

(新聞発表用)

1	販売名	ラミクタール錠小児用 2mg、同錠小児用 5mg、同錠 25mg 及び同錠 100mg
2	一般名	ラモトリギン
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・分量	1 錠中にそれぞれラモトリギン 2mg、5mg、25mg、100mg を含有する。
5	用法・用量	<p>成人 (ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 回経口投与する。その後は、1~2 週間毎に 25~50mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100~200mg とし、2 回に分割して経口投与する。 ・ バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 : (1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}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 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 100mg を 2 回に分割して経口投与する。その後は、1~2 週間毎に最大 100mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 200~400mg とし、2 回に分割して経口投与する。 (2) (1) 以外の抗てんかん薬^{注2)}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。 <p>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) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.3mg/kg を 1 回経口投与する。その後は、1~2 週間毎に最大 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1)}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1)}を併用していない場合は 1 日 1~3mg/kg とし、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。 ・ バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 : (1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}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 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 1.2mg/kg を 2 回に分割して経口投与する。その後は、1~2 週間毎に最大 1.2mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 5~15mg/kg とし、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。 (2) (1) 以外の抗てんかん薬^{注2)}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。 <p>注 1) 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、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 (「相互作用」の項参照) 注 2) ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない又は影響が明らかでない薬剤 (「薬物動態」の項参照)</p>
6	効能・効果	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> 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
7	備考	<p>添付文書 (案) を別紙として添付</p> <p>本品目はトリアジン骨格を有する新規抗てんかん薬であり、Na⁺チャネルを頻度依存的かつ電位依存的に抑制することにより神経膜を安定化させ、グルタミン酸など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。</p>

規制区分:

日本標準商品分類番号
871139

抗てんかん剤
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
 Lamictal® Tablets
 ラモトリギン錠

貯法 : 室温保存
 使用期限 : 包装に表示
 注意 : 「取扱い上の注意」の項参照

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1990年11月

【警告】
 本剤の投与により**皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)**及び**中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)**等の**重篤な皮膚障害**があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。

【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

【組成・性状】

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
成分・含量	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
添加物	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、カルボキシメチルスターチナトリウム、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			

2. 性状

白色の素錠であり、特異なおいがある。識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	形状 (mm)			質量 (mg)
		表	裏	側面	
ラミクタール錠小児用 2mg	LTG 2				約 40
ラミクタール錠小児用 5mg	GS CL2				約 101
ラミクタール錠 25mg	GS CL5				約 63
ラミクタール錠 100mg	GS CL7				約 253

【効能・効果】

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

【用法・用量】

成人 (ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg) :

- ・**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回経口投与する。その後は、1~2週間毎に25~50mg ずつ漸増する。維持用量は1日 100~200mg とし、2回に分割して経口投与する。
- ・**バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合** :
 (1) **本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}**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回経口投与し、次の2週間は1日 100mg を2回に分割して経口投与する。その後は、1~2週間毎に最大 100mg ずつ漸増する。維持用量は1日 200~400mg とし、2回に分割して経口投与する。
 (2) (1) **以外の抗てんかん薬^{注2)}**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。

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) :

- ・**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回経口投与し、次の2週間は1日 0.3mg/kg を1回経口投与する。その後は、1~2週間毎に最大 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1)}**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1)}**を併用していない場合は1日 1~3mg/kg とし、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。
- ・**バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合** :
 (1) **本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}**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2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日 1.2mg/kg を2回に分割して経口投与する。その後は、1~2週間毎に最大 1.2mg/kg ずつ漸増する。維持用量は1日 5~15mg/kg とし、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。
 (2) (1) **以外の抗てんかん薬^{注2)}**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。

注1) 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、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤(「相互作用」の項参照)
 注2) ゼニサミド、ガバペンチン、トピラマート、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない又は影響が明らかでない薬剤(「薬物動態」の項参照)

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔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。〕
- (2) 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法・用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する抗てんかん薬の組み合わせに留意して、「用法・用量」を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせる投与すること（「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。
- (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（(2)参照）。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間（バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約65時間（いずれも外国人のデータ）、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬も併用しなかった時は約170時間）を経過している場合は、初回用量から「用法・用量」に従って再開することが推奨される（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。
- (4) 小児へ投与する場合に、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) 経口避妊薬等、抗てんかん薬以外でも本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。
- (6) 肝機能障害患者では、肝機能障害の程度に応じて、本剤のクリアランスが低下するため、本剤の投与にあたっては減量を考慮すること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。〕（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）
- (2) 腎不全患者〔腎クリアランスが低下しているために、主代謝物（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度が健康成人よりも高くなることがある。〕（「薬物動態」の項参照）
- (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。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与による発疹は斑状丘疹性にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から8週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。
- (2) 小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいため、本剤投与開始8週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。
- (3) 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等慎重に行うこと。
 (4) 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。

3. 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。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム	本剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル合剤	本剤の血中濃度が低下する（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
カルバマゼピン	本剤とカルバマゼピンの併用により、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したという報告があり、通常、これらの症状はカルバマゼピンの減量により回復する。	機序不明
リスベリドン	本剤とリスベ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（「薬物動態」の項参照）。	機序不明
経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン合剤）	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル製剤との併用において、以下の報告がある。 1) 本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。 2) レボノルゲストレルの血中濃度が減少し、血中卵胞ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）が上昇し、エストラジオールが僅かに上昇したとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。 なお、他の経口避妊薬及び高用量のエストロゲンとの併用は検討されていないが、同様の影響が考えられる。	1) 肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。 2) 機序不明

4. 副作用

成人：承認時までの成人を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例 335 例中、185 例（55.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠 62 例（18.5%）、めまい 51 例（15.2%）、肝機能障害 26 例（7.8%）、発疹 21 例（6.3%）、複視 18 例（5.4%）等であった。
 また、短期試験から長期試験に移行した症例 149 例中、65 例（43.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害 19 例（12.8%）、めまい 12 例（8.1%）、傾眠 11 例（7.4%）等であった（承認時）。
 小児：承認時までの小児を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例 212 例中、107 例（50.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠 47 例（22.2%）、肝機能障害 21 例（9.9%）、めまい 12 例（5.7%）、

発疹 11 例 (5.2%) 等であった。

また、短期試験から長期試験に移行した症例 92 例中、36 例 (39.1%) に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害 14 例 (15.2%)、傾眠 5 例 (5.4%) 等であった (承認時)。

(1) 重大な副作用

- 1) **皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.5%) 及び中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (頻度不明^注)** があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身けん怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと (「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照)。
- 2) **過敏症症候群 (発疹、発熱、リンパ節症、顔面浮腫、血液障害及び肝障害等の種々の全身症状を伴う) (頻度不明^注)** があらわれることがあるので、過敏症症候群の徴候又は症状が発現し、本剤との関連性が否定されない限りは、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。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 (発熱又はリンパ節症等) の発現にも注意が必要である。
- 3) **再生不良性貧血 (頻度不明^注)、汎血球減少 (頻度不明^注)、無顆粒球症 (頻度不明^注)** があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **肝炎、肝機能障害及び黄疸 (頻度不明^注)** 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。
- 5) **無菌性髄膜炎 (項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う) (頻度不明^注)** 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。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^注
皮膚	発疹			
全身症状			発熱、疲労、疼痛	
精神神経系	めまい、傾眠	頭痛、不眠、失調、易刺激性、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加	振戦、眼振、攻撃性、運動障害、幻覚	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
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、貧血、好中球減少、血小板減少		リンパ節症
眼		複視	霧視、結膜炎	
筋骨格系			関節痛	背部痛
その他				ループス様反応

注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、以下の報告を考慮し、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。
 - 1) 海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第 1 三半期に本剤を単独投与された総計 2000 例以上の妊婦の情報が収集されている。本剤使用による大奇形発現リスクの実質的な増加は認められていないが、いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口唇裂奇形発現リスクの増加が報告されている。ケースコントロール研究においては、他の奇形と比較して、本剤の使用に伴う口蓋口唇裂の発現リスクが高いとの結果は得られていない。本妊娠調査のデータは、多剤併用療法時の先天異常発現のリスクに対する本剤の影響について評価するのに十分なものではない。
 - 2) 動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかったが、本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットで高用量投与による母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、出生児回収率 (哺育中の巣から出生児を離し、5 分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す) の低下並びに出生後の生存率低下がみられた。
 - 3) 動物 (ラット) において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。
- (2) 妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため (妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある)、妊婦に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。
- (3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない (国内臨床試験において使用経験はない)。

8. 過量投与

徴候、症状: 過量投与 (用量上限の 10~20 倍量) により眼振、失調、意識障害、昏睡等の症状が発現が報告されている。

処置: 必要に応じ患者を入院させ、支持療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄を行うこと。

9. 適用上の注意

- (1) **薬剤交付時:** PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) 本剤は多湿を避けて保存するよう指導すること。[本剤は吸湿により淡褐色のはん点が生じることがある。はん点が認められた場合には使用しないよう指導すること。]
- (3) **服用時:** 本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼また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。

10. その他の注意

- (1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした複数のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺行動及び自殺念慮が認められた患者は、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 2.1 人 (95%信頼区間: 0.7, 4.2) 多いと推定され、発現のリスクがプラセボ群と比較して高かった。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 2.5 人多いと推定されている。
- (2) 海外で実施された本剤におけるてんかんや双極性障害を含む神経・精神疾患を対象とした複数のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、本剤投与群での自殺行動及び自殺念慮の発現頻度は、プラセボ群より高かったが、統計学的には有意な差は認められなかった (本剤投与群 3695 例中 43 例 (1.16%)、プラセボ投与群 2824 例中 25 例 (0.89%))。なお、てんかん患者のサブグループでは、両群ともに自殺行動及び

自殺念慮の発現例は少数であり、群間で統計学的に有意な差はなかった（本剤投与群 1073 例中 6 例（0.56%）、プラセボ投与群 805 例中 2 例（0.25%））。

- (3) 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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

日本人健康成人 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 C_{max} に達し、 $t_{1/2}$ は約 31~38 時間であった。 C_{max} 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。

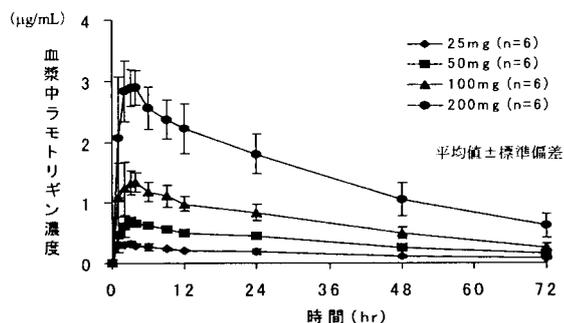


図 1：健康成人にラモトリギン 25~200mg を単回経口投与した場合の血漿中濃度推移

表 1：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)	n	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	CL/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

(2) てんかん患者^{1)~7)}

成人てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、本剤 200mg を投与した時の血漿中ラモトリギン濃度は、バルプロ酸ナトリウムを併用し、本剤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 9.6µg/mL、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場合は 2.2µg/mL であった。

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漿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（「用法・用量」の項参照）は異なるが、同様の血漿中濃度が示された。また、ラモトリギンの投与前後で併用抗てんかん薬の血漿中濃度に顕著な差は認められなかった。

表 2：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 ^b (µg/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 ^a	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) ^c

a：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

b：中央値（最小値~最大値）

c：検出下限未満であった 1 サンプルを除く

表 3：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/kg/日)	患者数 (サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度 ^b (µg/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 ^a	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	併用	併用又は非併用	5~15	30 (54)	3.30 (0.70~9.82)

a：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

b：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 13 時間であった（外国人のデータ）。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。

(3) 生物学的利用率（外国人のデータ）

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。

(4) 食事の影響（外国人のデータ）

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 T_{max} は遅延したが、AUC に有意な差を認めなかった。

2. 血漿蛋白結合率

53.1~56.2% (*in vitro*、ヒト血漿、濃度 1~10µg/mL)

3. 代謝・排泄（外国人のデータ）

ラモトリギンは主にグルクロン酸抱合により代謝される。健康成人 6 例に ^{14}C -ラモトリギン 240mg (15µCi) 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。

4. 代謝酵素^{8),9)}

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 ^{14}C -ラモトリギンを添加した際、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。

5. 腎機能障害患者における薬物動態（外国人のデータ）¹⁰⁾

腎機能障害患者 12 例（クレアチニンクリアランス：平均 13mL/min）及び透析患者 6 例（血清クレアチニン：平均 854µmol/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。

6. 肝機能障害患者における薬物動態 (外国人のデータ)¹¹⁾

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、AUC_{0-∞}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。

表4: 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

Child-Pugh分類	健康被験者 (対象群) (n=12)	中等度 肝硬変患者 (n=12)	重度肝硬変患者	
			腹水なし (n=7)	腹水あり (n=5)
		A	B	C
C _{max} (µg/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)
t _{max} (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-∞} (µg·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)

7. 高齢者における薬物動態 (外国人のデータ)¹²⁾

高齢者12例(65歳以上、クレアチンクリアランス: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C_{max}、AUC_{0-∞}、t_{1/2}及びCL/Fの平均値(標準偏差)は各々2.35(0.40)µg/mL、93.8(21.0)µg·hr/mL、31.2(5.4)時間及び0.396(0.063)mL/min/kgであった。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C_{max}、AUC_{0-∞}、t_{1/2}及びCL/Fの平均値(標準偏差)、各々2.45(0.18)µg/mL、117.30(24.61)µg·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。

8. 相互作用 (外国人のデータ)

(1) 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)と本剤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。健康成人に本剤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、CL/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、その有効濃度を維持していた。

表5: 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

本剤 投与量	n	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{ss} (µg·hr/mL)	CL/F (mL/min/kg)	Vd/F (L/kg)
50mg	18	3.45 ±0.61	2.53 ±0.46	1.83 ±0.98	75.3 ±14.1	66.7 ±10.9	0.17 ±0.03	0.94 ±0.10
100mg		6.78 ±1.13	5.02 ±0.97	1.96 ±1.00	69.6 ±14.3	132.5 ±22.6	0.17 ±0.04	0.88 ±0.09
150mg		9.44 ±1.71	6.48 ±1.52	2.02 ±0.96	69.6 ±14.8	178.2 ±37.1	0.20 ±0.05	1.03 ±0.18

平均値±標準偏差

(2) 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本剤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。本剤単独投与(プラセボ5日間投与の翌日に本剤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¹³⁾。

(3) ロピナビル・リトナビル合剤

健康成人を対象とした試験において、本剤とロピナビル・リトナビル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¹⁴⁾。

(4) リスペリドン

健康成人を対象とした試験において、本剤(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。

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

健康成人女性に本剤300mgと経口避妊薬を併用した時、血漿中ラモトリギンのAUC₀₋₂₄及びC_{max}は本剤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漿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、本剤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C_{max}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、C_{max}に違いはみられなかった。

(6) オランザピン

健康成人男性に本剤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C_{max}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C_{max}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。

(7) ゾニサミド

てんかん患者において、本剤(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¹⁵⁾。

(8) ガバペンチン

本剤単独及び本剤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¹⁶⁾。

(9) トピラマート

てんかん患者において、本剤とトピラマート(最高:400mg/日)との併用はラモトリギンの定常状態時のAUC、C_{min}、C_{max}に影響を与えなかった¹⁷⁾。

(10) 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本剤25mgを単回経口投与した時と本剤単独投与(プラセボ5日間投与の翌日に本剤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¹³⁾。

(11) リチウム

健康成人男性に本剤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。

【臨床成績】

<国内において実施された臨床試験の成績>

1. 成人における部分発作及び全般発作に対するAdd-on投与による第三相試験(二重盲検比較試験)

維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には150mg、バルブ

ロ酸ナトリウム非併用患者には 300mg となるよう設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度¹⁸⁾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%)

2. 小児における部分発作及び全般発作に対する Add-on 投与による第三相試験 (単盲検比較試験)

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、グルクロン酸結合を有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/日となるよう設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度¹⁹⁾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%)

3. 国内臨床試験における皮膚障害の発現率

(1) 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三相臨床試験では 2.9% (3/102 例) であった。

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三相臨床試験	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%)

(2) 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

国内で実施された成人及び小児てんかん患者を対象とした第二相及び第三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%))。

<海外において実施された臨床試験の成績>

1. 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^{20), 21)}

維持用量を 400mg/日 (バルプロ酸ナトリウム非併用) となるよう設定して実施した結果、本剤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。また、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) となるよう設定して実施した結果、本剤群の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

2. 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²²⁾

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) となるよう設定して実施した結果、本剤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

3. 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²³⁾

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) となるよう設定して実施した結果、本剤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

4. 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²⁴⁾

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、バルブ

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/日となるよう設定して実施した結果、本剤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

5. 海外臨床試験における重篤な皮膚障害の発現率

海外で実施されたてんかん患者を対象とした Add-on 投与による二重盲検比較試験 8 試験における重篤な皮膚障害の発現率は以下のとおりであった。

試験		重篤な皮膚障害の発現例数（発現率）		
		バルプロ酸ナトリウム併用	バルプロ酸ナトリウム非併用	合計
承認用量 ²⁴⁾ で投与した海外臨床試験 ²⁴⁾	成人	0/16 (0%)	0/30 (0%)	0/46 (0%)
	小児	0/8 (0%)	0/4 (0%)	0/12 (0%)
承認用量より高い用量で投与した海外臨床試験 ^{20)～23), 25)～27)}	成人	0/27 (0%)	4/605 (0.7%)	4/632 (0.6%)
	小児	3/95 (3.2%)	2/82 (2.4%)	5/177 (2.8%)
合計	成人	0/43 (0%)	4/635 (0.6%)	4/678 (0.6%)
	小児	3/103 (2.9%)	2/86 (2.3%)	5/189 (2.6%)

注) 国内承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）

【薬効薬理】

1. 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。

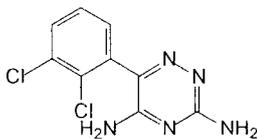
- マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制する²⁸⁾。
- 薬物（ペンチレンテトラゾール、4-アミノピリジン及び6,7-dimethoxy-4-ethyl-β-carboline-3-carboxylate (DMCM))によりマウスに誘発される強直性痙攣を抑制する^{28)～30)}。
- ラット及びイヌの海馬における電気刺激誘発後発射を抑制する³¹⁾。
- 扁桃核及び海馬キンドリングラットにおいて、キンドリング発作を抑制し、後発射持続時間を短縮する^{32), 33)}。また、扁桃核キンドリングラットにおいてはキンドリングの形成を抑制する³³⁾。
- 各種遺伝的てんかん動物モデル（聴原性発作マウス及びラット、ELマウス、lethargicマウス）のてんかん様発作を抑制する^{34)～36)}。
- 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³⁵⁾。

2. 作用機序

Na⁺チャ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^{37), 38)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : ラモトリギン(Lamotrigine)
 化学名 : 3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine
 分子式 : C₉H₇Cl₂N₅
 分子量 : 256.09
 構造式 :



性状 : 白色～微黄白色の粉末である。
 分配係数(logP) : 0.4(pH1.2、1-オクタノール/水系)
 8.0(pH6.0、1-オクタノール/水系)

【取扱い上の注意】

本剤は乾燥剤入りの包装としているため、開封後は多湿を避けて保存することが望ましい。[本剤は吸湿により淡褐色のはん点を生じることがある。はん点が認められた場合は使用しないこと。]

【包装】

ラミクタール錠小児用 2mg : 140錠 (14錠×10) PTP
 ラミクタール錠小児用 5mg : 140錠 (14錠×10) PTP
 ラミクタール錠 25mg : 140錠 (14錠×10) PTP
 ラミクタール錠 100mg : 140錠 (14錠×10) PTP

【主要文献】

- Wolf P., et al.: J Epilepsy, **5**, 73-79(1992)
- Yuen A. W. C., et al.: Br J Clin Pharmacol, **33**, 511-513(1992)
- Binnie C. D., et al.: Epilepsia, **27**, 248-254(1986)
- Jawad S., et al.: Epilepsy Res, **1**, 194-201(1987)
- Anderson G.D., et al.: Clin Pharmacol Ther, **60**, 145-156(1996)
- Morris R. G., et al.: Br J Clin Pharmacol, **46**, 547-551(1998)
- Yuen W. C., et al.: Br J Clin Pharmacol, **26**, 242P(1988)
- Magdalou J., et al.: J Pharmacol Exp Ther, **260**, 1166-1173(1992)
- Green M.D., et al.: Drug Metab Dispos, **23**, 299(1995)
- Fillastre J. P., et al.: Drugs Exp Clin Res, **19**, 25-32(1993)
- Marcellin P., et al.: Br J Clin Pharmacol, **51**, 410-414(2001)
- Posner J., et al.: J Pharm Med, **1**, 121-128(1991)
- Ebert U., et al.: Eur J Clin Pharmacol, **56**, 299-304(2000)
- van der Lee M.J., et al.: Clin Pharmacol Ther, **80**, 159-168(2006)
- Levy R.H., et al.: Ther Drug Monit, **27**, 193-198(2005)
- Weintraub D., et al.: Arch Neurol, **62**, 1432-1436(2005)
- Doose D.R., et al.: Epilepsia, **44**, 917-922(2003)
- 村崎光邦ほか：臨床精神薬理, **11**, 117-134(2008)
- 大田原俊輔ほか：てんかん研究, **25**, 425-440(2008)
- Messenheimer J.A., et al.: Epilepsia, **35**, 113-121(1994)
- Schapel G. J., et al.: J Neurol Neurosurg Psychiatry, **56**, 448-453(1993)
- Duchowny M., et al.: Neurology, **53**, 1724-1731(1999)
- Motte J., et al.: N Engl J Med, **337**, 1807-12(1997)
- Messenheimer J. A., et al.: Neurology, **65**, 1737-1743(2005)
- Matsuo F., et al.: Neurology, **43**, 2284-2291(1993)
- Schachter S.C., et al.: J Epilepsy, **8**, 201-209(1995)
- Sander J.W.A.S., et al.: Epilepsy Res, **6**, 221-226(1990)
- Miller A. A., et al.: Epilepsia, **27**, 483-489(1986)
- Cramer C. L., et al.: Life Sci, **54**, PL271-275(1994)
- Dalby N. O., et al.: Epilepsy Res, **28**, 63-72(1997)
- Wheatley P. L., et al.: Epilepsia, **30**, 34-40(1989)
- Otsuki K., et al.: Epilepsy Res, **31**, 101-112(1998)
- Stratton S. C., et al.: Epilepsy Res, **53**, 95-106(2003)
- De Sarro G., et al.: Neuropharmacology, **35**, 153-158(1996)
- Smith S. E., et al.: Epilepsy Res, **15**, 101-111(1993)
- Hosford D. A., et al.: Epilepsia, **38**, 408-414(1997)
- Xie X., et al.: Pflügers Arch, **430**, 437-446(1995)
- Leach M. J., et al.: Epilepsia, **27**, 490-497(1986)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
 〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
 カスタマー・ケア・センター
 Tel : 0120-561-007 (9:00～18:00/土日祝日を除く)
 Fax : 0120-561-047 (24時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社
 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>
 ®登録商標