

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗てんかん剤
ラモトリギン錠
ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」
ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」

抗てんかん剤、双極性障害治療薬
ラモトリギン錠
ラモトリギン錠 25mg「JG」
ラモトリギン錠 100mg「JG」

Lamotrigine Tablets

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

本 IF は 2024 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

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

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

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

2. I F とは

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

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、
「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには
十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	12
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	12
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	20
3. 製品の製剤学的特性	1	(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	20
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	(2)包装	20
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3)予備容量	20
(1)承認条件	2	(4)容器の材質	20
(2)流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	20
6. RMPの概要	2	12. その他	20
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	21
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	21
(1)和名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	21
(2)洋名	3	3. 用法及び用量	21
(3)名称の由来	3	(1)用法及び用量の解説	21
2. 一般名	3	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	25
(1)和名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	25
(2)洋名（命名法）	3	5. 臨床成績	26
(3)ステム（stem）	3	(1)臨床データパッケージ	26
3. 構造式又は示性式	3	(2)臨床薬理試験	26
4. 分子式及び分子量	3	(3)用量反応探索試験	26
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4)検証的試験	26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1)有効性検証試験	26
III. 有効成分に関する項目	4	2)安全性試験	31
1. 物理化学的性質	4	(5)患者・病態別試験	31
(1)外観・性状	4	(6)治療的使用	31
(2)溶解性	4	1)使用成績調査（一般使用成績調査、特 定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、製造販 売後臨床試験の内容	31
(3)吸湿性	4	2)承認条件として実施予定の内容又は実 施した調査・試験の概要	31
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(7)その他	31
(5)酸塩基解離定数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	33
(6)分配係数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	33
(7)その他の主な示性値	4	2. 薬理作用	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1)作用部位・作用機序	33
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	33
IV. 製剤に関する項目	5	(3)作用発現時間・持続時間	33
1. 剤形	5	VII. 薬物動態に関する項目	34
(1)剤形の区別	5	1. 血中濃度の推移	34
(2)製剤の外観及び性状	5	(1)治療上有効な血中濃度	34
(3)識別コード	5	(2)臨床試験で確認された血中濃度	34
(4)製剤の物性	5	(3)中毒域	41
(5)その他	5	(4)食事・併用薬の影響	41
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	44
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(1)解析方法	44
(2)電解質等の濃度	6	(2)吸収速度定数	44
(3)熱量	6	(3)消失速度定数	44
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力価	6		
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	7		
7. 調製法及び溶解後の安定性	12		

(4)クリアランス	44
(5)分布容積	44
(6)その他	44
3. 母集団（ポピュレーション）解析	45
(1)解析方法	45
(2)パラメータ変動要因	45
4. 吸収	45
5. 分布	45
(1)血液－脳関門通過性	45
(2)血液－胎盤関門通過性	45
(3)乳汁への移行性	45
(4)髄液への移行性	45
(5)その他の組織への移行性	45
(6)血漿蛋白結合率	45
6. 代謝	45
(1)代謝部位及び代謝経路	45
(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	45
(3)初回通過効果の有無及びその割合	45
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	45
7. 排泄	46
8. トランスポーターに関する情報	46
9. 透析等による除去率	46
10. 特定の背景を有する患者	46
11. その他	47
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	48
1. 警告内容とその理由	48
2. 禁忌内容とその理由	48
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	48
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	48
5. 重要な基本的注意とその理由	49
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	49
(1)合併症・既往歴等のある患者	49
(2)腎機能障害患者	50
(3)肝機能障害患者	50
(4)生殖能を有する者	50
(5)妊婦	50
(6)授乳婦	51
(7)小児等	51
(8)高齢者	51
7. 相互作用	51
(1)併用禁忌とその理由	51
(2)併用注意とその理由	51
8. 副作用	52
(1)重大な副作用と初期症状	53
(2)その他の副作用	53
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	54
10. 過量投与	54
11. 適用上の注意	54
12. その他の注意	54

(1)臨床使用に基づく情報	54
(2)非臨床試験に基づく情報	55
IX. 非臨床試験に関する項目	56
1. 薬理試験	56
(1)薬効薬理試験	56
(2)安全性薬理試験	56
(3)その他の薬理試験	56
2. 毒性試験	56
(1)単回投与毒性試験	56
(2)反復投与毒性試験	56
(3)遺伝毒性試験	56
(4)がん原性試験	56
(5)生殖発生毒性試験	56
(6)局所刺激性試験	56
(7)その他の特殊毒性	56
X. 管理的事項に関する項目	57
1. 規制区分	57
2. 有効期間	57
3. 包装状態での貯法	57
4. 取扱い上の注意	57
5. 患者向け資材	57
6. 同一成分・同効薬	57
7. 国際誕生年月日	57
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	58
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	58
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	58
11. 再審査期間	58
12. 投薬期間制限に関する情報	58
13. 各種コード	58
14. 保険給付上の注意	59
X I. 文献	60
1. 引用文献	60
2. その他の参考文献	62
X II. 参考資料	63
1. 主な外国での発売状況	63
2. 海外における臨床支援情報	63
X III. 備考	64
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	64
(1)粉碎	64
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	65
2. その他の関連資料	66

略語表

略語	略語内容
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration-time curve)
AUC_{0-24}	投与 24 時間後までの AUC (AUC from zero to 24 hours)
AUC_{0-72}	投与 72 時間後までの AUC (AUC from zero to 72 hours)
AUC_{0-96}	投与 96 時間後までの AUC (AUC from zero to 96 hours)
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの AUC (AUC from zero to infinity)
AUC_{ss}	定常状態時の AUC (AUC at steady state)
CL/F、 CL _t /F	見かけの全身クリアランス (Applied total body clearance)
C _{max}	最高血漿中濃度 (Maximum plasma concentration)
C _{min}	最小血漿中濃度 (Minimum plasma concentration)
ED ₅₀	50%有効量 (Effective dose 50%)
HV-EEG	過呼吸賦活脳波検査 (Hyperventilation-electroencephalography)
kel	消失速度定数 (Elimination rate constant)
RH	相対湿度 (Relative humidity)
S.D.	標準偏差 (Standard deviation)
$t_{1/2}$ 、 $T_{1/2}$	消失半減期 (Elimination half-life)
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間 (Time to maximum plasma concentration)
V _d /F	見かけの分布容積 (Apparent volume of distribution)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

本邦でラモトリギン錠は 2008 年に発売されている。

ラモトリギン錠 25mg「JG」及びラモトリギン錠 100mg「JG」は日本ジェネリック株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成 26 年 11 月 21 日 薬食発 1121 第 2 号）」に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2018 年 2 月に製造販売承認を取得した。2020 年 2 月には「てんかん患者の定型欠神発作に対する単剤療法」の効能・効果を追加した。

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

2. 製品の治療学的特性

重大な副作用として、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、薬剤性過敏症症候群、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血球貪食症候群、肝炎、肝機能障害、黄疸、無菌性髄膜炎が報告されている。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 - 8. 副作用、（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

（1）錠 25mg／錠 100mg「JG」は、錠剤本体の両面に成分名、含量及び屋号を印字し、識別性を向上させている。（「Ⅳ. 製剤に関する項目 - 1. 剤形、（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

（2）錠小児用 2mg／錠小児用 5mg「JG」はカシス様の芳香及び添加剤由来の甘みを有し、錠 25mg／錠 100mg「JG」は甘味のあるグレープ風味である。（「Ⅳ. 製剤に関する項目 - 1. 剤形、（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	有	（「I.6.RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料： ラモトリギン錠「JG」の適正使用のお願い ～用法・用量遵守と皮膚障害の早期対応について～ https://medical.nihon-generic.co.jp/uploadfiles/materials/LAMTP00_TEKISEI_2402.pdf 患者向け資料： ラモトリギン錠「JG」を服用される患者さまとご家族の方へ https://medical.nihon-generic.co.jp/uploadfiles/materials/LAMOT00_GUIDE.pdf
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

1.1.安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis） 及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）	該当なし	該当なし
薬剤性過敏症症候群		
1.2.有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材の作成及び配布 患者向け資材の作成及び配布

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

- ・ ラモトリギン錠小児用 2mg 「JG」
- ・ ラモトリギン錠小児用 5mg 「JG」
- ・ ラモトリギン錠 25mg 「JG」
- ・ ラモトリギン錠 100mg 「JG」

(2) 洋名

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

(3) 名称の由来

「一般的名称」＋「剤形」＋「含量」＋「屋号」より命名

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ラモトリギン (JAN)

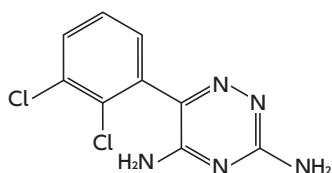
(2) 洋名 (命名法)

Lamotrigine (JAN)

(3) ステム (s t e m)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₉H₇Cl₂N₅

分子量：256.09

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

有効成分の定量法

電位差滴定法

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

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

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

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

錠 25mg／錠 100mg「JG」は甘味のあるグレープ風味である。

(3) 識別コード

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

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量

- ・ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」
1錠中 ラモトリギン 2.0mg 含有
- ・ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」
1錠中 ラモトリギン 5.0mg 含有
- ・ラモトリギン錠 25mg「JG」
1錠中 ラモトリギン 25.0mg 含有
- ・ラモトリギン錠 100mg「JG」
1錠中 ラモトリギン 100.0mg 含有

添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」

◎加速試験¹⁾

包装形態：PTP 包装

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

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

(1) 白色の素錠

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

(3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(4) 60 分間、85%以上（水 900mL、パドル法、75rpm）

(5) 表示量の 95.0～105.0%

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

◎無包装状態での安定性試験²⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40℃、3 ヶ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25℃/75%RH、3 ヶ月（遮光・開放）

③湿度に対する安定性試験：25℃/60%RH、3 ヶ月（遮光・開放）

④光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr（1000lx・開放）

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目	性状	溶出試験	定量試験 (%)	硬度 (N)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)
試験開始時	適合	適合	98.1	14
①温度 3 ヶ月	適合	適合	100.4	16
②湿度	1 ヶ月	適合	100.6	10
	3 ヶ月	適合	101.5	9（規格外）
③湿度 3 ヶ月	適合	適合	100.9	15
④光 120 万 lx・hr	適合	適合	99.7	14

- (1) 白色の素錠
- (2) 60 分間、85%以上（水 900mL、パドル法、75rpm）
- (3) 表示量の 95.0～105.0%
- (4) 参考値：下記答申では、硬度変化が 30%以上で「変化あり（規格内）」、かつ硬度が 2.0kg 重（19.6N）未満の場合、「変化あり（規格外）」とされている。なお、上記の表では「変化あり（規格外）」を「規格外」と記載した。

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

ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」

◎加速試験³⁾

包装形態：PTP 包装

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

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

- (1) 白色の素錠
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法：波長 3450cm⁻¹、1620cm⁻¹、1557cm⁻¹、1432cm⁻¹、1100cm⁻¹ 及び 794cm⁻¹ 付近に吸収を認める。
- (3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。
- (4) 60 分間、85%以上（水 900mL、パドル法、75rpm）
- (5) 表示量の 95.0～105.0%

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

◎無包装状態での安定性試験⁴⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40℃、3 ヶ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25℃/75%RH、3 ヶ月（遮光・開放）

③湿度に対する安定性試験：25℃/60%RH、3 ヶ月（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr（1000lx・開放）

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目		性状	溶出試験	定量試験 (%)	硬度 (N)
規格		(1)	(2)	(3)	(4)
試験開始時		適合	適合	98.8	23
①温度	1 ヲ月	適合	適合	99.8	40 (変化あり)
	3 ヲ月	適合	適合	97.6	36 (変化あり)
②湿度	1 ヲ月	適合	適合	100.2	13 (規格外)
	3 ヲ月	適合	適合	100.5	13 (規格外)
③湿度	3 ヲ月	適合	適合	99.5	21
④光	120 万 lx・hr	適合	適合	99.7	21

(1) 白色の素錠

(2) 60 分間、85%以上 (水 900mL、パドル法、75rpm)

(3) 表示量の 95.0~105.0%

(4) 参考値：下記答申では、硬度変化が 30%以上で「変化あり (規格内)」、かつ硬度が 2.0kg 重 (19.6N) 未満の場合、「変化あり (規格外)」とされている。なお、上記の表では「変化あり (規格内)」を「変化あり」、「変化あり (規格外)」を「規格外」と記載した。

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

ラモトリギン錠 25mg「JG」

◎加速試験⁵⁾

包装形態：PTP 包装

保存条件：40±2℃/75±5%RH

保存期間：6 ヲ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	98.3
1 ヲ月後	適合	適合	—	適合	99.0
3 ヲ月後	適合	適合	—	適合	98.9
6 ヲ月後	適合	適合	適合	適合	100.7

- (1) 白色の素錠
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法：標準物質のスペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。
- (4) 15 分間、80%以上（水 900mL、パドル法、50rpm）
- (5) 表示量の 95.0～105.0%

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

◎無包装状態での安定性試験⁶⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2℃、90 日（遮光・気密容器）

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

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

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目			性状	溶出試験	定量試験 (%)	硬度 (N)
規格			(1)	(2)	(3)	(4)
試験開始時			適合	適合	98.2	53
①温度	90 日		適合	適合	99.5	65
②湿度	90 日		適合	適合	100.7	44
③光	気密容器	120 万 lx・hr	適合	適合	98.9	63
	ポリセロファン紙	120 万 lx・hr	適合	適合	97.9	52

- (1) 白色の素錠
- (2) 15 分間、80%以上（水 900mL、パドル法、50rpm）
- (3) 表示量の 95.0～105.0%
- (4) 参考値：下記答申では、硬度変化が 30%以上で「変化あり（規格内）」、かつ硬度が 2.0kg 重（19.6N）未満の場合、「変化あり（規格外）」とされている。

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

ラモトリギン錠 100mg「JG」

◎加速試験⁷⁾

包装形態：PTP 包装

保存条件：40±2℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

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

(1) 白色の素錠

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

(3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(4) 15 分間、80%以上（水 900mL、パドル法、50rpm）

(5) 表示量の 95.0～105.0%

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

◎無包装状態での安定性試験⁸⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2℃、90 日（遮光・気密容器）

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

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

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目			性状	溶出試験	定量試験 (%)	硬度 (N)
規格			(1)	(2)	(3)	(4)
試験開始時			適合	適合	98.7	111
①温度	90 日		適合	適合	98.8	119
②湿度	30 日		適合	適合	98.7	63(変化あり)
	60 日		適合	適合	99.4	56(変化あり)
	90 日		適合	適合	99.6	63(変化あり)
③光	気密容器	120 万 lx・hr	適合	適合	98.0	119
	ポリセロファン紙	120 万 lx・hr	適合	適合	100.6	95

(1) 白色の素錠

(2) 15 分間、80%以上（水 900mL、パドル法、50rpm）

(3) 表示量の 95.0～105.0%

(4) 参考値：下記答申では、硬度変化が 30%以上で「変化あり（規格内）」、かつ硬度が 2.0kg 重（19.6N）未満の場合、「変化あり（規格外）」とされている。なお、上記の表では「変化あり（規格内）」を「変化あり」と記載した。

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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

【溶出挙動の同等性又は類似性】

ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」⁹⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH5.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
		100rpm	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル			
分析法	液体クロマトグラフィー			

・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH5.0	
	pH6.8	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
	水	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。
100	pH6.8	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

・試験結果

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

溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

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

・ 結論

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

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」¹⁰⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH5.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
		100rpm	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル			
分析法	液体クロマトグラフィー			

・ 判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH5.0	
	pH6.8	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。
	水	
100	pH6.8	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

・試験結果

(50rpm、pH1.2) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 ● 標準製剤 (ラミクタール錠小児用5mg)	(50rpm、pH5.0) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 ● 標準製剤 (ラミクタール錠小児用5mg)
判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。	判定時点である 15 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。
(50rpm、pH6.8) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 ● 標準製剤 (ラミクタール錠小児用5mg)	(50rpm、水) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 ● 標準製剤 (ラミクタール錠小児用5mg)
判定時点である 5 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。	判定時点である 5 分及び 180 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。
(100rpm、pH6.8) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ ラモトリギン錠小児用5mg「JG」 ● 標準製剤 (ラミクタール錠小児用5mg)	
判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。	

溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

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

・ 結論

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

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

ラモトリギン錠 25mg「JG」¹¹⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 別紙 2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

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

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

・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	(1) 平均溶出率 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。 (2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH6.8※	

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

・試験結果

(50rpm、pH1.2) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ ラモトリギン錠25mg「JG」 ● ラモトリギン錠100mg「JG」	(50rpm、pH4.0) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ ラモトリギン錠25mg「JG」 ● ラモトリギン錠100mg「JG」
判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。	判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。
(50rpm、pH6.8) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ ラモトリギン錠25mg「JG」 ● ラモトリギン錠100mg「JG」	(50rpm、水) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ ラモトリギン錠25mg「JG」 ● ラモトリギン錠100mg「JG」
判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。	判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。

溶出挙動の同等性の判定（平均溶出率）

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

溶出挙動の同等性の判定（個々の溶出率）

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

・ 結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、いずれの試験条件においても「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

ラモトリギン錠 100mg「JG」¹²⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

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

・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH6.8*	

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

・試験結果

(50rpm、pH1.2) 溶出率 (%) 時間 (分) ラモトリギン錠100mg「JG」 標準製剤 (ラミクタール錠100mg)	(50rpm、pH4.0) 溶出率 (%) 時間 (分) ラモトリギン錠100mg「JG」 標準製剤 (ラミクタール錠100mg)
判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。	判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。
(50rpm、pH6.8) 溶出率 (%) 時間 (分) ラモトリギン錠100mg「JG」 標準製剤 (ラミクタール錠100mg)	(50rpm、水) 溶出率 (%) 時間 (分) ラモトリギン錠100mg「JG」 標準製剤 (ラミクタール錠100mg)
判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。	判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。

溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

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

・ 結論

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

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

- ・ ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」
140 錠 [14 錠 (PTP) ×10]
- ・ ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」
140 錠 [14 錠 (PTP) ×10]
- ・ ラモトリギン錠 25mg「JG」
140 錠 [14 錠 (PTP) ×10]
- ・ ラモトリギン錠 100mg「JG」
140 錠 [14 錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

- ・ ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」及びラモトリギン錠小児用 5mg「JG」
ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔 (PTP)、紙箱
- ・ ラモトリギン錠 25mg「JG」及びラモトリギン錠 100mg「JG」
ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔 (PTP)、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈定型欠神発作〉

5.1 15 歳以上の患者における有効性及び安全性については確立していないため、15 歳未満で本剤の治療を開始した患者において、15 歳以降も継続して本剤を使用する場合には、患者の状態を十分観察し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉

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

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

○てんかん患者に用いる場合

成人（錠 25mg、錠 100mg）

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

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

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

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

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}

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

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

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

単剤療法の場合に従う。

参考：てんかん患者に用いる場合（成人）

本剤と併用する薬剤の種類	(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	併用療法		(1) 単剤療法の 場合 (部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合)
		(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注1)}		
		(3) -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回投与)	
5週目以降	1～2週間毎に25～50mg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。	5週目は100mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与) その後1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。	
維持用量	100～200mg/日 (1日2回に分割して投与)	200～400mg/日 (1日2回に分割して投与)	100～200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)	

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

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

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

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

小児（錠小児用2mg、錠小児用5mg、錠25mg、錠100mg）

(1) 単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）

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

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

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

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注 1)}

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

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

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

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

参考：てんかん患者に用いる場合（小児）

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

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

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

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

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

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

(1) 単剤療法の場合

通常、成人にはラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 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及び用量に従うこと。
- 注 2) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤
- 注 3) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法及び用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する薬剤の組み合わせに留意して、6.用法及び用量を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせで投与すること。[1.1.1、1.1.2、7.3、8.1、11.1.1、17.3.1、17.3.2 参照]
- 7.2 併用する薬剤については以下のとおり分類されるので留意すること。なお、本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法及び用量に従うこと。[6.、10.2、16.7.1、16.7.2 参照]
- ・本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤
フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤
 - ・本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤
アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド
- 7.3 本剤による発疹等の皮膚症状のために投与を中止した場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は再投与しないこと。再投与にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること。なお、投与中止から本剤の消失半減期の 5 倍の期間（バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約 350 時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約 65 時間（いずれも外国人のデータ）、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤も併用しなかった時は約 170 時間）を経過している場合は、初回用量から 6.用法及び用量に従って再開することが推奨される。[7.1、10.2、16.7.1、16.7.2 参照]
- 7.4 本剤投与中に、本剤のグルクロン酸抱合を阻害あるいは誘導する薬剤を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。
- 〈各種てんかんの治療〉
- 7.5 本剤を定型欠神発作以外の小児てんかん患者に用いる場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。定型欠神発作以外の国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。[9.7.3 参照]

7.6 小児てんかん患者へ投与する場合に、投与初期（1～2 週）に体重換算した 1 日用量が 1～2mg 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈各種てんかんの治療〉

国際共同第Ⅲ相試験（成人、単剤療法）

成人における部分発作又は強直間代発作を有する新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者（未治療）65 例（日本人 39 例）を対象に、日本及び韓国において非対照非盲検試験^{13,14)}を実施した。維持用量を 200mg/日となるよう設定して実施した。発作型別の維持療法期（漸増期終了時から 24 週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった。

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

注) 維持療法期に発作消失が維持された症例数/ラモトリギン投与症例数

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

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

注) 継続投与期に発作消失が維持された症例数/ラモトリギン投与症例数

副作用発現頻度は、31%（20/65 例）であった。主な副作用は、発疹 15%（10/65 例）、頭痛、めまい、及び胃腸障害各 3%（2/65 例）であった（承認時）。

国際共同第Ⅲ相試験（小児、単剤療法）

小児における定型欠神発作を有する新たに診断された4歳から12歳のてんかん患者（未治療）20例（日本人16例）を対象に、日本及び韓国において単剤投与による非対照非盲検試験^{15, 16)}を実施した。維持用量は発作の状態や安全性を考慮して1.2～10.2mg/kg/日又は400mg/日（いずれか低い用量）^{註)}の範囲内で増減可能とした。

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

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

副作用発現頻度は、35%（7/20例）であった。その内訳は、発疹25%（5/20例）、肝機能検査値異常及び頭痛各5%（1/20例）であった（承認時）。

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

海外第Ⅲ相試験（小児及び成人、単剤療法）

部分発作又は強直間代発作を有する新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者（未治療）343例（12～72歳）を対象に、カルバマゼピン対照非盲検試験^{17, 18)}を実施した。ラモトリギンの維持用量を100mg/日又は200mg/日と設定した。維持投与期（漸増期終了時から24週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった。

	ラモトリギン 100mg/日群	ラモトリギン 200mg/日群	カルバマゼピン群
評価例数	115	111	117
発作消失維持例	59	67	64
発作消失維持率 ^{註)} (%) [95%信頼区間]	51.3 [41.81, 60.73]	60.4 [50.63, 69.52]	54.7 [45.23, 63.92]

注）維持投与期に発作消失が維持された症例数/ラモトリギン投与症例数

ラモトリギン群における副作用発現頻度は、26%（58/226例）であった。

国内第Ⅲ相試験（成人、併用療法）

成人における部分発作及び全般発作に対するAdd-on投与による第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）^{19～21)}を実施した。ラモトリギンの維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には150mg、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には300mg、維持用量期間8週間と設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

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

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

ラモトリギン群における副作用発現頻度は、37% (32/87 例) であった。主な副作用は、傾眠 20% (17/87 例)、浮動性めまい 13% (11/87 例)、頭痛及び複視各 5% (4/87 例) であった。

国内第Ⅲ相試験（小児、併用療法）

小児における部分発作及び全般発作に対する Add-on 投与による第Ⅲ相試験（単盲検比較試験）^{22, 23)} を実施した。ラモトリギンの維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 1～5mg/kg/日（バルプロ酸ナトリウムを併用し、グルクロン酸抱合を誘導する薬剤を非併用の患者には約 1～3mg/kg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 5～15mg/kg/日、維持用量期間 8 週間と設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

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

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

ラモトリギン群における副作用発現頻度は、43% (37/87 例) であった。主な副作用は、傾眠 26% (23/87 例)、浮動性めまい 7% (6/87 例) であった。

海外臨床試験（成人、併用療法）

成人における部分発作に対する Add-on 投与による二重盲検クロスオーバー比較試験^{24～28)} を実施した。ラモトリギンの維持用量を 400mg/日（バルプロ酸ナトリウム非併用）、維持用量期間 9 週間と設定して実施した結果、ラモトリギン群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

ラモトリギン投与期における副作用発現頻度は、70%（66/94 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい 30%（28/94 例）、失調 27%（25/94 例）、複視 18%（17/94 例）であった。また、ラモトリギンの維持用量を 300mg/日（バルプロ酸ナトリウム非併用）又は 150mg/日（バルプロ酸ナトリウム併用）、維持用量期間 12 週間と設定して実施した結果、ラモトリギン群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

ラモトリギン投与期における副作用発現頻度は、71%（29/41 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい 17%（7/41 例）、悪心 15%（6/41 例）、頭痛及び失調各 12%（5/41 例）であった。

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

注 1) プラセボとの差

注 2) バルプロ酸ナトリウム併用の場合

*** : $p < 0.001$

海外臨床試験（小児、併用療法）

小児における部分発作に対する Add-on 投与による二重盲検並行群間比較試験^{29, 30)}を実施した。ラモトリギンの維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 5mg/kg/日（最大 250mg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 15mg/kg/日（最大 750mg/日）、維持用量期間 12 週間と設定して実施した結果、ラモトリギン群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

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

** : $p < 0.01$

ラモトリギン群における副作用発現頻度は、65%（64/98 例）であった。主な副作用は、傾眠 18%（18/98 例）、浮動性めまい 15%（15/98 例）、失調 10%（10/98 例）であった。

海外臨床試験（小児及び成人、併用療法）

Lennox-Gastaut 症候群（3～25 歳）における全般発作に対する Add-on 投与による二重盲検並行群間比較試験^{31, 32)}を実施した。ラモトリギンの維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 5mg/kg/日（最大 200mg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 15mg/kg/日（最大 400mg/日）、維持用量期間 10 週間と設定して実施した結果、ラモトリギン群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

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

* : $p < 0.05$

ラモトリギン群における副作用発現頻度は、30%（24/79 例）であった。主な副作用は、発疹 8%（6/79 例）、嘔吐、悪心及び失調各 4%（3/79 例）であった。

海外臨床試験（小児及び成人、併用療法）

強直間代発作（2～55 歳）に対する Add-on 投与による二重盲検並行群間比較試験³³⁾を実施した。ラモトリギンの維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者では、2～12 歳には約 3mg/kg/日（最大 200mg/日）、12 歳超には 200mg/日、バルプロ酸ナトリウム非併用患者では、2～12 歳には 12mg/kg/日（最大 400mg/日）、12 歳超には 400mg/日、維持用量期間 12 週間と設定して実施した結果、ラモトリギン群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

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

** : p=0.006

ラモトリギン群における副作用発現頻度は、22%（13/58 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい、傾眠及び悪心各 5%（3/58 例）であった。

＜双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制＞

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

双極Ⅰ型障害を有する患者（215 例）を対象に、第 1 期（8～16 週間）として非盲検下でラモトリギン 200mg を投与し、第 2 期（26 週間）として、症状が安定した患者を対象にプラセボ対照ランダム化治療中止試験³⁴⁾を実施した。主要評価項目である第 2 期開始から治験を中止・脱落するまでの期間（Time to withdrawal from study : TWS）は、下表のとおりであり、イベント発現までの時間は、ラモトリギン群ではプラセボ群と比較して長く、統計学的な有意差が認められた（p=0.010、ログランク検定）。

第Ⅱ/Ⅲ相試験における TWS

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

n/c : 算出不能

注) ログランク検定

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

2) 安全性試験

〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉

国内長期投与試験（成人）

第Ⅱ/Ⅲ相試験に継続して実施した 52 週間の非盲検長期投与試験において、併用薬により調節した用法及び用量（50～400mg/日）でラモトリギンを投与した結果は、下表のとおりであった^{35, 36)}。

評価時期	例数	CGI-S ^{注1)}		HAM-D17 ^{注2)}		YMRS ^{注3)}	
		合計点	変化量	合計点	変化量	合計点	変化量
試験開始時	92	2.9±1.1	—	9.7±8.0	—	3.0±5.5	—
6 週	84	2.2±0.9	−0.7±1.0	4.3±4.9	−4.7±7.2	2.6±4.4	−0.3±5.9
16 週	78	2.1±0.9	−0.7±1.2	5.2±6.0	−3.8±7.5	1.7±3.0	−1.3±6.1
28 週	77	2.1±1.0	−0.7±1.2	4.5±5.1	−4.5±7.7	2.0±5.2	−1.1±5.8
40 週	70	2.1±1.0	−0.6±1.2	4.7±5.5	−3.9±7.7	1.7±4.0	−1.1±6.7
52 週	68	1.8±0.8	−1.0±1.1	3.9±5.3	−4.4±6.9	0.8±1.7	−2.1±6.0
最終評価時 ^{注4)}	92	2.1±1.2	−0.8±1.2	5.5±7.3	−4.3±7.2	1.9±5.6	−1.1±7.1

平均値±標準偏差

注 1) 対象疾患の重症度

注 2) ハミルトンうつ病評価尺度（17 項目）

注 3) ヤング躁病評価尺度

注 4) LOCF（Last Observation Carried Forward）にて欠測値を補完、HAM-D17 及び YMRS については 91 例

長期投与試験に移行した症例における副作用発現頻度は、21%（19/92 例）であった。主な副作用は、胃腸障害 7.6%（7/92 例）であった（承認時）。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

国内臨床試験における用量の違いによる発疹等の皮膚障害の発現率（バルプロ酸ナトリウム併用患者）

承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）より高い用量で投与した国内臨床試験（バルプロ酸ナトリウム併用患者）での発疹等の皮膚障害の発現率は 10.4%（18/173 例）であったのに対し、バルプロ酸ナトリウム併用患者において承認用量で投与した第Ⅲ相臨床試験では 2.9%（3/102 例）であった^{37, 38)}。

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

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

成人及び小児てんかん患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、547 例中 3 例（0.5%）に皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）が認められ、いずれもバルプロ酸ナトリウムを併用し、承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）より高い用量を投与した症例であった（成人：335 例中 1 例（0.3%）、小児：212 例中 2 例（0.9%）³⁹⁾。

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

カルバマゼピン、フェニトイン、ラコサミド、ルフィナミド

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

Na⁺チャンネルを頻度依存的かつ電位依存的に抑制することによって神経膜を安定化させ、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質の遊離を抑制することにより抗痙攣作用を示すと考えられている^{40, 41)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗痙攣作用

各種てんかん動物モデルにおいて抗痙攣作用を示すことが報告されている。

マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制する⁴²⁾。

薬物（ペンチレンテトラゾール、4-アミノピリジン及び6,7-dimethoxy-4-ethyl- β -carboline-3-carboxylate (DMCM)) によりマウスに誘発される強直性痙攣を抑制する^{42~44)}。

ラット及びイヌの海馬における電気刺激誘発後発射を抑制する⁴⁵⁾。

扁桃核及び海馬キンドリングラットにおいて、キンドリング発作を抑制し、後発射持続時間を短縮する^{46, 47)}。また、扁桃核キンドリングラットにおいてはキンドリングの形成を抑制する⁴⁷⁾。

各種遺伝的てんかん動物モデル（聴原性発作マウス及びラット、EL マウス、lethargic マウス）のてんかん様発作を抑制する^{48~51)}。

ラットにおける協調性運動障害作用は弱く、治療係数（協調性運動障害を示すED₅₀ 値/抗痙攣作用のED₅₀ 値の比）は、フェニトインやジアゼパムよりも高い値を示す⁴⁹⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

【健康成人】

健康成人 6 例にラモトリギン 25～200mg を単回経口投与した時、投与後 1.7～2.5 時間で Cmax に達し、 $t_{1/2}$ は約 31～38 時間であった。Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い増大した。また、健康成人 6 例にラモトリギン 50mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した時、血漿中ラモトリギン濃度は投与 6 日目に定常状態に達した⁵²⁾。

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

投与量 (mg)	例	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	CLt/F (mL/min)	Vd/F (L)
25	6	0.338±0.031	1.7±0.8	37.9±11.1	15.2±4.9	29.77±9.12	91.0±8.1
50	6	0.718±0.049	2.5±1.2	35.0±4.7	33.7±5.9	25.33±4.09	75.2±4.8
100	6	1.488±0.261	2.3±1.4	30.5±3.3	59.9±12.1	28.79±5.65	74.2±9.2
200	6	3.075±0.336	2.5±1.0	32.4±5.5	136.1±33.2	25.64±5.69	69.8±9.3

平均値±標準偏差

【てんかん患者】

成人てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、ラモトリギン 200mg を投与した時の血中ラモトリギン濃度は、バルプロ酸ナトリウムを併用し、ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用しない場合は $9.6\mu\text{g/mL}$ 、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した場合は $2.2\mu\text{g/mL}$ であった⁵³⁾。

成人又は小児てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、既存の抗てんかん薬の投与を受けている患者にラモトリギンを投与した時の定常状態における血中ラモトリギン濃度を以下に示した。併用抗てんかん薬によりラモトリギンの維持用量は異なるが、同様の血中濃度が示された。また、ラモトリギンの投与前後で併用抗てんかん薬の血中濃度に顕著な差は認められなかった⁵³⁾。

成人患者における血中濃度

併用薬剤			ラモトリギン 維持用量 (mg/日)	患者数 (サンプル数)	血漿中ラモトリギン 濃度 ^{注2)} ($\mu\text{g/mL}$)
バルプロ酸ナトリウム	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注1)}	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	併用又は非併用	併用又は非併用	100～200	5 (10)	3.25 (1.44～9.58)
非併用	併用	併用又は非併用	200～400	60 (99)	2.81 (0.32～7.28)

注 1) カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン

注 2) 中央値 (最小値～最大値)

小児患者における血中濃度

併用薬剤			ラモトリギン 維持用量 (mg/日)	患者数 (サンプル数)	血漿中ラモトリギン 濃度 ^{注2)} ($\mu\text{g/mL}$)
バルプロ酸ナトリウム	ラモトリギンのグル クロン酸抱合を誘導 する薬剤 ^{注1)}	ラモトリギンとの薬 物相互作用が明らか でない抗てんかん薬			
併用	非併用	併用又は非併用	1～3	18 (45)	3.85 (1.07～11.38)
	併用		1～5	48 (101)	2.32 (0.29～5.91)
非併用	非併用	併用	5～15	30 (54)	3.30 (0.70～9.82)
	併用	併用又は非併用			

注1) カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン

注2) 中央値（最小値～最大値）

グルクロン酸転移酵素を誘導する抗てんかん薬を併用した時のラモトリギンの $t_{1/2}$ は約 14 時間であった⁵⁴⁾（外国人データ）。なお、外国人健康成人にバルプロ酸ナトリウムを併用した時のラモトリギンの $t_{1/2}$ は約 70 時間であった⁵⁵⁾。

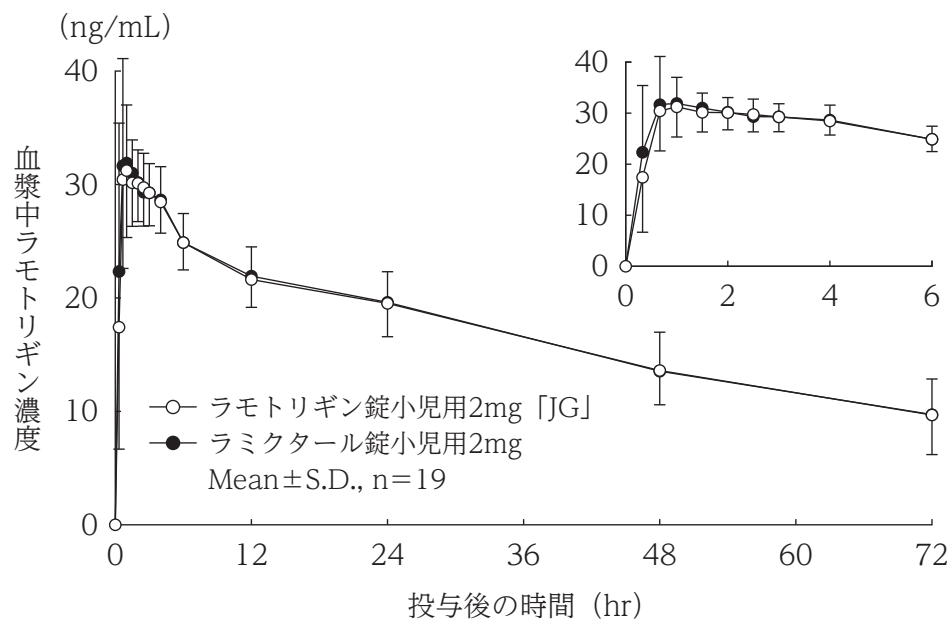
【生物学的同等性試験】

ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

1) 水で服用（咀嚼なし）

ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」とラミクタール錠小児用 2mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ラモトリギンとして 2mg）健康成人男性に水 150mL とともに絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁶⁾。



<薬物動態パラメータ>

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

(Mean±S.D., n=19)

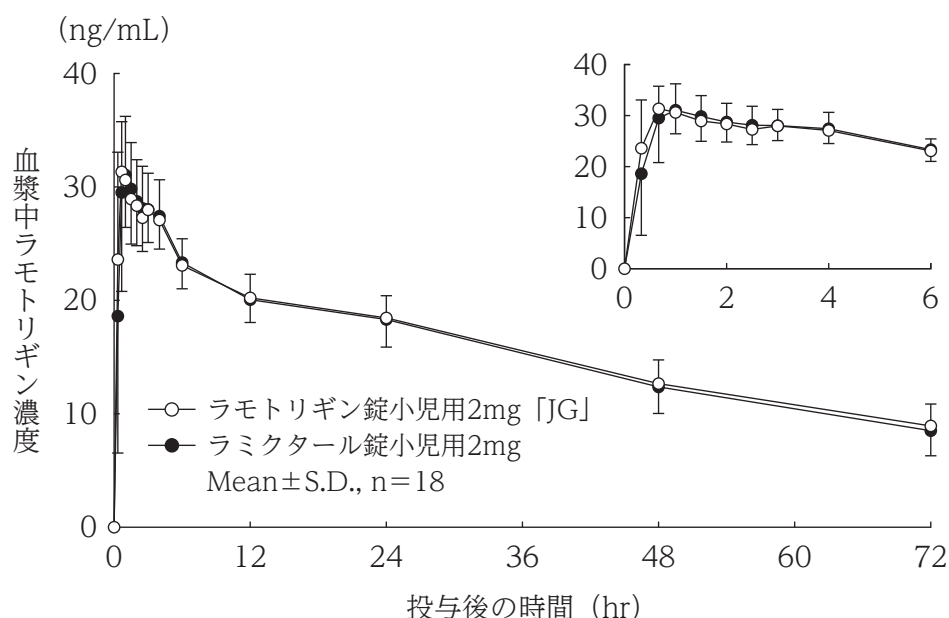
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<同等性の判定結果>

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

2) 水で服用（咀嚼あり）

ラモトリギン錠小児用 2mg 「JG」とラミクタール錠小児用 2mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ラモトリギンとして 2mg）健康成人男性に口中でかみくだき、水 100mL とともに絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁶⁾。



<薬物動態パラメータ>

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

(Mean±S.D., n=18)

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

<同等性の判定結果>

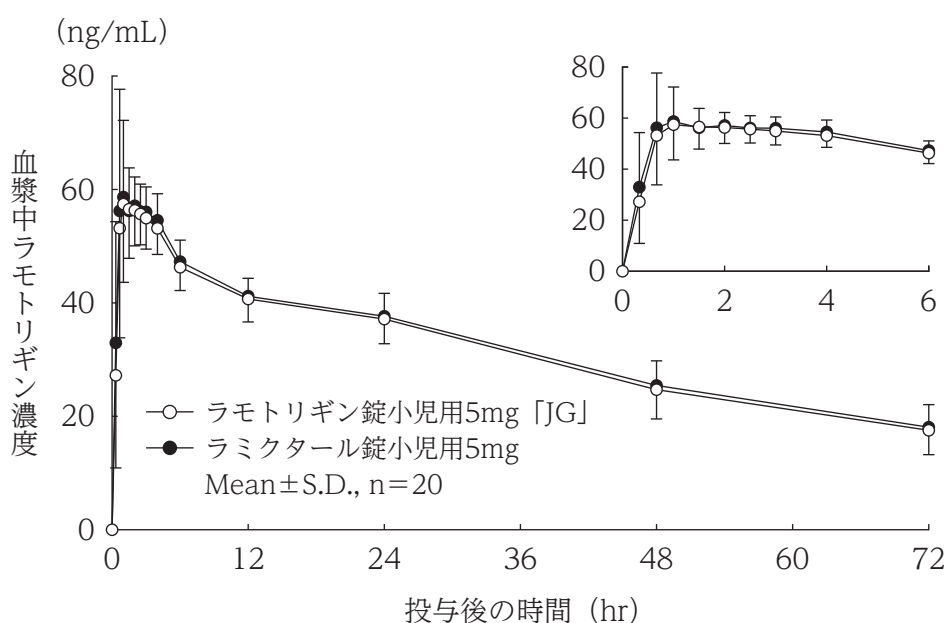
	AUC ₀₋₇₂	Cmax
2 製剤の平均値の差	log (1.02)	log (0.98)
90%信頼区間	log (0.99) ~log (1.04)	log (0.93) ~log (1.03)

ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

1) 水で服用（咀嚼なし）

ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」とラミクタール錠小児用 5mg 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）健康成人男性に水 150mL とともに絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁷⁾。



<薬物動態パラメータ>

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

(Mean±S.D., n=20)

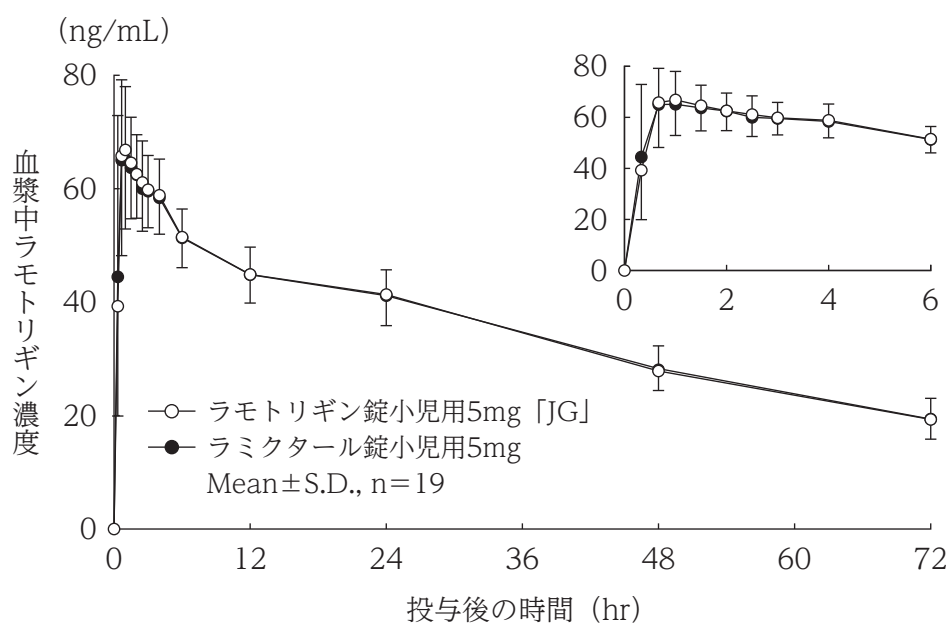
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<同等性の判定結果>

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

2) 水で服用（咀嚼あり）

ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」とラミクタール錠小児用 5mg 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 5 mg）健康成人男性に口中でかみくだき、水 100mL とともに絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁷⁾。



<薬物動態パラメータ>

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

(Mean±S.D., n=19)

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

<同等性の判定結果>

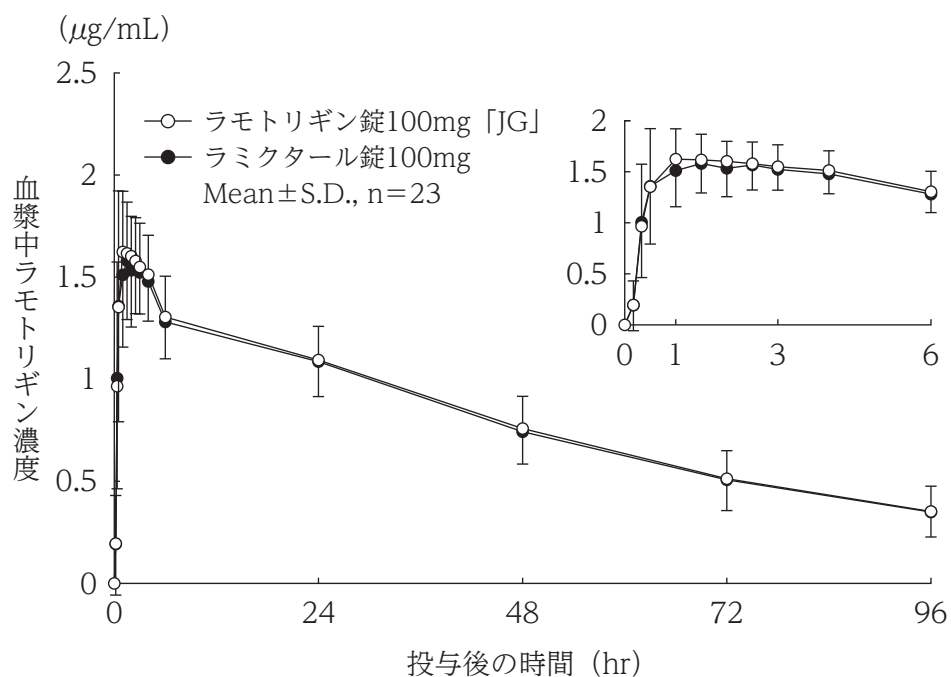
	AUC ₀₋₇₂	Cmax
2 製剤の平均値の差	log (1.00)	log (0.99)
90%信頼区間	log (0.98) ~log (1.02)	log (0.94) ~log (1.05)

ラモトリギン錠 100mg「JG」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

1) 水で服用（咀嚼なし）

ラモトリギン錠 100mg「JG」とラミクタール錠 100mg 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）健康成人男性に水 150mL とともに絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁸⁾。



<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₉₆ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ラモトリギン錠 100mg「JG」	78.02 $\pm$ 13.76	1.76 $\pm$ 0.23	1.4 $\pm$ 0.9	43.9 $\pm$ 10.1
ラミクタール錠 100mg	76.92 $\pm$ 13.73	1.74 $\pm$ 0.23	1.5 $\pm$ 1.0	45.2 $\pm$ 14.5

(Mean $\pm$ S.D., n=23)

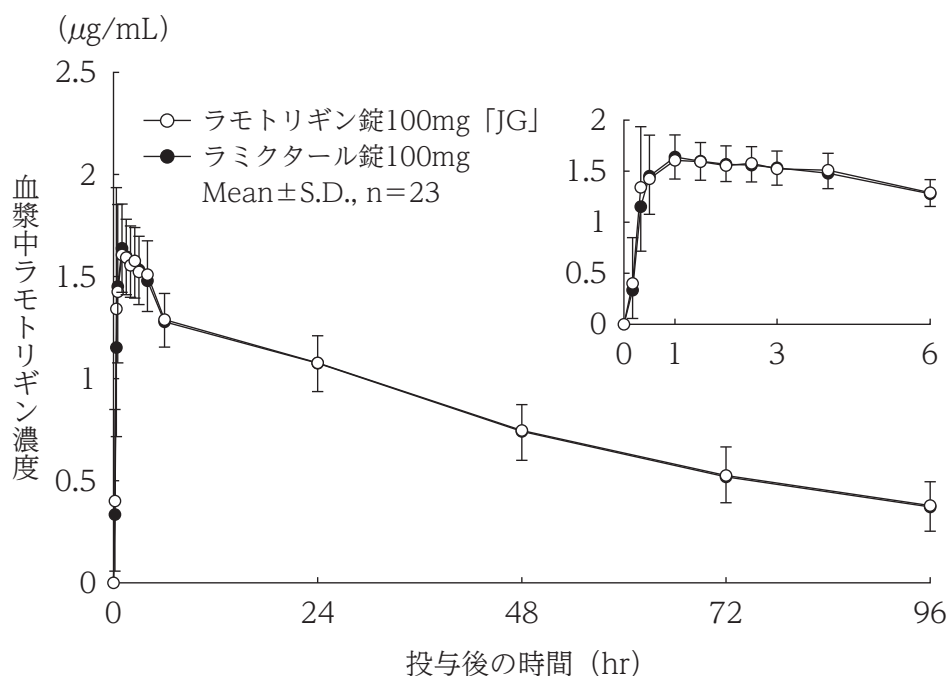
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<同等性の判定結果>

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

2) 水で服用（咀嚼あり）

ラモトリギン錠 100mg「JG」とラミクタール錠 100mg 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）健康成人男性に口中で 20 回咀嚼後、水 150mL とともに絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、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⁵⁸⁾。



<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₉₆ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ラモトリギン錠 100mg「JG」	77.90 $\pm$ 11.01	1.79 $\pm$ 0.32	1.5 $\pm$ 1.1	49.7 $\pm$ 13.2
ラミクタール錠 100mg	77.36 $\pm$ 11.32	1.75 $\pm$ 0.21	1.2 $\pm$ 0.9	48.1 $\pm$ 11.9

(Mean $\pm$ S.D., n=23)

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

<同等性の判定結果>

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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人 12 例にラモトリギン 150mg を空腹時及び食後に単回経口投与した時、食後投与では空腹時に比べ血漿中ラモトリギンの Tmax は遅延したが、AUC に有意な差を認めなかった⁵⁹⁾ (外国人データ)。

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 7. 相互作用」の項参照

薬物相互作用

① 本剤のグルクロン酸抱合における併用薬剤の影響

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

② 他剤との併用試験

バルプロ酸ナトリウム

健康成人男性にバルプロ酸ナトリウム 500mg (1 日 2 回) とラモトリギン 50mg、100mg 及び 150mg (1 日 1 回) を反復併用した時のラモトリギンの薬物動態を以下に示した。健康成人にラモトリギンのみを反復経口投与した時の成績と比べ、バルプロ酸ナトリウム併用時のラモトリギンの $t_{1/2}$ は 2 倍以上であり、CLt/F は 1/2 以下であった。また、血漿中バルプロ酸濃度に変動はみられたものの一定の傾向はみられず、その有効濃度域を維持していた⁶⁰⁾ (外国人データ)。

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

ラモトリギン 投与量	例	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Cmin ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUCss ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	CLt/F (mL/min/kg)	Vd/F (L/kg)
50mg	18	3.45 $\pm$ 0.61	2.53 $\pm$ 0.46	1.83 $\pm$ 0.98	75.3 $\pm$ 14.1	66.7 $\pm$ 10.9	0.17 $\pm$ 0.03	0.94 $\pm$ 0.10
100mg		6.78 $\pm$ 1.13	5.02 $\pm$ 0.97	1.96 $\pm$ 1.00	69.6 $\pm$ 14.3	132.5 $\pm$ 22.6	0.17 $\pm$ 0.04	0.88 $\pm$ 0.09
150mg		9.44 $\pm$ 1.71	6.48 $\pm$ 1.53	2.02 $\pm$ 0.96	69.6 $\pm$ 14.8	178.2 $\pm$ 37.1	0.20 $\pm$ 0.05	1.03 $\pm$ 0.18

平均値 $\pm$ 標準偏差

リファンピシン

健康成人男性にリファンピシン 600mg (1 日 1 回) を 5 日間投与した翌日にラモトリギン 25mg を単回経口投与した時のラモトリギンのみかけのクリアランス値及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 5.13L/hr 及び 14.1 時間であった。ラモトリギン単独投与 (プラセボ 5 日間投与の翌日にラモトリギン 25mg を単回経口投与) した時のみかけのクリアランス値及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 2.6L/hr 及び 23.8 時間であり、リファンピシンの前投与によりラモトリギンのみかけのクリアランス値は有意に増加し、 $t_{1/2}$ は有意に短縮した⁶¹⁾ (外国人データ)。

ロピナビル・リトナビル配合剤

健康成人を対象とした試験において、ラモトリギンとロピナビル・リトナビル配合剤との併用投与により、ラモトリギンの血中濃度が約 50%低下した⁶²⁾ (外国人データ)。

アタザナビル+リトナビル

健康成人男性を対象とした試験において、ラモトリギン (100mg) とアタザナビル (300mg)、リトナビル (100mg) の 3 剤を併用投与した時のラモトリギンの AUC、Cmax は、ラモトリギン (100mg) を単回投与した時と比較してそれぞれ 32%、6%低下した⁶³⁾ (外国人データ)。

リスペリドン

健康成人を対象とした試験において、ラモトリギン (400mg/日) の反復投与はリスペリドン単回投与時 (2mg) の薬物動態に臨床的に問題となる影響を与えなかった。リスペリドン 2mg とラモトリギンの併用投与後、14 例中 12 例に傾眠がみられた。ラモトリギン単独投与例では傾眠の報告はなく、リスペリドン単独投与では 20 例中 1 例に傾眠がみられた⁶⁴⁾ (外国人データ)。

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

健康成人女性にラモトリギン 300mg と経口避妊薬を併用した時、血清中ラモトリギンの AUC₀₋₂₄ 及び Cmax はラモトリギンの単独投与時のそれぞれ 48% 及び 61% であり、経口避妊薬との併用により血清中ラモトリギン濃度は明らかに低下した。経口避妊薬休薬期間（7 日間）では、ラモトリギンの血中濃度が徐々に上昇し、休薬終了時には経口避妊薬服用期間と比較して平均約 2 倍となった。また、レボノルゲストレルの AUC₀₋₂₄ 及び Cmax は経口避妊薬単独投与時のそれぞれ 81% 及び 88% であった。一方、エチニルエストラジオールの AUC₀₋₂₄ は経口避妊薬単独投与時の 93% であったが、Cmax に違いはみられなかった⁶⁵⁾（外国人データ）。

オランザピン

健康成人男性にラモトリギン 200mg（1 日 1 回）とオランザピン 15mg（1 日 1 回）を反復投与した時の定常状態（56 日目）におけるラモトリギンの AUC₀₋₂₄ 及び Cmax はラモトリギン単独投与時のそれぞれ 76% 及び 80% に低下した。またラモトリギン併用投与時のオランザピンの AUC₀₋₂₄ 及び Cmax の幾何平均値はオランザピン単独投与時と同程度であった⁶⁶⁾（外国人データ）。

ゾニサミド

てんかん患者において、ラモトリギン（150～500mg/日）とゾニサミド（200～400mg/日）を 35 日間併用した時、ラモトリギンの薬物動態に影響を与えなかった⁶⁷⁾。

ガバペンチン

ラモトリギン単独及びラモトリギンとガバペンチンの併用投与を受けた 34 例のてんかん患者におけるレトロスペクティブ分析によれば、ガバペンチンはラモトリギンのみかけのクリアランスに影響を与えなかった⁶⁸⁾（外国人データ）。

トピラマート

てんかん患者において、ラモトリギンとトピラマート（最高：400mg/日）との併用はラモトリギンの定常状態時の AUC、Cmin、Cmax に影響を与えなかった⁶⁹⁾（外国人データ）。

レベチラセタム

てんかん患者において、ラモトリギンとレベチラセタム（1000～4000mg/日）との併用は、相互の薬物動態に影響を与えなかった^{70, 71)}（外国人データ）。

ペランパネル

てんかん患者において、ラモトリギンとペランパネル（12mg/日）を併用投与した時のラモトリギンのみかけのクリアランスは、ペランパネル非併用時と比較して 9.3% の増加と推定され、顕著な差はみられなかった⁷²⁾（外国人データ）。

ラコサミド

てんかん患者において、ラモトリギンとラコサミド（200、400mg/日）との併用は、血漿中ラモトリギン濃度に影響を与えなかった⁷³⁾（外国人データ）。

プレガバリン

ラモトリギン（100～600mg/日）を単剤で維持投与しているてんかん患者にプレガバリン 200mg（1 日 3 回）を反復経口投与した時、プレガバリンは定常状態における血漿中ラモトリギン濃度（トラフ値）に影響を与えなかった⁷⁴⁾（外国人データ）。

シメチジン

健康成人男性にシメチジン 400mg（1 日 2 回）を 5 日間投与した翌日にラモトリギン 25mg を単回経口投与した時とラモトリギン単独投与（プラセボ 5 日間投与の翌日にラモトリギン 25mg を単回経口投与）した時のラモトリギンの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった⁶¹⁾（外国人データ）。

リチウム

健康成人男性にラモトリギン 100mg（1 日 1 回）と無水グルコン酸リチウム 2g（1 日 2 回）を 6 日間反復経口投与した時と無水グルコン酸リチウム単独投与時のリチウムの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった⁷⁵⁾（外国人データ）。

アリピプラゾール

ラモトリギン 100～400mg/日を維持投与している双極性障害患者において、アリピプラゾール 10～30mg/日を併用投与した時、ラモトリギンの Cmax 及び AUC は約 10%低下した⁷⁶⁾（外国人データ）。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人男性

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

(Mean±S.D.)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法

該当資料なし

（2）パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

生物学的利用率

健康成人 8 例にラモトリギン 75mg を単回経口投与した時の生物学的利用率は 97.6%であった⁷⁷⁾ (外国人データ)。

5. 分布

（1）血液－脳関門通過性

該当資料なし

（2）血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、（5）妊婦」の項参照

（3）乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、（6）授乳婦」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

（6）血漿蛋白結合率

In vitro でのラモトリギン（1～10 μ g/mL）のヒト血漿蛋白結合率は 53.1～56.2%であった⁷⁸⁾。

6. 代謝

（1）代謝部位及び代謝経路

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素（主に UGT1A4）で代謝される。ヒト肝細胞にアミトリプチリン、クロナゼパム、ハロペリドール、もしくはロラゼパム（臨床血漿中濃度）存在下で ¹⁴C-ラモトリギンを添加した時、ラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体の生成が 17～29%低下した^{79～81)}。

（2）代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 - 6. 代謝、（1）代謝部位及び代謝経路」の項参照

（3）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（4）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

健康成人 6 例に ^{14}C -ラモトリギン 240mg ($15\mu\text{Ci}$) を単回経口投与した時、投与後 168 時間までに糞中に約 2%、尿中に約 94%が排泄された。尿中へは主にラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体 (約 71%) として排泄され、以下未変化体 (10%)、ラモトリギン-N5-グルクロン酸抱合体 (5~10%) 及びラモトリギン-N2-メチル体 (0.14%) の順であった⁸²⁾ (外国人データ)。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験

ラモトリギンは有機カチオントランスポーター (OCT2) を介した腎尿細管分泌を阻害する可能性が示された⁸³⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害患者

腎機能障害患者 12 例 (クレアチニンクリアランス: 平均 $13\text{mL}/\text{min}$) 及び透析患者 6 例 (血清クレアチニン: 平均 $854\mu\text{mol}/\text{L}$) にラモトリギン 100mg を単回経口投与した時、ラモトリギンの $t_{1/2}$ は健康成人のそれぞれ約 1.6 倍及び約 2.2 倍に遅延し、AUC は腎機能障害患者で約 1.8 倍に増加した。また血液透析を 4 時間実施した場合、体内に存在するラモトリギンの約 20%が透析により除去された^{84, 85)} (外国人データ)。

2) 肝機能障害患者

健康成人 12 例及び肝硬変患者 24 例にラモトリギン 100mg を単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータを以下に示した。中等度肝硬変患者において C_{max} の低下がみられたものの、他のパラメータでは健康成人との間に顕著な差はみられなかった。重度肝硬変患者では健康成人と比較して C_{max} 及び T_{max} 以外のパラメータに差がみられ、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は腹水なしで約 2 倍、腹水ありで約 4 倍増加し、 CL/F は腹水なしで $2/3$ 、腹水ありで $1/3$ に減少した^{86, 87)} (外国人データ)。

肝機能障害患者におけるラモトリギンの薬物動態パラメータ

	健康被験者 (対照群) (12 例)	中等度 肝硬変患者 (12 例)	重度肝硬変患者	
			腹水なし (7 例)	腹水あり (5 例)
Child-Pugh 分類	—	A	B	C
Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	1.61 (1.14-2.53)	1.34 (0.99-1.81)	1.48 (1.22-2.26)	1.65 (1.12-1.84)
Tmax (hr)	1.00 (1.00-8.00)	1.00 (1.00-4.00)	1.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-9.52)
$t_{1/2}$ (hr)	32.16 (22.27-49.29)	35.99 (30.16-89.08)	59.68 (34.79-145.12)	110.13 (50.11-158.14)
AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	69.07 (38.77-98.09)	70.60 (47.86-215.75)	110.72 (73.53-225.35)	248.86 (73.72-368.62)
CL/F (mL/min/kg)	0.338 (0.267-0.593)	0.312 (0.165-0.443)	0.237 (0.114-0.356)	0.103 (0.061-0.260)

中央値 (範囲)

3) 高齢者

高齢者 12 例 (65 歳以上、クレアチニンクリアランス：平均 61mL/min) にラモトリギン 150mg を単回経口投与した時、ラモトリギンの Cmax、AUC_{0-∞}、 $t_{1/2}$ 及び CL/F の平均値 (標準偏差) は各々 2.35 (0.40) $\mu\text{g/mL}$ 、93.8 (21.0) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、31.2 (5.4) 時間及び 0.396 (0.063) mL/min/kg であった^{88, 89)}。これらは、健康成人男性にラモトリギン 150mg を単回経口投与した時の Cmax、AUC_{0-∞}、 $t_{1/2}$ 及び CL/F の平均値 (標準偏差)、各々 2.45 (0.18) $\mu\text{g/mL}$ 、117.30 (24.61) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、31.2 (6.4) 時間、0.313 (0.087) mL/min/kg と顕著な差はなかった⁵²⁾ (外国人データ)。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤の投与により中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、以下の事項に注意すること。

1.1 用法及び用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、本剤の 6.用法及び用量を遵守すること。

1.1.1 投与開始時は定められた用法及び用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始 2 週間までは隔日投与にすること（成人のみ）。[7.1 参照]

1.1.2 維持用量までの漸増時も定められた用法及び用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。[7.1 参照]

1.2 発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止すること。[11.1.1、11.1.2 参照]

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

1.3 重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されているので、特に注意すること。[8.1、9.7.1 参照]

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

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 - 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 - 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与による発疹は斑状・丘疹状にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から8週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。[1.3、7.1、9.7.1、11.1.1、17.3.1、17.3.2 参照]

8.2 双極性障害患者を含め、うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア/精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[8.3、8.4、9.1.1、15.1.1 参照]

8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。[8.2、8.4、9.1.1、15.1.1 参照]

8.4 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[8.2、8.3、9.1.1、15.1.1 参照]

8.5 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

〈各種てんかんの治療〉

8.6 てんかん患者では、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

[8.2-8.4、15.1.1 参照]

9.1.2 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者

精神症状を増悪させることがある。

9.1.3 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者

重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になる。

9.1.4 Brugada 症候群の患者

Brugada 症候群に特徴的な心電図変化（右脚ブロック及び右側胸部誘導（V1～V3）のcoved 型 ST 上昇）が顕在化したとの報告がある。

9.1.5 心不全、基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）、刺激伝導障害のある患者

刺激伝導障害を起こす又は悪化させる可能性がある。*In vitro* 試験においてヒト心筋型電位依存性 Na⁺チャネル電流を抑制し、抗不整脈薬クラス Ib 群に属する薬剤と同様の特性を有することが示された。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全患者

腎クリアランスが低下しているために、主代謝物（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度が健康成人よりも高くなることもある。[16.6.1 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

減量を考慮すること。肝機能障害の程度に応じて本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。[16.6.2 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 以下の報告を考慮し、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

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

9.5.2 妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため（妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある）、妊婦に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。本剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の女性の血中濃度の最大約 50%に達したとの報告がある⁹⁰⁾。また、授乳されている新生児、乳児において、無呼吸、傾眠、体重増加不良等を起こすことが報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されている。[1.3、8.1 参照]

9.7.2 小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、本剤投与開始 8 週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。

〈各種てんかんの治療〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児、及び定型欠神発作以外の単剤療法に対する国内臨床試験は実施していない。[7.5 参照]

〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉

9.7.4 小児及び 18 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

7. 相互作用

10. 相互作用

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素（主に UGT1A4）で代謝される。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム [7.2、7.3、16.7.1、 16.7.2 参照]	本剤の消失半減期が約 2 倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル配合剤 [7.2、7.3、16.7.1、16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が低下する。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
アタザナビル+リトナビル [16.7.2 参照]	アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用した場合に本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 本剤維持用量投与中にアタザナビルとリトナビルを投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
カルバマゼピン [6. 参照]	本剤とカルバマゼピンの併用により、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したという報告があり、通常、これらの症状はカルバマゼピンの減量により回復する。	機序不明
リスペリドン [16.7.2 参照]	本剤とリスペリドンの併用時には、それぞれの単独投与時に比較して、傾眠の報告が多いとの報告がある。	機序不明
経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤） [16.7.2 参照]	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 1) 本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。 2) レボノルゲストレルの血中濃度が減少し、血中卵胞ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）が上昇し、エストラジオールが僅かに上昇したとの報告がある。	1) 肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。 2) 機序不明

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.5%）、多形紅斑（頻度不明）

発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.2、7.1、8.1 参照]

11.1.2 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害（好酸球増多、白血球増加、異型リンパ球の出現）及び臓器障害（肝機能障害等）の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症症候群の徴候又は症状⁹¹⁾は遅発性に発現する。薬剤性過敏症症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

また、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがある。なお、過敏症の初期症状は、発疹を伴わないこともあるので、発疹以外の症状（発熱又はリンパ節腫脹等）の発現にも注意が必要である。[1.2 参照]

11.1.3 再生不良性貧血（頻度不明）、汎血球減少（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）

11.1.4 血球貪食症候群（頻度不明）

発熱、発疹、神経症状、脾腫、リンパ節腫脹、血球減少、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症、肝機能障害、血液凝固障害等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 肝炎、肝機能障害及び黄疸（0.1%）

11.1.6 無菌性髄膜炎（頻度不明）

項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う無菌性髄膜炎があらわれることがある。本剤の再投与により、さらに重篤な症状を伴う無菌性髄膜炎が投与後すぐに再発したとの報告がある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹		脱毛	
全身症状			発熱、疲労、疼痛	
精神神経系	傾眠（15%）、めまい	頭痛、不眠、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加	易刺激性、運動障害、失調、振戦、幻覚、眼振、攻撃性	平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞蹈病アテトーゼ、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			

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少、リンパ節症	低ガンマグロブリン血症
眼		複視	霧視、結膜炎	
筋骨格系			背部痛、関節痛	
その他				ループス様反応

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼又は少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用するよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。[8.2-8.4、9.1.1 参照]

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

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(5) 妊婦」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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

※注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

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

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ラミクタール錠小児用 2mg/5mg/錠 25mg/100mg

同 効 薬：ガバペンチン、クロバザム、トピラマート、フェンフルラミン塩酸塩、ブリーバラセタム、ペランパネル水和物、ラコサミド、ルフィナミド、レベチラセタム

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」	2021 年 2 月 15 日	30300AMX00041000	2021 年 6 月 18 日	2021 年 7 月 12 日
ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」	2021 年 2 月 15 日	30300AMX00042000	2021 年 6 月 18 日	2021 年 7 月 12 日
ラモトリギン錠 25mg「JG」	2018 年 2 月 15 日	23000AMX00330000	2018 年 6 月 15 日	2018 年 6 月 15 日
ラモトリギン錠 100mg「JG」	2018 年 2 月 15 日	23000AMX00331000	2018 年 6 月 15 日	2018 年 6 月 15 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」	1139009F1013	1139009F1064	128687801	622868701
ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」	1139009F2010	1139009F2060	128688501	622868801
ラモトリギン錠 25mg「JG」	1139009F3032	1139009F3032	126346601	622634601
ラモトリギン錠 100mg「JG」	1139009F4039	1139009F4039	126347301	622634701

14. 保険給付上の注意

ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」：診療報酬上の後発医薬品には該当しない。

ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」：診療報酬上の後発医薬品である。

ラモトリギン錠 25mg「JG」：診療報酬上の後発医薬品である。

ラモトリギン錠 100mg「JG」：診療報酬上の後発医薬品には該当しない。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：加速試験（錠小児用 2mg）
- 2) 社内資料：無包装状態での安定性試験（錠小児用 2mg）
- 3) 社内資料：加速試験（錠小児用 5mg）
- 4) 社内資料：無包装状態での安定性試験（錠小児用 5mg）
- 5) 社内資料：加速試験（錠 25mg）
- 6) 社内資料：無包装状態での安定性試験（錠 25mg）
- 7) 社内資料：加速試験（錠 100mg）
- 8) 社内資料：無包装状態での安定性試験（錠 100mg）
- 9) 社内資料：溶出試験（錠小児用 2mg）
- 10) 社内資料：溶出試験（錠小児用 5mg）
- 11) 社内資料：溶出試験（錠 25mg）
- 12) 社内資料：溶出試験（錠 100mg）
- 13) Yamamoto, T. et al. : Epilepsy & Seizure Journal of Japan Epilepsy Society. 2014 ; 7 : 55-65
- 14) 国際共同第Ⅲ相試験（成人、単剤療法）（ラミクタール錠：2014 年 8 月 29 日承認、審査報告書）
- 15) Yasumoto, S. et al. : Brain Dev. 2016 ; 38 : 407-413
- 16) 国際共同第Ⅲ相試験（小児、単剤療法）（ラミクタール錠：2015 年 9 月 24 日承認、申請資料概要 2.7.6.LAM115377 試験）
- 17) Reunanen, M. et al. : Epilepsy Res. 1996 ; 23 : 149-155
- 18) 海外第Ⅲ相試験（小児及び成人、単剤療法）（ラミクタール錠：2014 年 8 月 29 日承認、審査報告書）
- 19) 村崎光邦 他：臨床精神薬理 2008 ; 11 : 117-134
- 20) 国内第Ⅲ相試験（成人、併用療法）①（ラミクタール錠：2008 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.3.1.2）
- 21) 国内第Ⅲ相試験（成人、併用療法）②（ラミクタール錠：2008 年 10 月 16 日承認、審査報告書）
- 22) 大田原俊輔 他：てんかん研究 2008 ; 25 : 425-440
- 23) 国内第Ⅲ相試験（小児、併用療法）（ラミクタール錠：2008 年 10 月 16 日承認、審査報告書）
- 24) Messenheimer, J. et al. : Epilepsia. 1994 ; 35 : 113-121
- 25) Schapel, G.J. et al. : J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1993 ; 56 : 448-453
- 26) 海外臨床試験（成人、併用療法）①（ラミクタール錠：2008 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.3.1.5）
- 27) 海外臨床試験（成人、併用療法）②（ラミクタール錠：2008 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.3.1.6）
- 28) 海外臨床試験（成人、併用療法）③（ラミクタール錠：2008 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.3.3.2.2.1）
- 29) Duchowny, M. et al. : Neurology. 1999 ; 53 : 1724-1731

- 30)海外臨床試験（小児、併用療法）（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.3.1.8）
- 31)Motte, J. et al. : N. Engl. J. Med. 1997 ; 337 : 1807-1812
- 32)海外臨床試験（小児及び成人、併用療法）（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.3.1.9）
- 33)Biton, V. et al. : Neurology. 2005 ; 65 : 1737-1743
- 34)小山司 他：臨床精神医学 2011 ; 40 : 369-383
- 35)国内長期投与試験（成人）①（ラミクタール錠：2011年7月1日承認、申請資料概要 2.7.4.7、2.7.6.SCA106052 試験）
- 36)国内長期投与試験（成人）②（ラミクタール錠：2011年7月1日承認、審査報告書）
- 37)国内臨床試験における皮膚障害の発現率（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.3.2.9）
- 38)厚生労働省医薬食品局：医薬品・医療機器等安全性情報 No.287（2012）
- 39)重篤な有害事象（皮膚障害）（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.5.5.4）
- 40)Xie, X. et al. : Pflügers Arch. 1995 ; 430 : 437-446
- 41)Leach, M.J. et al. : Epilepsia. 1986 ; 27 : 490-497
- 42)Miller, A.A. et al. : Epilepsia. 1986 ; 27 : 483-489
- 43)Cramer, C.L. et al. : Life Sci. 1994 ; 54 : PL271-PL275
- 44)Dalby, N.O. et al. : Epilepsy Res. 1997 ; 28 : 63-72
- 45)Wheatley, P.L. et al. : Epilepsia. 1989 ; 30 : 34-40
- 46)Otsuki, K. et al. : Epilepsy Res. 1998 ; 31 : 101-112
- 47)Stratton, S.C. et al. : Epilepsy Res. 2003 ; 53 : 95-106
- 48)De Sarro, G. et al. : Neuropharmacology. 1996 ; 35 : 153-158
- 49)Smith, S.E. et al. : Epilepsy Res. 1993 ; 15 : 101-111
- 50)遺伝的てんかんモデル動物での評価（EL マウス）（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.4）
- 51)Hosford, D.A. et al. : Epilepsia. 1997 ; 38 : 408-414
- 52)健康被験者における薬物動態（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.1）
- 53)抗てんかん薬併用時の薬物動態（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2）
- 54)Jawad, S. et al. : Epilepsy Res. 1987 ; 1 : 194-201
- 55)Anderson, G.D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1996 ; 60 : 145-156
- 56)社内資料：生物学的同等性試験（錠小児用 2mg）
- 57)社内資料：生物学的同等性試験（錠小児用 5mg）
- 58)社内資料：生物学的同等性試験（錠 100mg）
- 59)食事の影響（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.1.1.2）
- 60)バルプロ酸の長期投与を受けた健康成人における薬物動態（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.1.7）
- 61)Ebert, U. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2000 ; 56 : 299-304
- 62)van der Lee, M.J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2006 ; 80 : 159-168
- 63)Burger, D.M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2008 ; 84 : 698-703

- 64)リスペリドン併用時の薬物動態（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.2.4.4）
- 65)経口避妊薬併用時の薬物動態（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.2.4.1）
- 66)オランザピンとの相互作用（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.4.2、2.7.6.2.4.2）
- 67)Levy, R.H. et al. : Ther. Drug Monit. 2005 ; 27 : 193-198
- 68)Weintraub, D. et al. : Arch. Neurol. 2005 ; 62 : 1432-1436
- 69)Dose, D.R. et al. : Epilepsia. 2003 ; 44 : 917-922
- 70)Gidal, B.E. et al. : Epilepsy Res. 2005 ; 64 : 1-11
- 71)Perucca, E. et al. : Epilepsy Res. 2003 ; 53 : 47-56
- 72)Majid, O. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2016 ; 82 : 422-430
- 73)Halász, P. et al. : Epilepsia. 2009 ; 50 : 443-453
- 74)Brodie, M.J. et al. : Epilepsia. 2005 ; 46 : 1407-1413
- 75)リチウム併用時の薬物動態（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.2.4.3）
- 76)Schieber, F.C. et al : Hum. Psychopharmacol. 2009 ; 24 : 145-152
- 77)Yuen, W.C. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1988 ; 26 : 242P-243P
- 78)血漿蛋白結合（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要2.6.4.4.3）
- 79)Magdalou, J. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992 ; 260 : 1166-1173
- 80)Green, M.D. et al. : Drug Metab. Dispos. 1995 ; 23 : 299-302
- 81)肝代謝及び薬物相互作用（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.1.7）
- 82)標識体経口投与試験（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.1.4）
- 83)*In vitro* 試験（ラミクタール錠：2011年7月1日承認、申請資料概要2.7.4.6）
- 84)Fillastre, J.P. et al. : Drugs Exp. Clin. Res. 1993 ; 19 : 25-32
- 85)腎機能低下者における薬物動態（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.3.3）
- 86)Marcellin, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2001 ; 51 : 410-414
- 87)肝機能低下者における薬物動態（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.3.1）
- 88)Posner, J. et al. : J. Pharm. Med. 1991 ; 1 : 121-128
- 89)健康高齢被験者における薬物動態（ラミクタール錠：2008年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.2.3.5）
- 90)Newport, D.J. et al. : Pediatrics. 2008 ; 122 : e223-e231
- 91)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(1) 粉砕

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

1. 保存条件

室内散光下（約 700lx）、室温保存 30 日

- ・透明瓶、開放
- ・透明瓶、密栓
- ・褐色瓶、密栓

2. 試験項目

性状、含量

3. 試験結果

ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」

		性状	含量 (%)
製剤の規格＜参考＞（粉砕前の状態）		(1)	(2)
試験開始時		白色の粉末	97.7
透明瓶、開放	30 日後	白色の粉末	97.2
透明瓶、密栓	30 日後	白色の粉末	97.4
褐色瓶、密栓	30 日後	白色の粉末	97.6

(1) 白色の素錠

(2) 表示量の 95.0～105.0%

ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」

		性状	含量 (%)
製剤の規格＜参考＞（粉砕前の状態）		(1)	(2)
試験開始時		白色の粉末	99.5
透明瓶、開放	30 日後	白色の粉末	99.2
透明瓶、密栓	30 日後	白色の粉末	98.7
褐色瓶、密栓	30 日後	白色の粉末	98.7

(1) 白色の素錠

(2) 表示量の 95.0～105.0%

ラモトリギン錠 25mg「JG」及びラモトリギン錠 100mg「JG」

1. 保存条件

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

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

2. 試験項目

性状、含量

3. 試験結果

ラモトリギン錠 25mg「JG」

		性状	含量 (%)
製剤の規格<参考>（粉碎前の状態）		(1)	(2)
試験開始時		白色の粉末	98.2
湿度	90 日後	白色の粉末	97.9
光	120 万 lx・hr（50 日）	白色の粉末	98.9

(1) 白色の素錠

(2) 表示量の 95.0～105.0%

ラモトリギン錠 100mg「JG」

		性状	含量 (%)
製剤の規格<参考>（粉碎前の状態）		(1)	(2)
試験開始時		白色の粉末	98.7
湿度	90 日後	白色の粉末	97.5
光	120 万 lx・hr（50 日）	白色の粉末	97.6

(1) 白色の素錠

(2) 表示量の 95.0～105.0%

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

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

1. 試験方法

崩壊懸濁試験：

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

通過性試験：

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

2. 試験結果

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」	・温湯採取直後、ただちに崩壊した。 ・転倒混和により懸濁状態となり、静置すると堆積物が生じた。
ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」	・温湯採取直後、ただちに崩壊した。 ・転倒混和により懸濁状態となり、静置すると堆積物が生じた。

通過性試験結果

品目名	通過性
ラモトリギン錠小児用 2mg「JG」	・スムーズに 8Fr.のチューブを通過したが、シリンジ及びチューブに付着が認められた。 ・フラッシュ後は付着が認められなかった。
ラモトリギン錠小児用 5mg「JG」	・スムーズに 8Fr.のチューブを通過したが、シリンジ及びチューブに付着が認められた。 ・フラッシュ後は付着が認められなかった。

8Fr.：8 フレンチ 約 2.7mm <外形>

ラモトリギン錠 25mg「JG」及びラモトリギン錠 100mg「JG」

1. 試験方法

崩壊懸濁試験：

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

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

通過性試験：

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

2. 試験結果

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
ラモトリギン錠 25mg「JG」	5 分以内に崩壊・懸濁した。
ラモトリギン錠 100mg「JG」	5 分以内に崩壊・懸濁した。

通過性試験結果

品目名	通過性
ラモトリギン錠 25mg「JG」	8Fr.のチューブを通過した。 洗浄後、チューブ内に製剤の残存はなかった。
ラモトリギン錠 100mg「JG」	8Fr.のチューブを通過した。 洗浄後、チューブ内に製剤の残存はなかった。

8Fr.：8 フレンチ 約 2.7mm <外形>

2. その他の関連資料

該当資料なし

Memo

Memo

Memo

