

ラミクタール錠

使用の手引き —安全にご使用いただくために—

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、17.3.3参照]

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 (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

投与開始時のポイント

- ① **ラミクタールの初回用量および漸増方法は、「併用薬の有無・種類」によって異なります。**
- ② **定められた用量を超えて投与すると、発疹発現の危険性が高くなります。**
 - ・用法及び用量に従い、低用量から開始して徐々に増量してください。
 - ・増量時に、用法及び用量で定められた期間以上を要した場合でも、必ず段階的な増量を行ってください。
 - ・効果発現が早まることを期待して、定められた用法及び用量より短期間での増量を行わないでください。短期間での増量が効果の発現を早めることは検証されていません。
- ③ **小児てんかん患者で、換算・調整した用量に一致する錠剤の組み合わせが無い場合には、それを超えずに最も近くなる用量で錠剤を組み合わせてください。**
- ④ **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減量を考慮してください。**
- ⑤ **妊婦または妊娠している可能性のある患者には、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してください。**
- ⑥ **患者に対して、ラミクタール投与に伴う皮膚障害などの有害事象について説明し、用法及び用量を遵守していただくこと、また、皮膚症状が現れた場合には、すぐに医師・薬剤師に相談するよう、十分な服薬指導をお願いいたします。**

投与中のポイント

① 本剤の投与中に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:SJS)、多形紅斑、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現れることがあるため、以下の事項にご注意ください。(詳しくはp5以降参照)**

- 1) 投与開始から**「8週間以内」**は、**重篤な皮膚障害**の発現に特に注意が必要です。投与初期は、重篤な皮膚障害の初期徴候を見逃さないようご注意ください。
 - ・重篤な皮膚障害は、本剤投与開始から「8週間以内」に多く発現しています。
 - ・重篤な皮膚障害の初期徴候は、発疹に加え、発熱(38℃以上)、口唇・口腔粘膜のびらん、全身倦怠感、眼充血、咽頭痛、リンパ節腫脹などです。(詳しくはp5参照)
 - ・これらの初期徴候は、**小児では「感染」と誤診されやすい**ので、特にご注意ください。
- 2) 発疹が現れたら本剤の投与を中止してください。発疹に加え、発熱(38℃以上)、口唇・口腔粘膜のびらん、全身倦怠感、眼充血、咽頭痛、リンパ節腫脹などが現れた場合には、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してください。処置が遅れると重篤な転帰をたどることがあるので、**早い段階で、皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行ってください。**患者または家族に対して、発疹や上記の症状が現れた場合には直ちに受診し、医師・薬剤師に本剤を服用している旨を伝えるよう指導してください。

② 報告されている副作用として、以下のものがあります。

【重大な副作用】

- ・皮膚障害：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: SJS)、多形紅斑、薬剤性過敏症症候群
- ・その他：再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、肝炎、肝機能障害及び黄疸、無菌性髄膜炎、血球貪食症候群

【その他の副作用（発現頻度5%以上）】

- ・併用療法：発疹、傾眠、めまい、胃腸障害(嘔気・嘔吐、下痢等)、肝機能検査値異常
- ・単剤療法：発疹

このような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行ってください。

③ **グルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用開始または中止する場合は、ラミクタールの用量調節が必要になります。**

④ アタザナビル/リトナビルを併用開始または中止する場合は、ラミクタールの用量調節が必要になる場合があります。

ラミクタールの代謝を促進する薬剤^{注)}を併用していない場合は、患者の状態を確認しながら、ラミクタールの用量を調節してください。

- 1) アタザナビル/リトナビルの併用開始時：
ラミクタールの維持用量の増量を検討してください。
- 2) アタザナビル/リトナビルの中止時：
ラミクタールの維持用量の減量を検討してください。

⑤ 経口避妊薬(卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤)を併用開始または中止する場合は、ラミクタールの用量調節が必要になります。

経口避妊薬は、ラミクタールの代謝を促進します。ラミクタールの代謝を促進する薬剤^{注)}を併用していない場合は、患者の状態を確認しながら、以下の通りにラミクタールの用量を調節してください。

- 1) 経口避妊薬の併用開始時：
ラミクタールの維持用量の増量を検討してください。患者によっては、経口避妊薬の併用開始前における維持用量の2倍程度(最高400mg)まで増量が必要となる場合があります。
- 2) 経口避妊薬の中止時：
ラミクタールの維持用量の減量を検討してください。患者によっては、経口避妊薬の併用期間における維持用量の半量程度まで減量が必要となる場合があります。

⑥ てんかん患者では、ラミクタールの急激な減量・中止により、てんかん重積状態が現れることがあります。ラミクタールの投与を中止する場合は、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量してください。

(ただし、発疹の発現など、安全性の観点から直ちに投与中止を要する場合は除く)

- ・抗てんかん薬の中止後は発作再発の危険性があるため、それを防ぐためにも漸減する必要があります。

^{注)} ラミクタールは主にグルクロン酸転移酵素(主にUGT1A4)で代謝されます。この酵素を誘導する薬剤には、カルバマゼピン、フェニトイン、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・リトナビル配合剤などがあります。カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドンとの併用で、ラミクタールのクリアランスは単剤投与時に比べ約2倍上昇し、 $t_{1/2}$ (血中半減期)は約半分に短縮したことが確認されています。

⑦ 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必要性を検討してください。

- ・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でください。
- ・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してください。
- ・投与中止からの期間が、本剤の消失半減期の5倍の期間^{*}を経過している場合は、改めて初回用量から用法及び用量に従って投与を再開してください。

※

ラミクタールの半減期への影響が確認されている投与パターン	ラミクタール半減期の 5倍
バルプロ酸ナトリウムを服用している	約 350 時間 (=14.58日)
ラミクタールの代謝を促進する薬剤を服用している (バルプロ酸ナトリウム非併用) (カルバマゼピン、フェニトイン、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、 経口避妊薬(エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤))	約 65 時間 (=2.71日)
ラミクタール単剤 もしくは ラミクタールの代謝に影響を及ぼさない薬剤を服用している (バルプロ酸ナトリウム非併用) (ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタム、 プレガバリン、シメチジン、リチウム、オランザピン、 アリピプラゾール、ペランパネル、ラコサミド)	約 170 時間 (=7.08日)

[ラミクタール錠 電子添文 2022年2月改訂(第4版)より作成] [山田 和男:臨床精神医学 2013; 42(2): 227-234]

⑧ 過量投与によりQRS延長の発現が報告されています。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ます。

- ・過量投与が疑われた場合には、必要に応じ患者を入院させてください。
- ・バイタルサインを頻回チェックし、患者の状態をよく観察し、輸液を行うなど一般的な支持療法を行ってください。
- ・必要に応じ、胃洗浄を実施してください。

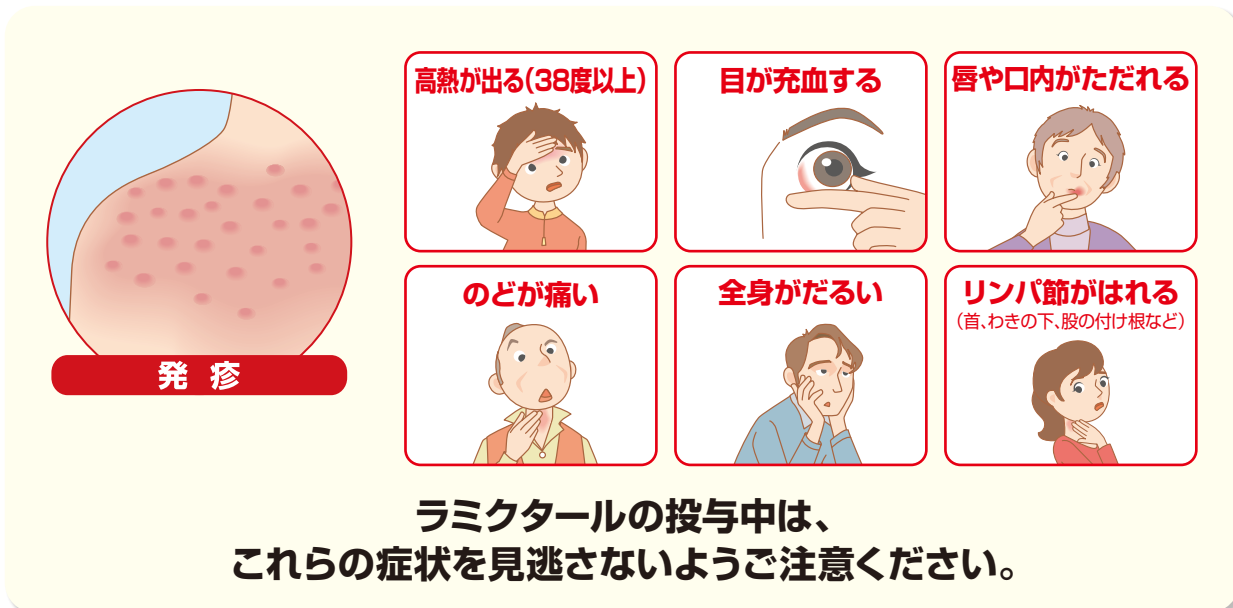
⑨ 患者に対して、用法及び用量を遵守していただくこと、また、皮膚症状が現れた場合には、すぐに医師・薬剤師に相談するよう、いつも十分な服薬指導をお願いいたします。

ラミクタールの安全性

重篤な皮膚障害の初期徴候

- ・ラミクタールの投与中に、**発疹**に加え、**発熱(38℃以上)**、**口唇・口腔粘膜のびらん**、**全身倦怠感**、**眼充血**、**咽頭痛**、**リンパ節腫脹**などの徴候がみられたら、重篤な皮膚障害を招く可能性があります。
- ・発疹の初期徴候は、**小児では「感染」と誤診されやすい**ので、ラミクタール投与開始後**8週間以内**に**発疹や発熱**などの症状がみられたら、**特にご注意ください**。

■重篤な皮膚障害の初期徴候



発疹

高熱が出る(38度以上)

目が充血する

唇や口内がただれる

のどが痛い

全身がだるい

リンパ節がはれる
(首、わきの下、股の付け根など)

ラミクタールの投与中は、
これらの症状を見逃さないようご注意ください。

ラミクタール投与中に皮膚障害が発現した場合



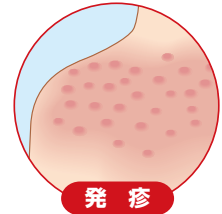
- ・発疹が現れたら本剤の投与を中止してください。
- ・発疹に加え、発熱(38℃以上)、口唇・口腔粘膜のびらん、全身倦怠感、眼充血、咽頭痛、リンパ節腫脹などが現れた場合には、重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止してください。
- ・処置が遅れると重篤な転帰をたどることがあるので、**早い段階で、皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行ってください**。
- ・患者または家族に対して、発疹や上記の症状が現れた場合には直ちに受診し、医師・薬剤師に本剤を服用している旨を伝えるよう指導してください。

【皮膚障害発現時の対応については、下記webサイトをご参照ください】

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構『重篤副作用疾患別対応マニュアル(医療従事者向け)』
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/manuals-for-hc-pro/0001.html>

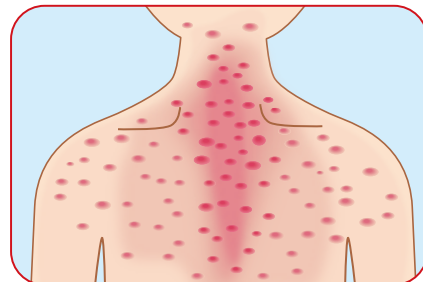
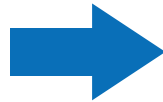
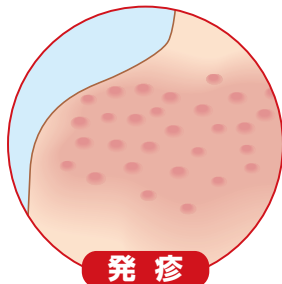
ラミクタールで最も注意すべき有害事象、「皮膚障害」

- ・ラミクタール投与に起因する、臨床的に最も注意すべき有害事象は**皮膚障害**です。その多くは**発疹**で、主に斑状・丘疹性発疹として発現します。
- ・**中毒性表皮壊死融解症**(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)や**皮膚粘膜眼症候群**(Stevens-Johnson症候群: SJS)、**多形紅斑**、**薬剤性過敏症症候群**が発現し、**致死的な転帰**に至った症例があることが報告されています。



架空症例 皮膚障害〔Stevens-Johnson 症候群(SJS)〕の経過例

- ・投与開始時：てんかん治療の目的でラミクタールの服用を開始。
- ・投与14日目：発赤を伴う発疹が出現するも、経過観察することとし、服用を継続。
- ・投与21日目：眼の充血が出現。
- ・投与28日目：口腔粘膜のびらん、38℃の発熱、体幹に滲出性の紅斑が出現したため、皮膚科を受診。SJSとの診断で即日入院。ラミクタールの服用を中止。



発疹や眼の充血などの初期症状を見逃したために、皮膚障害の重篤化を来す可能性があります。

本剤の重大な副作用である「血球貪食症候群」の症状は、重篤な皮膚障害の初期徴候と類似していることから、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。

また、本剤の投与中止後も慎重に経過観察を行ってください。

なお、国内外の市販後において、投与開始から4週間以内に発症した例が報告されています。

【症状】 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

皮膚障害を防ぐために

海外の検討において、「バルプロ酸ナトリウム」併用の有無によって初回用量および漸増方法を設定することで、「重篤な皮膚障害」の発現リスクが低減できることが確認されています。
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くなりますので、用法及び用量を遵守してください。

POINT

- 投与開始時は定められた用法及び用量を超えないでください。
 - 併用薬の有無・種類によって、初回用量および漸増方法が異なります。
 - 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してください。(成人のみ)
 - 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でください。
 - 増量時期を早めないでください。
- 患者に皮膚障害についての十分な説明と服薬指導をお願いいたします。
☞患者用小冊子『服薬のしおり』をご用意しておりますので、ご利用ください。(詳しくはp19参照)

皮膚障害の発現増加・重篤化の危険因子

国内外の臨床試験の結果から推察される、ラミクタール投与中に皮膚障害の発現が増加し症状が重篤化しやすい危険因子は下記の通りです。

POINT

ラミクタールによる皮膚障害の発現増加・重篤化の危険因子

- 用法及び用量の非遵守例
- バルプロ酸ナトリウム併用例
- 他の抗てんかん薬での薬疹の既往歴
- 13歳以下の小児
- 投与8週以内

[LaRoche SM, et al.: JAMA 2004; 291: 605-614] [Hirsch LJ, et al.: Epilepsia 2006; 47: 318-322]
[Messenheimer J, et al.: Drug Safety 1998; 18: 281-296] [ラミクタール錠 電子添文 2022年2月改訂(第4版)より作成]

利益相反: 著者にグラクソ・スミスクライン(株)の社員が含まれる。

ラミクタールによる皮膚障害の発現率

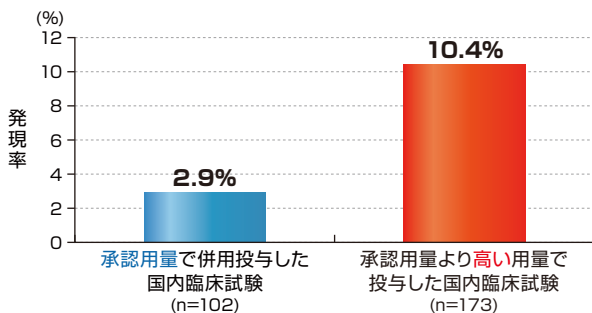
【てんかん患者を対象とした「併用療法」に関する国内臨床試験】

てんかん患者を対象としたラミクタール併用療法に関する国内臨床試験において、

- ・発疹は5.9%(32/547例)に認められました。
- ・皮膚障害が高率に発現していたのは、「承認用量より高い用量」で併用投与されていた「バルプロ酸ナトリウム併用患者」でした(左図)。
- ・SJSが、成人患者よりも小児患者で高率に発現していました(右図)。

■バルプロ酸ナトリウム併用患者における皮膚障害(発疹等)発現率

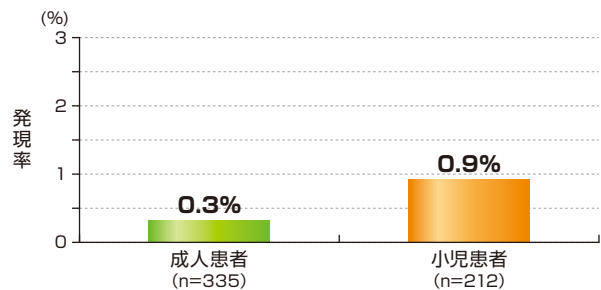
〔てんかん患者を対象とした国内臨床試験〕



[承認時評価資料]

■SJS発現率

〔てんかん患者を対象とした国内臨床試験〕



[承認時評価資料(ラモトリギン臨床試験におけるRash(SJS, Lyell, 発疹等)の発現症例の調査)]

【てんかん患者を対象とした「併用療法」に関する使用成績調査(最終報告)】

てんかん患者を対象としたラミクタール併用療法に関する使用成績調査(最終報告)において、

- ・皮膚および皮下組織障害は、成人患者では7.9%(163/2,065例)、小児患者では4.2%(44/1,037例)に認められました。
- ・重篤な皮膚障害については、SJSが成人患者2,065例中1例に認められましたが、小児患者では認められませんでした。なお、この1例は、バルプロ酸ナトリウム非併用の患者でした。

■ラミクタール併用療法による皮膚障害発現率

〔てんかん患者を対象とした使用成績調査(最終報告:2016年8月現在)〕

皮膚障害	成人	小児	全体
皮膚および皮下組織障害	163例/2,065例 (7.9%)	44例/1,037例 (4.2%)	207例/3,102例 (6.7%)
Stevens-Johnson症候群	1例/2,065例 (0.05%)	0例/1,037例 (0%)	1例/3,102例 (0.03%)

[兼子 直 ほか:臨床医薬 2017; 33(3):255-276]

利益相反:著者にグラクソ・スミスクライン(株)が本調査に関する助言に対する謝礼金を支払った者、グラクソ・スミスクライン(株)の社員が含まれる。また、本調査はグラクソ・スミスクライン(株)が実施し、費用を負担した。

【成人てんかん患者を対象とした「単剤療法」への切り替えに関する使用成績調査(最終報告)】

成人のてんかん患者を対象とした、ラミクタールとバルプロ酸ナトリウムまたはカルバマゼピンのいずれかとの併用療法からラミクタール単剤療法への切り替えに関する使用成績調査(最終報告)において、

- ・ラミクタールとバルプロ酸ナトリウムとの併用療法からラミクタール単剤療法への切り替えでは、皮膚および皮下組織障害は1.3%(2/155例)に認められました。
- ・ラミクタールとカルバマゼピンの併用療法からラミクタール単剤療法への切り替えでは、皮膚および皮下組織障害は4.7%(7/150例)に認められました。
- ・重篤な皮膚障害については、バルプロ酸ナトリウムとの併用療法からの切り替えにおいて、薬疹が155例中1例に認められ、またカルバマゼピンの併用療法からの切り替えにおいて、薬疹が150例中1例に認められました。

■ラミクタール併用療法から単剤療法への切り替えによる皮膚障害発現率

(成人てんかん患者を対象とした使用成績調査(最終報告:2016年9月現在))

皮膚障害	成人		全体
	バルプロ酸ナトリウムとの併用療法からの切り替え	カルバマゼピンの併用療法からの切り替え	
皮膚および皮下組織障害	2例/155例 (1.3%)	6例/150例 (4.0%)	8例/305例 (2.6%)
薬疹(重篤なもの)	1例/155例 (0.6%)	1例/150例 (0.7%)	2例/305例 (0.7%)

[石田 篤子 ほか:臨床医薬 2017; 33(6):503-516]

利益相反:著者らはグラクソ・スミスクライン(株)の社員であり、本調査はグラクソ・スミスクライン(株)が実施し、費用を負担した。

【成人てんかん患者を対象とした「単剤療法」に関する日韓共同試験】

成人のてんかん患者を対象としたラミクタール単剤療法に関する日韓共同試験において、

- ・すべての発疹が17%(11/65例)に認められ、11例の内訳は発疹7例、薬疹3例、SJS 1例でした。
- ・「重度」と判定された発疹は、1例に発現したSJSでした。

■ラミクタール単剤療法による皮膚障害発現率(成人てんかん患者を対象とした日韓共同試験)

皮膚障害	成人
すべての発疹	11例/65例 (17%)
Stevens-Johnson症候群	1例/65例 (2%)

[承認時評価資料(LAM115376試験)]

【小児定型欠神発作患者を対象とした「単剤療法」に関する日韓共同試験】

小児の定型欠神発作患者を対象とした単剤療法に関する日韓共同試験において、

- ・すべての発疹が35%(7/20例)に認められ、7例の内訳は発疹4例、薬疹2例、薬物過敏症が1例でした。

■ラミクタール単剤療法による皮膚障害発現率(小児定型欠神発作患者を対象とした日韓共同試験)

皮膚障害	小児
すべての発疹	7例/20例 (35%)

[承認時評価資料(LAM115377試験)]

【双極性障害患者を対象とした臨床試験】

- ・成人の双極性障害患者を対象としたラミクタールの国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験^{※1}において、
 - 発疹が7.0%(15/215例)に認められました。
 - 重篤な皮膚障害(TEN、SJS)は認められませんでした(0/215例)。
- ・双極性障害患者を対象としたラミクタールの海外臨床試験^{※2}において、重篤な皮膚障害が0.1%(3/2,272例)に認められました。

■ラミクタールによる皮膚障害発現率

〔双極性障害患者を対象とした臨床試験〕

臨床試験	皮膚障害	発現率
国内臨床試験 ^{※1}	発疹 重篤な皮膚障害	15例/215例 (7.0%) 0例/215例 (0%)
海外臨床試験 ^{※2} <small>海外データ</small>	重篤な皮膚障害	3例/2,272例 (0.1%)

[※1:小山 司ほか:臨床精神医学 2011; 40(3):369-383] [※2:Goldsmith DR, et al.:Drugs 2003; 63(19): 2029-2050]

利益相反:著者にグラクソ・スミスクライン(株)の社員が含まれる。

【双極性障害患者を対象とした使用成績調査】

- 双極性障害患者を対象とした使用成績調査において、
- ・皮膚および皮下組織障害は13.1%(130/989例)に認められました。
 - ・重篤な皮膚障害については、989例中16例報告され、発現率は1.6%でした。そのうち、SJSは989例中2例に認められ、発現率は0.2%でした。

■ラミクタールによる皮膚障害発現率

〔双極性障害患者を対象とした使用成績調査〕

皮膚障害	発現率
皮膚および皮下組織障害	130例/989例 (13.1%)
Stevens-Johnson症候群	2例/989例 (0.2%)

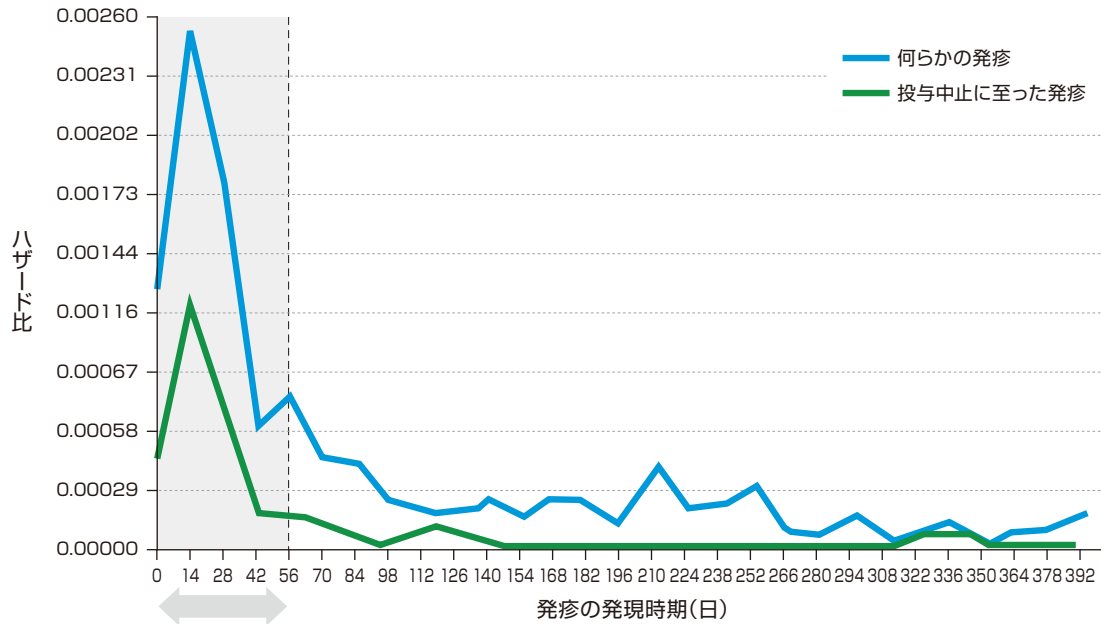
[Terao T, et al.: Neuropsychiatr Dis Treat 2017; 13:1441-1448]

利益相反:著者にグラクソ・スミスクライン(株)が本調査に関する助言に対する謝礼金を支払った者、グラクソ・スミスクライン(株)の社員、株主が含まれる。また、本調査はグラクソ・スミスクライン(株)の資金により実施された。

皮膚障害の発現時期

国内外の臨床試験において、ラミクタールによる発疹等の皮膚障害は**投与初期**から認められ、主に投与開始後**「8週間以内」**に多くみられました。

■ 発疹の発現時期とハザード比の関係 海外データ



【対 象】 ラモトリギン非盲検試験に参加した成人てんかん患者3,348例および16歳未満の小児てんかん患者1,233例

【方 法】 小児および成人に対するラモトリギン投与による発疹の発生率および危険因子に関する公表・非公表データに関して、てんかん専門医および皮膚科専門医がレビューを行った。

[Guberman A, et al.: Epilepsia 1999; 40: 985-991]

利益相反：本試験に関わる研究集会はグラクソ・スミスクライン(株)が開催し、試験データはグラクソ・スミスクライン(株)が提供した。

POINT

**定められた初回用量および漸増用量を処方することで、
皮膚障害の発現抑制が期待されます。
処方の際は用法及び用量を遵守してください。**

投与方法

併用薬の有無・種類の確認（成人）

てんかん/双極性障害
投与パターン

■バルプロ酸ナトリウムとの併用療法もしくは併用

■ラミクタールの代謝への影響が不明な薬剤との併用療法

主な薬剤（一般名）

【てんかんの場合】

- ガバペンチン、カルバマゼピン、ゾニサミド、トピラマート、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、ペランパネル、ラコサミド、レベチラセタム**以外**のてんかんの治療に用いる薬剤

【双極性障害の場合】

- アリピプラゾール、オランザピン、カルバマゼピン、リチウム**以外**の双極性障害の治療に用いる薬剤

▶
Yes

A

1回**25mg** 隔日
(2日に1回)

▼ No

■ラミクタールの代謝を促進する薬剤との併用療法もしくは併用 (バルプロ酸ナトリウム非併用)

主な薬剤（一般名）

- カルバマゼピン
- フェニトイン
- 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

▶
Yes

B

50mg/日
(1日1回)

▼ No

■ラミクタール単剤療法もしくは

ラミクタールの代謝に影響を及ぼさない薬剤との併用療法もしくは併用
(バルプロ酸ナトリウム非併用)

主な薬剤（一般名）

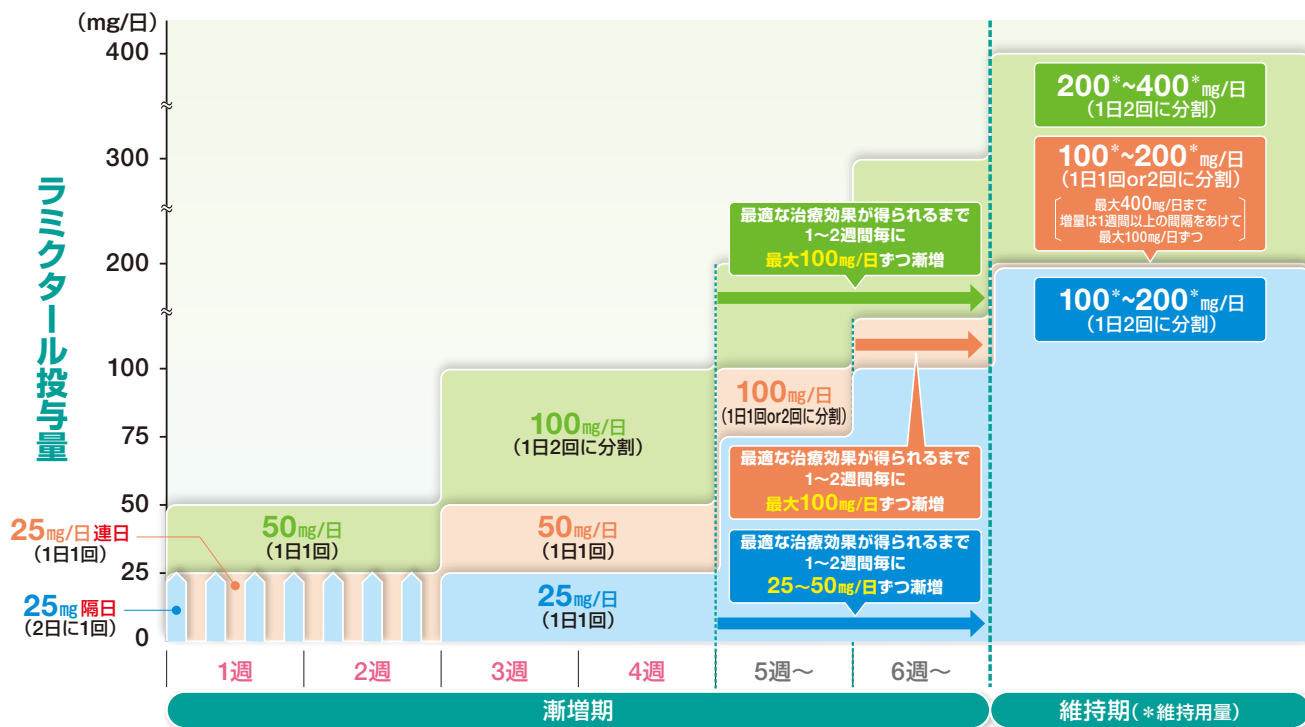
- ガバペンチン
- ゾニサミド
- トピラマート
- ペランパネル
- ラコサミド
- レベチラセタム
- アリピプラゾール
- オランザピン
- リチウム
- シメチジン
- プレガバリン

▶
Yes

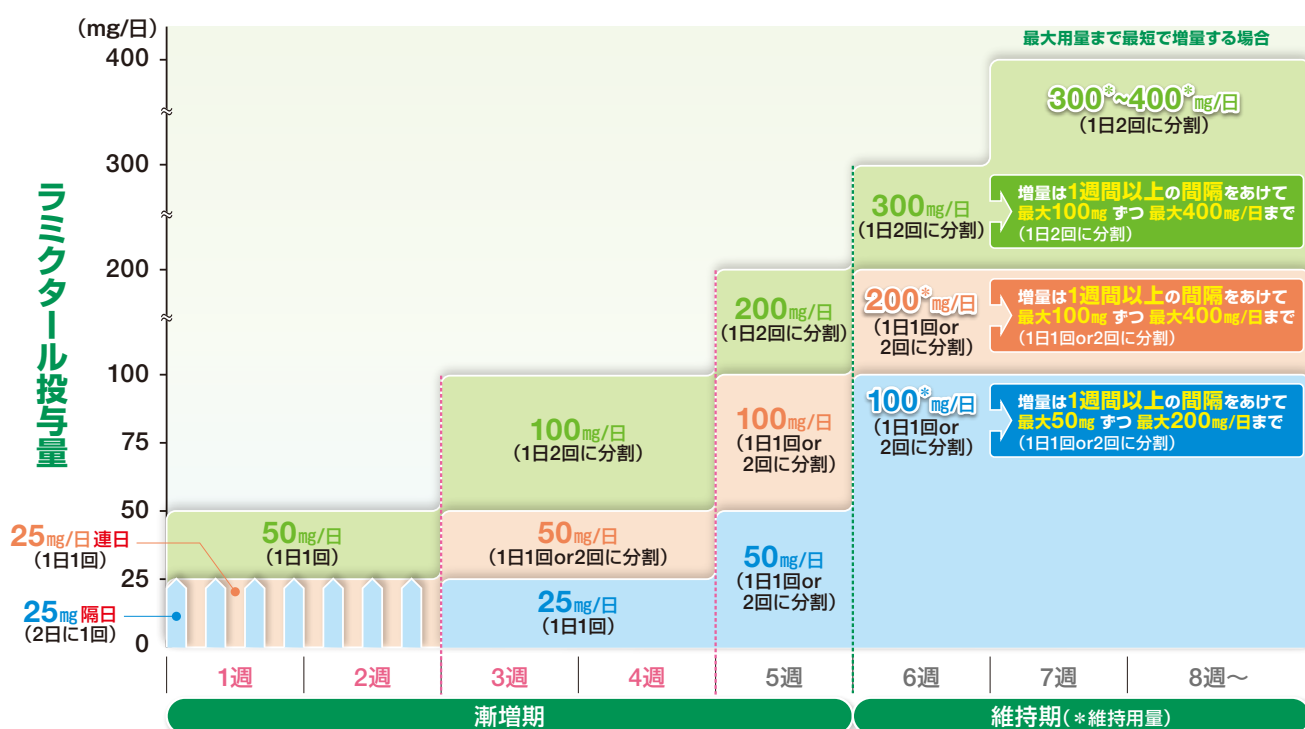
C

25mg/日
(1日1回)

成人てんかん患者に対するラミクタールの投与方法



双極性障害患者に対するラミクタールの投与方法(成人)



併用薬の種類の確認（小児※） ※：小児の適応は「てんかん」のみ

※部分発作・強直間代発作・Lennox-Gastaut症候群は併用療法のみ、定型欠神発作は単剤療法のみとなります。

■バルプロ酸ナトリウムとの併用療法もしくは併用

■ラミクタールの代謝への影響が不明な薬剤との併用療法

主な薬剤（一般名）

- ガバペンチン、カルバマゼピン、ゾニサミド、トピラマート、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、ペランパネル、ラコサミド、レベチラセタム以外のてんかんの治療に用いる薬剤

▶ Yes

A

0.15mg/kg/日
(1日に1回)

▼ No

■ラミクタールの代謝を促進する薬剤との併用療法もしくは併用 (バルプロ酸ナトリウム非併用)

主な薬剤（一般名）

- カルバマゼピン ● フェニトイン
- 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

▶ Yes

B

0.6mg/kg/日
(1日2回に分割)

▼ No

■ラミクタールの代謝に影響を及ぼさない薬剤との併用療法もしくは併用 (バルプロ酸ナトリウム非併用)

主な薬剤（一般名）

- ガバペンチン ● ゾニサミド ● トピラマート
- ペランパネル ● ラコサミド ● レベチラセタム
- アリピプラゾール ● オランザピン ● リチウム
- シメチジン ● プレガバリン

▶ Yes

C

0.15mg/kg/日
(1日に1回)

【定型欠神発作】

■ラミクタール単剤療法

▶ Yes

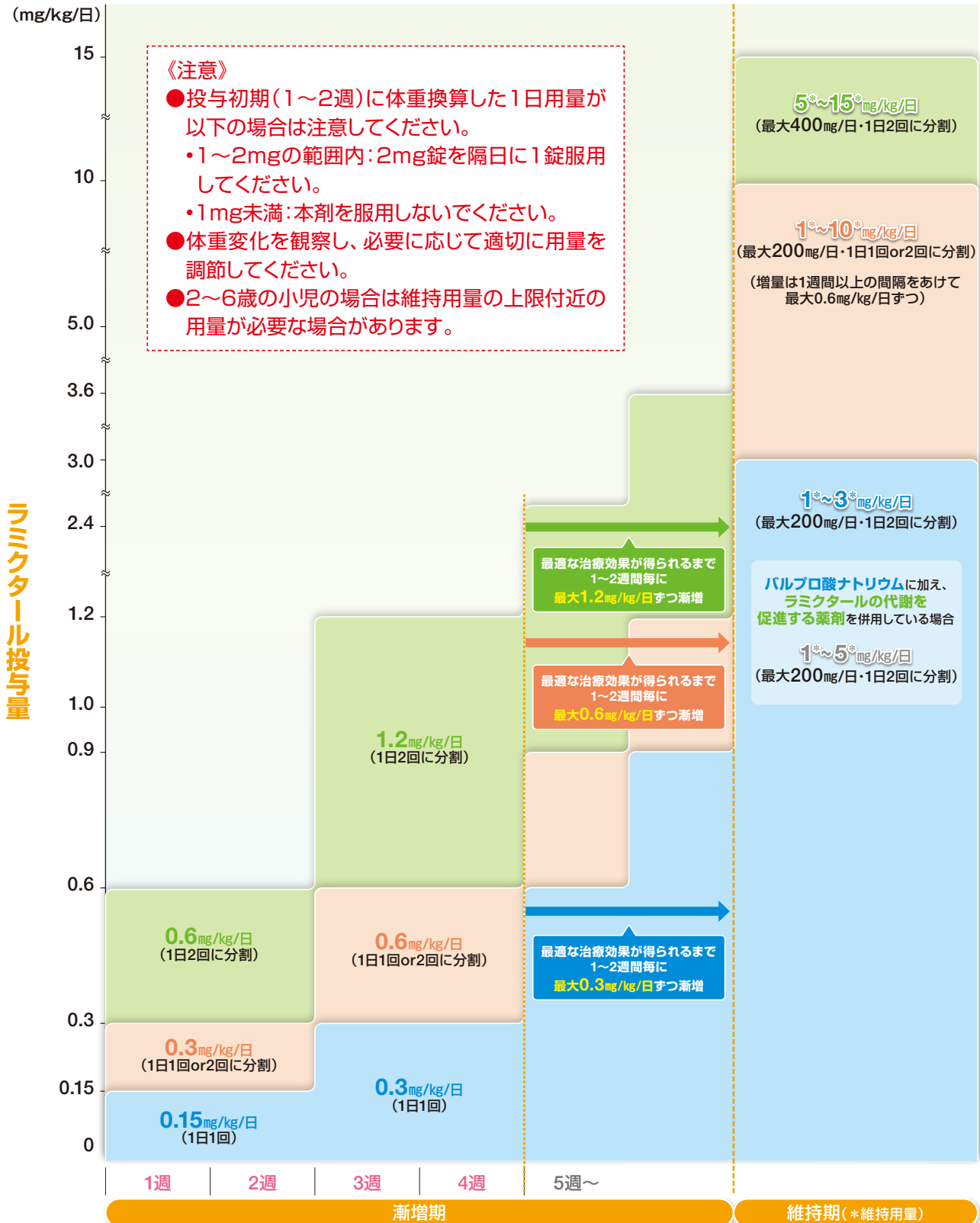
D

0.3mg/kg/日
(1日1回or
2回に分割して投与)

《注意》 投与初期(1~2週)に体重換算した1日用量が以下の場合は注意してください。

- 1~2mgの範囲内: 2mg錠を隔日に1錠服用してください。
- 1mg未満: 本剤を服用しないでください。

小児てんかん患者に対するラミクタールの投与方法

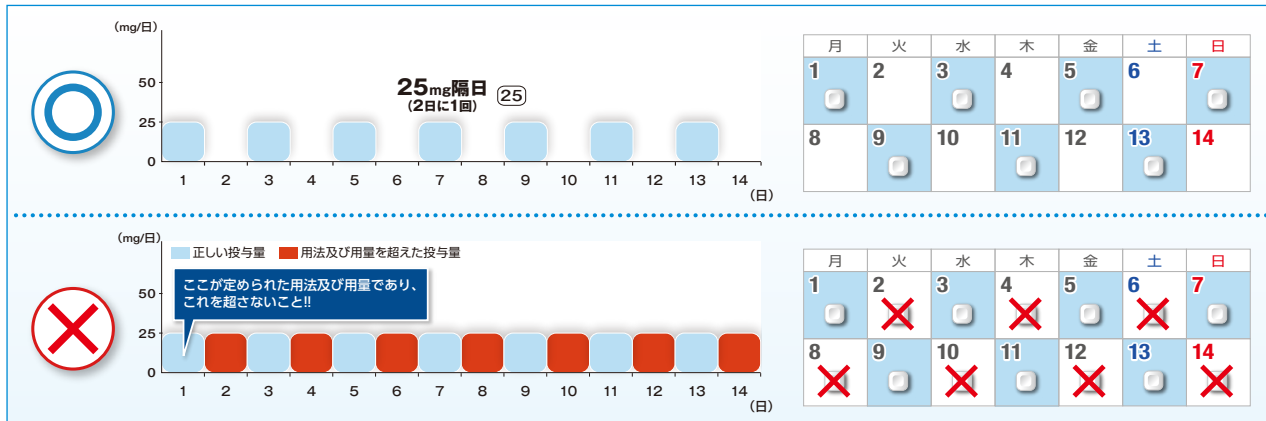


※部分発作・強直間代発作・Lennox-Gastaut症候群は併用療法のみ、定型欠神発作は単剤療法のみとなります。

誤った用法及び用量(成人)

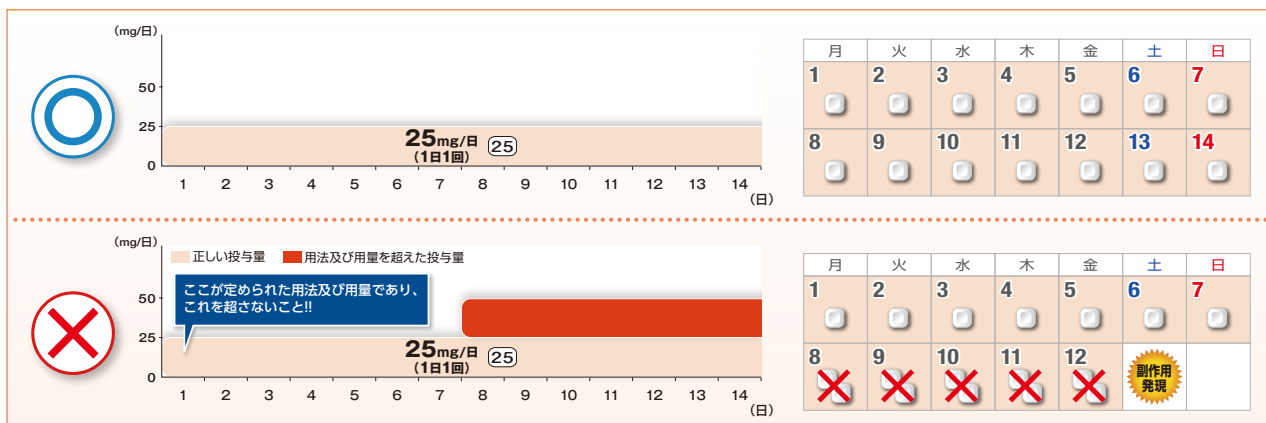
Case 1 服用パターンAで高用量スタート

バルプロ酸ナトリウム併用例なので「25mg隔日」での開始が必要であるにもかかわらず、「25mg連日」で開始した場合



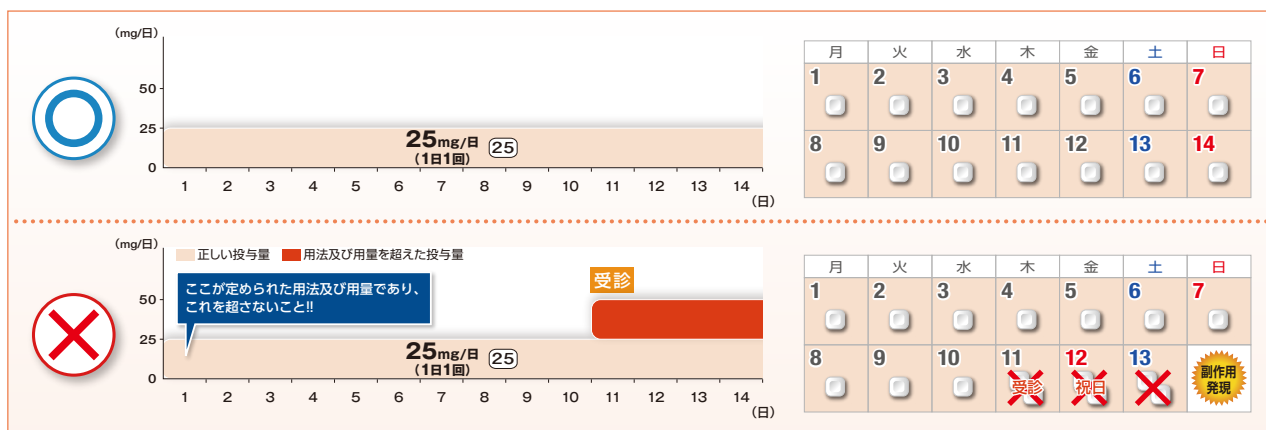
Case 2 服用パターンCで早すぎる増量①

効果を急ぐあまり、定められた用法及び用量よりも早めに増量した場合



Case 3 服用パターンCで早すぎる増量②

投与開始後、14日以内に受診したため、前倒しで増量した場合



ラミクタールの処方・調剤時のチェック項目

はじめて

ラミクタール錠を処方・調剤する際
(投与1~2週目)

STEP 1

用法及び用量を決定する

※用法及び用量は、p13~16をご参照ください

- 成人か小児かを確認する。
- 病名を確認する。
- 併用薬の有無・種類を確認する。
- 増量までの間隔を確認する。



3週目以降に
処方・調剤する際
(投与3週目以降)

STEP 1

服薬の遵守および 体調の変化を確認する

- 増量時期が早くないかを確認する。
- 定められた用法及び用量を
超えていないかを確認する。
- 飲み忘れの有無を確認する。
- 服薬開始後の体調変化・皮膚障害※の
発現を確認する。

※:8週間以内は重篤な皮膚障害の発現に特に注意が必要です



STEP 2

服薬指導を行う

- 定められた用法及び用量で正しく飲む。
- 自分の判断で服薬を中止・再開してはいけない。
- 皮膚障害の副作用に注意する*。
- 体調に異常が認められた場合は、**速やかに医師または薬剤師に連絡する。**

★:患者さんには必ず下記をお伝えください。

**お薬を服用中に、発疹や38度以上の高熱が出る、目が充血する、唇や口内がただれる、
のどが痛い、全身がだるい、リンパ節がはれるといった症状が現れた場合は、
すぐに医師・薬剤師に相談してください**

お薬は必ず医師・薬剤師の指示通りに飲んでください

- 自己判断でお薬を中止したり、お薬の量を変えたりしないでください。
- 医師からラミクタール錠の服用を中止するよう指示された場合は、すぐに中止してください。
自己判断でお薬の服用を再開しないでください。
- 医師から皮膚科への受診を指示された場合は、皮膚科へ受診してください。

ラミクタール資材紹介

ラミクタールの服薬指導時にお役立ていただける資材をご用意しております。
先生方の日常診療にお役立てください。

患者用資材

■ 服薬のしおり(てんかん・双極性障害)

ラミクタールを正しく服薬していただくための注意事項をまとめた患者用小冊子。



小冊子

Drug Information

抗てんかん剤
ラモトリギン錠

抗てんかん剤、双極性障害治療薬
ラモトリギン錠

日本標準商品分類番号 871139.871179

ラミクタール錠小児用2mg ラミクタール錠小児用5mg Lamictal Tablets

ラミクタール錠25mg ラミクタール錠100mg Lamictal Tablets

	小児用2mg	小児用5mg	25mg	100mg
承認番号	22000 AMX02362	22000 AMX02363	22000 AMX02364	22000 AMX02365
販売開始	2008年12月			

貯法：室温保存 規制区分：劇薬、処方箋医薬品[※]
有効期間：3年 注）注意—医師等の処方箋により使用すること

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。
 - 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]
 - 維持用量までの漸増時に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]
- 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
- 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、17.3.3参照]
- 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(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. 組成・性状

3.1 組成

販売名	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
有効成分	1錠中 ラモトリギン2mg	1錠中 ラモトリギン5mg	1錠中 ラモトリギン25mg	1錠中 ラモトリギン100mg
添加剤	沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンブングリコール酸ナトリウム、ポビドン、サッカリンナトリウム水和物、香料、ステアリン酸マグネシウム			

3.2 製剤の性状

販売名	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
剤形・性状	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
識別コード	LTG 2	GS CL2	GS CL5	GS CL7
表(直径 mm)				
裏				
側面(厚さ mm)				
質量 (mg)	40	101	63	253

4. 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化発作
- 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

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。

6. 用法及び用量

てんかん患者に用いる場合

成人(ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg)

- 単剤療法の場合(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回に分けて経口投与する。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回に分けて経口投与する。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回に分けて経口投与する。
- バルプロ酸ナトリウムを併用する場合
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日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回に分けて経口投与する。
- バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{※1)}
- (3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{※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回に分けて経口投与する。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回に分けて経口投与する。
- (3)-ii) (3)-i)以外の薬剤^{※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)

	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)
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 ^{※1)} (3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{※2)} を併用する場合	(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤 ^{※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回に分けて投与)	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回に分けて投与) 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回に分けて投与)	200~400mg/日 (1日2回に分けて投与)	100~200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分けて投与) (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 [7.2、10.2、16.7.1、16.7.2参照]

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 [7.2、16.7.1、16.7.2参照]

小児(ラミクタール錠小児用2mg、ラミクタール錠小児用5mg、ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg)

(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回に分けて経口投与し、次の2週間は1日0.6mg/kgを1日1回又は2回に分けて経口投与する。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回に分けて経口投与する。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回に分けて経口投与する。

(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^{※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^{※2)}を併用していない場合は1日1~3mg/kgとし、1日2回に分けて経口投与する。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^{※1)}

(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{※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回に分けて経口投与し、次の2週間は1日1.2mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。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回に分けて経口投与する。なお、1日用量は最大400mgまでとする。

(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤^{※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(定型欠沖発作に用いる場合)
	(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{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	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回に分けて投与)	0.15mg/kg/日(1日1回投与)	0.3mg/kg/日(1日1回又は2回に分けて投与)
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回に分けて投与)	0.3mg/kg/日(1日1回投与)	0.6mg/kg/日(1日1回又は2回に分けて投与)
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回に分けて投与)	1~3mg/kg/日(最大200mg/日)(1日2回に分けて投与)	5~15mg/kg/日(最大400mg/日)(1日2回に分けて投与)	1~3mg/kg/日(最大200mg/日)(1日2回に分けて投与)	1~10mg/kg/日(最大200mg/日)(1日1回又は2回に分けて投与)(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 [7.2.10.2、16.7.1、16.7.2参照]
 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 [7.2.16.7.1、16.7.2参照]

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

(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回に分けて経口投与し、5週目は1日100mgを1日1回又は2回に分けて経口投与する。6週目以降は維持用量として1日200mgを1日1回又は2回に分けて経口投与する。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回に分けて経口投与する。

(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回に分けて経口投与する。6週目以降は維持用量として1日100mgを1日1回又は2回に分けて経口投与する。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回に分けて経口投与する。

(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回に分けて経口投与し、5週目は1日200mgを1日2回に分けて経口投与する。6週目は1日300mgを1日2回に分けて経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300~400mgを1日2回に分けて経口投与する。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回に分けて経口投与する。

(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)

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法				(1)単剤療法の場合
	(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{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)	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回に分けて投与)	100mg/日(1日2回に分けて投与)	50mg/日(1日1回又は2回に分けて投与)	
5週目	50mg/日(1日1回又は2回に分けて投与)	200mg/日(1日2回に分けて投与)	200mg/日(1日2回に分けて投与)	100mg/日(1日1回又は2回に分けて投与)	
6週目以降	100mg/日(最大200mg/日)(1日1回又は2回に分けて投与)(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回に分けて投与)(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回に分けて投与)(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 [7.2.10.2、16.7.1、16.7.2参照]
 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 [7.2.16.7.1、16.7.2参照]

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、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 本剤を定型欠沖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。定型欠沖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。

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、17.3.1-17.3.3参照]
- 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症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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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(右胸プ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⁺チャンネル電流を抑制し、抗不整脈薬クラスII群に属する薬剤と同様の特性を有することが示された。

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可能性がある。[16.6.1参照]

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]

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は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、本剤はジドロ薬

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。

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。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。

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。

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。

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]

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。
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 リファンピシリン 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、それぞれの単剤投与時に比較して、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]	本剤とエチルエストラジオール・レボノルゲステ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)レボノルゲステ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

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。

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。薬剤性過敏症候群の徴候又は症状は遅発性に発現する。薬剤性過敏症候群の徴候が

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、高フィリチン血症、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。

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、舞踏病アテトーゼ、悪夢
消化器	胃腸障害(嘔気・嘔吐、下痢等)	食欲不振		
肝臓	肝機能検査値異常			
血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少、リンパ節症	低ガンマグロブリン血症
眼		複視	霧視、結膜炎	
筋骨格系			背部痛、関節痛	
その他				ループス様反応

**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用量により眼振、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。

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。

15. その他の注意

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、長期投与により薬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薬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薬酸濃度に有意な変化は認められなかった。

21. 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。

22. 包装

<ラミクタール錠小児用2mg>

140錠[14錠(PTP)×10]

<ラミクタール錠小児用5mg>

140錠[14錠(PTP)×10]

<ラミクタール錠25mg>

140錠[14錠(PTP)×10]

<ラミクタール錠100mg>

140錠[14錠(PTP)×10]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007(9:00~17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047(24時間受付)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

http://jip.gsk.com

●その他の詳細につきましては、電子添文をご参照ください。

電子添文の改訂に十分ご注意ください。

** 2022年2月改訂(第4版)

** 2021年4月改訂(第3版)

製造販売元 | 資料請求・問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

TEL : 0120-561-007(9:00~17:45 / 土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047(24時間受付)

http://jip.gsk.com

PM-JP-LMT-BROC-210001-D2310D

改訂年月2023年10月