

※※2013年10月改訂(第13版)

※2012年6月改訂

日本標準商品分類番号
871132

抗てんかん剤

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

貯法
室温保存

使用期限
包装に表示の使用期限内に使用すること。

ヒダントール錠25mg

ヒダントール錠100mg

HYDANTOL® TABLETS

日本薬局方フェニトイン錠

	錠25mg	錠100mg
承認番号	16000AMZ00891	16000AMZ00892
薬価収載	1978年4月	1985年7月
販売開始	1977年10月	1988年4月
再評価結果	1996年6月	1996年6月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対して過敏症の患者
- ※※2. タダラフィル(アドシルカ)、リルピピリンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]

【組成・性状】

1. 組成







1 錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ヒダントール錠25mg	日本薬局方 フェニトイン 25mg	乳糖水和物、バレイショ デンブ、タルク、ステ アリン酸マグネシウム
ヒダントール錠100mg	日本薬局方 フェニトイン 100mg	乳糖水和物、バレイショ デンブ、ヒドロキシ プロピルセルロース、ステ アリン酸マグネシウム

2. 製剤の性状

ヒダントール錠25mg：白色の素錠である。

ヒダントール錠100mg：白色の素錠である。

販売名	識別コード	外形等
ヒダントール錠25mg	◇H25	   重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 120 7.0 3.0
ヒダントール錠100mg	◇H100	   重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 200 9.0 3.5

【効能又は効果】

てんかんのけいれん発作

強直間代発作(全般けいれん発作、大発作)、

焦点発作(ジャクソン型発作を含む)

自律神経発作、精神運動発作

【用法及び用量】

フェニトインとして、通常成人1日0.2~0.3g、小児には下記用量を毎食後3回に分割経口投与する。

症状、耐薬性に応じて適宜増減する。

学童 0.1~0.3g

幼児 0.05~0.2g

乳児 0.02~0.1g

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等の症状は過量投与の徴候であることが多いので、このような症状があらわれた場合には、至適有効量まで徐々に減量すること。用量調整をより適切に行うためには、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい(「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) 肝障害のある患者[肝障害の悪化、また、血中濃度上昇のおそれがある。]

- (2) 血液障害のある患者[血液障害が悪化するおそれがある。]

- (3) 薬物過敏症の患者

- (4) 甲状腺機能低下症の患者[甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。]

- ※※(5) 糖尿病の患者[2型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 混合発作型では、単独投与により小発作の誘発又は増悪を招くことがある。

- (2) 運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、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。

- (3) 運用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。

- (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

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP2C9及び一部CYP2C19で代謝される。また、CYP3A及びCYP2B6の誘導作用を有する。

(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
※※ タダラフィル(アドシルカ) リルピピリン(エジュラント)	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用による。

(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
※※ ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール スチリベントール	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^(注1) 。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^(注2) 。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によると考えられている。
※※ クロバザム タクロリムス		(1) 機序不明 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
※※ ルフィナミド		(1)、(2) 機序不明
カルバマゼピン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^(注1) 。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある ^(注2) 。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^(注2) 。	(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導作用による。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
バルプロ酸		(1) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。

ネルフィナビル	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^(注1) 。 (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある ^(注3) 。 (3)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^(注2) 。	(1)ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)機序不明 (3)機序は不明であるが、本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用等が考えられている。
ラモトリギン デフェラシロクス	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^(注2) 。	本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^(注1) 。 (2)クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3)クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1)クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2)本剤による蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール クロラムフェニコール ジスルフィラム シメチジン ジルチアゼム スルチアム スルファメトキサゾール・トリメトプリム テクロピジン パラアミノサリチル酸 フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ミコナゾール メチルフェニデート	フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^(注1) 。	これらの薬剤又は代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。
フルオロウラシル系薬剤 テガフル製剤、ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン		機序不明
テオフィリン アミノフィリン水和物	(1)フェニトインの血中濃度が低下することがある ^(注3) 。 (2)テオフィリンの血中濃度が低下することがある ^(注2) 。	(1)機序不明 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
リファンピシン	フェニトインの血中濃度が低下することがある ^(注3) 。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導作用による。
ジアソキシド シスプラチン ピンカアルカロイド ピンクリスチン等 ※※ シプロフロキサシン		機序不明

イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
主にCYP3A4で代謝される薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピン サキナビル ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン プラジカンテル ペラバミル 等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲステレル・エチニルエストラジオール等 PDE5阻害剤 タダラフィル(シアリス)、シルデナフィル、バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^(注2) 。	
パロキセチン フレカイニド メキシレチン		本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用、又は本剤の吸収阻害作用が考えられている。
シクロスポリン		機序不明
※※ 甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		機序不明
※※ カスポファンギン		本剤がカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起こると考えられている。
※※ アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序不明
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	機序不明
血糖降下剤 インスリン、経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	本剤のインスリン分泌抑制作用による。
アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。	本剤によるビタミンDの不活性化促進、又はアセタゾラミドによる腎尿管障害、代謝性アシドーシス等が考えられている。
アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進されると考えられている。

セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	フェニトインの代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導作用によると考えられている。
------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------	------------------------------------

- 注1) フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること(「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照)。
- 注2) これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。
- 注3) 本剤の作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、本剤の血中濃度の上昇に注意すること。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- ※※1) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群): 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、痒痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 2) 過敏症候群: 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような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。なお、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、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ので注意すること。
- 3) SLE様症状: SLE様症状(発熱、紅斑、関節痛、肺炎、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等)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。
- 4) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球瘡: 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸: 劇症肝炎、著しいAST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸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。
- 6) 間質性肺炎: 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎(肺臓炎)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹: 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。
- 8) 小脳萎縮: 長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続した本剤の血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状(眼振、構音障害、運動失調等)に注意し、定期的に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、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9) 横紋筋融解症: 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

- 10) 急性腎不全、間質性腎炎: 急性腎不全、間質性腎炎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。
- 11) 悪性症候群: 悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹
血液 ^{注2)}	巨赤芽球性貧血
肝臓 ^{注3)}	AST(GOT)・ALT(GPT)・ γ -GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸
腎臓	蛋白尿等の腎障害
精神神経系	不随意運動[ジスキネジア、舞踏病アトローゼ、アステリキシス(astertixis)等]、ニューロバシー、眩暈、運動失調、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、頭痛、神経過敏、不眠、けいれん・てんかん増悪
眼 ^{注4)}	複視、視覚障害、眼振、白内障
消化器	悪心・嘔吐、便秘
歯肉増殖 ^{注5)}	歯肉増殖
骨・歯 ^{注6)}	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全
内分泌系	甲状腺機能検査値(血清T ₃ 、T ₄ 値等)の異常、高血糖
その他	発熱、多毛、血清葉酸値の低下、CK(CPK)上昇、免疫グロブリン低下(IgA、IgG等)

- 注1) 投与を中止すること。
- 注2) 減量するなど適切な処置を行うこと。
- 注3) 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。
- 注4) 定期的に視力検査を行うことが望ましい。
- 注5) 連用によりあらわれることがある。
- 注6) 連用によりあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常(血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等)があらわれた場合には、減量又はビタミンDの投与等適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと[高齢者では、生理機能(肝機能、腎機能)が低下していることが多い。](「重要な基本的注意」の項参照)。

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(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること[妊娠中に本剤を投与された患者の中に、奇形を有する児(口唇裂、口蓋裂、心奇形等)を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。]
- (2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい[妊娠中に他の抗てんかん剤(特にプリミドン)と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。]
- (3) 妊娠中の投与により、児に腫瘍(神経芽細胞腫等)がみられたとの報告がある。
- (4) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。
- (5) 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。

7. 過量投与

- (1) 症状：主な初期症状は、眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等である。その他の徴候として、振戦、過度の緊張亢進、嗜眠、言語障害、嘔気、嘔吐がみられる。重症の場合は、昏睡状態、血圧低下になり、呼吸障害、血管系の抑制により死亡することがある。
- (2) 処置：特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与等適切な処置を行うこと。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析を考慮すること。

8. 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。）。

9. その他の注意

- (1) 血清免疫グロブリン(IgA, IgG等)の異常があらわれることがある。
- (2) 経腸栄養剤を投与中の患者で、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。
- ※※(3) 本剤と他の抗てんかん薬(フェノバルビタール、カルバマゼピン)との間に交差過敏症(過敏症候群を含む皮膚過敏症)を起こしたとの報告がある。
- (4) 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薬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。

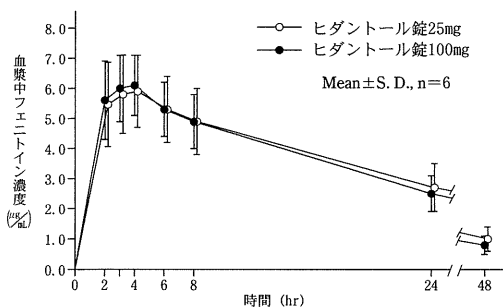
【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

ヒダントール錠25mg 8錠、錠100mg 2錠(フェニトインとして200mg)をそれぞれ健康成人男子6名に食後単回経口投与して得られた薬物動態は下記のとおりである。

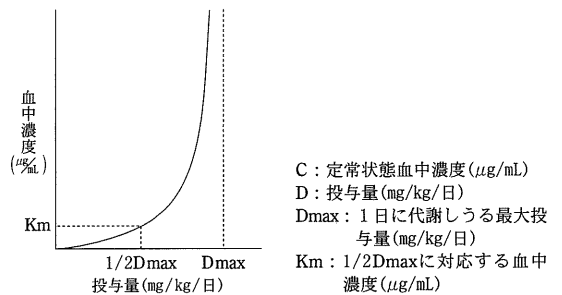
	AUC (0-48hr) (hr・μg/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
錠25mg	143.0±35.3	6.0±1.3	4.2±1.0	16.8±2.3
錠100mg	137.8±29.6	6.3±0.9	3.2±1.0	15.2±2.2

(Mean±S. D., n=6)



2. 投与量と血中濃度との関係^{2~4)}

定常状態におけるフェニトイン血中濃度と投与量の関係はMichaelis-Menten式 $[C = Km \cdot D / (Dmax - D)]$ を用いた曲線(図)で近似され、有効血中濃度付近では、投与量の増減が血中濃度に及ぼす影響は極めて大きい。また、定数Dmax、Kmの個人差は大きく、さらに成人に比較して年少児ほどDmaxの値は大きくなる。有効血中フェニトイン濃度は10~20 μg/mLとされている。

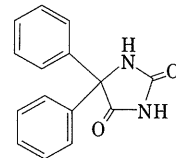


※【薬効薬理】⁵⁾

Na⁺チャンネル抑制による活動電位発生の抑制やGABA神経機能の亢進が考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フェニトイン(Phenytoin)
 化学名：5, 5-Diphenylimidazolidine-2, 4-dione
 分子式：C₁₅H₁₂N₂O₂
 分子量：252.27
 構造式：



性状：白色の結晶性の粉末又は粒で、におい及び味はない。エタノール(95)又はアセトンにやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点：約296℃(分解)

【包装】

ヒダントール錠25mg 100錠(PTP) 1,000錠(PTP・瓶)
 ヒダントール錠100mg 100錠(PTP) 1,000錠(PTP・瓶)

【主要文献】

- 1) 藤永製薬社内資料：体内動態に関する資料
- 2) 西原カズヨほか：医学のあゆみ 1978;107(8):512-515
- 3) 本多 裕ほか：神経精神薬理 1981;3(9):627-652
- 4) 田村善蔵ほか：薬物治療適正化のための薬物血中濃度測定の実験 薬業時報社 1981;169-181
- ※5) 第十六改正日本薬局方解説書 廣川書店 2011;C3872-3880

【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下記にご請求ください。
 藤永製薬株式会社 情報管理部
 〒100-0005 東京都千代田区丸の内3-3-1 新東京ビル
 TEL：03-3212-8890
 FAX：03-5218-8520

製造販売元



藤永製薬株式会社
 東京都千代田区丸の内3-3-1

販売元



第一三共株式会社
 東京都中央区日本橋本町3-5-1

※※2013年10月改訂(第6版)(____:改訂箇所)
 ※2011年7月改訂(第5版)

日本標準商品分類番号
 871139、871179

規制区分:
 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)

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
 ※抗てんかん剤、双極性障害治療薬
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

	小児用 2 mg	小児用 5 mg	25mg	100mg
承認番号	22000AMX02362	22000AMX02363	22000AMX02364	22000AMX02365
薬価収載	2008年12月			
販売開始	2008年12月			
※効能追加	—	—	2011年7月	2011年7月
国際誕生	1990年11月			

貯 法: 室温保存
 使用期限: 包装に表示

※【警 告】
 本剤の投与により中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)及び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson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、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ポビドン、サッカリンナトリウム水和物、香料、ステアリン酸マグネシウム			

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				40
ラミクタール錠小児用 5mg	GS CL2				101
ラミクタール錠 25mg	GS CL5				63
ラミクタール錠 100mg	GS CL7				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
 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

※【効能・効果に関連する使用上の注意】
 双極性障害の気分エピソードの急性期治療に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

※【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	12.5mg/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)	

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)	

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

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) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状を増悪させることがある。〕
- (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／精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- (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

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) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)**(頻度不明^{※)}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、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状態を伴う)(頻度不明[※])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[※])、**汎血球減少**(頻度不明[※])、**無顆粒球症**(頻度不明[※])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**(0.1%)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[※])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 ^{※)}
皮膚	発疹		脱毛	
全身症状			発熱、疲労、疼痛	
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、攻撃性	平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞踏病アテトーゼ
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

1100000011596

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、大発作痙攣、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。

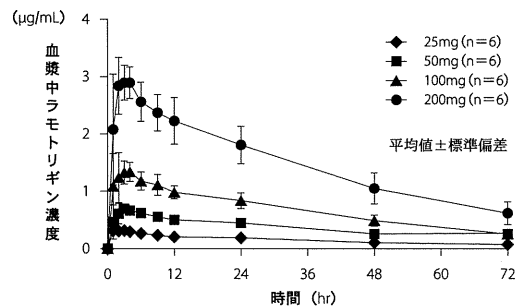


図1：健康成人にラモトリギン25~200mgを単回経口投与した場合の血漿中濃度推移

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)}

成人で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。
成人又は小児で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	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 ^{a)} (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	併用又は非併用	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。



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^{26),27)}
維持用量を400mg/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 ^{註1)}
400mg	88	25%***
150mg ^{註2)} 又は300mg	41	26%***

註1): プラセボとの差、註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併用	合計
承認用量 ^{註)} 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 ^{28),29),31)~33)}	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%)

註) 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³⁴⁾

双極Ⅰ型障害患者に対して、第Ⅰ期として非盲検下で本剤200mgを投与し、第Ⅱ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Ⅱ期開始から治療中止・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)。

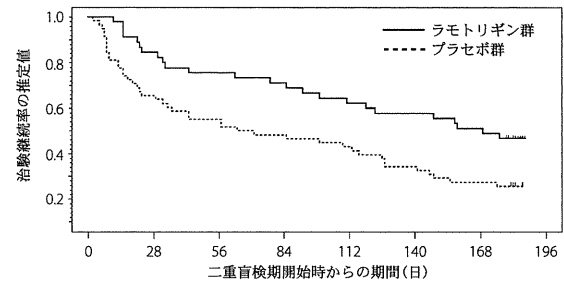


図2: 第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるTWSのKaplan-Meier曲線

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³⁵⁾。
- 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^{36)~37)}。
- 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³⁸⁾。
- 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^{39),40)}。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⁴¹⁾。
- 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^{42)~43)}。

- (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⁴²⁾。

※※ 2. 作用機序

Na⁺チャネルを頻度依存の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⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

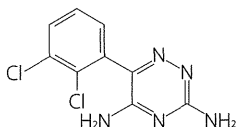
一般名：ラモトリギン(Lamotrigine)

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 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
ラミクタール スターターパックA : 21錠バック(ラミクタール錠25mg)
ラミクタール スターターパックB : 84錠バック(ラミクタール錠25mg)
ラミクタール スターターパックC : 42錠バック(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) Doose 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) 小山 司ほか：臨床精神医学, **40**, 369-383(2011)
- 35) Miller AA, et al. : Epilepsia, **27**, 483-489(1986)
- 36) Cramer CL, et al. : Life Sci, **54**, PL271-275(1994)
- 37) Dalby NO, et al. : Epilepsy Res, **28**, 63-72(1997)
- 38) Wheatley PL, et al. : Epilepsia, **30**, 34-40(1989)
- 39) Otsuki K, et al. : Epilepsy Res, **31**, 101-112(1998)
- 40) Stratton SC, et al. : Epilepsy Res, **53**, 95-106(2003)
- 41) De Sarro G, et al. : Neuropharmacology, **35**, 153-158(1996)
- 42) Smith SE, et al. : Epilepsy Res, **15**, 101-111(1993)
- 43) Hosford DA, et al. : Epilepsia, **38**, 408-414(1997)
- 44) Xie X, et al. : Pflügers Arch, **430**, 437-446(1995)
- 45) 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>

11000000011596

®登録商標

** 2012年 9月改訂 (第10版、使用上の注意改訂)
* 2009年 6月改訂 (規制区分の変更)

日本標準商品分類番号
871179

貯法：密閉容器・室温保存
使用期限：外箱及び容器に表示

	錠100	錠200
承認番号	21300AMZ00644000	21300AMZ00643000
薬価収載	2001年 9月	2001年 9月
販売開始	1980年 2月	1980年 2月

躁病・躁状態治療剤

* 劇薬
処方せん医薬品^{注)} **リ-マス錠100**

* 劇薬
処方せん医薬品^{注)} **リ-マス錠200**

LIMAS[®] tab.100 / tab.200

炭酸リチウム製剤

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- てんかん等の脳波異常のある患者 [脳波異常を増悪させることがある。]
- 重篤な心疾患のある患者 [心疾患を増悪し、重篤な心機能障害を引き起こすおそれがある。]
- リチウムの体内貯留を起こしやすい状態にある患者 [リチウムの毒性を増強するおそれがある。]
(1) 腎障害のある患者
(2) 衰弱又は脱水状態にある患者
(3) 発熱、発汗又は下痢を伴う疾患のある患者
(4) 食塩制限患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

販売名	リ-マス錠 100	リ-マス錠 200
成分・含量	1錠中 日局 炭酸リチウム 100 mg	1錠中 日局 炭酸リチウム 200 mg
添加物	D-マンニトール トウモロコシデンプン ヒドロキシプロピルセルロース ヒプロメロース ステアリン酸マグネシウム 硬化油 酸化チタン ポリビニルアルコール (部分けん化物) カルナウバロウ パラフィン シヨ糖脂脂肪酸エステル ポリソルベート 80 軽質無水ケイ酸	

販売名	識別コード	剤形	外形・サイズ等		
			上面	下面	側面
リ-マス錠100	T702	白色～淡黄白色のフィルムコーティング錠			
			直径 (mm)	厚み (mm)	重量 (mg)
			約 8	約 3.3	約 206
リ-マス錠200	T703	白色～淡黄白色のフィルムコーティング錠			
			直径 (mm)	厚み (mm)	重量 (mg)
			約 9	約 4.3	約 295

【効能・効果】

躁病および躁うつ病の躁状態

【用法・用量】

炭酸リチウムとして、成人では通常 1日 400～600 mg より開始し、1日 2～3回に分割経口投与する。以後 3日ないし 1週間毎に、1日通常 1200 mg までの治療量に漸増する。改善がみられたならば症状を観察しながら、維持量 1日通常 200～800 mg の 1～3回分割経口投与に漸減する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

**** 用法・用量に関連する使用上の注意**

過量投与による中毒を起こすことがあるので、投与初期又は用量を増量したときには維持量が決まるまでは 1週間に 1回をめぐり、維持量の投与中には 2～3ヵ月に 1回をめぐり、血清リチウム濃度の測定結果に基づきトランプ値[※]を評価しながら使用すること。なお、血清リチウム濃度を上昇させる要因 (食事及び水分摂取量不足、脱水を起こしやすい状態、非ステロイド性消炎鎮痛剤等の血中濃度上昇を起こす可能性がある薬剤の併用等) や中毒の初期症状が認められる場合には、血清リチウム濃度を測定すること。 [「慎重投与」、「重要な基本的注意(5)」、「相互作用」、「副作用(1)～(1) リチウム中毒」の項参照]

- 血清リチウム濃度が 1.5 mEq/L を超えたときは臨床症状の観察を十分に行い、必要に応じて減量又は休業等の処置を行うこと。
- 血清リチウム濃度が 2.0 mEq/L を超えたときは過量投与による中毒を起こすことがあるので、減量又は休業すること。

※薬物を反復投与したときの定常状態における最低血中薬物濃度のこと。血中濃度の経時的推移の中で、変動の小さい時点であり、血中濃度のモニタリングに適している。一般的に反復投与時の次回投与直前値となる。

【使用上の注意】

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - 脳に器質的障害のある患者 [神経毒性があらわれるおそれがある。]
 - 心疾患の既往歴のある患者 [心機能障害を引き起こすおそれがある。]
 - リチウムの体内貯留を起こすおそれのある患者 [リチウム中毒を起こすおそれがある。]
1) 腎障害の既往歴のある患者

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること





- 2) 食事及び水分摂取量不足の患者
- 3) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (4) 肝障害のある患者 [肝障害を増悪させるおそれがある。]
- (5) 甲状腺機能亢進又は低下症の患者 [甲状腺機能低下を起こすおそれがあるため、甲状腺機能亢進症の診断を誤らせる可能性がある。また、甲状腺機能低下症を増悪させるおそれがある。]
- (6) リチウムに異常な感受性を示す患者 [血清リチウム濃度が 1.5 mEq/L 以下でも中毒症状があらわれることがある。]

**** 2. 重要な基本的注意**

- (1) めまい、ねむけ等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械類の操作に従事させないように注意すること。
- (2) 改善がみられたならば、症状を観察しながら維持量に漸減すること (躁症状の発現時には本剤に対する耐容性が高く、躁症状が治まると耐容性が低下する)。
- (3) 他の向精神薬 (フェノチアジン系、ブチロフェノン系薬剤等) との併用中に中毒を発現すると、非可逆性の小脳症状又は錐体外路症状を起こすことがあるので、これらの薬剤を併用する場合には観察を十分に行い慎重に投与すること。
- (4) 本剤で Brugada 症候群に特徴的な心電図変化 (右側胸部誘導 (V₁ ~ V₃) の coved 型 ST 上昇) が顕在化したとの報告がある。なお、それに伴う心室細動、心室頻拍、心室性期外収縮等が発現することがあるので、Brugada 型心電図が疑われた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。
- (5) 患者及びその家族に、本剤投与中に食事及び水分摂取量不足、脱水を起こしやすいた状態、非ステロイド性消炎鎮痛剤等を併用する場合等ではリチウム中毒が発現する可能性があることを十分に説明し、中毒の初期症状があらわれた場合には医師の診察を受けるよう、指導すること。
[「用法・用量に関する使用上の注意」、「慎重投与」、「相互作用」、「副作用(1)-1) リチウム中毒」の項参照]

**** 3. 相互作用**

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
利尿剤 〔チアジド系利尿剤 ループ利尿剤 等〕	リチウム中毒を起こすとの報告がある。 [「副作用(1)-1) リチウム中毒」の項参照]	利尿剤がナトリウム排泄を促進することにより、腎におけるリチウムの再吸収が代償的に促進される可能性があるため、血清リチウム濃度が上昇すると考えられる。
カルバマゼピン	錯乱、粗大振戦、失見当識等を起こすとの報告がある。	機序不明
向精神薬 〔ハロペリドール 等〕	心電図変化、重症の錐体外路症状、持続性のジスキネジア、突発性の Syndrome malin、非可逆性の脳障害を起こすとの報告がある。	機序不明
アンジオテンシン変換酵素阻害剤 〔エナラプリルマレイン酸塩 等〕	リチウム中毒を起こすとの報告がある。 [「副作用(1)-1) リチウム中毒」の項参照]	左記薬剤がアルドステロン分泌を抑制し、ナトリウム排泄を促進することにより、腎におけるリチウムの再吸収が代償的に促進される可能性があるため、血清リチウム濃度が上昇すると考えられる。
アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 〔サルトアンカ リウム 等〕		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛剤 〔ロキソプロフェンナトリウム水和物 等〕	リチウム中毒を起こすとの報告がある。 [「副作用(1)-1) リチウム中毒」の項参照]	非ステロイド性消炎鎮痛剤がプロスタグランジンの合成を抑制することにより、腎の水分及び電解質の代謝に影響する可能性があるため、血清リチウム濃度が上昇すると考えられる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 〔フルボキサミンマレイン酸塩 等〕	セロトニン症候群 (錯乱、軽躁病、激越、反射亢進、ミオクローヌス、協調異常、振戦、下痢、発汗、悪寒、発熱) を起こすとの報告がある。	セロトニン作用が増強するおそれがある。
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 〔ミルタシプラ ン塩酸塩 等〕		
ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤 (ミルタザピン)		
メトロンイダゾール	リチウム中毒を起こすとの報告がある。 [「副作用(1)-1) リチウム中毒」の項参照]	機序不明
電気けいれん療法	通電直後に数秒程度の心停止や施行後にけいれん遷延、せん妄等を起こすとの報告がある。	機序不明
麻酔用筋弛緩剤 〔スキサメトニウム塩化物水和物 等〕	左記薬剤の筋弛緩作用が増強されることがある。	機序不明

**** 4. 副作用**

総症例 4,993 例中 777 例 (15.6%) 1,202 件の副作用が認められた。その主なものは、振戦 227 件、口渇 120 件、下痢 59 件であった。[使用成績調査終了時]

(1) 重大な副作用

- 1) **リチウム中毒 (頻度不明)** : リチウム中毒の初期症状として食欲低下、嘔気、嘔吐、下痢等の消化器症状、振戦、傾眠、錯乱等の中枢神経症状、運動障害、運動失調等の運動機能症状、発熱、発汗等の全身症状を示すことがあるので、このような症状が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、中毒が進行すると、急性腎不全により電解質異常が発現し、全身けいれん、ミオクローヌス等がみられることがある。

処置方法 : リチウム中毒が発現した場合、特異的な解毒剤は見い出されていないので、投与を中止し、感染症の予防、心・呼吸機能の維持とともに補液、利尿剤 (マンニトール、アミノフィリン等) 等により本剤の排泄促進、電解質平衡の回復を図ること。利尿剤に反応しない場合や腎障害が認められる場合は、血液透析を施行すること。血液透析を施行する場合は、施行後に低下した血清リチウム濃度が再上昇することがあるので、施行後血清リチウム濃度測定を行い再上昇がみられた場合には、再度の血液透析等の適切な処置を行うこと。

2) 悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明) : 向精神薬 (抗精神病薬等) との併用により、悪性症候群があらわれることがあるので、無動緘黙、強度の筋強剛、嘔下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。悪性症候群においては、筋肉障害 [CK(CPK)上昇] や横紋筋融解症が起こることがある。この際、急性腎不全に至る場合もあり、十分な観察を行うこと。

3) 洞不全症候群、高度徐脈 (頻度不明) : 洞不全症候群、高度徐脈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。

4) 腎性尿崩症 (頻度不明) : 腎性尿崩症があらわれることがあるので、多飲、多尿などの症状が発現した場合には、電解質濃度の測定等の観察を十分に行い、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。

5) 急性腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群 (頻度不明) : 急性腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、腎機能検査 (血中クレアチニン、血中尿素窒素、尿蛋白等の測定) 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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 甲状腺機能低下症、甲状腺炎 (頻度不明) : 甲状腺機能低下症、甲状腺炎があらわれることがあるので、甲状腺機能検査 (血中 TSH、血中遊離 T₃、血中遊離 T₄ 等の測定) 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、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

7) 副甲状腺機能亢進症 (頻度不明) : 副甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、血清カルシウムの測定を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8) 認知症様症状、意識障害 (頻度不明) : 可逆性の認知症様症状、昏睡に至るような意識障害 [脳波所見上、周期性同期性放電 (PSD) 等を伴うことがある] 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

下記のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量又は休薬等適切な処置を行うこと。

	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明
精神神経系	めまい ねむけ 言語障害	頭痛 発熱 不眠 脳波異常 (基礎波の徐波化等) 知覚異常 記憶障害 焦躁感 失禁 悪寒 耳鳴	一過性暗点 ブラックアウト発作 情動不安 せん妄
消化器	口渇 嘔気・嘔吐 下痢 食欲不振 胃部不快感	腹痛 便秘 唾液分泌過多 胃腸障害	
循環器		心電図異常 血圧低下 頻脈 不整脈	末梢循環障害
血液	白血球増多		
泌尿器	多尿	排尿困難 乏尿 ^(注1) 頻尿 腎機能異常	蛋白尿

	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明
内分泌系		甲状腺機能異常 (血中 TSH、血中遊離 T ₃ 、血中遊離 T ₄ の上昇・低下、甲状腺 ¹³¹ I 摂取率の増加及び TRH 負荷後の TSH 分泌反応の増大)	非中毒性甲状腺腫 粘液水腫 甲状腺中毒症 ^(注2)
中枢神経系	振戦	運動障害 緊張亢進・低下 腱反射亢進 筋攣縮	運動過少 舞踏病様アテトーシス 頭蓋内圧亢進
皮膚		皮疹	痒痒感 毛囊炎 下肢潰瘍 毛髪乾燥及び粗毛化 脱毛 乾癬又はその悪化
肝臓	肝機能異常		
その他	脱力・倦怠感	浮腫 体重増加・減少 性欲減退	血糖上昇 脱水 味覚異常 (苦味等)

注 1) あらわれた場合には投与を中止すること。

注 2) 急激な投与中止により症状が増悪することがある。

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、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[腎機能等が低下していることが多いため、血清リチウム濃度が高くなるおそれがある。]

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。[動物実験 (ラット・マウス) で催奇形作用が、またヒトで心臓奇形の発現頻度の増加が報告されている。]

(2) 妊娠末期の婦人には投与しないこと。[分娩直前に血清リチウム濃度の異常上昇を起こすことがある。]

(3) やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト母乳中へ移行する。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していないので、小児等には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

8. 過量投与

症状、処置 : 「副作用(1)-1) リチウム中毒」の項参照

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)

【薬物動態】

1. 吸収¹⁾

健康成人に炭酸リチウム 200 mg を単回経口投与した場合の各パラメータを以下に示す。

	C _{max} (mEq/L)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC (mEq·hr/L)
成人 (n=5)	0.22	2.6	18	2.26

2. 分布^{2),3)}

(参考) 動物による成績 (ラット)

ラット (Wistar 系) に炭酸リチウム 100 mg/kg を単回投

与すると、甲状腺、下垂体、腎臓へは速やかに移行し、血中濃度よりも高い濃度を示すが、大脳、筋肉へのリチウムの分布は緩徐で、血中濃度と同等もしくはそれ以下であった。また、5、12、19日間炭酸リチウム 100 mg/kg を反復投与した場合、血中より高いリチウム濃度が維持された臓器は、甲状腺、骨、脳であったが、蓄積傾向はみられなかった。

3. 排泄^{1),4)}

健康成人に炭酸リチウムを単回経口投与したとき、200 mg では 24 時間以内に投与量の約 60 %が、400 mg では 128 時間までに投与量の 94.6 %が尿中に排泄された。

【臨床成績】^{5)~12)}

承認時に実施した二重盲検比較試験を含む臨床試験及び使用成績調査の成績は以下の通りである。

疾患名	有効率 (%) 【有効以上】
躁病	76.5 (336/ 439)
躁うつ病の躁状態	71.9 (728/1012)

【薬効薬理】

1. 自発運動抑制作用³⁾

回転カゴ法および Animex 法で、リチウム 0.54~2.71 mmol/kg/日をマウス (ddY 系雄) に 7 日間腹腔内連続投与した場合、用量依存の自発運動抑制が認められる。しかし、回転棒法では抑制がみられないことから、その抑制作用は筋弛緩作用によるものではないことが示唆される。

2. 抗メタンフェタミン作用¹⁴⁾

マウス (ddN 系雄) では、メタンフェタミン、メスカリン等の興奮性薬物に対して、リチウムは拮抗作用を示す。

3. 条件回避反応抑制作用¹⁵⁾

Sidman 型条件回避行動において、リチウムは学習良好および不良ラット (Wistar 系雄) 共に、回避反応回数を軽度減少させる。

4. 闘争行動抑制作用¹⁴⁾

Foot Shock あるいは Isolation によって生ずるマウス (ddN 系雄) の闘争行動に対してリチウムは強い抑制作用を示し、ED₅₀は各々、1.49、0.75 mmol/kg である。また、カタレプシー作用は弱い。

5. 神経伝達物質の代謝に対する作用¹⁶⁾

シナプスにおける脳内モノアミンの動態とリチウムとの関係をまとめた。

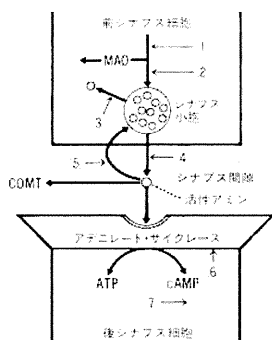
①脳内アミンの生成抑制作用

②, ③シナプス小胞のアミン貯蔵能を低下させ細胞内へのアミン放出促進と MAO による代謝増加作用

④シナプス間隙への放出抑制作用

⑤活性アミンの再取り込み促進作用

⑥, ⑦ adenylate cyclase や cyclic-AMP などに作用し、アミンに対する受容体の感受性調節作用



6. 作用機序¹⁶⁾

まだ完全に解明されていない。リチウムは中枢神経系における、NA 作動系、DA 作動系、5 HT 作動系において、きわだった作用機序になるものはなく、多くの作用が複合的に関連して作用するものと推測されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：炭酸リチウム (lithium carbonate) (JAN)

化学名：lithium carbonate

分子式：Li₂CO₃

分子量：73.89

性状：白色の結晶性の粉末で、においはない。水にやや溶けにくく、熱湯に溶けにくく、エタノール (95) 又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品は希酢酸に溶ける。

本品の水溶液 (1 → 100) の pH は 10.9~11.5 である。

融点：618°C

【包装】

リーマ錠100：PTP 100錠、PTP 1000錠、バラ 1000錠

リーマ錠200：PTP 100錠、PTP 500錠、PTP 1000錠
バラ 500錠、バラ 1000錠

【主要文献】

- 1) 池田 浩：基礎と臨床, 8 (7), 1926 (1974)
- 2) 服部保次ほか：基礎と臨床, 7 (8), 1749 (1973)
- 3) 小澤 光ほか：日薬理誌, 72, 433 (1976)
- 4) 本多 裕ほか：精神医学, 24 (2), 199 (1982)
- 5) 渡辺昌祐ほか：“6. 第 IV 相試験におけるリチウム製剤の使用状況”。リチウム療法の実際。渡辺昌祐編。医歯薬出版, p. 149-162 (1990)
- 6) 高橋 良ほか：臨床評価, 2 (1), 33 (1974)
- 7) 伊藤耕三ほか：新薬と臨床, 22 (6), 1001 (1973)
- 8) 池田 浩：慈医誌, 88, 1150 (1973)
- 9) 渡辺昌祐ほか：新薬と臨床, 22 (6), 1017 (1973)
- 10) 大熊輝雄ほか：新薬と臨床, 22 (6), 983 (1973)
- 11) 更井啓介ほか：診療と新薬, 11 (1), 225 (1974)
- 12) 白川典参ほか：臨床と研究, 50 (7), 2053 (1973)
- 13) 小澤 光ほか：応用薬理, 7 (9,10), 1265 (1973)
- 14) 植木昭和ほか：日薬理誌, 70, 285 (1974)
- 15) 高折修二ほか：基礎と臨床, 7 (8), 1790 (1973)
- 16) 古川達雄：精神医学, 24 (2), 211 (1982)

【文献請求先】

大正富山医薬品株式会社 お客様相談室
〒170-8635 東京都豊島区高田 3-25-1
電話 0120-591-818

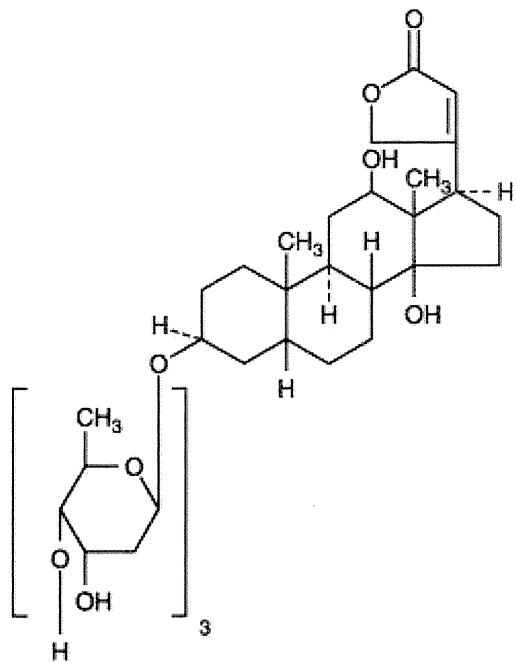
LANOXIN- digoxin tablet
GlaxoSmithKline LLC

LANOXIN®
(digoxin) Tablets, USP
125 mcg (0.125 mg) Scored I.D. Imprint Y3B (yellow)
250 mcg (0.25 mg) Scored I.D. Imprint X3A (white)

DESCRIPTION

LANOXIN (digoxin) is one of the cardiac (or digitalis) glycosides, a closely related group of drugs having in common specific effects on the myocardium. These drugs are found in a number of plants. Digoxin is extracted from the leaves of *Digitalis lanata*. The term “digitalis” is used to designate the whole group of glycosides. The glycosides are composed of 2 portions: a sugar and a cardenolide (hence “glycosides”).

Digoxin is described chemically as (3 β ,5 β ,12 β)-3-[(O-2,6-dideoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O-2,6-dideoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,6-dideoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-12,14-dihydroxy-card-20(22)-enolide. Its molecular formula is C₄₁H₆₄O₁₄, its molecular weight is 780.95, and its structural formula is:



Digoxin exists as odorless white crystals that melt with decomposition above 230°C. The drug is practically insoluble in water and in ether; slightly soluble in diluted (50%) alcohol and in chloroform; and freely soluble in pyridine.

LANOXIN is supplied as 125-mcg (0.125-mg) or 250-mcg (0.25-mg) tablets for oral administration. Each tablet contains the labeled amount of digoxin USP and the following inactive ingredients: corn and potato starches, lactose, and magnesium stearate. In addition, the dyes used in the 125-mcg (0.125-mg) tablets are D&C Yellow No. 10 and FD&C Yellow No. 6.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Digoxin inhibits sodium-potassium ATPase, an enzyme that regulates the quantity of sodium and potassium inside cells. Inhibition of the enzyme leads to an increase in the intracellular concentration of sodium and thus (by stimulation of sodium-calcium exchange) an increase in the intracellular concentration of calcium. The beneficial effects of digoxin result from direct actions on cardiac muscle, as well as indirect actions on the cardiovascular system mediated by effects on the autonomic nervous system. The autonomic effects include: (1) a vagomimetic action, which is responsible for the effects of digoxin on the sinoatrial and atrioventricular (AV) nodes; and (2) baroreceptor sensitization, which results in increased afferent inhibitory activity and reduced activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system for any given increment in mean arterial pressure. The pharmacologic consequences of these direct and indirect effects are: (1) an increase in the force and velocity of myocardial systolic contraction (positive inotropic action); (2) a decrease in the degree of activation of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system (neurohormonal deactivating effect); and (3) slowing of the heart rate and decreased conduction velocity through the AV node (vagomimetic effect). The effects of digoxin in heart failure are mediated by its positive inotropic and neurohormonal deactivating effects, whereas the effects of the drug in atrial arrhythmias are related to its vagomimetic actions. In high doses, digoxin increases sympathetic outflow from the central nervous system (CNS). This increase in sympathetic activity may be an important factor in digitalis toxicity.

Pharmacokinetics

Absorption

Following oral administration, peak serum concentrations of digoxin occur at 1 to 3 hours. Absorption of digoxin from LANOXIN Tablets has been demonstrated to be 60% to 80% complete compared to an identical intravenous dose of digoxin (absolute bioavailability). When LANOXIN Tablets are taken after meals, the rate of absorption is slowed, but the total amount of digoxin absorbed is usually unchanged. When taken with meals high in bran fiber, however, the amount absorbed from an oral dose may be reduced. Comparisons of the systemic availability and equivalent doses for oral preparations of LANOXIN are shown in Table 1.

Table 1. Comparisons of the Systemic Availability and Equivalent Doses for Oral Preparations of LANOXIN

Product	Absolute Bioavailability	Equivalent Doses (mcg) ^a Among Dosage Forms			
		62.5	125	250	500
LANOXIN Tablets	60 - 80%				
LANOXIN Injection/IV	100%	50	100	200	400

^a For example, 125-mcg LANOXIN Tablets equivalent to 100-mcg LANOXIN Injection/IV.

In some patients, orally administered digoxin is converted to inactive reduction products (e.g., dihydrodigoxin) by colonic bacteria in the gut. Data suggest that 1 in 10 patients treated with digoxin tablets will degrade 40% or more of the ingested dose. As a result, certain antibiotics may increase the absorption of digoxin in such patients. Although inactivation of these bacteria by antibiotics is rapid, the serum digoxin concentration will rise at a rate consistent with the elimination half-life of digoxin. The magnitude of rise in serum digoxin concentration relates to the extent of bacterial inactivation, and may be as much as 2-fold in some cases.

Distribution

Following drug administration, a 6- to 8-hour tissue distribution phase is observed. This is followed by a much more gradual decline in the serum concentration of the drug, which is dependent on the elimination of digoxin from the body. The peak height and slope of the early portion

(absorption/distribution phases) of the serum concentration-time curve are dependent upon the route of administration and the absorption characteristics of the formulation. Clinical evidence indicates that the early high serum concentrations do not reflect the concentration of digoxin at its site of action, but that with chronic use, the steady-state post-distribution serum concentrations are in equilibrium with tissue concentrations and correlate with pharmacologic effects. In individual patients, these post-distribution serum concentrations may be useful in evaluating therapeutic and toxic effects (see DOSAGE AND ADMINISTRATION: Serum Digoxin Concentrations).

Digoxin is concentrated in tissues and therefore has a large apparent volume of distribution. Digoxin crosses both the blood-brain barrier and the placenta. At delivery, the serum digoxin concentration in the newborn is similar to the serum concentration in the mother. Approximately 25% of digoxin in the plasma is bound to protein. Serum digoxin concentrations are not significantly altered by large changes in fat tissue weight, so that its distribution space correlates best with lean (i.e., ideal) body weight, not total body weight.

Metabolism

Only a small percentage (16%) of a dose of digoxin is metabolized. The end metabolites, which include 3 β -digoxigenin, 3-keto-digoxigenin, and their glucuronide and sulfate conjugates, are polar in nature and are postulated to be formed via hydrolysis, oxidation, and conjugation. The metabolism of digoxin is not dependent upon the cytochrome P-450 system, and digoxin is not known to induce or inhibit the cytochrome P-450 system.

Excretion

Elimination of digoxin follows first-order kinetics (that is, the quantity of digoxin eliminated at any time is proportional to the total body content). Following intravenous administration to healthy volunteers, 50% to 70% of a digoxin dose is excreted unchanged in the urine. Renal excretion of digoxin is proportional to glomerular filtration rate and is largely independent of urine flow. In healthy volunteers with normal renal function, digoxin has a half-life of 1.5 to 2.0 days. The half-life in anuric patients is prolonged to 3.5 to 5 days. Digoxin is not effectively removed from the body by dialysis, exchange transfusion, or during cardiopulmonary bypass because most of the drug is bound to tissue and does not circulate in the blood.

Special Populations

Race differences in digoxin pharmacokinetics have not been formally studied. Because digoxin is primarily eliminated as unchanged drug via the kidney and because there are no important differences in creatinine clearance among races, pharmacokinetic differences due to race are not expected.

The clearance of digoxin can be primarily correlated with renal function as indicated by creatinine clearance. The Cockcroft and Gault formula for estimation of creatinine clearance includes age, body weight, and gender. Table 5 that provides the usual daily maintenance dose requirements of LANOXIN Tablets based on creatinine clearance (per 70 kg) is presented in the DOSAGE AND ADMINISTRATION section.

Plasma digoxin concentration profiles in patients with acute hepatitis generally fell within the range of profiles in a group of healthy subjects.

Pharmacodynamic and Clinical Effects

The times to onset of pharmacologic effect and to peak effect of preparations of LANOXIN are shown in Table 2.

Table 2. Times to Onset of Pharmacologic Effect and to Peak Effect of Preparations of LANOXIN

Product	Time to Onset of Effect ^a	Time to Peak Effect ^a
---------	--------------------------------------	----------------------------------

LANOXIN Tablets	0.5 - 2 hours	2 - 6 hours
LANOXIN Injection/IV	5 - 30 minutes ^b	1 - 4 hours

^a Documented for ventricular response rate in atrial fibrillation, inotropic effects and electrocardiographic changes.

^b Depending upon rate of infusion.

Hemodynamic Effects

Digoxin produces hemodynamic improvement in patients with heart failure. Short- and long-term therapy with the drug increases cardiac output and lowers pulmonary artery pressure, pulmonary capillary wedge pressure, and systemic vascular resistance. These hemodynamic effects are accompanied by an increase in the left ventricular ejection fraction and a decrease in end-systolic and end-diastolic dimensions.

Chronic Heart Failure

Two 12-week, double-blind, placebo-controlled studies enrolled 178 (RADIANCE trial) and 88 (PROVED trial) patients with NYHA class II or III heart failure previously treated with digoxin, a diuretic, and an ACE inhibitor (RADIANCE only) and randomized them to placebo or treatment with LANOXIN. Both trials demonstrated better preservation of exercise capacity in patients randomized to LANOXIN. Continued treatment with LANOXIN reduced the risk of developing worsening heart failure, as evidenced by heart failure-related hospitalizations and emergency care and the need for concomitant heart failure therapy. The larger study also showed treatment-related benefits in NYHA class and patients' global assessment. In the smaller trial, these trended in favor of a treatment benefit.

The Digitalis Investigation Group (DIG) main trial was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled mortality study of 6,801 patients with heart failure and left ventricular ejection fraction ≤ 0.45 . At randomization, 67% were NYHA class I or II, 71% had heart failure of ischemic etiology, 44% had been receiving digoxin, and most were receiving concomitant ACE inhibitor (94%) and diuretic (82%). Patients were randomized to placebo or LANOXIN, the dose of which was adjusted for the patient's age, sex, lean body weight, and serum creatinine (see DOSAGE AND ADMINISTRATION), and followed for up to 58 months (median 37 months). The median daily dose prescribed was 0.25 mg. Overall all-cause mortality was 35% with no difference between groups (95% confidence limits for relative risk of 0.91 to 1.07). LANOXIN was associated with a 25% reduction in the number of hospitalizations for heart failure, a 28% reduction in the risk of a patient having at least 1 hospitalization for heart failure, and a 6.5% reduction in total hospitalizations (for any cause).

Use of LANOXIN was associated with a trend to increase time to all-cause death or hospitalization. The trend was evident in subgroups of patients with mild heart failure as well as more severe disease, as shown in Table 3. Although the effect on all-cause death or hospitalization was not statistically significant, much of the apparent benefit derived from effects on mortality and hospitalization attributed to heart failure.

Table 3. Subgroup Analyses of Mortality and Hospitalization During the First 2 Years Following Randomization

	n	Risk of All-Cause Mortality or All-Cause Hospitalization ^a			Risk of HF-Related Mortality or HF-Related Hospitalization ^a		
		Placebo	LANOXIN	Relative risk ^b	Placebo	LANOXIN	Relative risk ^b
All patients (EF ≤ 0.45)	6,801	604	593	0.94 (0.88-1.00)	294	217	0.69 (0.63-0.76)
NYHA I/II	4,571	549	541	0.96 (0.89-1.04)	242	178	0.70 (0.62-0.80)