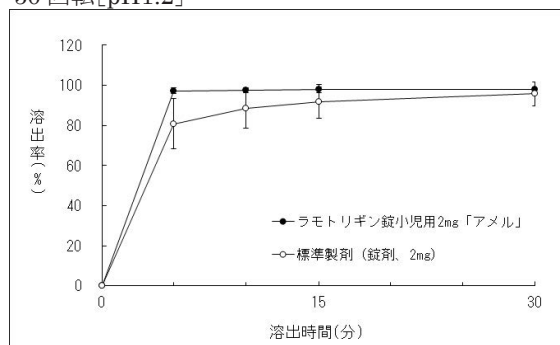
判定基準：

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

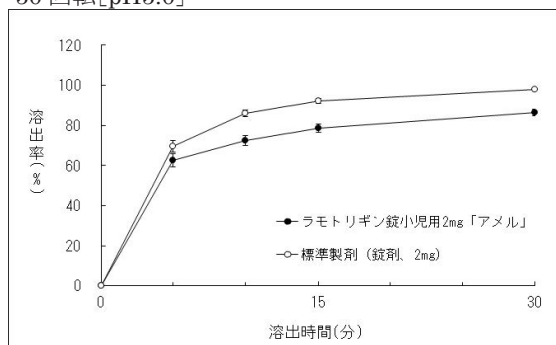
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。  
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean±S.D.)

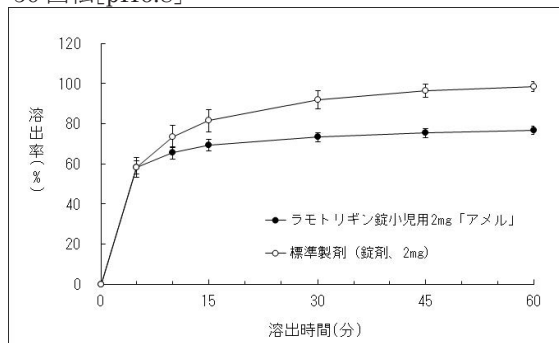
50 回転[pH1.2]



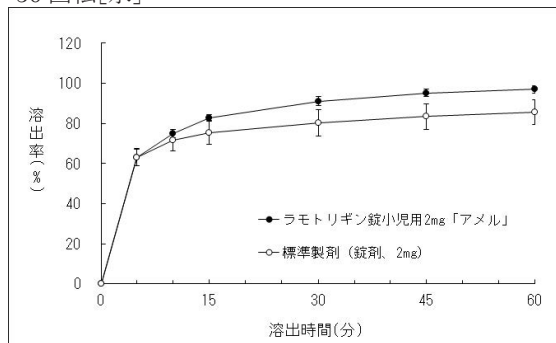
50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH6.8]

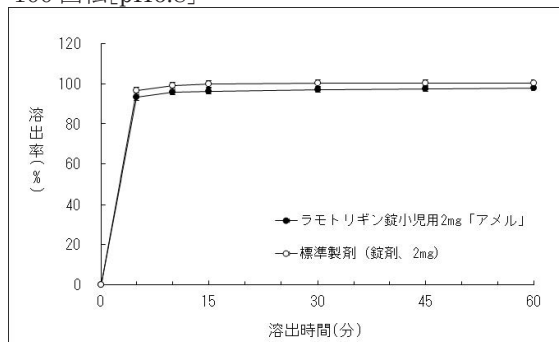


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

### ラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」

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

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

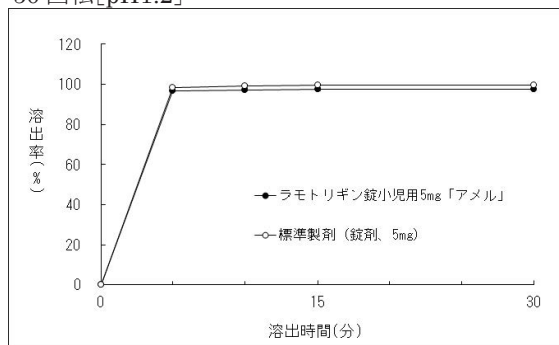
判定基準：

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

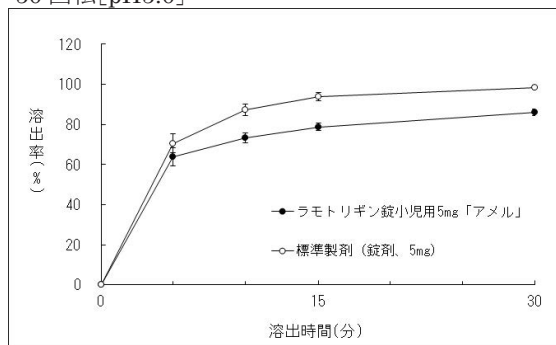
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。  
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean±S.D.)

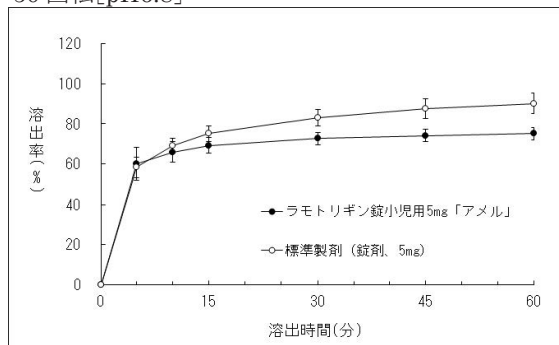
50 回転[pH1.2]



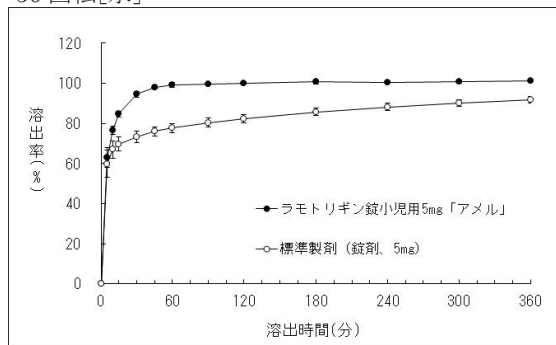
50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH6.8]

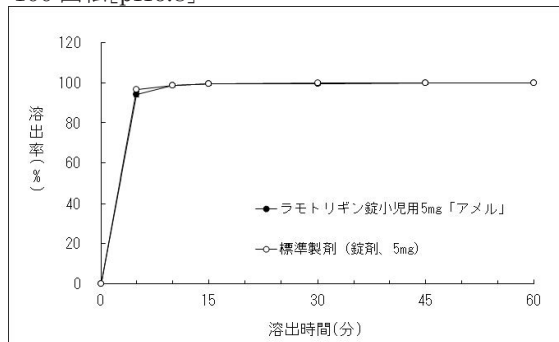


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

### ラモトリギン錠 25mg「アメル」

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

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

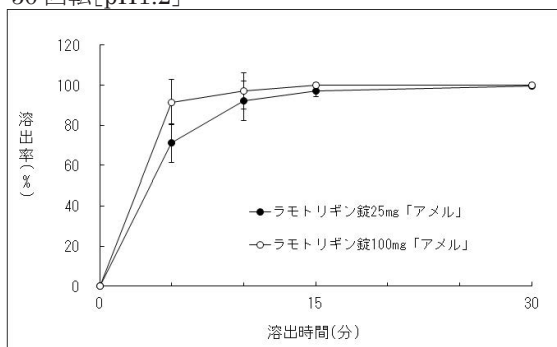
判定基準：

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

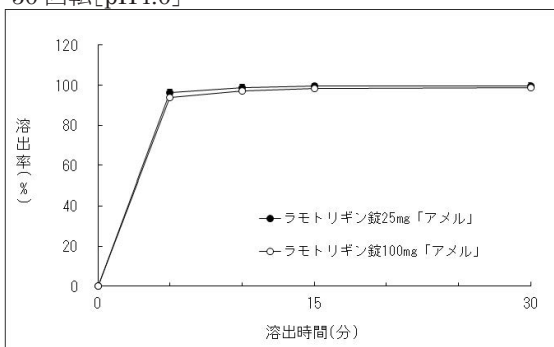
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。  
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean±S.D.)

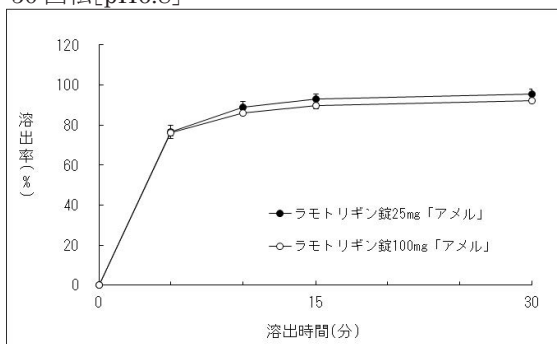
50 回転[pH1.2]



50 回転[pH4.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]

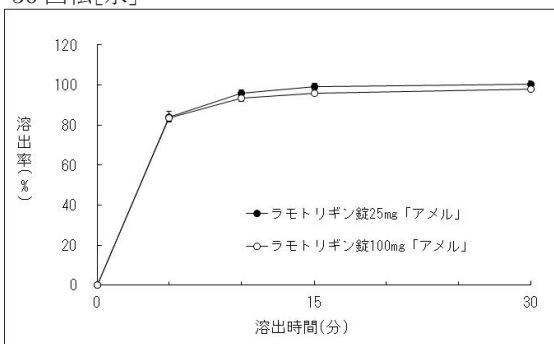


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

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

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

### <参考>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、ラモトリギン製剤であるラモトリギン錠 25mg「アメル」(試験製剤)及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

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

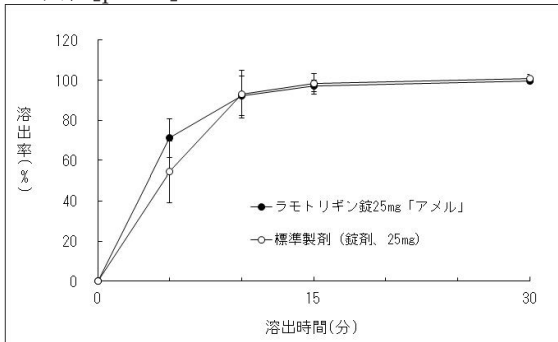
判定基準：

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

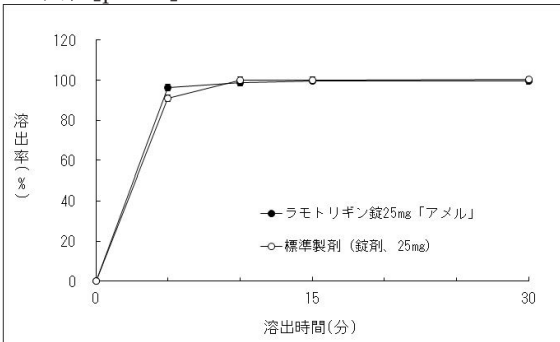
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。  
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean±S.D.)

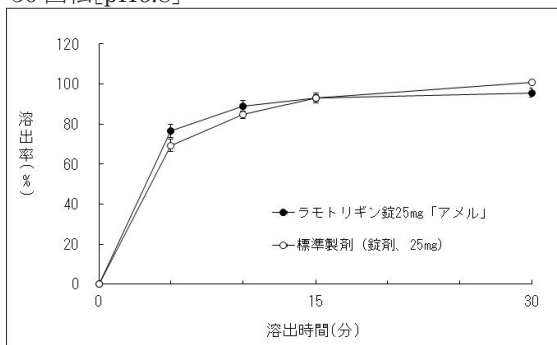
50 回転[pH1.2]



50 回転[pH4.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]

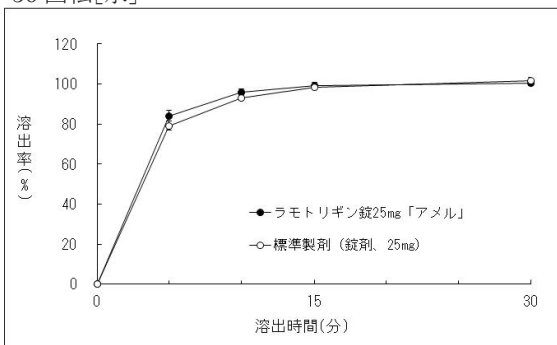


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

| 試験条件 |           |       | 判定基準  |      | 平均溶出率(%) |      | 判定結果 |
|------|-----------|-------|-------|------|----------|------|------|
| 試験方法 | 回転数 (rpm) | 試験液   | 溶出率   | 判定時間 | 標準製剤     | 試験製剤 |      |
| パドル法 | 75        | pH1.2 | 85%以上 | 15 分 | 98.2     | 97.2 | 適合   |
|      |           | pH4.0 | 85%以上 | 15 分 | 100.2    | 99.5 | 適合   |
|      |           | pH6.8 | 85%以上 | 15 分 | 93.1     | 93.0 | 適合   |
|      |           | 水     | 85%以上 | 15 分 | 98.2     | 99.3 | 適合   |

ラモトリギン錠 100mg「アメル」

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

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

判定基準：

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

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

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean±S.D.)

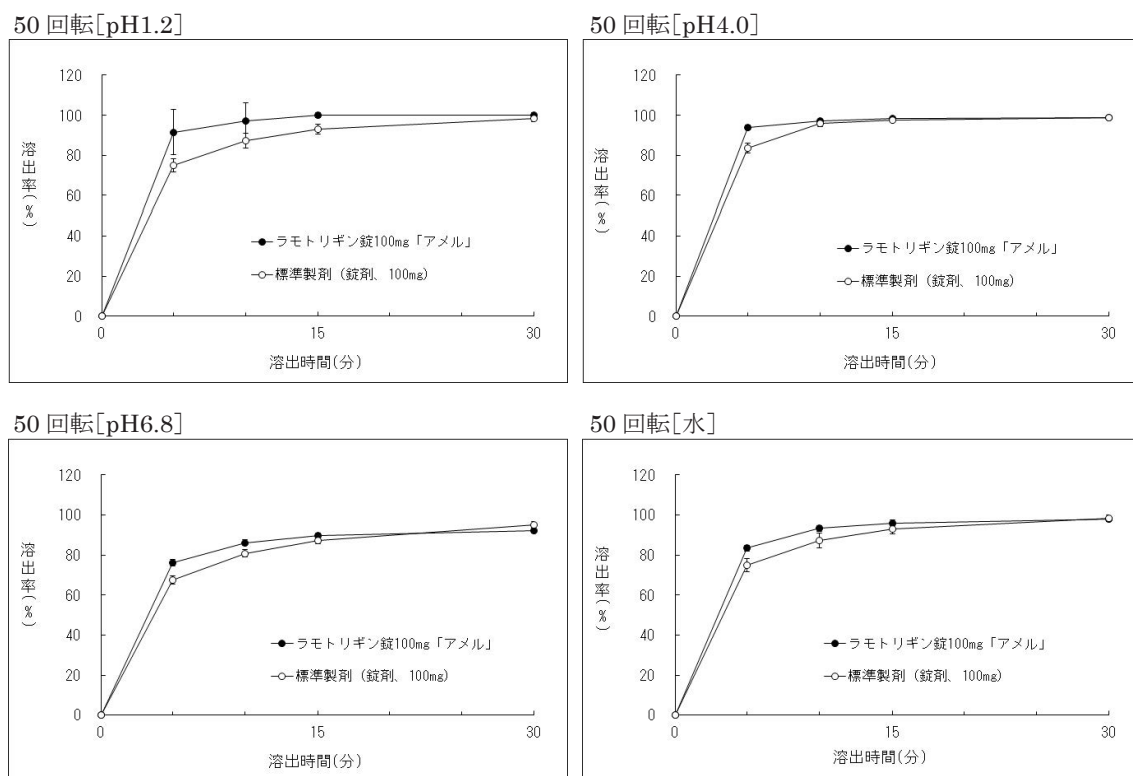


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

## (2) 溶出規格

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

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

**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**

該当資料なし

**14. その他**

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 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<sup>注1)</sup>：

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

単剤療法の場合に従う。

<参考：てんかん患者に用いる場合(成人)>

| 本剤と併用する薬剤の種類 | 併用療法                              |                                                   |                                                                                             | (1) 単剤療法の場合<br>(部分発作(二次性全般化発作を含む)及び強直間代発作に用いる場合) |
|--------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|              | (2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合             | (3)- i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>注2)</sup> を併用する場合 | (3)- ii) (3)- i) 以外の薬剤 <sup>注3)</sup> を併用する場合                                               |                                                  |
| 1・2 週目       | 25mg を隔日投与                        | 50mg/日<br>(1 日 1 回投与)                             | 25mg/日<br>(1 日 1 回投与)                                                                       |                                                  |
| 3・4 週目       | 25mg/日<br>(1 日 1 回投与)             | 100mg/日<br>(1 日 2 回に分割して投与)                       | 50mg/日<br>(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<br>(1 日 1 回又は 2 回に分割して投与)<br>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<br>(1 日 2 回に分割して投与) | 200 ～ 400mg/日<br>(1 日 2 回に分割して投与)                 | 100 ～ 200mg/日<br>(最大 400mg/日)<br>(1 日 1 回又は 2 回に分割して投与)<br>(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<sup>注2)</sup>**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<sup>注2)</sup>**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<sup>注1)</sup>：

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

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

<参考：てんかん患者に用いる場合(小児)>

| 本剤と併用する薬剤の種類 | 併用療法                                             |                                                  |                                                   |                                                  | (1) 単剤療法の場合<br>(定型欠神発作に用いる場合)                                                                 |
|--------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | (2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合                            | (3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 <sup>注1)</sup>            | (3)- i )本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>注2)</sup> を併用する場合 | (3)- ii )(3)- i )以外の薬剤 <sup>注3)</sup> を併用する場合    |                                                                                               |
| 1・2 週目       | 0.15mg/kg/日<br>(1 日 1 回投与)                       | 0.15mg/kg/日<br>(1 日 1 回投与)                       | 0.6mg/kg/日<br>(1 日 2 回に分割して投与)                    | 0.15mg/kg/日<br>(1 日 1 回投与)                       | 0.3mg/kg/日<br>(1 日 1 回又は 2 回に分割して投与)                                                          |
| 3・4 週目       | 0.3mg/kg/日<br>(1 日 1 回投与)                        | 0.3mg/kg/日<br>(1 日 1 回投与)                        | 1.2mg/kg/日<br>(1 日 2 回に分割して投与)                    | 0.3mg/kg/日<br>(1 日 1 回投与)                        | 0.6mg/kg/日<br>(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<br>(最大 200mg/日)<br>(1 日 2 回に分割して投与) | 1 ～ 3mg/kg/日<br>(最大 200mg/日)<br>(1 日 2 回に分割して投与) | 5 ～ 15mg/kg/日<br>(最大 400mg/日)<br>(1 日 2 回に分割して投与) | 1 ～ 3mg/kg/日<br>(最大 200mg/日)<br>(1 日 2 回に分割して投与) | 1 ～ 10mg/kg/日<br>(最大 200mg/日)<br>(1 日 1 回又は 2 回に分割して投与)<br>(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<sup>注 1)</sup>：

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

単剤療法の場合に従う。

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

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

該当しない

(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)：

該当しない

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：

該当資料なし

---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

最大電撃痙攣モデルで後肢の強直性伸展を抑制し、キンドリングモデルで部分発作と二次性の全般性発作を抑制するが、ペンチレンテトラゾールによる間代性の運動発作は抑制しない。Na<sup>+</sup>チャネルの不活性化からの回復を調節する作用に加え、グルタミン酸のシナプス放出を抑制する。<sup>4)</sup>

#### (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<sup>5)</sup>：

##### ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」

1.4±0.8 時間(健康成人男子にラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」を 1 錠投与した場合)

0.9±0.7 時間(健康成人男子にラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」を咀嚼(水あり)で 1 錠投与した場合)

##### ラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」

1.3±0.8 時間(健康成人男子にラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」を 1 錠投与した場合)

1.0±0.5 時間(健康成人男子にラモトリギン錠小児用 5mg 「アメル」を咀嚼(水あり)で 1 錠投与した場合)

##### ラモトリギン錠 100mg 「アメル」

1.38± 0.94 時間(健康成人男子にラモトリギン錠 100mg 「アメル」を 1 錠投与した場合)

1.46± 1.06 時間(健康成人男子にラモトリギン錠 100mg 「アメル」を咀嚼(水あり)で 1 錠投与した場合)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>5)</sup>：

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

##### ラモトリギン錠小児用 2mg 「アメル」

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

水あり：（少量の水でそのまま咀嚼せずに服用）

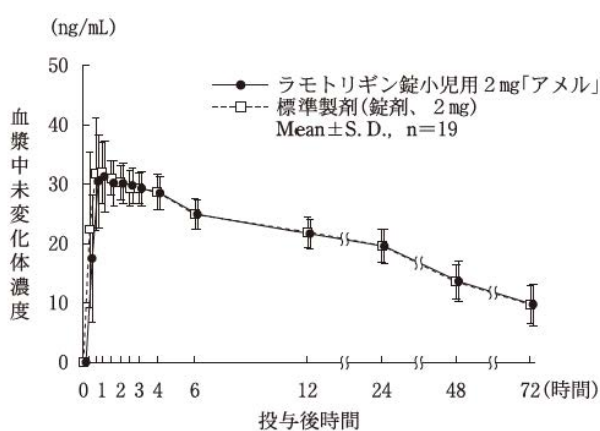
<薬物動態パラメータ>

|                        | AUC <sub>(0→72)</sub><br>(ng・hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|------------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| ラモトリギン錠小児用<br>2mg「アメル」 | 1227±207                            | 34.44±3.89      | 1.4±0.8      | 50.7±23.2                |
| 標準製剤<br>(錠剤、2mg)       | 1233±190                            | 35.72±4.73      | 1.0±0.8      | 49.6±19.8                |

(Mean±S.D.,n=19)

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

|               | AUC <sub>(0→72)</sub> | Cmax                |
|---------------|-----------------------|---------------------|
| 2 製剤間の対数変換値の差 | log(0.99)             | log(0.97)           |
| 90%信頼区間       | log(0.97)～log(1.01)   | log(0.92)～log(1.01) |



咀嚼（水あり）：（咀嚼後、少量の水で服用）

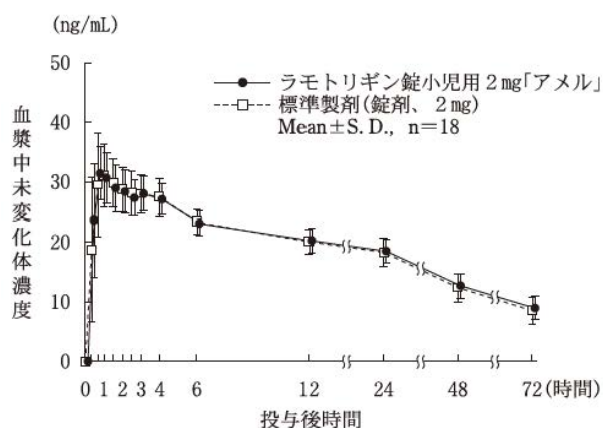
<薬物動態パラメータ>

|                        | AUC <sub>(0→72)</sub><br>(ng・hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|------------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| ラモトリギン錠小児用<br>2mg「アメル」 | 1152±138                            | 33.31±3.70      | 0.9±0.7      | 46.8±9.7                 |
| 標準製剤<br>(錠剤、2mg)       | 1137±157                            | 34.03±4.10      | 1.0±0.8      | 43.8±8.8                 |

(Mean±S.D.,n=18)

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

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



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

#### ラモトリギン錠小児用 5mg「アメル」

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

水あり：(少量の水でそのまま咀嚼せずに服用)

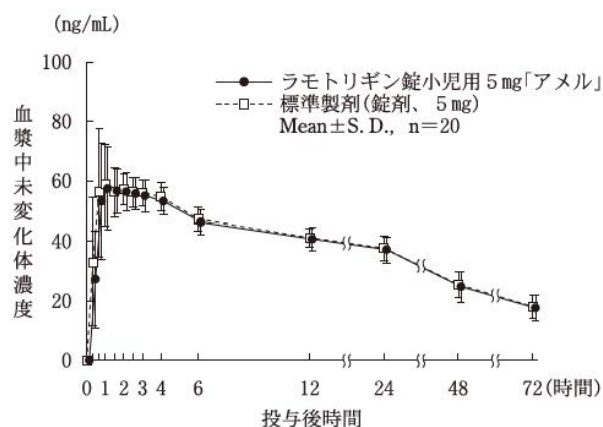
<薬物動態パラメータ>

|                        | AUC <sub>(0→72)</sub><br>(ng・hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|------------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| ラモトリギン錠小児用<br>5mg「アメル」 | 2279±298                            | 65.48±8.36      | 1.3±0.8      | 44.7±8.5                 |
| 標準製剤<br>(錠剤、5mg)       | 2327±261                            | 67.26±9.12      | 1.2±0.8      | 45.9±9.0                 |

(Mean±S.D.,n=20)

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

|               | AUC <sub>(0→72)</sub> | Cmax                |
|---------------|-----------------------|---------------------|
| 2 製剤間の対数変換値の差 | log(0.98)             | log(0.97)           |
| 90%信頼区間       | log(0.95)～log(1.00)   | log(0.94)～log(1.01) |



咀嚼(水あり)：(咀嚼後、少量の水で服用)

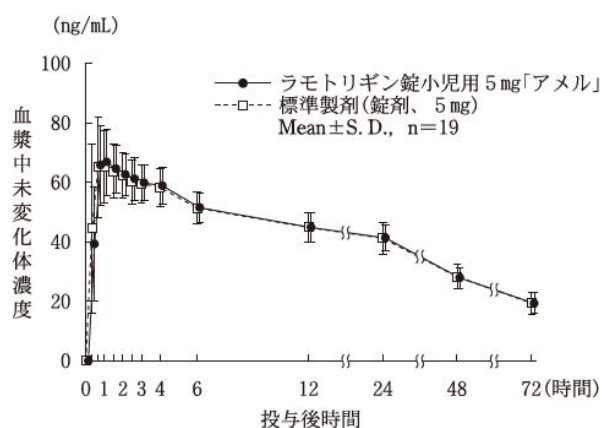
<薬物動態パラメータ>

|                        | AUC <sub>(0→72)</sub><br>(ng・hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|------------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| ラモトリギン錠小児用<br>5mg「アメル」 | 2544±272                            | 72.16±10.93     | 1.0±0.5      | 44.2±7.0                 |
| 標準製剤<br>(錠剤、5mg)       | 2549±314                            | 73.41±15.47     | 1.0±0.6      | 44.7±6.6                 |

(Mean±S.D.,n=19)

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

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



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

### ラモトリギン錠 100mg「アメル」

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

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

水あり：(少量の水でそのまま咀嚼せずに服用)

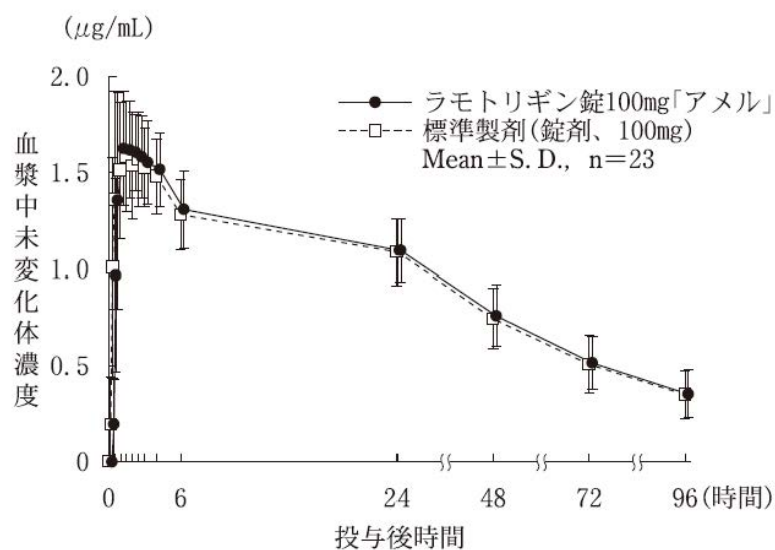
<薬物動態パラメータ>

|                        | AUC <sub>(0→96)</sub><br>( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ) | Cmax<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | Tmax<br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------|--------------------------|
| ラモトリギン錠<br>100mg 「アメル」 | 78.02±13.76                                                   | 1.76±0.23                    | 1.38±0.94    | 43.90±10.12              |
| 標準製剤<br>(錠剤、100mg)     | 76.92±13.73                                                   | 1.74±0.23                    | 1.46±0.98    | 45.21±14.52              |

(Mean±S.D.,n=23)

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

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



咀嚼(水あり)：(咀嚼後、少量の水で服用)

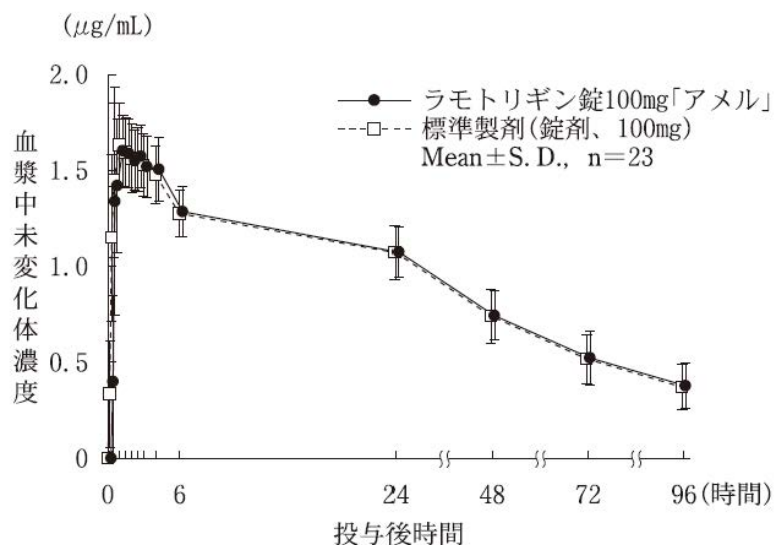
＜薬物動態パラメータ＞

|                        | AUC <sub>(0→96)</sub><br>( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ) | Cmax<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | Tmax<br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------|--------------------------|
| ラモトリギン錠<br>100mg 「アメル」 | 77.90±11.01                                                   | 1.79±0.32                    | 1.46±1.06    | 49.66±13.16              |
| 標準製剤<br>(錠剤、100mg)     | 77.36±11.32                                                   | 1.75±0.21                    | 1.18±0.89    | 48.07±11.91              |

(Mean±S.D.,n=23)

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

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



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

(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」参照

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因：

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ：

該当資料なし

(4) 消失速度定数：

$0.016 \pm 0.005 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$

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

$0.015 \pm 0.003 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$

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

$0.016 \pm 0.003 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$

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

$0.016 \pm 0.002 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$

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

$0.0164 \pm 0.0029 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$

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

$0.0149 \pm 0.0037 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$

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

(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

消化管から完全に吸収される。<sup>4)</sup>

#### 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：

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。

(3) 乳汁への移行性：

本剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の婦人の血中濃度の最大約 50%に達したとの報告がある。また、授乳されている新生児、乳児において、無呼吸、傾眠、体重増加不良等を起こすことが報告されている。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

#### 5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

肝臓

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種：

主としてグルクロン酸転移酵素(主に UGT1A4)で代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

## 6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路：

該当資料なし

(2) 排泄率：

該当資料なし

(3) 排泄速度：

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 【警 告】

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

1. 用法・用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、**本剤の「用法・用量」を遵守**すること。
  - (1) 投与開始時は定められた用法・用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始 2 週間までは隔日投与にすること(成人のみ)。
  - (2) 維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。
2. 発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので、**直ちに本剤の投与を中止**すること。  
発熱(38℃以上)、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、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.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.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<sup>+</sup>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<br>フェニトイン<br>カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>プリミドン<br>リファンピシン<br>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。<br>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)。 | 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。                                                                                      | 機序不明                    |

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                  |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <p>経口避妊薬(卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤)</p> | <p>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。</p> <p>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)。</p> <p>2) レボノルゲストレルの血中濃度が減少し、血中卵胞ホルモン(FSH)及び黄体形成ホルモン(LH)が上昇し、エストラジオールが僅かに上昇したとの報告がある。</p> <p>なお、他の経口避妊薬及び高用量のエストロゲンとの併用は検討されていないが、同様の影響が考えられる。</p> | <p>1) 肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。</p> <p>2) 機序不明</p> |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要：

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状：

#### 重大な副作用(頻度不明)

- 1) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身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<sup>6)</sup>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：

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

【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。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用(頻度不明)

薬剤性過敏症症候群<sup>6)</sup>の症状として、発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害(好酸球増多、白血球増加、異型リンパ球の出現)及び臓器障害(肝機能障害等)の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症症候群の徴候又は症状は遅発性に発現する。薬剤性過敏症症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

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

## 9. 高齢者への投与

高齢者では、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 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) に基づく]において母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、胎児骨格変異の発現頻度増加、出生児における神経行動学的異常、出生児回収率(哺育中の巣から出生児を離し、5 分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す)の低下又は出生後の生存率低下がみられた。
  - 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

該当資料なし

## 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。

## 16. その他

該当資料なし

---

## 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.10.妊婦、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：劇薬

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ラモトリギン 毒薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### （1）薬局での取り扱い上の留意点について：

〈安定性試験〉<sup>1)</sup>

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、ラモトリギン錠  
小児用 2mg「アメル」・錠小児用 5mg「アメル」・錠 25mg「アメル」・錠 100mg「アメル」は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。

#### （2）薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

くすりのしおり：有り、患者向医薬品ガイド：有り

「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

#### （3）調剤時の留意点について：

該当資料なし

### 5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

### 6. 包 装

ラモトリギン錠小児用 2mg「アメル」：PTP140 錠（14 錠×10）

ラモトリギン錠小児用 5mg「アメル」：PTP140 錠（14 錠×10）

ラモトリギン錠 25mg「アメル」：PTP140 錠（14 錠×10）

ラモトリギン錠 100mg「アメル」：PTP140 錠（14 錠×10）

## 7. 容器の材質

### ラモトリギン錠小児用 2mg「アメル」、小児用錠 5mg「アメル」

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム＋アルミニウム箔

### ラモトリギン錠 25mg「アメル」、錠 100mg「アメル」

PTP 包装：ポリプロピレンフィルム＋アルミニウム箔

|                                      |             |
|--------------------------------------|-------------|
| PTP サイズ(14 錠シート)：ラモトリギン錠小児用 2mg「アメル」 | 35×124 (mm) |
| ラモトリギン錠小児用 5mg「アメル」                  | 35×124 (mm) |
| ラモトリギン錠 25mg「アメル」                    | 31×113 (mm) |
| ラモトリギン錠 100mg「アメル」                   | 38×135 (mm) |

## 8. 同一成分・同効薬

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

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

## 9. 国際誕生年月日

1990 年 11 月

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日

ラモトリギン錠小児用 2mg「アメル」、小児用 5mg「アメル」：2021 年 2 月 15 日

ラモトリギン錠 25mg「アメル」、錠 100mg「アメル」：2018 年 2 月 15 日

承認番号

ラモトリギン錠小児用 2mg「アメル」：30300AMX00043

ラモトリギン錠小児用 5mg「アメル」：30300AMX00044

ラモトリギン錠 25mg「アメル」：23000AMX00328

ラモトリギン錠 100mg「アメル」：23000AMX00329

## 11. 薬価基準収載年月日

ラモトリギン錠小児用 2mg「アメル」、小児用 5mg「アメル」：2021 年 6 月 18 日

ラモトリギン錠 25mg「アメル」、錠 100mg「アメル」：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

### ラモトリギン錠 25mg「アメル」、錠 100mg「アメル」

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

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<br>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<br>2mg「アメル」 | 128629801  | 1139009F1072          | 622862901 |
| ラモトリギン錠小児用<br>5mg「アメル」 | 128630401  | 1139009F2079          | 622863001 |
| ラモトリギン錠<br>25mg「アメル」   | 126452401  | 1139009F3040          | 622645201 |
| ラモトリギン錠<br>100mg「アメル」  | 126453101  | 1139009F4047          | 622645301 |

17.保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

---

## X I . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験(無包装)
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験
- 4) グッドマン・ギルマン：薬理書 第12版, 廣川書店, 758 (2013)
- 5) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 6) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XⅢ. 備考

### その他の関連資料

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

### (1) 粉砕

#### ラモトリギン錠小児用 2mg「アメル」

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

#### 透明瓶・開放・室温保存

| 試験項目 | 錠剤の規格値        | 開始時   | 30日目 |
|------|---------------|-------|------|
| 性 状  | 白色の素錠         | 白色の粉末 | 変化なし |
| 定 量  | 95.0 ～ 105.0% | 97.7  | 97.2 |

#### 透明瓶・密栓・室温保存

| 試験項目 | 錠剤の規格値        | 開始時   | 30日目 |
|------|---------------|-------|------|
| 性 状  | 白色の素錠         | 白色の粉末 | 変化なし |
| 定 量  | 95.0 ～ 105.0% | 97.7  | 97.4 |

#### 褐色瓶・密栓・室温保存

| 試験項目 | 錠剤の規格値        | 開始時   | 30日目 |
|------|---------------|-------|------|
| 性 状  | 白色の素錠         | 白色の粉末 | 変化なし |
| 定 量  | 95.0 ～ 105.0% | 97.7  | 97.6 |

### ラモトリギン錠小児用 5mg「アメル」

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

#### 透明瓶・開放・室温保存

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

#### 透明瓶・密栓・室温保存

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

#### 褐色瓶・密栓・室温保存

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

### ラモトリギン錠 25mg「アメル」

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

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

| 試験項目              | 錠剤の規格値      | 開始時   | 30日目 | 60日目 | 90日目 |
|-------------------|-------------|-------|------|------|------|
| 性 状               | 白色の素錠       | 白色の粉末 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 定 量 <sup>*1</sup> | 95.0～105.0% | 98.2  | 96.6 | 98.0 | 97.9 |

\*1：3回の平均値(%)

光(25±2℃、60±5%RH、120万lx・hr<sup>\*1</sup>、ポリセロ分包)

| 試験項目              | 錠剤の規格値      | 開始時   | 60万lx・hr | 120万lx・hr |
|-------------------|-------------|-------|----------|-----------|
| 性 状               | 白色の素錠       | 白色の粉末 | 変化なし     | 変化なし      |
| 定 量 <sup>*2</sup> | 95.0～105.0% | 98.2  | 96.7     | 98.9      |

\*1：1000lx、50日間

\*2：3回の平均値(%)

### ラモトリギン錠 100mg「アメル」

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

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

| 試験項目              | 錠剤の規格値      | 開始時   | 30日目 | 60日目 | 90日目 |
|-------------------|-------------|-------|------|------|------|
| 性 状               | 白色の素錠       | 白色の粉末 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 定 量 <sup>*1</sup> | 95.0～105.0% | 98.7  | 96.8 | 97.1 | 97.5 |

\*1：3回の平均値(%)

光(25±2℃、60±5%RH、120万lx・hr<sup>\*1</sup>、ポリセロ分包)

| 試験項目              | 錠剤の規格値      | 開始時   | 60万lx・hr | 120万lx・hr |
|-------------------|-------------|-------|----------|-----------|
| 性 状               | 白色の素錠       | 白色の粉末 | 変化なし     | 変化なし      |
| 定 量 <sup>*2</sup> | 95.0～105.0% | 98.7  | 96.8     | 97.6      |

\*1：1000lx、50日間

\*2：3回の平均値(%)

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、(株)じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

### 2mg 錠・5mg 錠

テルモカテーテルチップシリンジ(20 mL) (テルモ製)

ジェイフィールド栄養カテーテル(8 Fr.) (JMS 製)

### 25mg 錠・100mg 錠

テルモシリンジラテックスフリー(20 mL) (テルモ製)

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

試験方法：

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

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

結果：

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

\*：ただちに崩壊したため、1分放置後15回転倒混和した。