△ラミクタール錠　［内］

【重要度】★★　【一般製剤名】ラモトリギン（U）　Lamotrigine　【分類】抗てんかん薬
【単位】▼25mg・△100mg/錠
【常用量】■単剤療法：最初の２週間は25mg/日（分１），次の２週間は50mg/日（分１），５週目は100mg/日（分１または分２）．その後は1～2週間毎に１日量として最大100mgずつ漸増し，維持用量は１日100～200mg（分１または分２）［増量は１週間以上の間隔をあけて１日量として最大100mgずつ，最大400mg/日］
■バルプロ酸併用時およびグルクロン酸抱合を誘導しない薬剤との併用　：　最初の２週間は１回25mgの隔日投与から開始し，次の２週間は25mg/日に増量し，以後の増量は1～2週間毎に25～50mgの幅で行い，維持用量は100～200mg/日
■グルクロン酸抱合を誘導する薬剤との併用かつバルプロ酸を併用しない場合　：　最初の２週間50mg/日，次の２週間は100mg/日に増量し，以後の増量は1～2週間毎に最大100mg幅で行い，維持用量は200～400mg/日
【用法】50mg投与時分１［100mg以上投与時分２］少量の水と共に服用するか，咀嚼または少なくとも錠剤が湿る程度の少量の水に溶かして服用する

中止後の再開は，半減期の５倍以上経過しているなら初期量から再開
【透析患者への投与方法】常用量（3）
【その他の報告】少なくとも初期量は添付文書を遵守（5）100mg1日１回［HD後］（12）
腎CLは低下し，消失半減期が延長傾向になるがPKへの影響は小さく減量の必要はない（Wootton R, et al: Br J Clin Pharmacol 1997 PMID: 9056048）
Ccr 10mL/min以下の維持量は１回100mgを２日おき（Fillastre JP, et al: Drugs Exp Clin Res 19: 25-32, 1993）
【PD】グルクロン酸抱合体の血中濃度が高値になることがあるため慎重投与（1）100mg1日１回（12）
【CRRT】50%に減量（12）CRRT適用例（Premachandra K, et al: Clin Toxicol (Phila) 2022 PMID: 33945365）
【保存期CKD患者への投与方法】腎CLが低下して，グルクロン酸抱合体の血中濃度が高値になることがあるため慎重投与（1）
【その他の報告】常用量（3）
腎CLは低下し，消失半減期が延長傾向になるがPKへの影響は小さく減量の必要はない（Wootton R, et al: Br J Clin Pharmacol 1997 PMID: 9056048）
GFR 10～50mL/min：75%に減量，GFR 10mL/min未満：100mgを１日１回（12）
PKは腎機能低下の影響を受けにくい（Lacerda G, et al: Neurology 67(12 Suppl 4): S28-33, 2006）

【特徴】トリアジン骨格を有する抗てんかん薬．抗葉酸作用が抗てんかん作用に関連するとの仮説からスクリーニングされた化合物．シナプス前細胞の Na+チャネルをブロックして神経膜を安定させ，グルタミン酸などの興奮性神経伝達物質の遊離を抑制することにより効果を発揮する．Ca++チャネルの阻害作用もある．胎児への催奇形性が少ないとされ，レベチラセタムと並び妊婦に選択しやすい．
【主な副作用・毒性】SJS，TEN，血球減少，肝障害，傾眠，頭痛，めまい，運動失調，皮疹（重篤化する可能性あり，小児，バルプロ酸併用患者でリスクが高い），肝障害，発疹，複視など．
【安全性に関する情報】高用量で皮膚障害が高頻度に発現（1）悪性症候群の症例（Ishioka M, et al: Clin Neuropharmacol 36: 131-2, 2013）P-gpの基質であり，薬剤抵抗性てんかんの原因になっている可能性あり（Luna-Tortos C, et al: Neuropharmacology 55: 1364-75, 2008）急性間質性腎炎の症例（Fervenza FC, et al: Am J Kidney Dis 2000 PMID: 11054362）
【F】98%，食事の影響を受けず，初回通過効果を受けない（1,U, Rambeck B and Wolf P: Clin Pharmacokinet 25: 433-43, 1993）
【tmax】2.5hr（1）3hr（Rambeck B and Wolf P: Clin Pharmacokinet 25: 433-43, 1993）1.4～4,8hr（U）
【代謝】グルクロン酸転移酵素（主にUGT1A4）でM1とM2に代謝（1）N-メチルトランスフェラーゼによりM4に代謝（1）グルクロン酸抱合で代謝され，自己代謝酵素を誘導する（U）妊娠中にUGT1A4が誘導されるため血中濃度が低下（1）UGT2B10が N2-グルクロン酸抱合に関与（Tang LWT, et al: AAPS J 2024 PMID: 39322784）
【排泄】尿中未変化体排泄率10%（12）尿中回収率94%で，未変化体として10%，N2-グルクロン酸抱合体として70%，N5-グルクロン酸抱合体として5～10%，N2-メチル体0.14%［168hrまで］（1）尿中回収率70.5%［144hrまで］で，グルクロン酸抱合体が90%を占める［健常人］（Cohen AF, et al: Clin Pharmacol Ther 1987 PMID: 3677542）尿中未変化体排泄率10%，グルクロン酸抱合体として86%が尿中に回収（U）
【CL】0.4～0.48mL/min/kg（1）CL/F 2.14±0.81L/hrで併用薬のフェニトインやバルプロ酸の影響を受ける（Chan V, et al: Ther Drug Monit 2001 PMID: 11802095）単独投与時0.028L/hr/kg，代謝誘導剤併用時0.045～0.070L/hr/kg，バルプロ酸併用時0.014L/kg/kg（Rivas N, et al: Ther Drug Monit 2008 PMID: 18641550）単独での反復投与によりCLが37%上昇（U）【腎CL】3.3mL/min（1）
【t1/2】24～35hr（1）25±10hr（U）25～30hr（12）反復投与でグルクロン酸抱合酵素が誘導され，消失が亢進する（U）酵素誘導作用を有する抗てんかん薬との併用時14±6hr（U）バルプロ酸との併用時59hr（U）酵素誘導作用を有する抗てんかん薬およびバルプロ酸との併用時28hr（U）グルクロン酸抱合を誘導する薬剤（カルバマゼピン，フェニトインなど）で短縮（13hr）し，バルプロ酸で延長（70hr）する（1）24.1±5.7hr［健常人］（Cohen AF, et al: Clin Pharmacol Ther 1987 PMID: 3677542）
【腎不全患者のt1/2】透析患者で57hr（1,12）50hrに延長（Fillastre JP, et al: Drugs Exp Clin Res 1993 PMID: 8223137）健常成人に比べ，Ccr平均13mL/minの患者では1.6倍に延長，透析患者では2.2倍に延長（1）
【蛋白結合率】53.1～56.2%（1）56%（Rambeck B and Wolf P: Clin Pharmacokinet 25: 433-43, 1993）57%（Incecayir T, et al: Arzneimittelforschung 57: 517-21, 2007）

55%（U,12）

【Vd】0.5～0.7L/kg（12）Vd/F ：1.15～1.49L/kg（1）健常人：1.23±0.22L/kg，腎不全患者：1.20±0.23L/kg，透析患者：1.17±0.17L/kg（1）Vd/F：1.2±0.12L/kg で唾液/血清比 46%［健常人］（Cohen AF, et al: Clin Pharmacol Ther 1987 PMID: 3677542）Vd/F 78.1±5.1L/kg（Chan V, et al: Ther Drug Monit 23: 630-5, 2001）P-gp の過剰発現が中枢移行を制限している可能性がある［ラット］（Potschka H, et al: Neurosci Lett 327:173-6, 2002）0.9～1.3L/kg（U）

【MW】256.09

【透析性】体内薬物の 20%が除去される［4hr 透析］（1,U）除去率 17%（Fillastre JP, et al: Drugs Exp Clin Res 1993 PMID: 8223137）HD 時半減期 13hr（1）12.2±6.4hr（Fillastre JP, et al: Drugs Exp Clin Res 19: 25-32, 1993）中毒治療に HD は有効（Agrawal A, et al: Am J Emerg Med 2019 PMID: 31109780）

【HD クリアランス】1.57±0.94mL/min/kg（1）

【TDM のポイント】TDM の有用性は証明されていないが，治療血中濃度は 1～4mg/L，中毒濃度は 10mg/L 以上と推定されている（Rambeck B and Wolf P: Clin Pharmacokinet 25: 433-43, 1993）抗てんかん作用や副作用と血中濃度の関連は認められない（Kilpatrick ES, et al: Epilepsia 37: 534-8, 1996）

PK に個人差が大きく，併用薬の影響を受けるので TDM は有用である可能性がある（Bottiger Y, et al: Ther Drug Monit 21:171-174, 1999）

TDM の有用性は証明されていない（Chong E, et al: Ann Pharmacother 36: 917-20, 2002）

副作用に関連する濃度 15mg/L 以上［発疹の発現は血中濃度とは独立している］（Devulder J. et al: Acta Neurol Belg 106: 15-8, 2006）

血清に対する唾液濃度比は 42.6±15.3%で，唾液中濃度は血中濃度モニターとして有用である（Incecayir T, et al: Arzneimittelforschung 57: 517-21, 2007）

消失が速い例で効果が不十分な場合には血中濃度のモニターが有用かもしれない［消失が速い例では徐放性製剤が考慮されるべき］（Nielsen KA, et al: Epilepsy Behav 13: 470-3, 2008）

バルプロ酸併用時には TDM が有用かもしれない（Lalic M, et al: Eur J Drug Metab Pharmacokinet 34: 93-9, 2009）

非喫煙者は喫煙者に比べて血中濃度が上昇（寺澤美穂，他: 医療薬学 43: 362-72, 2017）

【O/W 係数】LogP=8.0［1-オクタノール/水系，pH6.0］（1）

【相互作用】バルプロ酸：ラモトリギンの消失半減期が 2 倍に延長する［肝におけるグルクロン酸抱合の競合拮抗］（1）ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤［フェニトイン，カルバマゼピン，フェノバルビタール，プリミドン，リファンピシン，ロピナビル・リトナビル合剤］：グルクロン酸抱合の促進により血中濃度が低下．リスペリドン併用時には傾眠が多い．経口避妊薬：ラモトリギンの血中濃度低下もしくはホルモンの血中濃度変化（1）カルバマゼピンエポキシドの曝露量増加による副作用に注意（Warner T, et al: Epilepsy Res 11: 147-50, 1992）リファンピシンはグルクロン酸抱合を誘導するが，シメチジンは PK には影響しない（Ebert U, et al: Eur J Clin Pharmacol 56: 299-304, 2000）カルバマゼピン併用時の中枢毒性はカルバマゼピンやその代謝物ではなくラモトリギンの高濃度が関連している可能性がある（Benetello P, et al: Eur Neurol 48: 200-3, 2002）腎 OCT2 を阻害する可能性（1）

【肝障害患者における情報】肝障害時には CL/F が低下し，Child-Pugh A で 50%減量，Child-Pugh B,C で 75%減量を要すると考えられる（Marcellin P, et al: Br J Clin Pharmacol 2001 PMID: 11421997）

【備考】弱いもののジヒドロ葉酸還元酵素を阻害するので，長期投与で葉酸代謝を阻害する可能性があるが，ヒトにおいて重篤な葉酸欠乏は認めていない（1）

【更新日】20241017

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。