

PMDAからの医薬品適正使用のお願い

(独)医薬品医療機器総合機構



No.6 2012年 1月

ラミクタール錠(ラモトリギン)の重篤皮膚障害と 用法・用量 遵守、早期発見について

ラミクタール錠は、「用法・用量」を遵守せず投与した場合に皮膚障害の発現率が高くなることが示されている(表1参照)ため、「用法・用量」を遵守することが平成20年10月の承認時より注意喚起されています。

しかし、平成20年12月より平成23年11月までの期間において、スティーブンス・ジョンソン症候群等の重篤な皮膚障害が397例報告され、用法・用量が確認された251例のうち、約6割の152例は承認の用法・用量から逸脱した使用でした(表2参照)。

◎用法・用量を遵守してください

- ・最大1日投与量を超えないこと
- ・定められた増量の時期を早めないこと
- ・バルプロ酸ナトリウム(VPA)併用時には投与開始2週間の間は 連日投与ではなく、隔日投与すること(成人のみ)

◎患者さんへ重篤な皮膚障害について服薬指導を行ってください

- ・重篤な皮膚障害などの副作用が出る場合があること
- ・皮膚障害の初期症状が出たらすぐに受診すること
- ・用法・用量を守ること

<初期症状>

眼の充血、咽頭痛、口唇/口腔内のただれ、
発熱(38℃以上)、全身倦怠感、発疹等



表1 国内臨床試験における皮膚障害の発現率(VPA併用時)

	承認用量より 高い用量群	承認された用法・用量 ^{注1} 群
皮膚障害の 発現率 ^{注2}	10.4% (18例/173例) うち重篤5例	2.9%(3例/102例) うち重篤1例

注1) 本剤の承認された用法・用量は添付文書又は表3を参照すること。

注2) 粘膜疹を含む全ての発疹について集計。(発現率＝発現例数/解析対象症例数)

表2 販売開始後の重篤な皮膚障害発現例における用法・用量 遵守状況

	承認された用法・用量 ^{注1} から 逸脱した 症例(152例160件)	承認された用法・用量を遵守した 症例(99例113件)
用法・用量の 遵守状況 ^{注2} (主な事象の 件数 ^{注3})	60.6% (152例/251例) <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>中毒性表皮壊死融解症 9件</p> <p>スティーブンス・ジョンソン症候群 33件</p> <p>過敏症症候群 27件</p> </div>	39.4% (99例/251例) <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>中毒性表皮壊死融解症 2件</p> <p>スティーブンス・ジョンソン症候群 20件</p> <p>過敏症症候群 8件</p> </div>

注1) 本剤の承認された用法・用量は添付文書又は表3を参照すること。

注2) 平成20年12月より平成23年11月までに報告された重篤な皮膚障害発現症例397例のうち、用法・用量が確認された251例について集計。

注3) 複数の事象が認められた症例を含む。

「重篤な皮膚障害(Stevens-Johnson症候群)」を発現した症例

症例1

30歳代、女性。

てんかん治療のためVPAを服用中の患者。本剤25mgを隔日投与を開始し、本剤の投与開始15日目に本剤を25mg/日に増量した。さらにその7日後(投与開始22日目)に本剤を50mg/日に増量した。投与開始36日目に全身性痒感、熱感が出現し、翌日本剤の服用を中止した。本剤中止1日後、皮膚科を受診し、薬疹疑いで入院。入院後よりステロイドパルス療法施行(メチルプレドニゾロン500mg/日点滴)となる。本剤中止16日後、薬疹は徐々に軽快し、退院。

症例2

20歳代、女性。

双極性障害2型の治療のため、VPA、炭酸リチウム等を服用中の患者。本剤12.5mg/日の投与を開始した。本剤の投与開始10日目に本剤を25mg/日に増量した。投与開始16日目に眼が赤くなってきた。投与開始17日目に口唇が腫れてしびれてきたため、救急病院を受診したところ、細菌感染の疑いで点眼剤と抗生剤が処方された。投与開始20日目にA院(総合内科)を受診し、細菌感染が疑われた。投与開始21日目にB院(内科)を受診後、C院の内科を受診。その後C院皮膚科を受診し、Stevens-Johnson症候群と判明したため、入院。入院後、ステロイド治療開始。投与開始36日目に軽快し、C院退院。

ラモトリギンの添付文書(抜粋)

「警告」

本剤の投与により皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)及び中毒性表皮壊死症(Lyell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

「用法及び用量に関連する使用上の注意」

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投与すること。

ラモトリギンに関するその他の注意事項は、
 (<http://www.info.pmda.go.jp>) > 医薬品関連情報 > 添付文書情報(医薬品)を参照して下さい。

ラモトリギンの商品名(会社名)

[ラミクタール錠小児用2mg](#) / [同錠小児用5mg](#) / [同錠25mg](#) / [同錠100mg](#) (グラクソ・スミスクライン株式会社)

表3 本剤の用法及び用量

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)

	VPA を併用する場合	VPA を併用しない場合	
	VPA を併用する場合	(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	25mg を隔日投与	50mg/日 (1 日 1 回投与)	VPA 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 回に分割投与)	200～400mg/日 (1 日 2 回に分割投与)	

表3 本剤の用法及び用量(続き)

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)

	VPA を併用する場合		VPA 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回に分割投与)	VPA 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回に分割投与)	1～3mg/kg/日 (最大200mg) (1日2回に分割投与)	5～15mg/kg/日 (最大400mg) (1日2回に分割投与)	

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(成人)

	単剤療法の場合	VPA を併用する場合	VPA 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)	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 割投与)	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割投与)	

次ページにつづく

表3 本剤の用法及び用量(続き)

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)(続き)

	単剤療法の場合	VPA を併用する場合	VPA 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
5週目	100mg/日 (1日1回又は2回に分割投与)	50mg/日 (1日1回又は2回に分割投与)	200mg/日 (1日2回に分割投与)	単剤療法の場合に従う。
6週目以降	200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分割投与) (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回に分割投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mgずつ)	

注1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤の例：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン等

注2) 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の例：ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート等

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) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤の例：リチウム、オランザピン等

本情報の留意点

- * 「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」は、薬事法に基づき報告された副作用感染症症例等の中から、既に添付文書等で注意喚起しているものの、同様の報告の減少が見られない事例などについて、医薬品の適正使用推進の観点から医療関係者により分かりやすい形で情報提供を行うものです。
- * この情報の作成に当たり、作成時における正確性については万全を期しておりますが、その内容を将来にわたり保証するものではありません。
- * この情報は、医療従事者の裁量を制限したり、医療従事者に義務や責任を課すものではなく、医薬品の適正使用を推進するための情報として作成したものです。