

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)	0.15mg/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)	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)	

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

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)	12.5mg/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) ソニサミド、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)

※※ 用法・用量に関連する使用上の注意

- (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。]
- (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、併用する薬剤の組み合わせに留意して、「用

法・用量]を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせせて投与すること（「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薬剤も併用しなかった時は約170時間）を経過している場合は、初回用量から「用法・用量」に従って再開することが推奨される（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。
- (4) 小児で**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) 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。
- (6) 経口避妊薬等の本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。
- (7) **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) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者[自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
- (2) 脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (3) 肝機能障害のある患者[本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。]（「用法・用量」に関連する使用上の注意及び「薬物動態」の項参照）
- (4) 腎不全患者[腎クリアランスが低下しているために、主代謝物（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度が健康成人よりも高くなる可能性がある。]（「薬物動態」の項参照）
- (5) 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者[重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になる。]

※※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

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ので、本剤投与開始8週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。
- (3) 双極性障害患者を含め、うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穩等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- (5) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- (6) てんかん患者では、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- (7) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

※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・リトナビル配合剤	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。
アタザナビル／リトナビル	アタザナビル及びリトナビル両剤と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（「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）。	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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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・黄体ホルモン配合剤)	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

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：

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)。

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：

承認時までの成人を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験において、本剤が投与された総症例215例中74例(34.4%)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、発疹15例(7.0%)、頭痛9例(4.2%)、胃腸障害8例(3.7%)、傾眠8例(3.7%)等であった。

また、第Ⅱ/Ⅲ相試験から長期投与試験に移行した症例92例中19例(20.7%)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、胃腸障害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)(0.4%)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

身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと〔「警告」、「用法・用量」に関する使用上の注意〕、「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(Q.1%)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。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

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	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
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
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

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ので、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にのみ投与すること。

- 1) 海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第1三半期に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

1100000008335

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。
- 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。
- 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。
- 授乳中の婦人には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、授乳中の婦人の血中濃度の最大約50%に達したとの報告がある¹⁾。]

※7. 小児等への投与

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)。

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)。

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、昏睡等の症状の発現が報告されている。

処置：必要に応じて患者を入院させ、輸液等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄を行うこと。

※9. 適用上の注意

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

※10. その他の注意

- 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。
- 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Cmaxに達し、t_{1/2}は約31~38時間であった。Cmax及びAUC_{0-∞}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。

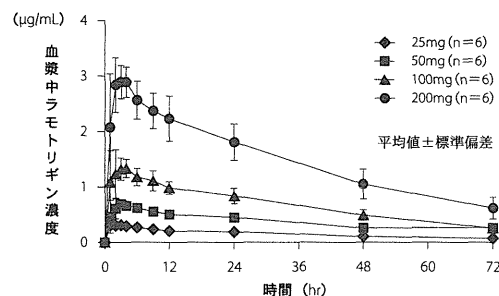


図1：健康成人にラモトリギン25~200mgを単回経口投与した場合の血漿中濃度推移

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	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (µg·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

(2) てんかん患者^{2)~8)}

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96µg/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。

表2：成人患者における血中濃度

併用薬剤		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	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 ^{a)} (µg/mL)
バルプロ酸ナトリウム	併用	併用又は非併用	100~200	5(10)	3.25 (1.44~9.58)
	非併用	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		ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬	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 ^{a)} (µg/mL)
バルプロ酸ナトリウム	併用	併用又は非併用	1~3	18(45)	3.85 (1.07~11.38)
	非併用	併用又は非併用	1~5	48(101)	2.32 (0.29~5.91)
	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と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。

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¹⁴C-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^{9),10)}

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テリン、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)¹¹⁾

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85µmol/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)¹²⁾

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Cmax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Cmax及びTmax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

	健康被験者 (対照群) (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)
Child-Pugh 分類	-	A	B	C
Cmax (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)
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-∞} (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)

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)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¹³⁾。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)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

(1) 他剤との併用試験(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、その有効濃度域を維持していた。

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	Cmax (µg/mL)	Cmin (µg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	CL/F (mL/min/kg)	Vd/F (L/kg)
50mg		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	18	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¹⁴⁾。

3) 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、本剤とロピナビル・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¹⁵⁾。

4) 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、本剤(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、本剤(100mg)を単回投与した時と比較してそれぞれ32%、6%低下した¹⁶⁾。

5) リスベリドン

健康成人を対象とした試験において、本剤(400mg/日)の反復投与はリスベリドン単回投与時(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。リスベリドン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、リスベリドン単独投与では20例中1例に傾眠がみられた。

6) 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Cmax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。経口避妊薬休業期間(7日間)では、本剤の血中濃度が徐々に上昇し、休業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。

7) 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。

8) ソニサミド

てんかん患者において、本剤(150~500mg/日)とソニサミド(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¹⁷⁾。

9) 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¹⁸⁾。

10) 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、Cmin、Cmaxに影響を与えなかった¹⁹⁾。

11) レベチラセタム

てんかん患者において、本剤とレベチラセタム(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^{20),21)}。

12) プレガバリン

本剤(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²²⁾。

13) 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¹⁴⁾。

14) 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。

15) アリピプラゾール

本剤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²³⁾。

(2) 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。

【臨床成績】

※※ 1. てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法

<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Ⅲ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、バルプ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²⁴⁾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					判定 不能	検定 Wilcoxon
		著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化		
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
	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Ⅲ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²⁵⁾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					判定不能	検定 Wilcoxon
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化		
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Ⅲ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%)

- 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)より高い用量で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²⁷⁾

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 ²⁷⁾
400mg	88	25%***
150mg ²⁸⁾ 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²⁸⁾

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²⁹⁾

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³⁰⁾

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 ²⁹⁾ で投与した海外臨床試験 ³⁰⁾	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 ²⁹⁾ ~ ³¹⁾ ~ ³²⁾	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)

※※ 2. 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

<国内において実施された臨床試験の成績>

- (1) 第Ⅱ/Ⅲ相試験

双極Ⅰ型障害患者に対して、第1期として非盲検下で本剤200mgを投与し、第2期として、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を実施した。主要評価項目である第2期開始から治療を中止・脱落するまでの期間(Time to withdrawal from study: TWS)は、下図表のとおりであり、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)。

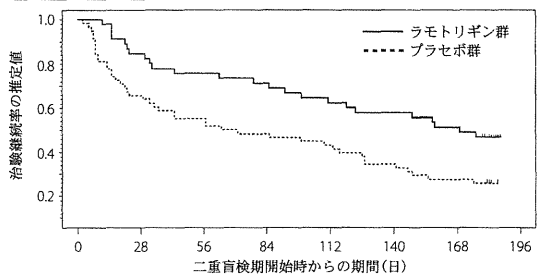


図2: 第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるTWSのKaplan-Meier曲線

表6: 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 ^{a)}		p=0.010

n/c: 算出不能

a) ログランク検定

- (2) 長期投与試験

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・用量で本剤を投与した結果は、下表のとおりであった。

評価時期	例数	CGI-S ^{a)}		HAM-D17 ^{b)}		YMRS ^{c)}	
		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 ^{d)}	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

a) 対象疾患の重症度

b) ハミルトンうつ病評価尺度(17項目)

c) ヤング躁病評価尺度

d) 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

【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³²⁾。
- 薬物(ベンチレントラゾール、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^{33)~35)}。
- 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³²⁾。
- 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⁾。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³²⁾。
- 各種遺伝的てんかん動物モデル(聴源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^{32)~34)}。

- (6) 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⁴³⁾。

2. 作用機序

Na⁺チャネルを頻度依存性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^{43,44)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

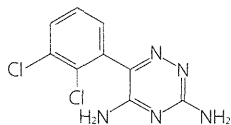
一般名：ラモトリギン(Lamotrigine)

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)

※※【包装】

ラミクタール錠小児用 2 mg	： 140錠(14錠×10) PTP
ラミクタール錠小児用 5 mg	： 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
ラミクタール スターターパックA	： 21錠パック(ラミクタール錠25mg)
ラミクタール スターターパックB	： 84錠パック(ラミクタール錠25mg)
ラミクタール スターターパックC	： 42錠パック(ラミクタール錠25mg)

※※【主要文献】

- 1) Newport DJ, et al. : Pediatrics, **122**, e223-231 (2008)
- 2) Wolf P, et al. : J Epilepsy, **5**, 73-79(1992)
- 3) Yuen AW, et al. : Br J Clin Pharmacol, **33**, 511-513(1992)
- 4) Binnie CD, et al. : Epilepsia, **27**, 248-254(1986)
- 5) Jawad S, et al. : Epilepsy Res, **1**, 194-201(1987)
- 6) Anderson GD, et al. : Clin Pharmacol Ther, **60**, 145-156(1996)
- 7) Morris RG, et al. : Br J Clin Pharmacol, **46**, 547-551(1998)
- 8) Yuen WC, et al. : Br J Clin Pharmacol, **26**, 242P(1988)
- 9) Magdalou J, et al. : J Pharmacol Exp Ther, **260**, 1166-1173(1992)
- 10) Green MD, et al. : Drug Metab Dispos, **23**, 299(1995)
- 11) Fillastre JP, et al. : Drugs Exp Clin Res, **19**, 25-32(1993)
- 12) Marcellin P, et al. : Br J Clin Pharmacol, **51**, 410-414(2001)
- 13) Posner J, et al. : J Pharm Med, **1**, 121-128(1991)
- 14) Ebert U, et al. : Eur J Clin Pharmacol, **56**, 299-304(2000)
- 15) van der Lee MJ, et al. : Clin Pharmacol Ther, **80**, 159-168(2006)
- 16) Burger DM, et al. : Clin Pharmacol Ther, **84**, 698-703(2008)
- 17) Levy RH, et al. : Ther Drug Monit, **27**, 193-198(2005)
- 18) Weintraub D, et al. : Arch Neurol, **62**, 1432-1436(2005)
- 19) Dooze DR, et al. : Epilepsia, **44**, 917-922(2003)
- 20) Gidal BE, et al. : Epilepsy Res, **64**, 1-11(2005)
- 21) Perucca E, et al. : Epilepsy Res, **53**, 47-56(2003)
- 22) Brodie MJ, et al. : Epilepsia, **46**, 1407-1413(2005)
- 23) Schieber FC, et al. : Hum Psychopharmacol, **24**, 145-152(2009)
- 24) 村崎光邦ほか：臨床精神薬理, **11**, 117-134(2008)
- 25) 大田原俊輔ほか：てんかん研究, **25**, 425-440(2008)
- 26) Messenheimer J, et al. : Epilepsia, **35**, 113-121(1994)
- 27) Schapel GJ, et al. : J Neurol Neurosurg Psychiatry, **56**, 448-453(1993)
- 28) Duchowny M, et al. : Neurology, **53**, 1724-1731(1999)
- 29) Motte J, et al. : N Engl J Med, **337**, 1807-1812(1997)
- 30) Biton V, et al. : Neurology, **65**, 1737-1743(2005)
- 31) Matsuo F, et al. : Neurology, **43**, 2284-2291(1993)
- 32) Schachter SC, et al. : J Epilepsy, **8**, 201-209(1995)
- 33) Sander JW, et al. : Epilepsy Res, **6**, 221-226(1990)
- 34) Miller AA, et al. : Epilepsia, **27**, 483-489(1986)
- 35) Cramer CL, et al. : Life Sci, **54**, PL271-275(1994)
- 36) Dalby NO, et al. : Epilepsy Res, **28**, 63-72(1997)
- 37) Wheatley PL, et al. : Epilepsia, **30**, 34-40(1989)
- 38) Otsuki K, et al. : Epilepsy Res, **31**, 101-112(1998)
- 39) Stratton SC, et al. : Epilepsy Res, **53**, 95-106(2003)
- 40) De Sarro G, et al. : Neuropharmacology, **35**, 153-158(1996)
- 41) Smith SE, et al. : Epilepsy Res, **15**, 101-111(1993)
- 42) Hosford DA, et al. : Epilepsia, **38**, 408-414(1997)
- 43) Xie X, et al. : Pflügers Arch, **430**, 437-446(1995)
- 44) Leach MJ, 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/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX：0120-561-047(24時間受付)

 GlaxoSmithKline

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>

11000000008335

®登録商標

貯法	室温保存
使用期限	外箱に最終年月表示

承認番号	分包250mg: 22400AMX01395000 分包500mg: 22400AMX01396000 カプセル250mg: 22400AMX01397000
* 薬価収載	2012年11月
* 販売開始	2012年11月

抗てんかん剤
劇薬、処方せん医薬品^(注1)

ディアコミット® ドライシロップ分包250mg
DIACOMIT® DRYSYRUP 250mg
ディアコミット® ドライシロップ分包500mg
DIACOMIT® DRYSYRUP 500mg
ディアコミット® カプセル250mg
DIACOMIT® CAPSULES 250mg
スチリペントール製剤

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

ディアコミットドライシロップ分包250mg又はディアコミットドライシロップ分包500mgは、1包中にそれぞれ下記の成分を含有する。

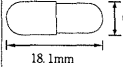
販売名	ディアコミット ドライシロップ 分包250mg	ディアコミット ドライシロップ 分包500mg
有効成分	スチリペントール 250mg	500mg
添加物	ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、デキストリン、赤色3号、酸化チタン、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、カルメロースナトリウムEP、ヒドロキシエチルセルロース、香料、バニリン	

ディアコミットカプセル250mgは、1カプセル中に下記の成分を含有する。

有効成分	スチリペントール	250mg
添加物	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 カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン、赤色3号、青色2号	

(2)製剤の性状

販売名	1包中の重量 (mg)	剤形	性状	におい
ディアコミットドライシロップ分包250mg	846	ドライシロップ剤	ごくうすい帯赤白色の顆粒分包品	芳香
ディアコミットドライシロップ分包500mg	1692			

販売名	剤形	色	外形	重量 (g)	カプセル番号
ディアコミットカプセル250mg	硬カプセル剤	明るい帯紫赤色		約0.32	2

【効能・効果】

クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められないDravet症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法

【用法・用量】

通常、1歳以上の患者には、スチリペントールとして1日50mg/kgを1日2～3回に分割して食事中又は食直後に経口投与する。投与は1日20mg/kgから開始し、1週間以上の間隔をあげ10mg/kgずつ増量する。ただし、体重50kg以上の患者には、スチリペントールとして1日1000mgから投与を開始し、1週間以上の間隔をあげ500mgずつ増量する。
なお、1日最大投与量は50mg/kg又は2500mgのいずれか低い方を超えないこととする。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 本剤は単独では投与せず、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムと併用して投与すること。〔本剤単独投与での使用経験はない。〔薬物動態〕、〔臨床成績〕及び〔薬効薬理〕の項参照〕
- 本剤はクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムの代謝を阻害するため、本剤の投与開始又は増量により食欲減退、傾眠、ふらつき等が認められた場合には、各薬剤の血中濃度推移等を確認し、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムの減量についても考慮すること。〔〔薬物動態〕の項参照〕
- 本剤の吸収は食事の影響を受けやすく、有効性及び安全性は食事中又は食直後投与により確認されていることから、必ず食事中又は食直後に服用するよう指導すること。〔吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。〔〔薬物動態〕及び〔臨床成績〕の項参照〕
- カプセル剤ではドライシロップ剤と比較してCmaxが低くなるので、切り替える場合には、血中濃度を測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。〔〔薬物動態〕の項参照〕

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

- (5)肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に投与する場合には、低用量から開始し、本剤及び併用抗てんかん薬の血中濃度測定を行い、患者の状態を慎重に観察しながら徐々に増量すること。〔「慎重投与」の項参照〕
- (6)ドライシロップ剤は用時懸濁して経口投与すること。〔「適用上の注意」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)

- 肝機能障害、腎機能障害のある患者〔本剤及び本剤の代謝物の血中濃度が上昇すると考えられている。肝機能障害、腎機能障害を悪化させるおそれがある。〕〔「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項参照〕
- 血液障害のある患者〔血液障害を悪化させるおそれがある。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 呼吸器疾患を有する患者〔呼吸機能が抑制されるおそれがある。〕〔「その他の注意」の項参照〕
- QT延長のある患者又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者〔QT間隔を過度に延長させるおそれがある。〕
- 乳児(1歳未満)〔有効性及び安全性は確立していない(使用経験が少ない)。〕〔「小児等への投与」の項参照〕

(2)重要な基本的注意

- 血液障害(好中球減少症、血小板減少症等)、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は、定期的に血液検査、肝機能検査を行うこと。血液障害、肝機能障害のある患者では、特に注意すること。〔「副作用」の項参照〕
- 腎機能障害があらわれるおそれがあるため、本剤投与前及び投与中は、定期的に腎機能検査を行うこと。腎機能障害のある患者では、特に注意すること。〔「その他の注意」の項参照〕
- 不整脈、QT延長等があらわれる可能性があるため、本剤投与前及び投与中は、定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を慎重に観察すること。
- 食欲減退が高頻度で認められることから、あらかじめ患者及びその家族に十分に説明し、必要に応じて医師の診察を受けるよう、指導すること。
- 体重減少を来すことがあるため、本剤投与中は定期的に体重計測を実施するなど、患者の状態を慎重に観察すること。
- 傾眠、運動失調(ふらつき)等が高頻度で認められ、転倒等を伴う可能性があるため、あらかじめ患者及びその家族に十分に説明し、必要に応じて医師の診察を受けるよう、指導すること。
- 連用中における投与量の急激な減量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ため、投与を中止する場合には、1ヵ月以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 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ため、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

本剤は、主として肝代謝酵素CYP1A2、CYP2C19、CYP3A4で代謝される。また、いくつかのCYP分子種(CYP1A2、CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19及びCYP2C9)の阻害作用をもつ。

【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
麦角アルカロイド エルゴタミン 酒石酸塩 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 エルゴメトリンマレイン酸塩等	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
ピモジド キニジン硫酸塩水和物 ペプリジル塩酸塩水和物	これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより、QT延長、心室性不整脈を起こすおそれがある。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4、CYP2D6、CYP1A2等)を阻害する。
フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン	これらの薬剤の血中濃度上昇や薬理的相互作用により中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。また、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、必要に応じてこれらの薬剤を減量する、血中濃度を測定するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4等)を阻害する。これら薬剤による代謝酵素(CYP1A2、CYP3A4等)誘導作用により本剤の代謝が促進される。また、本剤とこれらの薬剤は共に中枢神経抑制作用を有する。
抗てんかん薬 プリミドン ニトラゼパム エトスクシמיד ゾニサミド トピラマート等	これらの薬剤の血中濃度上昇や薬理的相互作用により中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。併用する場合には、必要に応じてこれらの薬剤を減量する、血中濃度を測定するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP2C19、CYP3A4等)を阻害する。また、本剤とこれらの薬剤は共に中枢神経抑制作用を有する。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム ミダゾラム トリアゾラム アルプラゾラム クロラゼパム 二カリウム等	これらの薬剤の血中濃度上昇や薬理的相互作用により過度の鎮静が起こることがある。併用する場合にはこれらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。また、本剤とこれらの薬剤は共に中枢神経抑制作用を有する。
スタチン系薬剤 アトルバスタチンカルシウム水和物 シンバスタチン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、横紋筋融解症などの副作用の発現頻度が増加するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4等)を阻害する。

ディアコミットドライシロップ分包250mg・500mg、カプセル250mg

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 タクロリムス 水和物 シクロスポリン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、必要に応じてこれらの薬剤を減量する、血中濃度を測定するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
キサンチン系薬剤 カフェイン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP1A2)を阻害する。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、必要に応じてテオフィリンを減量する、血中濃度を測定するなど、注意して投与すること。	
カフェイン含有食品 チョコレート、 コーヒー、紅茶、 日本茶、コーラ等	これらの食品に含まれるカフェインの血中濃度が上昇するおそれがある。同時に服用する場合は、注意すること。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP1A2)に対する阻害作用により、これらの食品に含まれるカフェインの代謝を抑制する。
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP2C19)を阻害する。
*非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs) セレコキシブ ジクロフェナク ナトリウムイブプロフェン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害する。
クマリン系抗血液凝固薬 ワルファリン カリウム	ワルファリンカリウムの抗凝血作用が増強されるおそれがある。併用する場合には、必要に応じてワルファリンカリウムを減量する、血液凝固能を確認するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるワルファリンカリウムの代謝酵素(CYP2C9等)を阻害する。
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビルメシル酸塩 ネルフィナビルメシル酸塩等 クロルフェニラミンマレイン酸塩 カルシウム拮抗薬 ニフェジピン ニカルジピン塩酸塩 ニソルジピン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン等 アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等	本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)に対する阻害作用により、相互に代謝を抑制する。
β遮断薬 プロプラノロール塩酸塩 カルベジロール チモロールマレイン酸塩等 抗うつ薬 パロキセチン塩酸塩水和物 塩酸セルトラリン イミプラミン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩等 ハロペリドール コデインリン酸塩水和物 デキストロメトर्फファン臭化水素酸塩水和物 トラマドール塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP2D6)を阻害する。
クロルプロマジン塩酸塩 フルニトラゼパム オキサゾラム ロラゼパム ハロタン アルコール(飲酒)	これらの薬剤及びアルコールの中枢神経抑制作用が増強され過度の鎮静が起るおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤及びアルコールを減量するなど、注意して投与すること。	共に中枢神経抑制作用を有する。
グリベンクラミド	グリベンクラミドの血糖降下作用が増強されるおそれがある。併用する場合には、グリベンクラミドを減量するなど、注意して投与すること。	本剤の肝薬物代謝酵素に対する阻害作用により、グリベンクラミドの代謝を抑制する。

(4)副作用

国内第Ⅲ相試験及び長期投与試験において、初めて本剤が投与された患者の安全性解析対象例24例中、副作用が22例(91.7%)に認められた。主な副作用は傾眠19例(79.2%)、食欲減退16例(66.7%)、運動失調14例(58.3%)、 γ -GTP増加9例(37.5%)、振戦6例(25.0%)であった。

1)重大な副作用

好中球減少症、血小板減少症(頻度不明)があらわれることがあるので、血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、併用薬を減量するなど、適切な処置を行うこと。

2)その他の副作用

種類\頻度	15%以上	5~15%未満	5%未満	頻度不明 ^(注2)
感染症	—	—	気管支炎、麦粒腫、肺炎	—
精神神経系	傾眠、運動失調(ふらつき)、振戦	不眠症、激越、筋緊張低下	注意欠陥多動性障害、多弁、注意力障害、睡眠期リズム障害、睡眠障害、運動過多	攻撃性、易刺激性、行動障害、敵対行動、興奮性亢進、ジストニー
感覚器	—	—	—	複視
消化器	—	便秘、下痢	悪心、嘔吐	—
皮膚	—	皮膚乾燥	アトピー性皮膚炎、掻痒	発疹、皮膚アレルギー、蕁麻疹
泌尿器	—	—	排尿困難	—
生殖器	—	—	不規則月経	—
一般・全身障害	食欲減退	体重減少	無力症、栄養障害	疲労
肝臓	AST(GOT)上昇、 γ -GTP上昇	Al-P上昇	アンモニア増加	肝機能検査異常
血液	—	好中球減少、血小板減少、白血球減少	—	—
その他	—	—	転倒	—

注2) 海外の市販後データによる。

(5)高齢者への投与

高齢者に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

(6)妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ラットの生殖発生毒性試験において、催奇形性は認められなかったが、母動物に一般状態の悪化及び死亡がみられる用量(800mg/kg/日)で、出生児生存率の低下、胎児及び出生児の体重低下、骨化遅延並びに反射に影響が認められている¹⁾。]

2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を避けさせること。[動物実験(ヤギ)で乳汁中に移行することが報告されている²⁾。]

(7)小児等への投与

乳児(1歳未満)に対する使用経験は少ないので、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、本剤投与中は、患者の状態を注意深く観察すること。低出生体重児、新生児での使用経験はないため、特に注意すること。

(8)過量投与

特異的な解毒剤や体内除去法は知られていない。過量投与後早期の場合は、胃洗浄、下剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(9)適用上の注意

1)ドライシロップ剤

- ①包装に入れた状態で保存し、服用時に開封するよう指導すること。
- ②用量を調節するときには、スチリベントールとして250mgを約10mLの水に用時懸濁し、必要量を服用するよう指導すること。
- ③用時調製の製剤であるので、調製後の保存は避け、水に懸濁した後は速やかに服用し、残薬は廃棄するよう指導すること。

2)カプセル剤

- ①ボトル開封後は湿気を避けて保存すること。
- *②小分けをする場合には、専用小分けボトル等の湿気を避けられる容器を用いること。

(10)その他の注意

- 1) 海外で実施された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。
- 2) ラットの反復投与毒性試験(26週間経口投与)において、220mg/kg/日(最大臨床用量50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量(AUC)の0.8倍に相当)以上で死亡又は瀕死例が認められ、死亡例の一部は呼吸困難を伴ったが、死因の詳細は不明であった。80mg/kg/日(最大臨床用量50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量(AUC)の0.1~0.2倍に相当)では、死亡又は瀕死例は認められなかった³⁾。
- 3) サルの反復投与毒性試験(4週間経口投与)において、900mg/kg/日(最大臨床用量50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量(AUC)の3.0~6.6倍に相当)で腎障害による死亡例が認められた。300mg/kg/日(最大臨床用量50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量(AUC)の1.2~2.6倍に相当)では、死亡又は瀕死例は認められなかった。また、ラットの反復投与毒性試験(26週間経口投与)において、220mg/kg/日(最大臨床用量50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量(AUC)の0.8倍に相当)以上で腎障害が認められた³⁾。
- 4) イヌの反復投与毒性試験(13ヵ月間経口投与)において、62.5mg/kg/日で網膜の点状出血、156.25mg/kg/日で眼圧上昇が認められた。25mg/kg/日(最大臨床用量50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量(AUC)の0.2倍に相当)では、眼に対する影響は認められなかった³⁾。
- 5) 臨床試験において、本剤の依存性の可能性は評価されていない。

【薬物動態】*

(1)血漿中濃度

1)単回投与(外国人データ)⁴⁾

外国人健康成人にスチリペントール500、1000及び2000mg(500mgカプセル、各投与量12例)を食後に単回経口投与したときのスチリペントールの血漿中濃度・薬物動態パラメータは図1・表1のとおりであった。

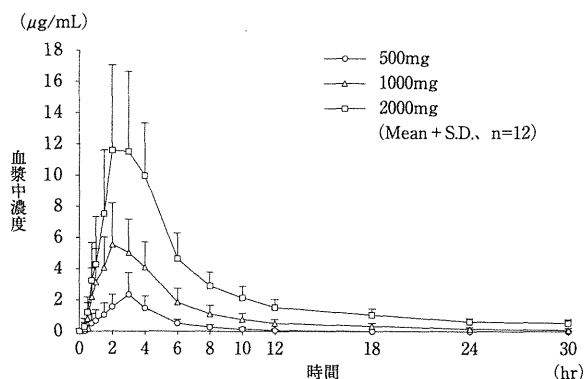


図1 健康成人におけるスチリペントールの血漿中濃度推移

表1 健康成人の薬物動態パラメータ

パラメータ	500mg (n=12)	1000mg (n=12)	2000mg (n=12)
Cmax (µg/mL)	2.63±1.18	6.63±1.83	13.8±4.83
Tmax (hr)	2.42±0.76	2.42±1.00	2.96±1.01
T _{1/2} (hr)	—	7.82±1.86	11.0±4.18
AUC _{0-30hr} (µg·hr/mL)	8.85±3.77	32.1±10.7	79.0±24.2
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	—	33.8±10.9	86.6±25.3

—: 算出できず

Mean±S.D.

2)反復投与(外国人データ)⁵⁾

外国人健康成人に、スチリペントールを1日3回、600、1200及び1800mg/日の用量でそれぞれ2、4及び7日間反復投与(各投与量6例)したときの定常状態の血中濃度は、それぞれ0.70±0.34、2.86±1.44及び5.11±2.19µg/mLであったとの文献報告がある。これは、投与量比の増加を上回って増加した。各投与量の経口クリアランスは、それぞれ1090±624、506±219及び405±151L/日で、高用量ではクリアランスが有意に低下した。

3)患者における薬物動態

クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムが併用されている小児及び成人の日本人Dravet症候群患者において、スチリペントールを1日2～3回、50mg/kg/日の用量で併用投与したときの血漿中スチリペントール濃度は小児では約4～24µg/mL、成人では約9～15µg/mLの範囲であった⁴⁾。クロバザム、バルプロ酸ナトリウム及び臭化剤が併用されている小児及び成人の日本人Dravet症候群患者において、スチリペントールを1日2～3回、50mg/kg/日の用量で併用投与したときの血漿中スチリペントール濃度は小児では約4～25µg/mL、成人では約8～19µg/mLの範囲であった⁴⁾。

4)生物学的同等性試験(外国人データ)⁴⁾

カプセル剤とドライシロップ剤との生物学的同等性を、健康成人男性に1000mgを食後に単回経口投与することにより検討した。両剤はAUCに関しては生物学的同等性の基準を満たしていたが、Cmaxに関しては、ドライシロップ剤でカプセル剤に比べ23%高く、生物学的同等性の基準を満たさなかった。

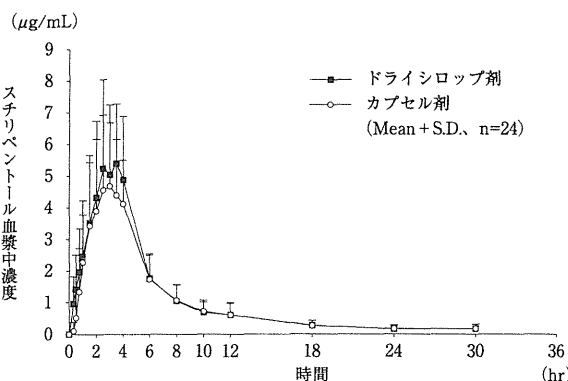


図2 健康成人にスチリペントール1000mg(500mgドライシロップ×2及び500mgカプセル×2)を単回経口投与したときの血漿中濃度推移

表2 健康成人にスチリペントール1000mg(500mgドライシロップ×2及び500mgカプセル×2)を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

製剤	例数	Tmax ^{a)} (hr)	Cmax (µg/mL)	AUC _{0-36hr} (µg·hr/mL)
ドライシロップ剤	24	3.50 (1.50~4.00)	7.32±2.10	32.97±11.05
カプセル剤	24	3.00 (1.00~4.00)	5.99±1.75	30.23±10.81
幾何平均値の比の90% 信頼区間(点推定値)		NS ^{b)}	1.10~1.37 (1.23)	1.04~1.16 (1.10)

Mean±S.D.

a) 中央値(最小値~最大値)、b) 有意差なし(Wilcoxonの順位検定)

(2)食事の影響

食事の影響の評価を目的とした試験は実施されていないが、スチリペントールを空腹時に投与したとき⁶⁾に比べ、食後に投与したときにはスチリペントールの血中濃度が高い傾向を示す報告がある⁴⁾。

表3 健康成人にスチリペントールを空腹時又は食後に投与した各試験における薬物動態パラメータ

投与時期	例数	投与量 (mg)	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-30hr} (µg·hr/mL)
食後	12	1000	6.63±1.83	2.00 (1.00~4.00) ^{a)}	7.82±1.86	32.1±10.7
食後	24	1000	5.99±1.75	3.00 (1.00~4.00) ^{a)}	17.4±11.4	30.2±10.8 ^{b)}
空腹時	6	1200	3.43	1.58	—	12.6 ^{c)}

—: 算出できず

Mean±S.D.

a) 中央値(最小値~最大値)、b) AUC_{0-30hr}、c) 体重70kgとして算出

(3)蛋白結合率^{4,6)}

平衡透析法により測定したヒト血漿蛋白との結合率は30又は60µg/mLの濃度で約99%であった。また、ヒト血清及びヒト血清アルブミンを用いた*in vitro*試験より、本薬の結合タンパク種は主にアルブミンである可能性が示唆された。

(4)代謝・排泄

*1)代謝酵素

スチリペントールのヒト代謝に関与する主なチトクロームP450分子種はCYP1A2、CYP2C19、CYP3A4と考えられる⁴⁾。また、スチリペントールは*in vitro*において、いくつかのCYP分子種(CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4)を阻害することが明らかにされている⁷⁾。健康成人被験者に対するスチリペントールの反復投与(平均投与量44mg/kg/日)後に、CYP1A2及びCYP3A4の有意な阻害が認められたが、CYP2D6の阻害は認められなかった⁷⁾。

2) スチリペントールは、抱合及び酸化反応により代謝され、主に尿中に排泄される。健康成人にスチリペントール600mgを単回経口投与又は1200mgを7日間反復経口投与後、尿中にそれぞれ投与量の73及び98%に相当する13種類の代謝物(未変化体を含む)が排泄された。スチリペントール1200mgを単回経口投与後の糞中には、投与量の13~24%が未変化体として回収された⁸⁾。

(5)相互作用

1) クロバザム、バルプロ酸ナトリウム⁴⁾

クロバザム(0.05~0.78mg/kg/日)及びバルプロ酸ナトリウム(9.3~44.3mg/kg/日)併用療法中のDravet症候群患者(1~18歳20例、19~30歳4例)に、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムの減量を許容してスチリペントール(50mg/kg/日)を反復投与したとき、スチリペントール投与前と比較して、クロバザム、ノルクロバザム(クロバザムの活性代謝物)及びバルプロ酸の血漿中トラフ濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$ 、CYP2C19の遺伝子多型別)は以下のとおりであった。

表4 スチリペントール投与前後におけるクロバザム、ノルクロバザム及びバルプロ酸の血漿中トラフ濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)

	クロバザム		ノルクロバザム		バルプロ酸	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
CYP2C19 のEM	0.11 $\pm 0.07^{\text{a)}$	0.17 $\pm 0.13^{\text{a)}$	0.46 $\pm 0.35^{\text{a)}$	2.57 $\pm 1.90^{\text{a)}$	68.22 $\pm 29.56^{\text{c)}$	73.15 $\pm 28.01^{\text{d)}$
CYP2C19 のPM	0.12 $\pm 0.10^{\text{b)}$	0.27 $\pm 0.32^{\text{b)}$	4.64 $\pm 3.53^{\text{b)}$	3.21 $\pm 2.86^{\text{b)}$	57.33 $\pm 36.23^{\text{e)}$	54.70 $\pm 28.15^{\text{e)}$

a) n=17、b) n=3、c) n=20、d) n=19、e) n=4 Mean \pm S.D.

2) 臭化剤(臭化ナトリウム及び臭化カリウム)⁴⁾

クロバザム(0.07~0.50mg/kg/日)、バルプロ酸ナトリウム(14.88~44.25mg/kg/日)及び臭化剤(13.27~59.32mg/kg/日)併用療法中のDravet症候群患者(1~18歳9例、19~30歳1例；CYP2C19のEM)に、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムの減量を許容してスチリペントール(50mg/kg/日)を反復投与したとき、臭化剤の血漿中トラフ濃度は、スチリペントール投与前と比較して5%増加した。

3) カルバマゼピン(外国人データ)⁴⁾

カルバマゼピン(5.7~39.2mg/kg/日)単剤療法中のでんかん患者(小児及び成人)64例に、カルバマゼピンを平均36%減量してスチリペントール(3000mg/日)を反復投与したとき、血漿中カルバマゼピン濃度は、スチリペントール投与前と比較して54%増加した。
※本剤の承認された1日最大投与量は50mg/kg又は2500mgのいずれか低い方である。

4) フェニトイン、フェノバルビタール(外国人データ)⁹⁾

抗てんかん薬(フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、クロバザム又はバルプロ酸ナトリウム)を投与中のでんかん患者(成人)11例を対象に、投与中の抗てんかん薬を4~16週間維持投与した後、本剤の投与を開始し、4週間かけて本剤を漸増するとともに併用抗てんかん薬の血漿中濃度が本剤投与前と同程度になるよう用量調節を行い、その後本剤及び他の抗てんかん薬の用量を固定して8週間投与したとき、フェニトイン及びフェノバルビタールの投与量は、本剤投与により、それぞれ45.0及び26.3%減少したとの文献報告がある。

【臨床成績】

(1)国内試験¹⁰⁾

1)第Ⅲ相試験

クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムでは十分に抑制できない痙攣発作(間代発作又は強直間代発作)を有するDravet症候群患者(1~18歳20例、19~30歳4例)を対象として、非盲検非対照試験を実施した。スチリペントール50mg/kg/日を12週間、食事中又は食直後に経口投与(クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムと併用)したとき、主要評価項目である1~18歳の患者におけるResponder rate(評価時期の痙攣発作の発作回数の合計(30日換算値)がベースライン期と比較して50%以上減少した患者の割合)は65.0%(13/20例)であり、痙攣発作の頻度の減少が示された。なお、19~30歳の患者におけるResponder rateは75.0%(3/4例)であった。

表5 Responder rate

年齢区分	1~18歳 (n=20)	19~30歳 (n=4)
Responder rate (95%信頼区間)	65.0% (40.8%~84.6%)	3/4 (19.4%~99.4%)

Responder rate：評価時期の間代発作又は強直間代発作の発作回数の合計(30日換算値)がベースライン期と比較して50%以上減少した患者の割合

2)長期投与試験

第Ⅲ相試験から移行したDravet症候群患者(1~18歳18例、19~30歳3例)を対象として、スチリペントール、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムを継続投与する長期投与試験を実施した。長期投与試験移行後の痙攣発作の発作回数の合計(30日換算値)は表6のとおりであった。

表6 痙攣発作の発作回数の合計の推移

		ベース ライン期 (第Ⅲ相試験 開始時)	16週 (長期投与 試験開始時)	28週	40週	56週
		1~ 18歳	評価 例数	18	18	17
	発作 回数	10.55 (4.6,157.9)	4.20 (0.0,54.8)	4.80 (0.0,82.8)	4.50 (0.0,82.7)	3.70 (0.0,121.0)
19~ 30歳	評価 例数	3	3	3	3	3
	発作 回数	12.00 (7.2,18.4)	3.10 (0.0,3.2)	1.40 (1.1,14.0)	5.30 (5.3,5.3)	6.00 (6.0,7.5)

発作回数：中央値(最小値,最大値)

(2)海外試験¹¹⁾

クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムでは十分に抑制できない痙攣発作(間代発作又は強直間代発作)を有するDravet症候群の小児23例を対象として、二重盲検比較試験を実施した。スチリペントール50mg/kg/日又はプラセボを2ヵ月間、食事中に経口投与(クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムと併用)したとき、Responder rateは表7のとおりであり、スチリペントール群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な発作頻度の減少が認められた。

表7 Responder rate

投与群	スチリペントール群 (n=12)	プラセボ群 (n=11)
Responder rate (95%信頼区間)	66.7% (34.9%~90.1%)	9.1% (0.2%~41.3%)
Responder rateの差 (差の95%信頼区間)	57.6% (26.0%~89.2%)	
p値 (Fisherの直接確率)	0.0094	

Responder rate：評価時期の間代発作又は強直間代発作の発作回数
の合計(30日換算値)がベースライン期と比較して
50%以上減少した患者の割合

Responder rateの差：スチリペントール群-プラセボ群

【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。

- 1) ペンテトラゾールにより誘発されるマウス及びラットの痙攣を抑制した^{12,13)}。
- 2) マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制した^{13,14)}。
- 3) ピククリン及びストリキニーネによりマウスに誘発される痙攣を抑制した¹⁴⁾。
- 4) 水酸化アルミニウムを脳内投与することによりサルに誘発される自発的痙攣発作を抑制した¹⁵⁾。
- 5) 遺伝的てんかん動物モデル(聴原性痙攣マウス、小発作様欠欠神を起こす系統のラット)のてんかん様発作を抑制した¹³⁾。

(2)作用機序

- 1) 本剤は、GABA取り込み阻害作用¹⁴⁾、GABAトランスアミナーゼ活性低下作用¹⁶⁾、脳組織中GABA濃度の増加作用¹⁴⁾及びGABA_A受容体に対する促進性アロステリック調節作用¹⁷⁾により、GABA神経伝達を亢進する。本剤は、 $\alpha 3$ あるいは δ サブユニットを有するGABA_A受容体に、より強い活性を示す¹⁸⁾。
- 2) 本剤は、CYP阻害作用に基づく薬物代謝阻害により、併用抗てんかん薬の血中濃度を高め、その抗痙攣作用を増強する。【薬物動態】の項参照

【有効成分に関する理化学的知見】

性状：スチリペントールは白色～微黄色の結晶性の粉末である。

本品はエタノール(96%)にやや溶けやすく、クロロホルムにやや溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

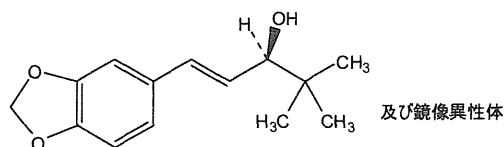
一般名：スチリペントール Stiripentol

化学名：(1E, 3RS)-1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4,4-dimethylpent-1-en-3-ol

分子式：C₁₄H₁₈O₃

分子量：234.29

構造式：



融点：約75℃

分配係数(LogP)：2.94(オクタノール/水系)

【取扱い上の注意】

ドライシロップ剤は、使用色素により赤褐色の粒が見られることがある。

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

ディアコミットドライシロップ分包250mg

60包

ディアコミットドライシロップ分包500mg

60包

ディアコミットカプセル250mg

バラ包装(ボトル入) 60カプセル

【主要文献】

- 1) 生殖発生毒性試験(社内資料)
- 2) 乳汁移行試験(社内資料)
- 3) 反復毒性試験(社内資料)
- 4) 臨床薬理試験(社内資料)
- 5) Levy R. H., *et al.* : *Epilepsia*, 25 (4) : 486, 1984
- 6) Levy R. H., *et al.* : *J. Clin. Pharmacol.*, 23 : 523, 1983
- 7) Tran A., *et al.* : *Clin. Pharmacol. Ther.*, 62 (5) : 490, 1997
- 8) Moreland T. A., *et al.* : *Drug Metab. Dispos.*, 14 (6) : 654, 1986
- 9) Loiseau P., *et al.* : *Rev. Neurol. (Paris)*, 144 (3) : 165, 1988
- 10) 国内臨床試験(社内資料)
- 11) 海外臨床試験(社内資料)
- 12) Shen D. D., *et al.* : *Epilepsy Res.*, 7 : 40, 1990
- 13) 薬効薬理試験(社内資料)
- 14) Poisson M., *et al.* : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 34 (2) : 199, 1984
- 15) Lockard J. S., *et al.* : *Epilepsia*, 26 (6) : 704, 1985
- 16) Wegmann R., *et al.* : *Cell. Mol. Biol.*, 23 : 455, 1978
- 17) Quilichini P. P., *et al.* : *Epilepsia*, 47 (4) : 704, 2006
- 18) Fisher J. L. : *Neuropharmacology*, 56 : 190, 2009

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16

フリーダイヤル(0120)093-396 電話(03)3273-3539

FAX(03)3272-2438

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第75号(平成24年3月5日付、平成18年厚生労働省告示第107号一部改正)に基づき、平成25年11月末日までは、投薬量は1回14日分を限度とされています。

製造販売元
(輸入)

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋2-4-16

※※2011年 8月改訂(下線部分)(第3版)

※2009年12月改訂

貯法:室温保存

※使用期限:包装に表示

日本標準商品分類番号
871179

中枢神経刺激剤

※劇薬
向精神薬
処方せん医薬品*

コンサータ®錠18mg コンサータ®錠27mg

Concerta®Tablets

※メチルフェニデート塩酸塩徐放錠

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

	18mg	27mg
承認番号	21900AMX01770000	21900AMX01771000
薬価収載	2007年12月	2007年12月
販売開始	2007年12月	2007年12月
国際誕生	2000年8月	

【警告】





本剤の投与は、注意欠陥/多動性障害(AD/HD)の診断、治療に精通し、薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行うとともに、それら薬局においては、調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤を行うこと。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 過度の不安、緊張、興奮性のある患者[中枢神経刺激作用により症状を悪化させることがある。]
- 2) 緑内障のある患者[眼圧を上昇させるおそれがある。]
- 3) 甲状腺機能亢進のある患者[循環器系に影響を及ぼすことがある。]
- 4) 不整脈拍、狭心症のある患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 6) 運動性チックのある患者、Tourette症候群又はその既往歴・家族歴のある患者[症状を悪化又は誘発させることがある。]
- 7) 重症うつ病の患者[抑うつ症状が悪化するおそれがある。]
- 8) 褐色細胞腫のある患者[血圧を上昇させるおそれがある。]
- 9) モノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害剤を投与中又は投与中止後14日以内の患者[相互作用]の項参照]

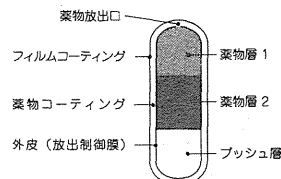
※【組成・性状】

本剤は、浸透圧を利用した放出制御システム(OROS)を応用した、メチルフェニデート塩酸塩の放出制御型の徐放錠である。

販売名	コンサータ錠18mg	コンサータ錠27mg
成分・含量 (1錠中)	メチルフェニデート塩酸塩 18mg含有	メチルフェニデート塩酸塩 27mg含有
添加物	ポリエチレンオキシド200K、ポリエチレンオキシド7000K、酢酸セルロース、ヒプロメロース、塩化ナトリウム、ポビドン、乳糖水和物、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、酸化チタン、コハク酸、トリアセチン、黄色三酸化鉄、ステアリン酸、マクロゴール400、黒酸化鉄、ジブチルヒドロキシトルエン、三酸化鉄 ²³⁾ 、リン酸、カルナウバロウ	
色・剤形	黄色の錠剤	灰色の錠剤
外形	  長さ: 12mm 直径: 5.3mm	  長さ: 12.2mm 直径: 5.3mm
識別記号	alza18	alza27

注)コンサータ錠27mgにのみ添加

錠剤断面図



【効能・効果】

小児期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 1) 6歳未満の幼児、13歳以上の小児及び成人における有効性及び安全性は確立していない。[臨床成績]の項参照]
- 2) 18歳未満で本剤により薬物治療を開始した患者において、18歳以降も継続して本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に投与するとともに、定期的に本剤の有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。
- 3) AD/HDの診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル(DSM*)等の標準的で確立した診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。
*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

【用法・用量】

通常、小児にはメチルフェニデート塩酸塩として18mgを初回用量、18~45mgを維持用量として、1日1回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として9mg又は18mgの増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は54mgを超えないこと。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1) 本剤は中枢神経刺激作用を有し、その作用は服用後12時間持続するため、就寝時間等を考慮し、午後の服用は避けること。
- 2) 初回用量
本剤投与前に他のメチルフェニデート塩酸塩製剤を服用している場合には、その用法・用量を考慮し、本剤の初回用量を18~45mgの範囲で決定する。ただし、本剤若しくは他のメチルフェニデート塩酸塩製剤の服用を1ヵ月以上休薬した後に本剤を服用する場合は、18mgを初回用量とすること。
- 3) 本剤は徐放性製剤であるため分割して投与することは適切でなく、本剤は18mg錠と27mg錠の2種類のみで18mgが最小単位であるため、9mg単位の増減量が必要な場合には錠剤の種類を変更して投与すること。

【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) てんかん又はその既往歴のある患者[痙攣閾値を低下させ、発作を誘発させるおそれがある。]

- 2) 高血圧、心不全、心筋梗塞を起こしたことがある患者〔血圧又は心拍数を上昇させるおそれがある。〕
- 3) 脳血管障害(脳動脈瘤、血管炎、脳卒中等)のある患者又はその既往歴のある患者〔これらの症状を悪化又は再発させることがある。〕
- 4) 下記の精神系疾患のある患者〔行動障害、思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある。〕
統合失調症、精神病性障害、双極性障害
- 5) 薬物依存又はアルコール中毒等の既往歴のある患者〔慢性的乱用により過度の耐性及び様々な程度の異常行動を伴う精神的依存を生じる可能性がある。〕
- 6) 心臓に構造的異常又は他の重篤な問題のある患者〔因果関係は確立していないが、中枢神経刺激作用を有する薬剤の投与による突然死の報告がある。〕
- 7) 高度な消化管狭窄のある患者〔本剤は消化管内でほとんど変形しない錠剤であり、本剤の服用により、まれに閉塞症状が報告されている。(「適用上の注意」の項参照)〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者及び保護者又はそれに代わる適切な者に対して、本剤の治療上の位置づけ、依存性等を含む本剤のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。
- 2) 小児に中枢神経刺激剤を長期投与した場合に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている^{1~4)}。中枢神経刺激剤の小児の成長への影響は確立していないが、本剤の投与が長期にわたる場合には患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくない時は投与を中断すること。〔「小児等への投与」の項参照〕
- 3) 本剤を長期間投与する場合には、個々の患者に対して定期的に休薬期間を設定して有用性の再評価を実施すること。また、定期的に血液学的検査を行うことが望ましい。
- 4) 患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。
- 5) 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与期間中は、定期的に心拍数(脈拍数)及び血圧を測定すること。
- 6) まれに視覚障害の症状(調節障害、霧視)が報告されている。視覚障害が認められた場合には、眼の検査を実施し、必要に応じて投与を中断又は中止すること。
- 7) めまいが発現するおそれがあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。
- 8) 攻撃性はAD/HDにおいてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動の発現又は悪化について観察すること。
- 9) 通常量の本剤を服用していた精神病性障害や躁病の既往がない患者において、幻覚等の精神病性又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら、本剤との関連の可能性を考慮すること。投与中止が適切な場合もある。

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤 セレギリン (エフビー)	MAO阻害剤の作用を増強させ、高血圧が起こることがある。	本剤は交感神経刺激作用を有するため。

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
昇圧剤	昇圧作用を増強することがある。	本剤は交感神経刺激作用を有するため。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがある。	クマリン系抗凝血剤の半減期を延長させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗癌薬 フェノバルビタール フェニトイン プリミドン	抗癌薬の作用を増強することがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害すると考えられる。
三環系抗うつ剤 イミプラミン等 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミン パロキセチン セルトラリン	三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤の作用を増強することがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害すると考えられる。
クロロジン	メチルフェニデート塩酸塩製剤との併用により、突然死の報告がある ⁵⁾ 。〔「その他の注意」の項参照〕	機序不明
アルコール	精神神経系の副作用を増強することがある。	アルコールは本剤の精神神経系の作用を増強させる。

4. 副作用

AD/HD患児を対象として国内で実施した第II相試験、第III相試験及び長期投与試験の総症例216例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は174例(80.6%)470件に認められた。その主なものは、食欲不振72例(33.3%)、初期不眠症29例(13.4%)、体重減少26例(12.0%)、食欲減退19例(8.8%)、頭痛18例(8.3%)、不眠症13例(6.0%)、腹痛12例(5.6%)、悪心12例(5.6%)、チック11例(5.1%)、発熱11例(5.1%)であった。(承認時)

1) 重大な副作用

- (1) 剥脱性皮膚炎(頻度不明)：広範囲の皮膚の潮紅、浸潤、強いそう痒等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 狭心症(頻度不明)：症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 悪性症候群(Syndrome malin)(頻度不明)：発熱、高度の筋硬直、CK(CPK)上昇等があらわれることがあるので、このような場合には体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。
- (4) 脳血管障害(血管炎、脳梗塞、脳出血、脳卒中)(頻度不明)：症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※※2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症		鼻咽喉炎、鼻炎、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、インフルエンザ、麦粒腫、中耳炎、咽頭炎	上気道感染、副鼻腔炎
血液障害			白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症、血小板減少性紫斑病
免疫系障害		季節性アレルギー	アナフィラキシー反応、過敏症反応、耳介腫脹、水疱形成、表皮剥脱
代謝障害	食欲不振、食欲減退	体重増加不良、食欲亢進	
精神障害	初期不眠症、不眠症、チック	気分変動、神経過敏、無感情、抑うつ気分、抜毛、早朝覚醒、中期不眠症、睡眠障害	攻撃性、不安、感情不安定、うつ病、気分動揺、怒り、激越、過覚醒、涙ぐみ、錯乱状態、失見当識、幻覚、幻聴、幻視、躁病、落ち着きのなさ、リビドー減退、パニック発作、歯ぎしり、緊張
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、体位性めまい、自律神経失調、ジスキネジー、鎮静、緊張性頭痛	傾眠、精神運動亢進、振戦、痙攣、大発作痙攣、錯覚、嗜眠
眼障害		アレルギー性結膜炎、近視、眼そう痒症、結膜充血	霧視、複視、散瞳、視覚障害、ドライアイ

	5%以上	5%未満	頻度不明
耳障害		耳痛	回響性めまい
心臓障害		上室性期外収縮、徐脈	頻脈、動悸、狭心症、期外収縮、上室性頻脈、心室性期外収縮
血管障害		血圧変動	高血圧、レイノー現象、ほてり
呼吸器障害		咳嗽、アレルギー性鼻炎、喘息、上気道の炎症、咽頭紅斑、鼻漏	咽喉頭疼痛、呼吸困難
胃腸障害	腹痛、悪心	嘔吐、下痢、胃不快感、上腹部痛、異常便、便秘、口内炎、歯肉腫脹	口内乾燥、口渇、消化不良
皮膚障害		発疹、蕁麻疹、湿疹、アトピー性皮膚炎、そう痒症、接触性皮膚炎	脱毛症、斑状皮膚疹、紅斑、多汗症
筋骨格系障害		関節痛、四肢痛	筋痛、筋攣縮、筋緊張、筋痙縮
生殖系障害		精巣上体炎、陰茎癒着	勃起不全
全身障害	発熱	易刺激性、倦怠感	疲労、胸痛、胸部不快感、異常高熱、無力症
臨床検査	体重減少	血圧上昇、最低血圧上昇、脈拍異常、QT延長、QTc延長、異常Q波、白血球数減少、好中球数増加、好酸球数増加、血中アミラーゼ増加、CK(CPK)増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、肝機能異常、トリグリセリド増加、血糖増加、血中尿素増加、血中尿酸増加、蛋白尿、尿中ゲトン体陽性、尿潜血	心雑音、ALP増加、血中ビリルビン増加、肝酵素上昇、血小板数減少、白血球数異常
傷害、中毒		足骨折、手骨折	

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、投与する場合には注意すること。[高齢者を対象とした試験は実施されていない。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験(ウサギ)において、最大推奨用量の約100倍に相当する200mg/kg/日の投与により催奇形性が報告されている。]

2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)において、乳汁中への移行が認められている。]

7. 小児等への投与

1) 低出生体重児、新生児、乳児、6歳未満の幼児、並びに国内では13歳以上の小児に対する安全性は確立していない。[6歳未満の患者及び国内では13歳以上の患者を対象とした試験は、実施されていない。]

2) 長期投与時に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている^{1~4)}。[「重要な基本的注意」の項参照]

8. 過量投与

徴候、症状：

主として中枢神経系の過刺激及び過度の交感神経作用に起因する以下の徴候及び症状があらわれることがある。

嘔吐、激越、振戦、反射亢進、筋攣縮、痙攣(昏睡を続発することがある)、多幸感、錯乱、幻覚、せん妄、発汗、潮紅、頭痛、高熱、頻脈、心悸亢進、不整脈、高血圧、散瞳、粘膜乾燥

処置：

症状に応じた適切な支持療法を行うこと。自傷行為及び過刺激症状を悪化させる外部刺激を排除するように留意すること。必要に応じて胃洗浄によって胃内容物を除去する、又は活性炭や下剤の投与を行うこと。激

越や発作がある場合には、胃洗浄の前にコントロールを行い、気道を確保すること。十分な血液循環及び呼吸を維持するために集中治療を行うこと。高熱に対しては物理的な解熱処置をとること。過量投与に対する腹膜透析又は血液透析の有効性は確立していない。過量投与と患者の治療に際しては、メチルフェニデートが長時間かけて放出されることを考慮すべきである。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

- 1) 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報告されている。]
- 2) 本剤は徐放性製剤であるため、噛んだり、割ったり、砕いたり、溶解したりせず、必ず飲み物と一緒にそのまま服用するよう指導すること。
- 3) 本剤の外皮は内部の不溶性の成分と一緒に糞便中に排泄されるが、正常なことであり心配する必要はないことを説明すること。

薬剤服用時

本剤が消化管内に滞留した可能性がある場合には、腹部デジタルX線において可視化できるので、必要に応じて滞留の有無を確認すること。

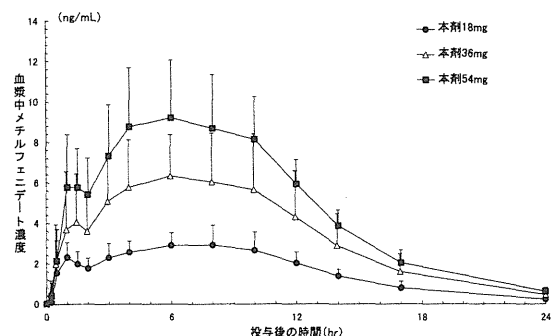
10. その他の注意

- 1) 因果関係は確立していないが、メチルフェニデート塩酸塩製剤とクロニジンとの併用により、突然死が報告されている⁵⁾。クロニジン等の中枢神経系に作用する α_2 作動薬と併用した際のメチルフェニデートの安全性については、体系的な評価が行われていない⁶⁾。
- 2) メチルフェニデート塩酸塩の長期発癌性試験の結果、F344/Nラットを用いた試験では癌原性は認められなかった。B6C3F₁マウスを用いた試験では、雌雄両性で肝細胞腫の増加、約60mg/kg/日投与群の雄で肝芽腫の発現がみられている⁷⁾。
- 3) メチルフェニデート塩酸塩は、*Salmonella typhimurium*を用いたAmes試験では突然変異誘発性は認められなかった。チャイニーズハムスターの培養卵細胞を用いた試験では姉妹染色分体変換と染色体異常の増加がみられ、弱い染色体異常誘発性が認められている⁷⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人男性に本剤18、36及び54mgを単回経口投与したときの血漿中メチルフェニデート濃度は、投与後まず薬物コーティング部分の溶解による速やかな上昇を示した後、内部充填された薬物が浸透圧変化で徐々に放出されることにより緩やかな上昇を示した。血漿中メチルフェニデートのほとんどはd-異性体であり、l-異性体はほとんどが定量下限未満であった。d-異性体は投与5~8時間後にCmaxを示し、約4時間のt_{1/2}で消失し、本剤18~54mg/日の用量範囲内で線形性を示した。また、健康成人男性に本剤18mg/日を1日1回、4日間反復経口投与したときの血漿中メチルフェニデート濃度は1日目と4日目で類似しており、本剤の反復投与による蓄積性は認められなかった。また、メチルフェニデートから主代謝物 α -フェニル-2-ピペリジン酢酸(PPA)への代謝において反復投与による影響は認められなかった⁸⁾。



健康成人男性に本剤18、36及び54mgを単回経口投与したときのメチルフェニデートの血漿中濃度推移 [平均値 ± S.D., (n=6)]



健康成人男性に本剤18mg/日を反復経口投与したときのメチルフェニデート及びPPAの薬物動態パラメータ【平均値±S.D.、(n=6)】

対象	試験日	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC比	蓄積率
メチルフェニデート	1日目	3.12±0.58	8.7±2.1	42.6±7.0	4.3±0.2	-	-
	4日目	3.97±1.21	8.0±2.5	46.5±9.6 ^{a)}	4.1±0.4	-	1.09±0.09
PPA	1日目	92.9±9.81	9.0±1.7	1797.1±354.2	8.8±1.5	0.025±0.007	-
	4日目	106.1±16.5	9.0±2.8	1772.3±319.4 ^{b)}	9.0±0.7	0.027±0.009	0.99±0.07

AUC比：メチルフェニデートのAUC/PPAのAUC

蓄積率：4日目のAUC/1日目のAUC

注)AUC(0→24)

AD/HD患者を対象に本剤18、27、36、45又は54mg/日を反復経口投与したときのメチルフェニデート及びPPAの各血漿中濃度は健康成人よりも高値を示すが、用量に比例した増加を示した⁹⁾。
食事による影響(外国人)：外国人AD/HD患者を対象に、本剤を高脂肪食後、普通食後及び空腹時にそれぞれ単回経口投与したときの薬物動態に差は認められず、食事による影響は認められなかった¹⁰⁾。

2. 分布¹¹⁾

ヒト血漿蛋白結合率：メチルフェニデート約15~16%(in vitro, 平衡透析法)

3. 代謝

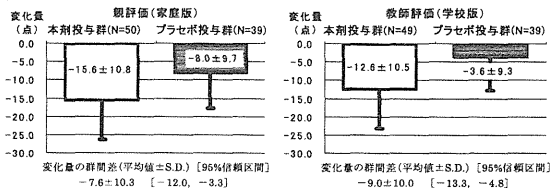
ヒトにおいて、メチルフェニデートはエステラーゼにより脱エステル化され、薬理的活性をほとんど有さないPPAに代謝される。健康成人並びにAD/HD患者に本剤を経口投与したとき、血漿中に認められるメチルフェニデートはd-異性体であり、l-異性体はほとんどが定量下限未満であることから、代謝における立体選択性が示唆される^{8), 9)}。

4. 排泄

健康成人男性に本剤を単回(18、36及び54mg/日)及び反復(18mg/日、4日間)経口投与したときのメチルフェニデート及びPPAの累積尿中排泄率(単回：投与後48時間、反復：初回投与後120時間)はそれぞれ投与量の約1%及び約73~78%であり、増量や反復経口投与による影響は認められなかった⁸⁾。

【臨床成績】

国内でDSM-IV診断基準に基づき、AD/HDと診断された6~12歳の患者を対象に、第Ⅲ相プラセボ対照ランダム化治療中止試験を実施した¹²⁾。FAS 89例において、主要評価項目であるWash-in期と二重盲検期のADHD Rating Scale-IV日本語版(ADHD RS-IV-J)のトータルスコアの変化量(平均値±S.D.)は、親評価では本剤投与群-15.6±10.8、プラセボ投与群-8.0±9.7、教師評価では本剤投与群-12.6±10.5、プラセボ投与群-3.6±9.3と、いずれの評価も本剤投与群でプラセボ投与群に比し、有意な低下が認められた(p=0.0008、p<0.0001；t検定)。



ADHD RS-IV-Jのトータルスコアの変化量
 (第Ⅲ相プラセボ対照ランダム化治療中止試験での二重盲検期とベースラインにおけるスコアの差を表示；平均値±S.D.)

また、国内で実施した長期投与試験¹³⁾99例において、ADHD RS-IV-Jのトータルスコアの変化量(平均値±S.D.)は、親評価では投与6ヵ月後-17.7±11.3、12ヵ月後-17.9±12.5、18ヵ月後-19.8±12.6、教師評価では投与6ヵ月後-15.3±12.7、12ヵ月後-13.0±14.5(18ヵ月後は実施せず)と、いずれの評価もベースラインに比し、有意な低下が認められた(いずれもp<0.0001；対応のあるt検定)。

長期投与試験におけるADHD RS-IV-Jのトータルスコアの変化量
 (投与6ヵ月後、12ヵ月後及び18ヵ月後の各評価時期とベースラインにおけるスコアの差を表示)

評価	評価時期	例数	平均値±S.D. [95%信頼区間]
親評価	投与6ヵ月後	88	-17.7±11.3 [-20.1,-15.3]
	投与12ヵ月後	80	-17.9±12.5 [-20.7,-15.1]
	投与18ヵ月後	49	-19.8±12.6 [-23.4,-16.2]
教師評価	投与6ヵ月後	50	-15.3±12.7 [-18.9,-11.7]
	投与12ヵ月後	58	-13.0±14.5 [-16.8,-9.2]

【薬効薬理】

1. AD/HDモデルに対する作用(ラット)¹⁴⁾

AD/HDのモデル動物である幼若期の脳卒中易発症性自然発症高血圧ラットにメチルフェニデート塩酸塩0.01~0.1mg/kgを単回

腹腔内投与したところ、多動性の指標となる新奇環境における自発運動量の減少が認められた。また、注意力(集中力)の指標としての短期記憶をY字迷路を用いた自発的交替行動法により評価したところ、0.01~1mg/kgにおいて用量依存的に自発的交替行動率の増加が認められ短期記憶の改善が認められた。

2. 作用機序¹⁵⁾

メチルフェニデートは、ドパミン及びノルアドレナリントランスポーターに結合し再取り込みを抑制することにより、シナプス間隙に存在するドパミン及びノルアドレナリンを増加させて神経系の機能を亢進するものと考えられているが、AD/HDの治療効果における詳細な作用機序は十分に解明されていない。

3. 光学異性体の薬理活性¹⁶⁾

メチルフェニデートは、d-体とl-体からなるラセミ混合物であり、ドパミントランスポーターに対しd-体はl-体よりも約12倍強い結合能を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

※一般名：メチルフェニデート塩酸塩

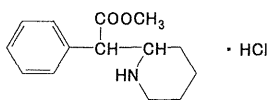
(Methylphenidate Hydrochloride)

化学名：Methyl α-phenyl-2-piperidineacetate hydrochloride

分子式：C₁₄H₁₉NO₂·HCl

分子量：269.77

化学構造式：



性状：白色~ほとんど白色の粉末

溶解性：水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、クロロホルム又はアセトンに溶けにくい。

【承認条件】

本剤の投与が、注意欠陥/多動性障害(AD/HD)の診断、治療に精通し、薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるとともに、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講ずること。

【包装】

コンサータ錠18mg：100錠(10錠×10)

コンサータ錠27mg：100錠(10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

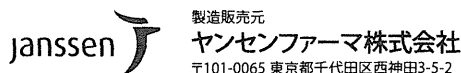
- 1) Satterfield, J. H., et al. : Arch. Gen. Psychiatry, **36**, 212, 1979
- 2) Klein, R. G., et al. : Arch. Gen. Psychiatry, **45**, 1127, 1988
- 3) Poulton, A. : Arch. Dis. Child., **90**, 801, 2005
- 4) Swanson, J. M. : Pediatrics, **113**, 762, 2004
- 5) Popper, C.W., : J. Child Adolesc. Psychopharmacol., **5**, 157, 1995
- 6) Kurlan, R., et al. : Neurology, **58**, 527, 2002
- 7) National Toxicology Program, : TR No.439, 1995
- 8) 安藤隆康：健康成人におけるコンサータ錠の薬物動態の検討(社内資料 JNS001-JPN-01)
- 9) 安藤隆康：AD/HD患者におけるコンサータ錠の薬物動態の検討(社内資料 JNS001-JPN-03-1)
- 10) コンサータ錠の薬物動態に及ぼす食事の影響(社内資料)
- 11) Hungund, B. L., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **8**, 571, 1979
- 12) 安藤隆康：コンサータ錠の第Ⅲ相試験成績(社内資料 JNS001-JPN-03-2)
- 13) 安藤隆康：コンサータ錠の長期投与試験成績(社内資料 JNS001-JPN-04)
- 14) Ueno, K. I., et al. : Behav. Pharmacol., **13**, 1, 2002
- 15) 塩酸メチルフェニデートの作用機序(社内資料)
- 16) Kula, N. S., et al. : Eur. J. Pharmacol., **385**, 291, 1999

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
 フリーダイヤル 0120-23-6299
 FAX 03-4411-5031
 受付時間 9:00~17:40(土・日・祝日を除く)



EN

※2012年 8月改訂(第8版、成人期の注意欠陥/多動性障害(AD/HD)の効能追加に伴う改訂)
 ※2012年 5月改訂

日本標準商品分類番号
87 1179

注意欠陥/多動性障害治療剤(選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤)

劇薬
 処方せん医薬品
 (注意-医師等の処方せん
 により使用すること)

ストラテラ[®] カプセル 5mg ①
ストラテラ[®] カプセル 10mg ②
ストラテラ[®] カプセル 25mg ③
ストラテラ[®] カプセル 40mg ④*

Strattera[®]

アトモキセチン塩酸塩カプセル









貯 法:室温保存
 使用期限:外箱等に表示

承認番号	① 22100AMX00644 ② 22100AMX00645 ③ 22100AMX00646 ④ 22300AMX01160	
	①②③	④
薬価収載	2009年6月	2012年5月
販売開始	2009年6月	2012年8月
国際誕生	2002年11月	
効能追加	2012年8月	

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者
 [「相互作用」の項参照]
3. 重篤な心血管障害のある患者[血圧又は心拍数を上昇させ、
 症状を悪化させるおそれがある。「重要な基本的注意」[「そ
 の他の注意」の項参照]
4. 褐色細胞腫又はその既往歴のある患者[急激な血圧上昇及
 び心拍数増加の報告がある。]
5. 閉塞隅角緑内障の患者[散瞳があらわれることがある。]

【組成・性状】*

販売名	ストラテラ カプセル5mg	ストラテラ カプセル10mg	ストラテラ カプセル25mg	ストラテラ カプセル40mg
成分・含量 (1カプセル中)	アトモキセチン塩酸塩5.71mg(アトモキセチンとして5mg)	アトモキセチン塩酸塩11.43mg(アトモキセチンとして10mg)	アトモキセチン塩酸塩28.57mg(アトモキセチンとして25mg)	アトモキセチン塩酸塩45.71mg(アトモキセチンとして40mg)
添加物	内容物: 部分アルファー化 デンブ、ジメチル ポリシロキサン (内服用) カプセル本体: 黄色三酸化鉄、ラウ リル硫酸ナトリウム、 ゼラチン	内容物: 部分アルファー化 デンブ、ジメチル ポリシロキサン (内服用) カプセル本体: 酸化チタン、ラウ リル硫酸ナトリウム、 ゼラチン	内容物: 部分アルファー化 デンブ、ジメチル ポリシロキサン (内服用) カプセル本体: 青色二酸化チタン、ラウ リル硫酸ナトリウム、 ゼラチン	内容物: 部分アルファー化 デンブ、ジメチル ポリシロキサン (内服用) カプセル本体: 青色二酸化チタン、ラウ リル硫酸ナトリウム、 ゼラチン
性状・剤形	キャップ部及びボ ディ部が白く透 明の硬カプセル剤	キャップ部及びボ ディ部が白く透 明の硬カプセル剤	キャップ部が青色 不透明、ボディ部 が白く不透明の硬 カプセル剤	キャップ部及びボ ディ部が青色不透 明の硬カプセル剤
外形	 5mg 3号	 10mg 3号	 25mg 3号	 40mg 3号
寸法・重量	長径:約15.8mm 短径:約5.85mm 重量:約0.28g	長径:約15.8mm 短径:約5.85mm 重量:約0.28g	長径:約15.8mm 短径:約5.85mm 重量:約0.28g	長径:約15.8mm 短径:約5.85mm 重量:約0.28g
識別コード	 3226	 3227	 3228	 3229

【効能・効果】***
 注意欠陥/多動性障害(AD/HD)

<効能・効果に関連する使用上の注意>***

1. 6歳未満の患者における有効性及び安全性は確立してい
 ない。[「臨床成績」の項参照]
2. AD/HDの診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マ
 ニュアル(DSM*)等の標準的で確立した診断基準に基づき
 慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。
 *Diagnostic and Statistical Manual of Mental
 Disorders

【用法・用量】***

1. 18歳未満の患者
 通常、18歳未満の患者には、アトモキセチンとして1日0.5mg/kgより
 開始し、その後1日0.8mg/kgとし、さらに1日1.2mg/kgまで増量
 した後、1日1.2~1.8mg/kgで維持する。
 ただし、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの
 投与量においても1日2回に分けて経口投与する。
 なお、症状により適宜増減するが、1日量は1.8mg/kg又は120mgの
 いずれか少ない量を超えないこと。
2. 18歳以上の患者
 通常、18歳以上の患者には、アトモキセチンとして1日40mgより開
 始し、その後1日80mgまで増量した後、1日80~120mgで維持す
 る。
 ただし、1日80mgまでの増量は1週間以上、その後の増量は2週間
 以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日
 1回又は1日2回に分けて経口投与する。
 なお、症状により適宜増減するが、1日量は120mgを超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. CYP2D6阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的に
 CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者(Poor
 Metabolizer)では、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現し
 やすいおそれがあるため、投与に際しては忍容性に問題がない
 場合にのみ増量するなど、患者の状態を注意深く観察し、慎重
 に投与すること。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]
2. 中等度(Child-Pugh Class B)の肝機能障害を有する患者に
 においては、開始用量及び維持用量を通常の50%に減量する
 こと。また、重度(Child-Pugh Class C)の肝機能障害を有す
 る患者においては、開始用量及び維持用量を通常の25%に
 減量すること。[「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[血中濃度が上昇するおそれがある。[「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) 腎機能障害のある患者[血中濃度が上昇するおそれがある。
 (「薬物動態」の項参照)]
- (3) 痙攣発作又はその既往歴のある患者[痙攣をおこすことがある。]
- (4) 心疾患(QT延長を含む)又はその既往歴のある患者[症状を悪
 化又は再発させるおそれがある。]
- (5) 先天性QT延長症候群の患者又はQT延長の家族歴のある患者
 [QT延長を起こすおそれがある。]
- (6) 高血圧又はその既往歴のある患者[症状を悪化又は再発させ
 るおそれがある。]

ストラテラカプセル (2)

- (7) 脳血管障害又はその既往歴のある患者〔症状を悪化又は再発させるおそれがある。〕
- (8) 起立性低血圧の既往歴のある患者〔本剤の投与による起立性低血圧の報告がある。〕
- (9) 下記の精神系疾患のある患者〔行動障害、思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある。〕
精神病性障害、双極性障害

- (10) 排尿困難のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者（小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に対して、本剤の治療上の位置づけ及び本剤投与による副作用発現等のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。
- (2) 本剤を長期間投与する場合には、必要に応じて休薬期間を設定するなどして、定期的に有用性の再評価を実施すること。
- (3) 臨床試験で本剤投与中の小児患者において、自殺念慮や関連行動が認められているため、本剤投与中の患者ではこれらの症状の発現について注意深く観察すること。〔「その他の注意」の項参照〕
- (4) 攻撃性、敵意はAD/HDにおいてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性、敵意の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察すること。〔「その他の注意」の項参照〕
- (5) 通常量の本剤を服用していた精神病性障害や躁病の既往がない患者において、幻覚等の精神病性又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら、本剤との関連の可能性を考慮すること。投与中止が適切な場合もある。
- (6) 眠気、めまい等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。
- (7) 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に、血圧及び心拍数（脈拍数）を測定すること。〔「禁忌」慎重投与」「その他の注意」の項参照〕
- (8) 本剤は血圧又は心拍数に影響を与えることがあるので、本剤を心血管障害のある患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討すること。また、患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。〔「禁忌」慎重投与」「その他の注意」の項参照〕
- (9) 小児において本剤の投与初期に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。本剤の投与中は患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくないときは減量又は投与の中断等を考慮すること。〔「小児等への投与」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は、主に肝薬物代謝酵素CYP2D6で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフビー）	両薬剤の作用が増強されることがある。MAO阻害剤の投与中止後に本剤を投与する場合には、2週間以上の間隔をあけること。また、本剤の投与中止後にMAO阻害剤を投与する場合は、2週間以上の間隔をあけること。	脳内モノアミン濃度が高まる可能性がある。

(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
サルブタモール硫酸塩（静脈内投与等の全身性投与、吸入投与を除く）	心拍数、血圧が上昇したとの報告があるので、注意して投与すること。	心血管系への作用を増強する可能性がある。〔「薬物動態」の項参照〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β-受容体刺激剤（サルブタモール硫酸塩を除く）	これらの薬剤の心拍数、血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の心血管系への作用を増強する可能性がある。
CYP2D6阻害剤 パロキセチン塩酸塩水和物等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、経過を観察しながら時間をかけて本剤を増量すること。	これらの薬剤のCYP2D6阻害作用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〔「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〕
昇圧作用を有する薬剤 ドパミン塩酸塩等	これらの薬剤の血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の血圧への作用に影響する可能性がある。
ノルアドレナリンに影響する薬剤 三環系抗うつ剤（イミプラミン塩酸塩等） 選択的セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 メチルフェニデート塩酸塩等	これらの薬剤の作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤のノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。

4. 副作用

小児を対象とした国内臨床試験における安全性評価対象例278例中209例(75.2%)に副作用が報告され、主なものは頭痛(22.3%)、食欲減退(18.3%)、傾眠(14.0%)、腹痛(12.2%)、悪心(9.7%)であった。日本人及びアジア人の成人を対象とした臨床試験における安全性評価対象例392例(日本人患者278例を含む)中315例(80.4%)に副作用が報告され、主なものは悪心(46.9%)、食欲減退(20.9%)、傾眠(16.6%)、口渇(13.8%)、頭痛(10.5%)であった。(成人適応追加時)

(1) 重大な副作用

- 1) 肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明）：肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全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) アナフィラキシー様症状（頻度不明）：血管神経性浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

副作用分類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心、食欲減退、腹痛、嘔吐、便秘、口渇	下痢、消化不良、口内乾燥		鼓腸
精神神経系	頭痛、傾眠、浮動性めまい	体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、不快気分、不眠症	早朝覚醒型不眠症、気分変化、振戦、抑うつ気分、錯覚、不安、感覚鈍麻、幻覚を含む感覚障害、うつ病、攻撃性、リビドー減退、チック、激越、落ち着きのなさ	びくびく感
過敏症		そう痒症	発疹、蕁麻疹	
循環器	動悸	頻脈、血圧上昇、心拍数増加	心電図QT延長、失神	レイノー現象、潮紅
皮膚		多汗症	皮膚炎	
泌尿・生殖器		排尿困難、勃起不全	生殖器痛、尿閉、月経困難症、射精障害、不規則月経、前立腺炎、頻尿	持続勃起、勃起不能、精巣痛、オルガズム異常、尿意切迫
その他	体重減少	胸痛、無力症、疲労、ほてり、悪寒、味覚異常	擦過傷、結膜炎、胸部不快感、末梢冷感、冷感、筋痙攣	散瞳

国内外における臨床試験の併合解析より、以下のような結果が得られた。CYP2D6活性欠損（PM）患者において、2%以上かつCYP2D6通常活性（EM）患者に比べ2倍以上の発現率が認められ、かつ統計学的有意差をもって多く認められた事象：早朝覚醒、振戦、失神、擦過傷、結膜炎、散瞳