

効能・効果、用法・用量 使用上の注意改訂のお知らせ

2014年8月

グラクソ・スミスクライン株式会社

抗てんかん剤、双極性障害治療薬

ラミクタール錠[®]25mg・100mg

抗てんかん剤

ラミクタール錠[®]小児用2mg・5mg

(一般名：ラモトリギン)

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、**ラミクタール錠[®]25mg・100mg**、**ラミクタール錠[®]小児用2mg・5mg** の【効能・効果】、【用法・用量】並びに【使用上の注意】を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、本内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

謹白

■ ここでお知らせした内容は弊社ホームページ (<http://glaxosmithkline.co.jp>) でもご覧になれます。

1. 主な改訂内容

(1) 効能・効果、用法・用量

項目	内容
効能・効果、用法・用量 [追記、一部改訂]	【ラミクターール錠25mg・100mg】 成人てんかん患者に対する「単剤療法」の効能・効果、用法・用量が承認されました。

(2) 使用上の注意

項目	内容
用法・用量に関連する使用上の注意 [追記、一部改訂]	本剤と併用する薬剤の分類について、用法・用量に示された注釈と同じ内容を追加しました。
副作用 [追記、一部改訂]	成人てんかん患者における単剤療法の日韓共同試験結果の概要を追加しました。 また、成人てんかん患者における単剤療法の日韓共同試験結果を含め副作用の発現頻度を更新しました。
副作用：重大な副作用 [一部改訂]	「薬剤性過敏症症候群」について注意すべき症状等を明確にしました。
小児等への投与 [一部改訂]	「成人てんかん患者に対する単剤療法」の承認に伴い、記載を整備しました。

2. 改訂内容と改訂理由

(1) 効能・効果

改 訂 後 (下線部：改訂箇所)	改 訂 前
<p>【効能・効果】</p> <p>○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 <u>部分発作（二次性全般化発作を含む）</u> <u>強直間代発作</u></p> <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 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</p> <p>○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制</p>	<p>【効能・効果】</p> <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 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</p>

<改訂理由>

部分発作又は強直間代発作を有する成人てんかん患者を対象とした日韓共同試験成績及び海外臨床試験成績をもとに本剤の有効性及び安全性が評価され、「成人てんかん患者に対する単剤療法」が承認されました。そのため、「成人てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する単剤療法」を効能・効果に追加しました。

(2) 用法・用量

改訂後（下線部：改訂箇所）

【用法・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：

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。

・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。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}：

(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：

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。

(2) (1)以外の抗てんかん薬^{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）>

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注1)}		単剤療法の場合
		(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	(2) (1)以外の抗てんかん薬 ^{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)	

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を投与されている患者は、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2) フェントイン、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3) ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタム、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薬剤（「薬物動態」の項参照）

改 訂 前 (取消線部：削除箇所)

【用法・用量】

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合：

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。

＜参考：てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合（成人）＞

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	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	(2) (1)以外の抗てんかん薬 ^{注2)} を併用する場合
1・2週目	42.5mg/日 —(25mgを隔日投与)—	50mg/日 (1日1回投与)	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。
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)	
5週目以降	1～2週間毎に25～50mgずつ漸増する。	1～2週間毎に最大100mg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)	

＜改訂理由＞

○単剤療法について

部分発作又は強直間代発作を有する成人てんかん患者を対象とした日韓共同試験成績及び海外臨床試験成績をもとに本剤の有効性及び安全性が評価され、「成人てんかん患者に対する単剤療法」が承認されました。そのため、当該適応の用法・用量を追加しました。

○併用療法について

今般、「成人てんかん患者に対する単剤療法」の効能・効果、用法・用量を追加しました。これに伴い、抗てんかん薬との併用療法で、本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤を併用する場合の用法・用量を、双極性障害と同様に「単剤療法の場合に従う」としました。

また、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合の用法・用量について、1日分の投与量をより明確に示すよう記載整備しました。

○参考表について

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合、1・2週目は「1回25mgを隔日（2日に1回）」投与が正確な投与方法です。「12.5mg/日」と毎日投与できるとの誤解を招きかねない記載になっていましたので、「25mgを隔日投与」のみに修正しました。

注釈については、用法・用量にかかる併用薬剤分類をより確認しやすくするために、それぞれの用法・用量の参考表の直後に記載するようにしました。また、薬物動態の項の記載にあわせ、本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤に「レベチラセタム」を追加しました。

(2) 用法・用量 (つづき)

改訂後 (下線部: 改訂箇所)

【用法・用量】

○てんかん患者に用いる場合:

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 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。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)} :

(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:

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。

(2) (1)以外の抗てんかん薬^{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: てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合 (小児) >

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合		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	(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	(2) (1)以外の抗てんかん薬 ^{注3)} を併用する場合
1・2 週目	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)	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。
3・4 週目	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)	
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 1.2mg/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)	

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を投与されている患者は、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注 2) 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 3) ゴニサミド、ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタム、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薬剤 (「薬物動態」の項参照)

改 訂 前

【用法・用量】

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合：

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。

＜参考：てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合（小児）＞

	バルプロ酸ナトリウム を併用する場合		バルプロ酸ナトリウム を併用しない場合	
	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	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注1)} 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	(2) (1)以外の抗てんかん薬 ^{注2)} を併用する場合
1・2 週目	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)	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。
3・4 週目	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)	
5 週目以降	1～2 週間毎に最大 0.3mg/kg ずつ漸増する。		1～2 週間毎に最大 1.2mg/kg ずつ漸増する。	
維持用量	1～5mg/kg/日 (最大 200mg) (1 日 2 回に分割して投与)	1～3mg/kg/日 (最大 200mg) (1 日 2 回に分割して投与)	5～15mg/kg/日 (最大 400mg) (1 日 2 回に分割して投与)	

＜改訂理由＞

「成人てんかん患者に対する単剤療法」の追加に伴い、小児てんかん患者に対する用法・用量の記載についても、1日分の投与量をより明確に示すよう記載整備しました。

また、成人てんかん患者における記載と同様に、用法・用量にかかる併用薬剤分類をより確認しやすくするために、それぞれの用法・用量の参考表の直後へ注釈を記載し、薬物動態の項の記載にあわせ、本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤に「レベチラセタム」を追加しました。

(2) 用法・用量 (つづき)

改訂後 (下線部: 改訂箇所)

【用法・用量】

○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) :

・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。

・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。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}:

(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:

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。

(2) (1)以外の薬剤^{注4)}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) >

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注1)}		単剤療法の場合
		(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	(2) (1)以外の薬剤 ^{注4)} 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)	

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を投与されている患者は、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2) 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4) リチウム、オランザピン、アリピプラゾール、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薬剤 (「薬物動態」の項参照)

改訂前（取消線部：削除箇所）

【用法・用量】

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）：

・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回経口投与、次の2週間は1日50mgを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。

・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回経口投与し、5週目は1日50mgを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。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注3)}：

(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、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回経口投与、次の2週間は1日100mgを2回に分割して経口投与し、5週目は1日200mgを2回に分割して経口投与する。6週目は1日300mgを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。

(2) (1)以外の薬剤^{注4)}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）＞

	単剤療法の場合	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注3)}	
			(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	(2) (1)以外の薬剤 ^{注4)} を併用する場合
1・2週目	25mg/日 (1日1回投与)	42.5mg/日 —(25mgを隔日投与)—	50mg/日 (1日1回投与)	単剤療法の場合に従う。
3・4週目	50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割して投与)	
5週目	100mg/日 (1日1回又は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)	200mg/日 (1日2回に分割して投与)	
6週目以降	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ずつ)	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ずつ)	

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）

注3) 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を投与されている患者は、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注4) リチウム、オランザピン、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薬剤（「薬物動態」の項参照）

＜改訂理由＞

「成人てんかん患者に対する単剤療法」の追加に伴い、双極性障害患者に対する用法・用量の記載についても、1日分の投与量をより明確に示すよう記載整備しました。

参考表についても、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合について、誤解を招きかねない記載を避けるため、1・2週目は「25mgを隔日投与」のみに修正しました。また、注釈については、双極性障害に関係する注釈のみを記載し、薬物動態の項の記載にあわせ、本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤に「アリピプラゾール」を追加しました。

(3) 用法・用量に関連する使用上の注意

改訂後（下線部：改訂箇所）	改訂前
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(2) <u>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を投与されている患者は、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。</u></p> <p>1) <u>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、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤</u></p> <p>2) <u>バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合における 1)以外の薬剤：ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタム、リチウム、オランザピン、アリピプラゾール、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薬剤</u></p>	<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>記載なし</p>

<改訂理由>

本剤はグルクロン酸抱合を誘導する薬剤の影響を受けることから、併用する薬剤により本剤の投与量を変更する必要があります。用法・用量の項に示す参考表の注釈に本剤と併用する薬剤の分類を示していますが、より適正に本剤と併用薬剤を使用していただくため、用法・用量に関連する使用上の注意にも併用薬剤の分類を追記しました。

改訂後（下線部：改訂箇所）	改訂前
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(4) 本剤を<u>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。[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。]</u></p>	<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 本剤を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。[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。]</p>

<改訂理由>

本邦の小児てんかん患者に対しては、現時点（2014年8月）では他の抗てんかん薬との併用療法のみが承認されています。「成人てんかん患者に対する単剤療法」が承認されたのに対し、小児てんかん患者に対する単剤療法は承認されていないこと、他の抗てんかん薬と併用して本剤を使用していただく必要があることを明確にするため、本項に「小児」を追加しました。

(4) 副作用 (重大な副作用)

改訂後 (下線部: 改訂箇所)	改訂前
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>2) <u>薬剤性過敏症候群¹⁾ (頻度不明^{注)}) の症状として、発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害 (好酸球増多、白血球増加、異型リンパ球の出現) 及び臓器障害 (肝機能障害等) の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u></p> <p><u>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。</u></p>	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>2) 過敏症候群 (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。</p>

<改訂理由>

「薬剤性過敏症候群診断基準 2005」の診断基準を踏まえ、「過敏症候群」を「薬剤性過敏症候群」に変更しました。また、本剤における副作用症例や診断基準を基に、薬剤性過敏症候群の症状や HHV-6 再活性化に関する注意事項を追加しました。

また、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページには、「重篤副作用疾患別対応マニュアル：薬剤性過敏症候群」が掲載されていますのでご参照ください。

<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0706001.pdf>

(5) 副作用

改 訂 後 (下線部：改訂箇所、網掛け部：記載箇所変更)	改 訂 前																																																												
<p>4. 副作用</p> <p><u>てんかん患者における単剤療法に用いた場合：</u> 成人：承認時までの成人を対象とした日韓共同試験において、本剤が投与された総症例 65 例中 20 例 (30.8%) に副作用が発現した。その主なものは、発疹 10 例 (15.4%)、頭痛 2 例 (3.1%)、めまい 2 例 (3.1%)、胃腸障害 2 例 (3.1%) 等であった (承認時)。</p> <p><u>てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いた場合：</u> (省略)</p> <p><u>双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いた場合：</u> (省略)</p>	<p>4. 副作用</p> <p>てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いた場合： (省略)</p> <p>双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いた場合： (省略)</p>																																																												
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明^{注)}) 及び皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.5%) があらわれることがあるので、… (以下、省略)</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明^{注)}) 及び皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.4%) があらわれることがあるので、… (以下、省略)</p>																																																												
<p>(2) その他の副作用</p> <p>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。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 15%;">5%以上</th> <th style="width: 15%;">1~5%未満</th> <th style="width: 15%;">1%未満</th> <th style="width: 15%;">頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">精神神経系</td> <td>傾眠、めまい</td> <td>頭痛、不眠、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数増加</td> <td>易刺激性、運動障害、失調、振戦、幻覚、眼振、攻撃性</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">血液</td> <td></td> <td>白血球減少、好中球減少、貧血</td> <td>血小板減少、リンパ節症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}	(省略)					精神神経系	傾眠、めまい	頭痛、不眠、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数増加	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	(省略)					血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少、リンパ節症		(省略)					<p>(2) その他の副作用</p> <p>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。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 15%;">5%以上</th> <th style="width: 15%;">1~5%未満</th> <th style="width: 15%;">1%未満</th> <th style="width: 15%;">頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">精神神経系</td> <td>傾眠、めまい</td> <td>頭痛、不安・焦燥・興奮、不眠、てんかん発作回数増加</td> <td>易刺激性、運動障害、失調、振戦、幻覚、眼振、攻撃性</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">血液</td> <td></td> <td>白血球減少、好中球減少、貧血</td> <td>血小板減少</td> <td>リンパ節症</td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}	(省略)					精神神経系	傾眠、めまい	頭痛、不安・焦燥・興奮、不眠、てんかん発作回数増加	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	(省略)					血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少	リンパ節症	(省略)				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}																																																									
(省略)																																																													
精神神経系	傾眠、めまい	頭痛、不眠、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数増加	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																																																									
(省略)																																																													
血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少、リンパ節症																																																										
(省略)																																																													
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}																																																									
(省略)																																																													
精神神経系	傾眠、めまい	頭痛、不安・焦燥・興奮、不眠、てんかん発作回数増加	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																																																									
(省略)																																																													
血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少	リンパ節症																																																									
(省略)																																																													

<改訂理由>

「成人てんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) 及び強直間代発作に対する単剤療法」の承認に伴い、成人てんかん患者を対象とした日韓共同試験成績における副作用発現状況の概要を追記しました。また、当該試験成績をあわせて副作用頻度を算出し、「皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)」「不眠」「リンパ節症」の副作用頻度を更新しました。なお、その他の副作用の項における「5%以上」「1~5%未満」「1%未満」の欄は、副作用頻度が高いものから順に並べていますので、「不眠」については、

副作用頻度に合わせ順番を入れ替えました。

日韓共同試験において認められた副作用発現状況については、15 頁をご参照ください。

(6) 小児等への投与

改訂後 (下線部: 改訂箇所)	改訂前
<p>7. 小児等への投与</p> <p>てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法について、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。<u>また、てんかん患者における単剤療法について、小児等に対する安全性は確立していない。</u> (国内臨床試験において使用経験はない。)</p> <p>双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制について、小児及び18歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。(使用経験がない。)</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法について、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)。</p> <p>双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制について、小児及び18歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)。</p>

<改訂理由>

本邦では、現時点で小児のてんかん患者に対する単剤療法は承認されていないことから、小児に対する注意喚起を追加しました。

3. その他の添付文書改訂内容

【薬物動態】、【臨床成績】及び【主要文献】の項を改訂しました。詳細に関しては、添付文書全文をご確認ください。

4. 改訂添付文書使用時期

2014年10月以降生産分より使用予定

**<参考>日韓共同試験における副作用発現状況
てんかん患者における単剤療法に用いた場合（成人）**

時 期	承認時迄の状況	
調査施設数	12	
調査症例数	65	
副作用等の発現症例数	20	
副作用等の発現件数	32	
副作用等の発現症例率	30.77%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）	
血液およびリンパ系障害	1	(1.54%)
リンパ節症	1	(1.54%)
精神障害	1	(1.54%)
不眠症	1	(1.54%)
神経系障害	7	(10.77%)
浮動性めまい	2	(3.08%)
てんかん	1	(1.54%)
頭痛	2	(3.08%)
傾眠	1	(1.54%)
振戦	1	(1.54%)
眼障害	1	(1.54%)
アレルギー性結膜炎	1	(1.54%)
耳および迷路障害	1	(1.54%)
耳鳴	1	(1.54%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.54%)
咳嗽	1	(1.54%)
胃腸障害	4	(6.15%)
下痢	1	(1.54%)
口内乾燥	1	(1.54%)
腸閉塞	1	(1.54%)
悪心	2	(3.08%)
口腔障害	1	(1.54%)
皮膚および皮下組織障害	11	(16.92%)
薬疹	4	(6.15%)
発疹	6	(9.23%)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1	(1.54%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(3.08%)
疲労	2	(3.08%)
発熱	1	(1.54%)

*使用上の注意から予測できない副作用

MedDRA/J Version 17.0 にて集計

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 GSKビル
<http://glaxosmithkline.co.jp>

LMCMOS01-D1408N

作成年月 2014年8月