

医 薬 品 イ ン タ ビ ュ ー フ ォ ー ム

日本病院薬剤師会の I F 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「日医工」 ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」

抗てんかん剤，双極性障害治療薬 ラモトリギン錠 25mg「日医工」 ラモトリギン錠 100mg「日医工」 Lamotrigine

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 2mg 含有 錠小児用 5mg：1 錠中ラモトリギン 5mg 含有 錠 25mg：1 錠中ラモトリギン 25mg 含有 錠 100mg：1 錠中ラモトリギン 100mg 含有	
一 般 名	和名：ラモトリギン 洋名：Lamotrigine	
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日：2018 年 2 月 15 日 薬価基準収載：2018 年 6 月 15 日 発売年月日：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：日医工株式会社	
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先		
問 い 合 わ せ 窓 口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/	

本 I F は 2022 年 2 月改訂（第 7 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は，医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

Ⅰ IF利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<https://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式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、添付文書で赤字・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、今後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	VI. 薬効薬理に関する項目	23
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..	23
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	23
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	24
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	24
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	28
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	28
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	28
5. 化学名（命名法）	2	5. 代謝	28
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	6. 排泄	29
7. CAS 登録番号	2	7. トランスポーターに関する情報	29
III. 有効成分に関する項目	3	8. 透析等による除去率	29
1. 物理化学的性質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	1. 警告内容とその理由	30
3. 有効成分の確認試験法	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..	30
4. 有効成分の定量法	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	30
IV. 製剤に関する項目	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	30
1. 剤形	4	5. 慎重投与内容とその理由	30
2. 製剤の組成	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..	31
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	5	7. 相互作用	32
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	8. 副作用	33
5. 調製法及び溶解後の安定性	10	9. 高齢者への投与	35
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	35
7. 溶出性	11	11. 小児等への投与	36
8. 生物学的試験法	15	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15	13. 過量投与	36
10. 製剤中の有効成分の定量法	15	14. 適用上の注意	36
11. 力価	15	15. その他の注意	36
12. 混入する可能性のある夾雑物	15	16. その他	37
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	15	IX. 非臨床試験に関する項目	38
14. その他	15	1. 薬理試験	38
V. 治療に関する項目	16	2. 毒性試験	38
1. 効能又は効果	16	X. 管理的事項に関する項目	39
2. 用法及び用量	16	1. 規制区分	39
3. 臨床成績	22		

2. 有効期間又は使用期限	39
3. 貯法・保存条件	39
4. 薬剤取扱い上の注意点	39
5. 承認条件等	39
6. 包装	39
7. 容器の材質	39
8. 同一成分・同効薬	39
9. 国際誕生年月日	39
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40
11. 薬価基準収載年月日	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	40
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	42
14. 再審査期間	42
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	42
16. 各種コード	42
17. 保険給付上の注意	42
X I. 文献	43
1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	43
X II. 参考資料	43
1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	43
X III. 備考	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	44
2. その他の関連資料	51

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、ラモトリギンを有効成分とする(錠小児用 2mg/5mg)抗てんかん剤、(錠 25mg/100mg)抗てんかん剤、双極性障害治療薬である。

「ラモトリギン錠小児用 2mg/5mg「日医工」」及び「ラモトリギン錠 25mg/100mg「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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 15 日に承認を取得、2018 年 6 月 15 日に販売を開始した。(薬食発 1121 第 2 号 (平成 26 年 11 月 21 日)に基づき承認申請)

「ラモトリギン錠小児用 2mg/5mg「日医工」」及び「ラモトリギン錠 25mg/100mg「日医工」」は、2020 年 2 月 5 日付で、「てんかん患者の定型欠神発作に対する単剤療法」の効能・効果及び用法・用量が追加された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、ラモトリギンを有効成分とする(錠小児用 2mg/5mg)抗てんかん剤、(錠 25mg/100mg)抗てんかん剤、双極性障害治療薬である。
- (2) 香料としてグレープフレーバーを使用している。
- (3) PTP シートはピッチコントロールを行い、1 錠ごとに成分名、含量を表示した。
- (4) スターターパック用台紙を用意している。
- (5) 個装箱は、開封を示す目印「開封済」と、販売名、使用期限、製造番号、GS1 データバーを記載した切り取りタグ付きである。
- (6) 重大な副作用（頻度不明）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。

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「日医工」

ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」

ラモトリギン錠 25mg「日医工」

ラモトリギン錠 100mg「日医工」

(2) 洋名

Lamotrigine

(3) 名称の由来

一般名より

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ラモトリギン (JAN)

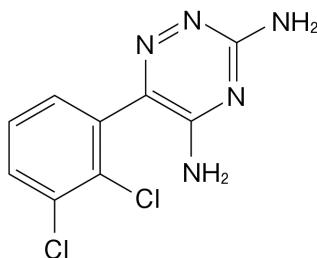
(2) 洋名 (命名法)

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: $C_9H_7Cl_2N_5$

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により試験を行い，本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

本品を酢酸に溶かし，過塩素酸で滴定する。

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「日医工」	ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」
剤形・色調	白色の素錠	白色の素錠
外形		
直径 (mm)	4.8	8.1×4.1
厚さ (mm)	1.5	2.4
質量 (mg)	40	100
本体コード	n406 2	n407 5
包装コード	㊟ 406	㊟ 407

販売名	ラモトリギン錠 25mg「日医工」	ラモトリギン錠 100mg「日医工」
剤形・色調	白色の素錠	白色の素錠
外形		
直径 (mm)	4.8	8.4
厚さ (mm)	2.0	3.2
質量 (mg)	62.5	250
本体コード	n404 25	n405 100
包装コード	㊟ 404	㊟ 405

(2) 製剤の物性

(「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(3) 識別コード

(「IV. 1. (1) 剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

(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

販売名	ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」	ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」
有効成分	1 錠中ラモトリギン 2mg	1 錠中ラモトリギン 5mg
添加物	沈降炭酸カルシウム, ケイ酸マグネシウムアルミニウム, 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, サッカリンナトリウム水和物, ポビドン, 香料, ステアリン酸マグネシウム	

販売名	ラモトリギン錠 25mg「日医工」	ラモトリギン錠 100mg「日医工」
有効成分	1 錠中ラモトリギン 25mg	1 錠中ラモトリギン 100mg
添加物	沈降炭酸カルシウム, ケイ酸マグネシウムアルミニウム, 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, サッカリンナトリウム水和物, ポビドン, 香料, ステアリン酸マグネシウム	

(2) 添加物

(「IV. 2. (1) 有効成分 (活性成分) の含量」の項参照)

(3) その他

該当記載事項なし

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⁾

(1) 加速試験

本品につき加速試験 (40℃, 75%RH, 6 ヶ月) を行った結果、ラモトリギン錠小児用 2mg/5mg 「日医工」及びラモトリギン錠 25mg/100mg 「日医工」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。

◇ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」 加速試験 [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 ＜白色の素錠＞	LAM2T-1 LAM2T-2 LAM2T-3	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC, 紫外可視吸光度測定法)	LAM2T-1 LAM2T-2 LAM2T-3	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) ＜※1＞	LAM2T-1 LAM2T-2 LAM2T-3	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞	LAM2T-1 LAM2T-2 LAM2T-3	1.9～2.9 1.7～2.9 2.4～2.6	—	—	1.4～2.6 2.2～3.6 1.9～2.6
溶出試験 (%) ＜15 分, 80%以上＞	LAM2T-1 LAM2T-2 LAM2T-3	95.0～95.1 95.2～95.7 94.8～95.7	93.2～94.5 94.2～94.3 92.8～93.8	92.8～93.5 93.3～94.2 92.3～94.8	93.5～94.2 92.5～93.6 93.2～93.9
含量 (%) ※2 ＜95.0～105.0%＞	LAM2T-1 LAM2T-2 LAM2T-3	100.1 99.8 99.7	99.1 98.9 98.7	98.9 98.7 98.9	99.4 100.0 99.5

※1：個々の類縁物質 0.2%以下及び総類縁物質 0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」 加速試験 [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 ＜白色の素錠＞	LAM5T-1 LAM5T-2 LAM5T-3	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC, 紫外可視吸光度測定法)	LAM5T-1 LAM5T-2 LAM5T-3	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) ＜※1＞	LAM5T-1 LAM5T-2 LAM5T-3	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞	LAM5T-1 LAM5T-2 LAM5T-3	1.4～1.9 1.7～2.9 1.7～2.1	—	—	1.4～1.9 1.9～2.6 1.0～1.9
溶出試験 (%) ＜15 分, 80%以上＞	LAM5T-1 LAM5T-2 LAM5T-3	93.4～94.8 92.9～94.2 93.2～93.7	91.6～94.7 91.4～94.1 91.9～94.5	92.3～94.0 92.8～95.4 92.2～93.9	92.0～93.3 91.8～92.2 90.7～91.7
含量 (%) ※2 ＜95.0～105.0%＞	LAM5T-1 LAM5T-2 LAM5T-3	99.7 99.5 99.8	99.5 99.6 98.8	99.6 99.5 99.1	99.2 98.8 99.2

※1：個々の類縁物質 0.2%以下及び総類縁物質 0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ラモトリギン錠 25mg「日医工」 加速試験 [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 ＜白色の素錠＞	LAM25T-1 LAM25T-2 LAM25T-3	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC, 紫外可視吸光度測定 法)	LAM25T-1 LAM25T-2 LAM25T-3	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (質量偏差試験) ＜15.0%以下＞	LAM25T-1 LAM25T-2 LAM25T-3	1.9～3.3 1.8～2.8 1.2～2.9	—	—	2.2～2.5 1.9～2.3 2.1～2.9
溶出試験 (%) ＜15 分, 75%以上＞	LAM25T-1 LAM25T-2 LAM25T-3	86.8～88.8 89.0～89.5 89.5～90.2	84.1～84.6 84.4～85.3 84.4～84.9	83.4～85.4 83.6～86.9 84.6～85.4	81.2～82.9 82.8～84.6 83.7～86.3
含量 (%) ※ ＜95.0～105.0%＞	LAM25T-1 LAM25T-2 LAM25T-3	97.8 98.1 98.5	98.0 97.8 98.4	97.6 97.5 98.1	97.7 97.6 97.8

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ラモトリギン錠 100mg「日医工」 加速試験 [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 ＜白色の素錠＞	LAM100T-1 LAM100T-2 LAM100T-3	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC, 紫外可視吸光度測定 法)	LAM100T-1 LAM100T-2 LAM100T-3	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (質量偏差試験) ＜15.0%以下＞	LAM100T-1 LAM100T-2 LAM100T-3	1.0～1.2 0.7～1.7 1.5～2.2	—	—	1.3～2.0 0.8～1.3 1.0～1.5
溶出試験 (%) ＜30 分, 75%以上＞	LAM100T-1 LAM100T-2 LAM100T-3	87.3～90.4 87.9～91.5 89.9～91.1	86.9～90.9 88.7～91.4 88.5～90.9	85.1～89.0 84.4～90.2 86.3～88.9	84.8～86.3 87.6～88.1 85.4～87.2
含量 (%) ※ ＜95.0～105.0%＞	LAM100T-1 LAM100T-2 LAM100T-3	98.5 98.7 98.0	98.4 98.3 97.6	98.8 98.8 98.2	97.9 98.4 98.2

※：表示量に対する含有率 (%)

(2) 無包装の安定性試験

試験期間：2017/12/13～2018/3/28

◇ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜白色の素錠＞	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	CV0100	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜15 分, 80%以上＞	CV0100	95.9～98.6	95.5～99.3	97.4～98.5	95.7～98.8	95.8～98.1
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	101.89～102.56	99.32～100.19	100.32～101.37	99.01～99.83	102.27～102.98
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	9～15	9～12	10～11	8～11	9～11

※1：個々の類縁物質：0.2%以下，総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜白色の素錠＞	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	CV0100	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜15 分, 80%以上＞	CV0100	95.9～98.6	96.5～101.0	84.9～96.9	89.7～95.7	81.5～87.6
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	101.89～102.56	98.68～100.55	101.60～103.19	98.74～101.32	103.12～104.12
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	9～15	3～4	3～5	4～6	4～6

※1：個々の類縁物質：0.2%以下，総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」無包装 室温, 曝光 [D65 光源 (約 1600Lx), シヤーレをラップで覆う]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=10 ＜白色の素錠＞	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	CV0100	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜15 分, 80%以上＞	CV0100	95.9～98.6	99.8～103.9	100.0～102.7	100.5～103.7
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	101.89～102.56	101.21～101.75	100.70～101.48	100.63～102.62
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	9～15	9～11	10～13	10～13

※1：個々の類縁物質：0.2%以下，総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

試験期間：2017/12/13～2018/3/27

◇ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜白色の素錠＞	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	CV0100	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜15 分, 80%以上＞	CV0100	95.3～97.5	100.4～101.9	94.2～96.8	94.8～96.3	92.3～95.3
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	100.30～102.09	99.26～101.57	100.18～101.00	98.55～101.06	100.58～103.41
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	137～175	116～141	127～151	110～142	119～134

※1：個々の類縁物質：0.2%以下，総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜白色の素錠＞	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	CV0100	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜15 分, 80%以上＞	CV0100	95.3～97.5	97.6～99.1	90.5～94.5	91.6～93.7	88.2～92.5
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	100.30～102.09	100.56～101.29	100.21～100.45	100.89～103.39	102.24～102.72
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	137～175	50～63	52～61	67～72	62～76

※1：個々の類縁物質：0.2%以下，総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」無包装 室温, 曝光 [D65 光源 (約 1600Lx), シャレをラップで覆う]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=10 ＜白色の素錠＞	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	CV0100	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜15 分, 80%以上＞	CV0100	95.3～97.5	100.1～101.8	99.3～101.8	99.6～102.8
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	100.30～102.09	100.67～100.79	99.24～100.68	98.99～101.89
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	137～175	137～165	137～165	135～163

※1：個々の類縁物質：0.2%以下，総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

試験期間：2017/12/13～2018/3/29

◇ラモトリギン錠 25mg「日医工」無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜白色の素錠＞	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性 (%) n=6 ＜15 分, 75%以上＞	CV0100	91.8～96.5	92.5～94.2	92.2～95.0	91.5～94.5	89.9～94.2
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	98.98～99.83	97.44～99.47	98.87～100.27	97.57～99.35	100.82～102.36
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	53～66	51～68	53～65	48～61	48～64

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ラモトリギン錠 25mg「日医工」無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜白色の素錠＞	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性 (%) n=6 ＜15 分, 75%以上＞	CV0100	91.8～96.5	87.7～93.9	89.6～91.6	86.0～90.1	86.8～89.8
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	98.98～99.83	98.78～100.80	100.78～101.29	100.77～101.48	101.41～104.01
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	53～66	24～32	27～34	26～32	27～34

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ラモトリギン錠 25mg「日医工」無包装 室温, 曝光 [D65 光源 (約 1600Lx), シャーレをラップ[®]で覆う]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=10 ＜白色の素錠＞	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性 (%) n=6 ＜15 分, 75%以上＞	CV0100	91.8～96.5	91.2～94.4	92.0～95.1	90.8～93.4
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	98.98～99.83	97.92～99.07	99.58～101.57	99.11～99.69
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	53～66	55～72	53～69	51～66

※：表示量に対する含有率 (%)

試験期間：2017/12/13～2018/3/29

◇ラモトリギン錠 100mg「日医工」無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜白色の素錠＞	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性 (%) n=6 ＜30 分, 75%以上＞	CV0100	93.7～96.4	94.1～95.7	94.5～96.6	92.8～95.8	93.2～94.6
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	100.08～100.78	100.78～102.21	98.64～100.16	97.67～99.17	99.77～100.05
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	134～166	135～150	136～151	127～149	129～149

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ラモトリギン錠 100mg「日医工」無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜白色の素錠＞	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性 (%) n=6 ＜30 分, 75%以上＞	CV0100	93.7～96.4	90.1～92.9	89.0～92.2	87.8～89.4	87.2～88.7
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	100.08～100.78	101.02～102.31	100.08～100.36	100.71～101.85	100.75～102.35
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	134～166	56～63	58～65	56～67	57～73

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ラモトリギン錠 100mg「日医工」無包装 室温, 曝光 [D65 光源, シャレをラップで覆う]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=10 ＜白色の素錠＞	CV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性 (%) n=6 ＜30 分, 75%以上＞	CV0100	93.7～96.4	92.1～94.3	93.5～95.1	93.4～95.5
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	100.08～100.78	97.79～98.58	96.83～99.23	96.80～98.78
(参考値) 硬度 (N) n=10	CV0100	134～166	122～152	128～160	131～151

※：表示量に対する含有率 (%)

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

(1) 溶出試験²⁾

＜ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」＞

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）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

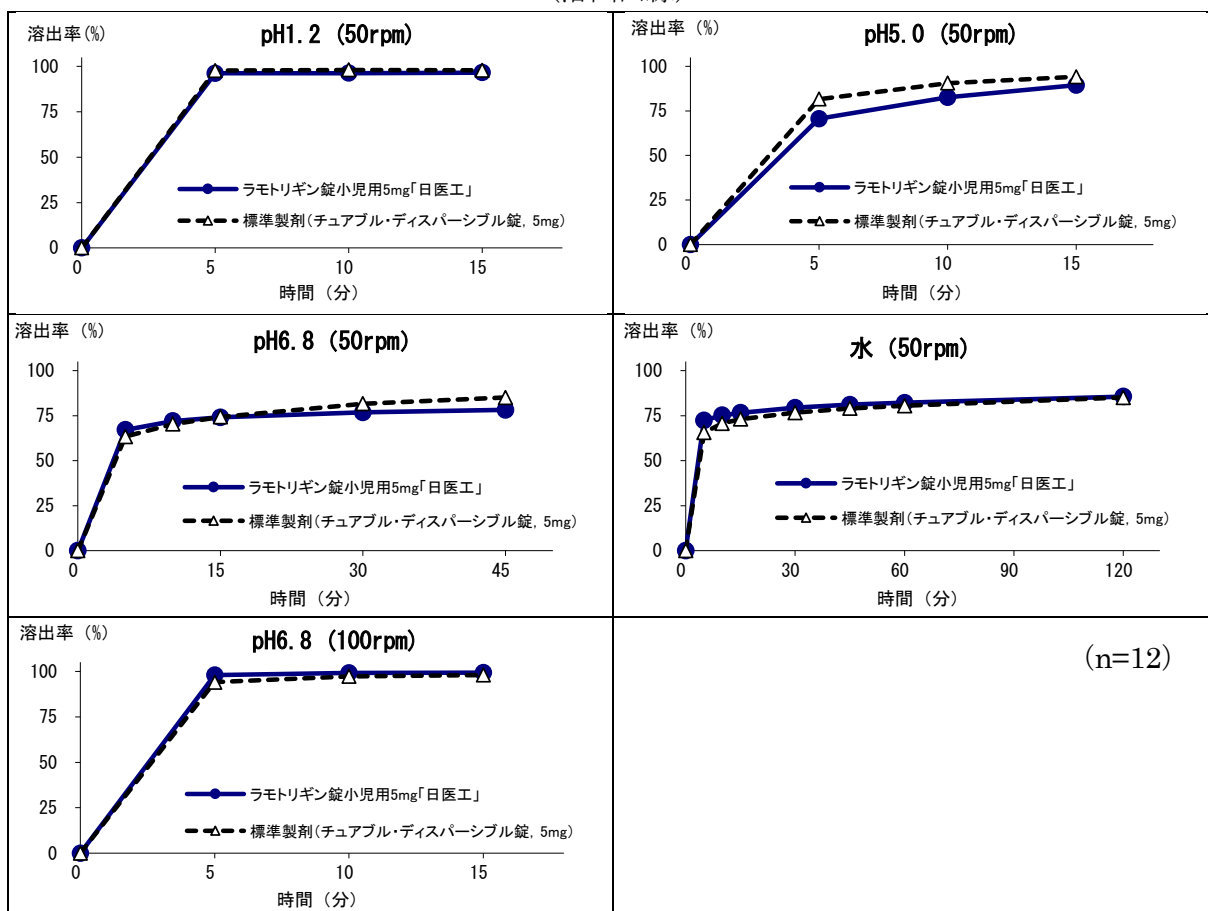
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH6.8)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH5.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にあった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤と比較した結果、全ての試験液において「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た。

(溶出曲線)



<ラモトリギン錠 100mg「日医工」>

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）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

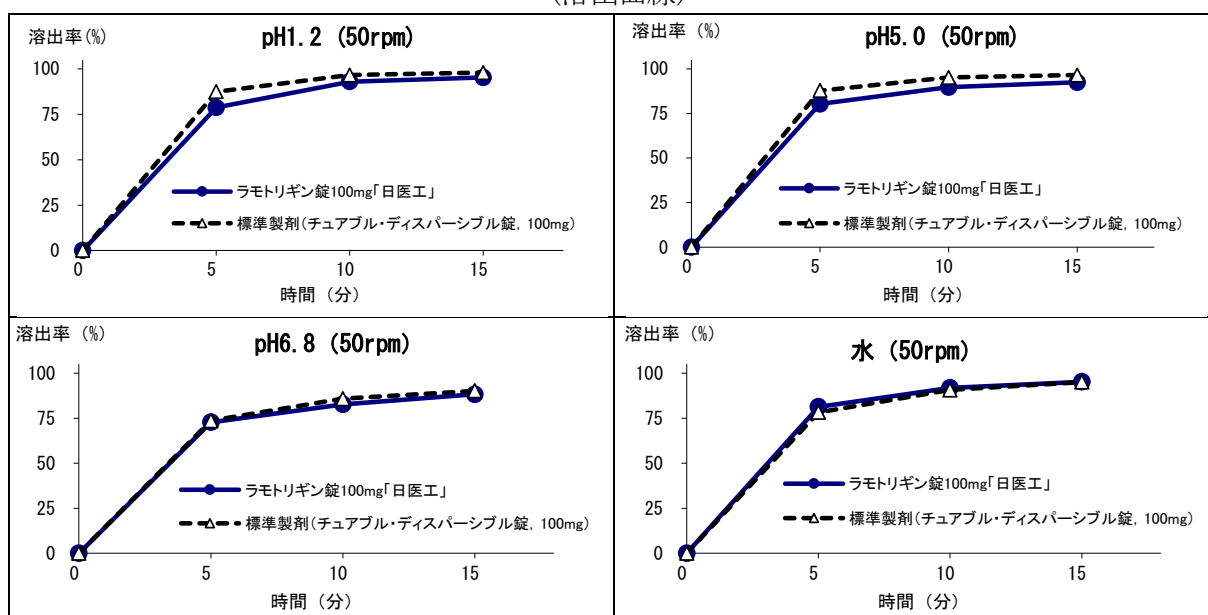
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水），100rpm（pH6.8）

[判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では，標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH5.0（50rpm）では，標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8（50rpm）では，標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水（50rpm）では，標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8（100rpm）では，標準製剤及び本品ともに，pH6.8（50rpm）の試験において 30 分以内に平均 85%以上溶出したことから，100rpm の試験は省略した。

以上，本品の溶出挙動を標準製剤と比較した結果，全ての試験液において「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た。

(溶出曲線)



(n=12)

(2) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験³⁾

＜ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」＞

ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」は、「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）」に基づき、ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

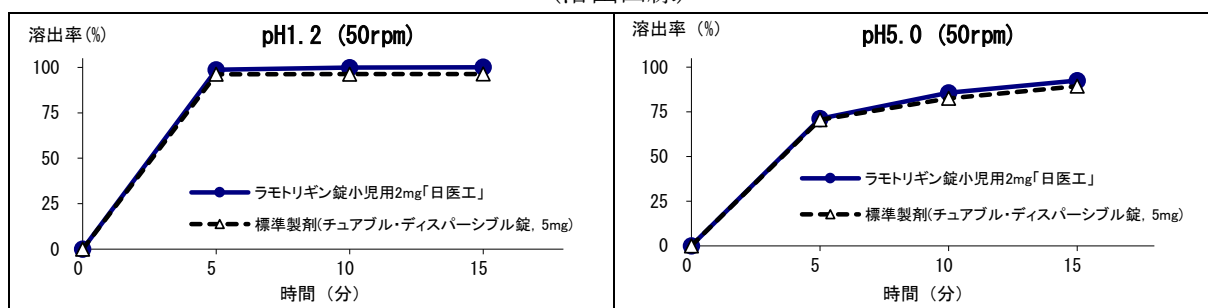
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH6.8)

[判定]

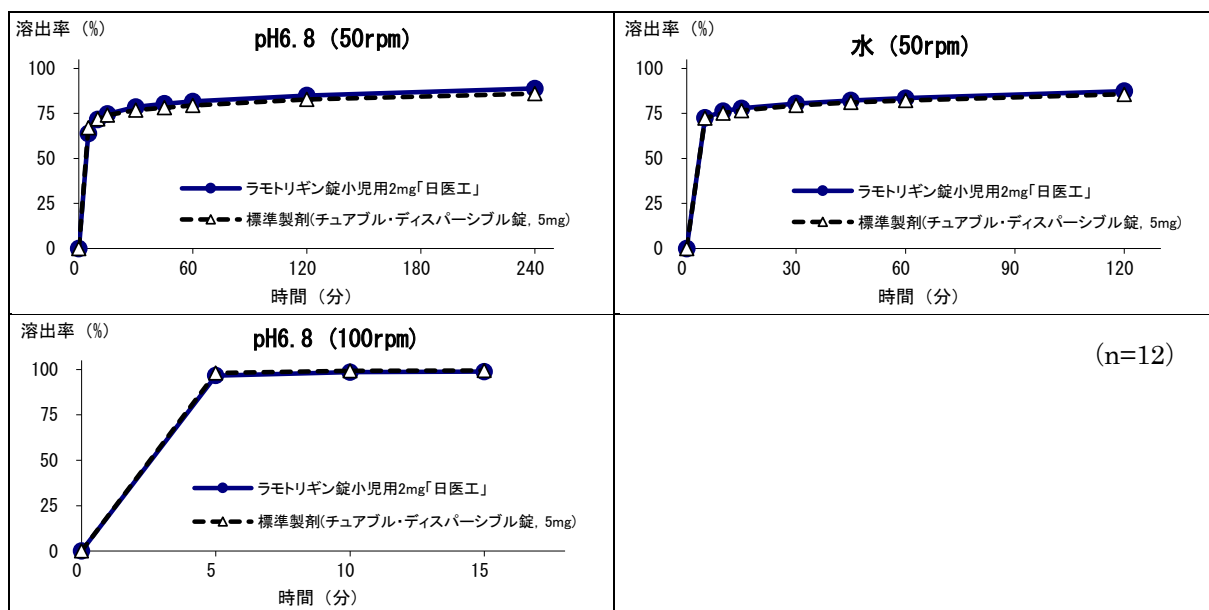
- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH5.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点 (240 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点 (120 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH6.8 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」）と比較した結果、全ての試験液において「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た。

(溶出曲線)



続き



<ラモトリギン錠 25mg「日医工」>

ラモトリギン錠 25mg「日医工」は、「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）」に基づき、ラモトリギン錠 100mg「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

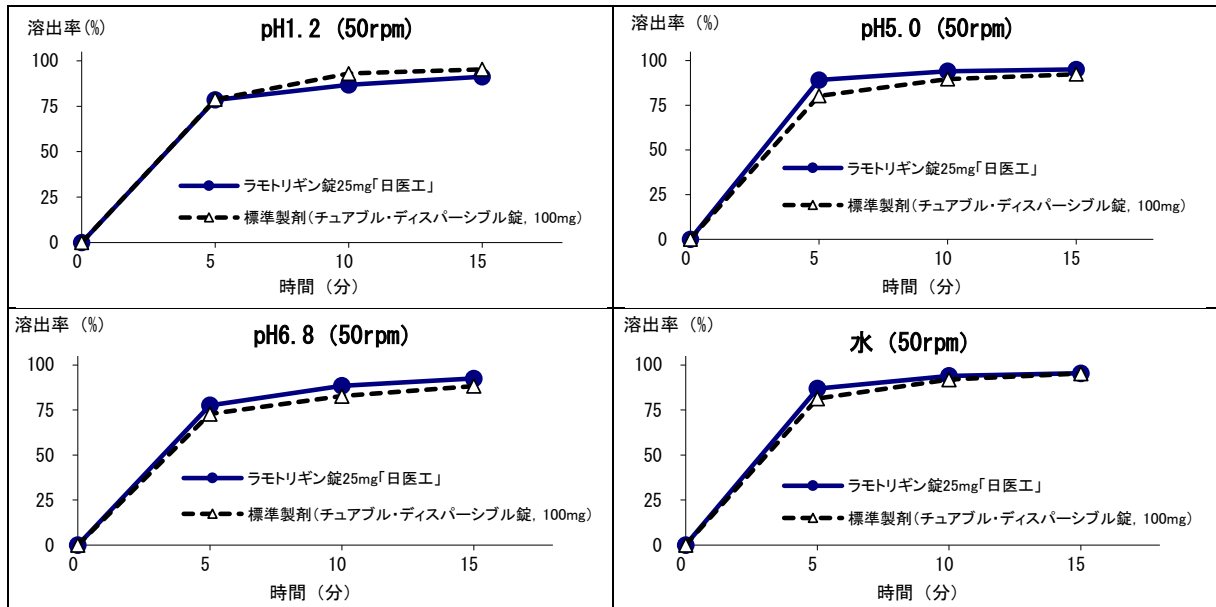
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH6.8)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率 $\pm$ 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かった。
- ・ pH5.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率 $\pm$ 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かった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率 $\pm$ 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かった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率 $\pm$ 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かった。
- ・ pH6.8 (100rpm) では、標準製剤及び本品ともに、pH6.8 (50rpm) の試験において 30 分以内に平均 85%以上溶出したことから、100rpm の試験は省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（ラモトリギン錠 100mg「日医工」）と比較した結果、全ての試験液において「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た。

(溶出曲線)



(n=12)

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

本品について定量法の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、試料溶液及び標準用液の主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：酢酸アンモニウム、水、酢酸、メタノール混液

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

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（ラモトリギン錠 25mg「日医工」、ラモトリギン錠 100mg「日医工」）：

（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) パ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) パ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) パ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、パ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（ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」、ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」、ラモトリギン錠 25mg「日医工」、ラモトリギン錠 100mg「日医工」）：

(1) 単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）：

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

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

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

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}：

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

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

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

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

＜参考：てんかん患者に用いる場合（小児）＞

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法				(1) 単剤療法の場合 (定型欠神発作に用いる場合)
	(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	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) 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	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（ラモトリギン錠 25mg「日医工」、ラモトリギン錠 100mg「日医工」）：

（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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

抗てんかん剤／双極性障害治療剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁴⁾

ラモトリギンはニューロンの Na^+ チャネルの不活性化からの回復を抑制することによって、てんかん発作の原因とされるニューロンの電氣的な高頻度の発火を抑制する。

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。

(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

(「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

＜ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」＞³⁾

ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」は、「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）」に基づき、ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

＜ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」＞⁵⁾

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）

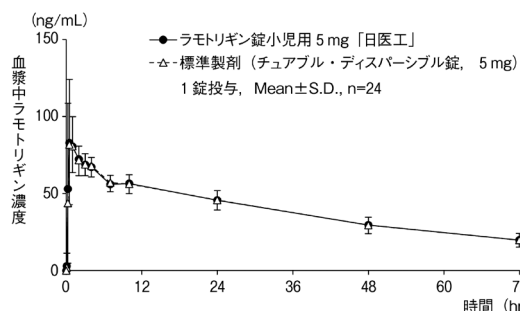
ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ラモトリギンとして 5mg）健康成人男性に絶食単回経口投与（水でそのまま服用及び咀嚼後水で服用）して血漿中ラモトリギン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。（注意：本剤は小児用製剤である。）

[薬物速度論的パラメータ]

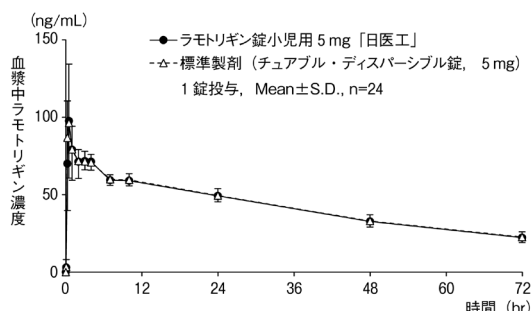
		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _t (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
水でそのまま服用	ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」	2858±392	108.9±30.8	0.84±0.58	39.91±5.26
	標準製剤 (チュアブル・ディスパーシブル錠, 5mg)	2852±405	102.3±27.2	0.97±0.72	39.86±5.79
咀嚼後水で服用	ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」	3077±291	110.2±21.3	0.82±0.86	42.24±4.97
	標準製剤 (チュアブル・ディスパーシブル錠, 5mg)	3102±259	114.1±24.5	0.77±0.79	42.94±6.05

(1 錠投与, Mean±S.D., n=24)

＜水でそのまま服用＞



＜咀嚼後水で服用＞



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。

投与条件の設定理由

標準製剤の添付文書では、「9.適用上の注意（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」と記載されており、チュアブル・ディスパーシブル錠とされている。

ラモトリギン錠小児用「日医工」も標準製剤と同様チュアブル・ディスパーシブル錠である。

1) 崩壊性及び分散性に関する標準製剤との比較

本剤と標準製剤の崩壊性及び分散性について評価方法と結果を下記に記載する。

【評価方法】

- ①精製水 10mL に試験検体 1 錠を投入し、1 分間静置する。
- ②静置後、目開き 0.5mm の篩で懸濁液を篩過する。さらに精製水 25mL を容器に投入後、容器を軽く混和して、残渣を懸濁させた液を目開き 0.5mm の篩で篩過する。篩上の残渣を目視で確認する。
- ③篩過後の懸濁液について、分散状態を目視で確認する。

【評価結果】

表 5mg 錠の崩壊性及び分散性の評価

	日局崩壊試験結果（秒）	篩上の残渣	分散状態
ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」	25～29	全通した	懸濁液は白濁していた
標準製剤	21～23	崩壊物は全通したが、ごくわずかに顆粒状の残留物があった	懸濁液は白濁していた

ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」及び標準製剤はともに篩上の残渣はほとんど認められず、篩過後の懸濁液の分散状態も違いは認められなかった。また、崩壊性についても差は認められなかった。

2) 生物学的同等性試験

チュアブル・ディスパーシブル錠である本剤と標準製剤の生物学的同等性を検証するには、「水でそのまま服用」「咀嚼して服用」「錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用」の 3 つの条件での生物学的同等性試験が必要と考えられる。

「咀嚼して服用」での生物学的同等性試験では、分散、溶解、吸収過程までの生物学的同等性を検証するものである。

「錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用」は溶解から吸収過程までの生物学的同等性を検証するものであり、分散性が同様であれば「咀嚼して服用」での生物学的同等性を検証することにより担保することが可能と考えられた。

標準製剤の添付文書に記載されている「水でそのまま服用」と「咀嚼後水で服用」の条件で生物学的同等性試験を実施した。

<ラモトリギン錠 25mg「日医工」>³⁾

ラモトリギン錠 25mg「日医工」は、「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）」に基づき、ラモトリギン錠 100mg「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

<ラモトリギン錠 100mg「日医工」>⁵⁾

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）

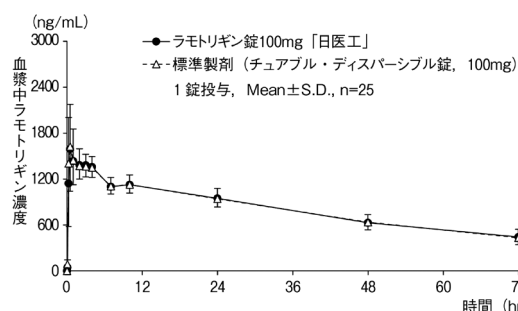
ラモトリギン錠 100mg「日医工」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ラモトリギンとして 100mg）健康成人男性に絶食単回経口投与（水でそのまま服用及び咀嚼後水で服用）して血漿中ラモトリギン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

[薬物速度論的パラメータ]

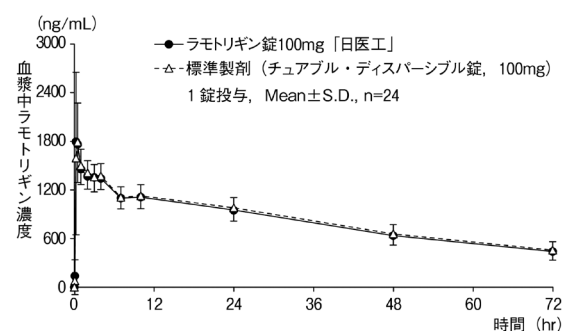
		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _t (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
水でそのまま服用	ラモトリギン錠 100mg「日医工」	58936±7741	1942.4±429.8	1.10±0.92	44.61±8.84
	標準製剤 (チュアブル・ディスパージブル錠, 100mg)	58923±6628	1944.4±548.5	1.20±1.14	43.75±8.77
咀嚼後水で服用	ラモトリギン錠 100mg「日医工」	59154±9792	2140.2±489.6	0.63±0.69	43.33±7.87
	標準製剤 (チュアブル・ディスパージブル錠, 100mg)	60656±10102	2119.7±529.8	0.89±1.08	43.97±8.31

(1 錠投与, Mean±S.D., (水でそのまま服用 n=25), (咀嚼後水で服用 n=24))

<水でそのまま服用>



<咀嚼後水で服用>



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。

投与条件の設定理由

標準製剤の添付文書では、「9.適用上の注意（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」と記載されており、チュアブル・ディスパーシブル錠とされている。

ラモトリギン錠「日医工」も標準製剤と同様チュアブル・ディスパーシブル錠である。

1) 崩壊性及び分散性に関する標準製剤との比較

本剤と標準製剤の崩壊性及び分散性について評価方法と結果を下記に記載する。

【評価方法】

- ①精製水 10mL に試験検体 1 錠を投入し、1 分間静置する。
- ②静置後、目開き 0.5mm の篩で懸濁液を篩過する。さらに精製水 25mL を容器に投入後、容器を軽く混和して、残渣を懸濁させた液を目開き 0.5mm の篩で篩過する。篩上の残渣を目視で確認する。
- ③篩過後の懸濁液について、分散状態を目視で確認する。

【評価結果】

表 100mg 錠の崩壊性及び分散性の評価

	日局崩壊試験結果（秒）	篩上の残渣	分散状態
ラモトリギン錠 100mg「日医工」	25～29	崩壊物は全通したが、ごくわずかに顆粒状の残留物があった	懸濁液は白濁していた
標準製剤	21～23	崩壊物は全通したが、ごくわずかに顆粒状の残留物があった	懸濁液は白濁していた

以上より、本剤は標準製剤と崩壊性及び分散性について差は認められなかった。

2) 生物学的同等性試験

チュアブル・ディスパーシブル錠である本剤と標準製剤の生物学的同等性を検証するには、「水でそのまま服用」「咀嚼して服用」「錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用」の 3 つの条件での生物学的同等性試験が必要と考えられる。

「咀嚼して服用」での生物学的同等性試験では、分散、溶解、吸収過程までの生物学的同等性を検証するものである。

「錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用」は溶解から吸収過程までの生物学的同等性を検証するものであり、分散性が同様であれば「咀嚼して服用」での生物学的同等性を検証することにより担保することが可能と考えられた。

標準製剤の添付文書に記載されている「水でそのまま服用」と「咀嚼後水で服用」の条件で生物学的同等性試験を実施した。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

(「Ⅷ. 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

該当資料なし

(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. 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

(「Ⅷ. 10. 妊婦, 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

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。

(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」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」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）

続き

- (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

- (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	ラモトリギン製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ラモトリギン製剤を併用した場合にラモトリギン製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）。	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	ラモトリギン製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	ラモトリギン製剤とリスペリドンの併用時には、それぞれの単独投与時に比較して、傾眠の報告が多いとの報告がある。	機序不明
経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤）	ラモトリギン製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) ラモトリギン製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（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**: 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⁶⁾**: 薬剤性過敏症症候群の症状として, 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**: 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**: 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, 黄疸**: 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**: 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。ラモトリギン製剤の再投与により, 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。

続き

(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
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

- 1) **警告**：本剤の投与により**中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)**, **皮膚粘膜眼症候群 (Stevens - Johnson 症候群)**, **薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害**があらわれることがあり, 死亡に至った例も報告されているので, 以下の事項に注意すること (「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。
 - i) 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)。
 - ii) 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**：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 3) **重大な副作用**：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。
- 4) **その他の副作用**：皮膚（発疹、脱毛）症状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。

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。

続き

- 3) 動物（ラット）においてラモトリギン製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（妊娠中にラモトリギン製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。[ラモトリギン製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

該当記載事項なし

13. 過量投与

- (1) **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。
- (2) **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、更には穿孔を起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。

続き

- (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

該当記載事項なし

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

該当資料なし

(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「日医工」 ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」 ラモトリギン錠 25mg「日医工」 ラモトリギン錠 100mg「日医工」	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	劇薬

2. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること（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

（「規制区分」の項参照）

（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）

患者向医薬品ガイド：有，くすりのしおり：有

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」を参照）

（3）調剤時の留意点について

該当記載事項なし

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

販売名	PTP 包装
ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」	140 錠（14 錠×10）
ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」	140 錠（14 錠×10）
ラモトリギン錠 25mg「日医工」	140 錠（14 錠×10）
ラモトリギン錠 100mg「日医工」	140 錠（14 錠×10）

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム，アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ラミクタール錠小児用 2mg，ラミクタール錠小児用 5mg，

ラミクタール錠 25mg，ラミクタール錠 100mg

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造承認年月日	承認番号
ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」	2018 年 2 月 15 日	23000AMX00242000
ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」	2018 年 2 月 15 日	23000AMX00243000
ラモトリギン錠 25mg「日医工」	2018 年 2 月 15 日	23000AMX00240000
ラモトリギン錠 100mg「日医工」	2018 年 2 月 15 日	23000AMX00241000

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「日医工」	2018 年 6 月 15 日
ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」	2018 年 6 月 15 日
ラモトリギン錠 25mg「日医工」	2018 年 6 月 15 日
ラモトリギン錠 100mg「日医工」	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

◇効能・効果及び用法・用量の追加

承認年月日：2020 年 2 月 5 日

販売名：ラモトリギン錠小児用 2mg/5mg「日医工」

ラモトリギン錠 25mg/100mg「日医工」

内容：

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

	新	旧
用法・用量	○てんかん患者に用いる場合： 成人（ラモトリギン錠 25mg「日医工」、ラモトリギン錠 100mg「日医工」）： <u>(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）：</u> （現行通り） <u>(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：</u> （現行通り） <u>(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：</u> <u>(3) - i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合：</u> （現行通り） <u>(3) - ii) (3) - i) 以外の薬剤を併用する場合：</u> （現行通り） 小児（ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」、ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」、ラモトリギン錠 25mg「日医工」、ラモトリギン錠 100mg「日医工」）： <u>(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）：</u> <u>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。</u> <u>(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：</u> （現行通り） <u>(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：</u> <u>(3) - i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合：</u> （現行通り） <u>(3) - ii) (3) - i) 以外の薬剤を併用する場合：</u> （現行通り） ○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（ラモトリギン錠 25mg「日医工」、ラモトリギン錠 100mg「日医工」）： <u>(1)単剤療法の場合：</u> （現行通り） <u>(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：</u> （現行通り） <u>(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：</u> <u>(3) - i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合：</u> （現行通り） <u>(3) - ii) (3) - i) 以外の薬剤を併用する場合：</u> （現行通り）	てんかん患者に用いる場合： 成人（ラモトリギン錠 25mg「日医工」、ラモトリギン錠 100mg「日医工」）： ・単剤療法の場合： （略） ・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合： （略） ・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合注： (1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合： （略） (2)(1)以外の薬剤を併用する場合： （略） 小児（ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」、ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」、ラモトリギン錠 25mg「日医工」、ラモトリギン錠 100mg「日医工」）： ・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合： （略） ・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 (1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合： （略） (2)(1)以外の薬剤を併用する場合： （略） 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（ラモトリギン錠 25mg「日医工」、ラモトリギン錠 100mg「日医工」）： ・単剤療法の場合： （略） ・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合： （略） ・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合： (1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合： （略） (2)(1)以外の薬剤を併用する場合： （略）

（ 〃 ： 効能・効果及び用法・用量追加に伴う変更箇所）

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。

（「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照）

16. 各種コード

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」	1139009F1056	622630001	126300801
ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」	1139009F2052	622630101	126301501
ラモトリギン錠 25mg「日医工」	1139009F3075	622629801	126298801
ラモトリギン錠 100mg「日医工」	1139009F4071	622629901	126299501

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) 日医工株式会社 社内資料：安定性試験
- 2) 日医工株式会社 社内資料：溶出試験
- 3) 日医工株式会社 社内資料：生物学的同等性試験（錠小児用 2 mg, 錠 25mg）
- 4) グッドマン・ギルマン薬理書（上）薬物治療の基礎と臨床 第 12 版 758, 廣川書店, 2013
- 5) 田中孝典 他：医学と薬学, 75 (5), 515 (2018)
- 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

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

なし

2. 海外における臨床支援情報

なし

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

粉砕物の安定性試験

ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。

試験実施期間：2017/12/13～2018/3/28

● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光, 開放]

(最小値～最大値)

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10	CV0100	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	CV0100	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	101.89 ～102.56	100.47 ～100.80	99.27 ～100.34	102.97 ～104.15	101.15 ～102.97
(参考値) 重量変化 (%)	CV0100	—	+2.5	+2.4	+2.5	+2.4

※1：個々の類縁物質 0.2%以下，総類縁物質 0.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。

試験実施期間：2017/12/13～2018/3/27

● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光, 開放]

(最小値～最大値)

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10	CV0100	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	CV0100	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	100.30 ～102.09	103.21 ～104.59	98.18 ～100.97	98.81 ～101.48	101.84 ～103.10
(参考値) 重量変化 (%)	CV0100	—	+2.6	+2.7	+2.7	+2.8

※1：個々の類縁物質 0.2%以下，総類縁物質 0.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

ラモトリギン錠 25mg「日医工」

粉碎物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉碎した。

試験実施期間：2017/12/13～2018/3/29

● 粉碎物 25℃・75%RH [遮光, 開放]

(最小値～最大値)

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10	CV0100	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	98.98 ～99.83	98.27 ～99.93	99.41 ～102.27	98.69 ～99.19	101.22 ～103.60
(参考値) 重量変化 (%)	CV0100	—	+3.3	+3.4	+3.5	+3.4

※：表示量に対する含有率 (%)

ラモトリギン錠 100mg「日医工」

粉碎物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉碎した。

試験実施期間：2017/12/13～2018/3/29

● 粉碎物 25℃・75%RH [遮光, 開放]

(最小値～最大値)

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10	CV0100	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	CV0100	100.08 ～100.78	101.05 ～101.95	99.54 ～101.77	98.19 ～98.72	100.05 ～102.91
(参考値) 重量変化 (%)	CV0100	—	+3.8	+3.9	+3.9	+3.8

※：表示量に対する含有率 (%)

(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「日医工」

1. 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2018/1/11～1/12

ロット番号：CV0100

2. 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ラモトリギン錠 小児用 2mg「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう）」に準じて実施しました。

ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2018/1/11～1/12

ロット番号：CV0100

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ラモトリギン錠 小児用 5mg「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

ラモトリギン錠 25mg「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2018/1/11～1/12

ロット番号：CV0100

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ラモトリギン錠 25mg「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう）」に準じて実施しました。

ラモトリギン錠 100mg「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2018/1/11～1/12

ロット番号：CV0100

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ラモトリギン錠 100mg「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう）」に準じて実施しました。

2. その他の関連資料

なし