

適正使用のお願い

2024 年 3 月
東和薬品株式会社

抗てんかん剤
ラモトリギン錠

ラモトリギン錠小児用2mg「トーフ」

ラモトリギン錠小児用5mg「トーフ」

抗てんかん剤、双極性障害治療薬
ラモトリギン錠

ラモトリギン錠25mg「トーフ」

ラモトリギン錠100mg「トーフ」

ラモトリギン製剤の投与により、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)、薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害が発現する可能性があり、死亡に至った例も報告されております。皮膚障害が認められた場合、重篤な転帰をたどることがあるため早期に対応することが重要です。特に、皮膚障害は定められた用法及び用量を超えて投与した場合に発現率が高くなることから、投与開始初期の用量漸増の遵守をお願いいたします。

1. 警告

本剤の投与により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)、薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、以下の事項に注意すること。

- 1.1 用法及び用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、本剤の 6.用法及び用量を遵守すること。
 - 1.1.1 投与開始時は定められた用法及び用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始 2 週間までは隔日投与にすること(成人のみ)。[\[7.1 参照\]](#)
 - 1.1.2 維持用量までの漸増時も定められた用法及び用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。[\[7.1 参照\]](#)
- 1.2 発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止すること。[\[11.1.1、11.1.2 参照\]](#)

発熱(38℃以上)、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、リンパ節腫脹等
- 1.3 重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されているので、特に注意すること。[\[8.1、9.7.1 参照\]](#)
- 1.4 患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導すること。

重篤な皮膚障害について

本剤の投与にあたっては、以下の点につきましてご留意くださいますようお願い申し上げます。

投与開始時に注意すべき点

1. 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法及び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、「用法及び用量」を遵守してください。
2. 効果発現が早まることを期待して、定められた用法及び用量より短期間での増量を行わないでください（短期間での増量が効果の発現を早めることは検証されていません）。
3. 用量調節が必要な患者に対して使用する場合において、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で投与してください。
4. 患者又はその家族に対して、以下の事項を十分に説明してください。
 - 本剤投与に伴う皮膚障害などの有害事象
 - 用法及び用量の遵守
 - 発疹や初期症状があらわれた場合には直ちに受診し、医師・薬剤師に本剤を服用している旨を伝えること

投与中に注意すべき点

1. 処置が遅れると重篤な転帰をたどることがあるので、発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行う必要があります。また、本剤の投与による発疹は斑状・丘疹状に現れることが多く、発疹に加えて以下に示す症状が現れた場合には、重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止してください（ただし、てんかん患者では、本剤の急激な中止により、てんかん重積状態が現れることがあるため注意が必要です）。

 ○発疹	○発熱(38℃以上) 	○咽頭痛 
	○眼充血 	○全身倦怠感 
	○口唇、口腔粘膜のびらん 	○リンパ節腫脹 

重大な副作用である血球貪食症候群の症状は、重篤な皮膚障害の初期兆候と類似していることから、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。本剤の投与を中止後も慎重に経過観察を行ってください。なお、国内外の市販後において投与から4週間以内に発症した例が報告されています。

症状：発熱、発疹、神経症状、脾腫、リンパ節腫脹、血球減少、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症、肝機能障害、血液凝固障害 等

2. 皮膚障害発現時の対応は「独立行政法人 医薬品医療機器総合機構『重篤副作用疾患別対応マニュアル(医療関係者向け)』」をご参照ください。

URL: <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/manuals-for-hc-pro/0001.html>

3. 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ってください。
4. 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が必要です。
5. 患者又はその家族に対して、以下の事項を十分に説明してください。
- 本剤投与に伴う皮膚障害などの有害事象
 - 用法及び用量の遵守
 - 発疹や初期症状があらわれた場合には直ちに受診し、医師・薬剤師に本剤を服用している旨を伝えること
6. 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でください。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してください。
7. 投与中止から本剤の消失半減期の 5 倍の期間を経過している場合は、初回用量から「用法及び用量」に従って再開することが推奨されています。
- 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でください。
 - 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してください。

(ラミクタール®錠小児用 2mg/5mg、ラミクタール®錠 25mg/100mg の審査報告書(2008 年 10 月 16 日公表)及び申請資料概要による)

ラモトリギンの半減期への影響が確認されている投与パターン	ラモトリギンの半減期の 5 倍
バルプロ酸ナトリウムを服用している	約 350 時間 (=14.58 日)
ラモトリギンの代謝を促進する薬剤との併用療法もしくは併用 ＜バルプロ酸ナトリウム非併用＞ (カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドンなど)	約 65 時間 (=2.71 日)
ラモトリギン単剤療法もしくはラモトリギンの代謝に影響を及ぼさない薬剤との併用療法もしくは併用＜バルプロ酸ナトリウム非併用＞ (リチウム、オランザピン、アリピプラザールなど)	約 170 時間 (=7.08 日)

8. グルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用開始又は中止する場合は、ラモトリギンの用量調節が必要になります。
9. アタザナビル/リトナビルを併用開始又は中止する場合は、ラモトリギンの用量調節が必要になる場合があります。ラモトリギンの代謝を促進する薬剤を併用していない場合は患者の状態を確認しながら、以下の通りにラモトリギンの用量を調節してください。
- 1) アタザナビル/リトナビルの併用開始時
ラモトリギンの維持用量の増量を検討してください。
 - 2) アタザナビル/リトナビルの中止時
ラモトリギンの維持用量の減量を検討してください。

10. 経口避妊薬(卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤)を併用開始又は中止する場合は、ラモトリギンの用量調節が必要になります。

経口避妊薬は、ラモトリギンの代謝を促進します。ラモトリギンの代謝を促進する薬剤を併用していない場合は患者の状態を確認しながら、以下の通りにラモトリギンの用量を調節してください。

1) 経口避妊薬の併用開始時

ラモトリギンの維持用量の増量を検討してください。患者によっては、経口避妊薬の併用開始前における維持用量の2倍程度(最高400mg)まで増量が必要となる場合があります。

2) 経口避妊薬の中止時

ラモトリギンの維持用量の減量を検討してください。患者によっては、経口避妊薬の併用期間における維持用量の半量程度まで減量が必要となる場合があります。

予防に必要な情報

1. 用法及び用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、「**用法及び用量**」を遵守してください。
2. 本剤投与中に皮膚障害の発現が増加し、症状が重篤化しやすい危険因子は、下記の通りです。

- | | |
|----------------|-------------------|
| ○用法及び用量の非遵守例 | ○他の抗てんかん薬での薬疹の既往歴 |
| ○13歳以下の小児 | ○本剤投与開始から8週以内 |
| ○バルプロ酸ナトリウム併用例 | |

3. 先発医薬品の臨床試験においてバルプロ酸ナトリウム併用の有無によって初回用量及び漸増方法を設定することで重篤な皮膚障害の発現リスクが低減できることが確認されています。

発現率及び発現時期

1. 用法及び用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことが示されています(参考1、2参照)。
2. 小児に投与した場合に成人よりも皮膚障害の発現率が高いことが示されています(参考2参照)。
3. 本剤投与開始から8週間以内において重篤な皮膚障害の発現率が高いことが示されています(参考3参照)。

<参考1>

先発医薬品の臨床試験における用量の違いによる皮膚障害の発現率(バルプロ酸ナトリウム併用時)¹⁾

(ラミクタール®錠小児用 2mg/5mg、ラミクタール®錠 25mg/100mg の電子添文による)

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%)

<参考 2>

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¹⁾

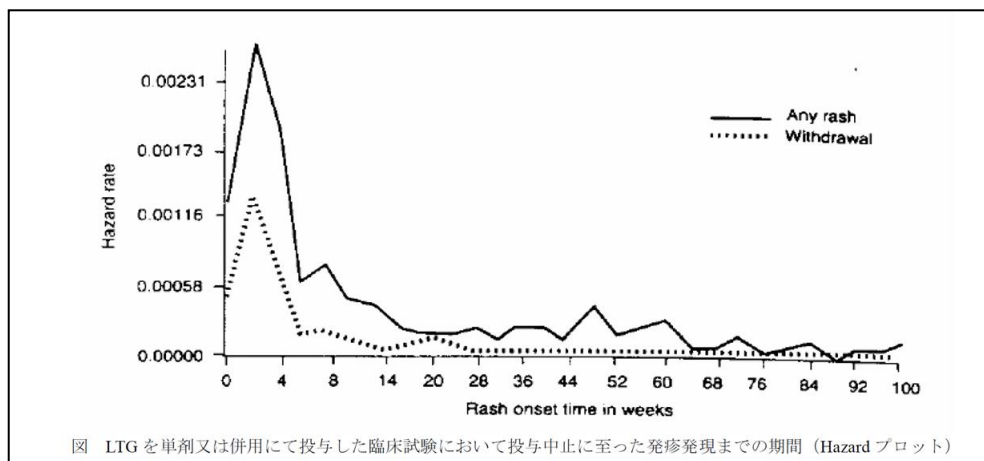
(ラミクタール®錠小児用 2mg/5mg、ラミクタール®錠 25mg/100mg の電子添文による)

試験		重篤な皮膚障害の発現率		
		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 ^{注)} で投与した 海外臨床試験	成人	0%	0%	0%
	小児	0%	0%	0%
承認用量より高い用量で投 与した海外臨床試験	成人	0%	0.7%	0.6%
	小児	3.2%	2.4%	2.8%
合計	成人	0%	0.6%	0.6%
	小児	2.9%	2.3%	2.6%

注)国内承認用量(初回用量及びその後の漸増用量)

<参考 3>

海外での発現状況について、12 歳を超える患者を対象に本剤を単剤又は併用にて投与した臨床試験成績を用いた併合解析(総症例数 3,985 例)の結果、中止に至った発疹が発現するまでの経時推移は、下図のとおりであり、投与初期の危険率が高く、発現時期は概ね投与 8 週目までであり、その後は投与期間の経過とともに発現が減少する傾向が認められた。²⁾³⁾



<参考文献>

- 1)ラミクタール®錠小児用 2mg/5mg、ラミクタール®錠 25mg/100mg 電子添文(2022 年 2 月改訂 第 4 版)
- 2)Alan H. Guberman, et al. Epilepsia 1999; 40(7): 985-991.
- 3)Messenheimer J, et al. Drug safety 1998; 18: 281-296.

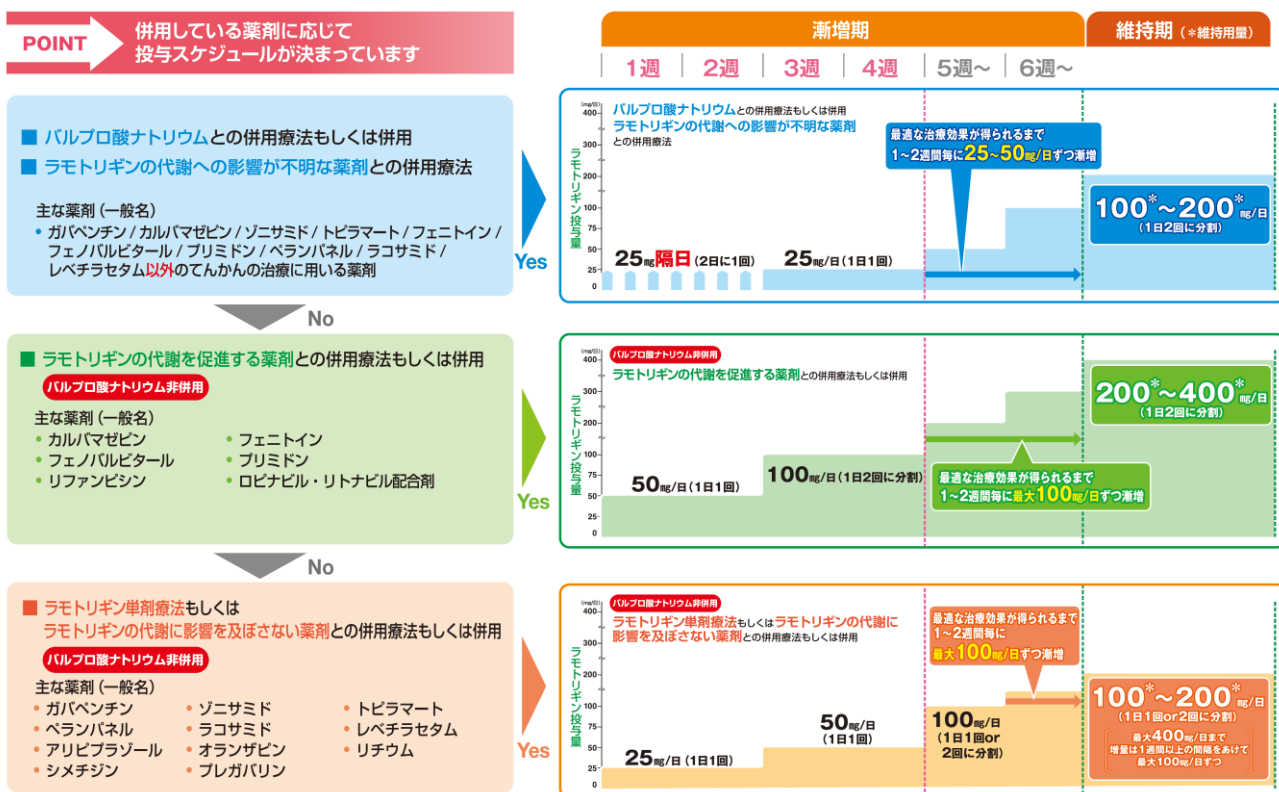
効能又は効果、用法及び用量に関する情報 (2024 年 2 月改訂(第 1 版)電子添文より)

4. 効能又は効果

- てんかん患者の下記発作に対する単剤療法
 - 部分発作(二次性全般化発作を含む)
 - 強直間代発作
 - 定型欠神発作
- 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

初期投与量及び維持投与量の決定方法

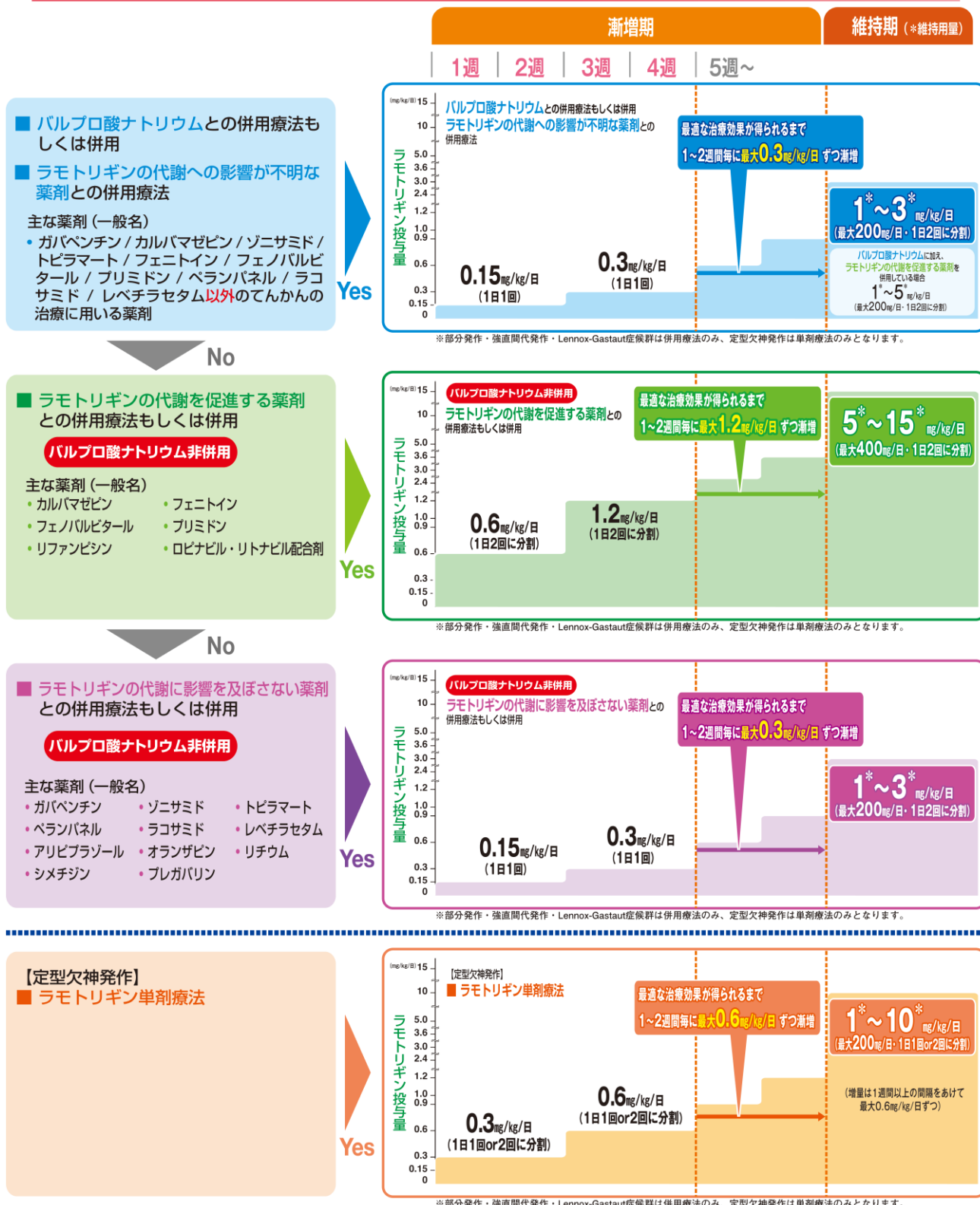
てんかん患者に用いる場合(成人)



てんかん患者に用いる場合(小児)

POINT

発作型および併用している薬剤に応じて投与スケジュールが決まっています。部分発作・強直間代発作・Lennox-Gastaut症候群は併用療法のみ、定型欠神発作は単剤療法のみとなります。



注意 投与初期(1~2週)に体重換算した1日用量が以下の場合には注意してください。

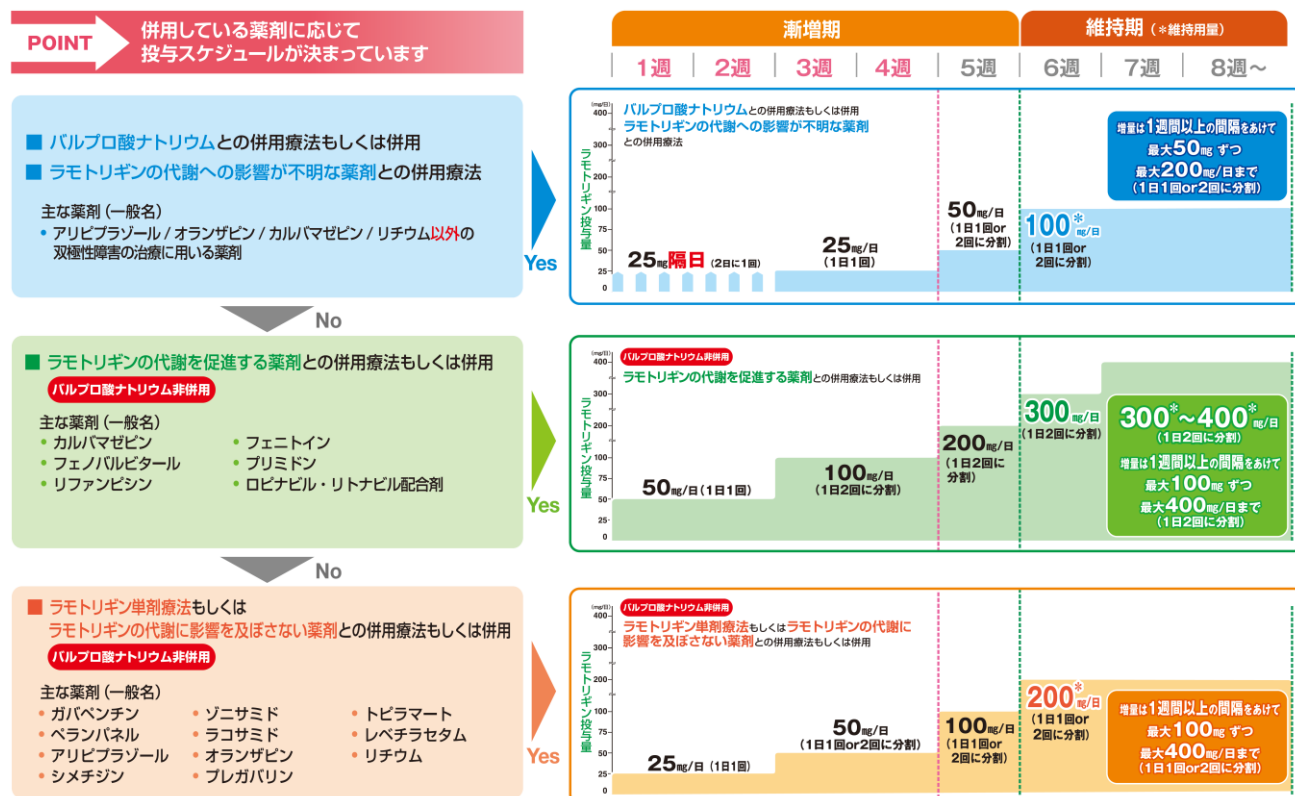
・1~2mg の範囲内の場合、2mg 錠を隔日に1錠服用してください。

・1mg 未満の場合は、本剤を服用しないでください。

体重変化を観察し、必要に応じて適切に用量を調節してください。

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になる場合があります。

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)



薬剤師の皆様へ

ラモトリギン製剤は定められた用法及び用量を超えた投与量、特に初期漸増時の用量や増量のタイミングが守られていない場合に皮膚障害の発現率が高くなります。ラモトリギン製剤において致死的な転帰をたどる症例が報告されていることから、以下の点につきまして、ご留意くださいますようお願い申し上げます。

1. ラモトリギン製剤は併用薬によって用法及び用量が異なります。
2. 重篤な皮膚障害を発現する可能性のある製品です。
3. お願いしたいこと

定められた用法及び用量を超えて投与した場合に皮膚障害の発現率が高くなるため、調剤される際には用法及び用量のご確認をお願いいたします。用法及び用量に疑義が生じた場合は、疑義照会をしていただきますようよろしくお願いいたします。

また、患者向け資材も用意しております。調剤される際は、患者向け資材を利用した服薬指導をお願い申し上げます。

本剤の使用に際しては、最新の電子添文をご参照ください。

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号

【製品情報お問い合わせ先】

学術部DIセンター

☎0120-108-932

2024年3月作成(C-5)