

*** 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。***

—ラミクタール錠の適正使用のお願い— ～重篤な皮膚障害と用法・用量 遵守について～

2011年12月

グラクソ・スミスクライン株式会社

平素は、弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

ラミクタール錠は重篤な皮膚障害があらわれることがあり、特に、皮膚障害は定められた用法・用量を遵守せず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。ご報告いただいた重篤な皮膚障害の報告症例のなかには、「用法・用量」が守られていない症例が多く認められております。

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。

用法・用量を遵守してください

1. 最大1日投与量を超えないこと

2. 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）

3. 増量のタイミングを守ること

投与開始後1カ月間は2週間毎に増量すること

患者さんへ重篤な皮膚障害についての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） 重篤な皮膚障害の初期症状としては、以下のものがあります。

- ・ 目の充血
- ・ 咽頭痛
- ・ 口唇／口腔内のただれ
- ・ 発熱（38℃以上）
- ・ 全身倦怠感
- ・ 発疹

患者指導用資材もご用意しております。最終ページをご覧ください。

※ 国内臨床試験における皮膚障害の発現率

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）

てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、承認用量よりも高い用量で投与した場合に、皮膚障害の発現率が高い傾向がみられました。

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%）

重篤な皮膚障害 症例の概要

以下にスティーブンス・ジョンソン症候群の症例概要をお示しします。

症例 1：初期症状の発現後、受診が遅れた症例

患者		投与量 投与期間	副作用
性別 年齢	原疾患 合併症、既往歴		経過及び処置
女性 30歳代	<u>てんかん</u>	25mg (隔日) 14日間 25mg 7日間 50mg 16日間 投与中止	『スティーブンス・ジョンソン症候群』 本剤投与開始日： 本剤投与開始。 投与開始 36 日目： 全身性痒感、熱感出現。 投与開始 37 日目： 本剤投与中止。 (投与中止日) 投与中止 1 日後： 同院皮膚科受診。 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) 投与中止 3 日後： ステロイドパルス療法(点滴)終了。 内服(プレドニゾロン 60mg/日)へ切り換え。 痙攣発作あり。 投与中止 4 日後： ゾニサミド、ガバベンチン内服開始。 再度ステロイドパルス療法施行。 投与中止 16 日後： 薬疹は徐々に軽快し、退院。 投与中止 21 日後： 外来通院加療へ。 <皮膚所見> 具体的症状：多形紅斑 粘膜所見 部位：口唇 症状詳細：両口角の亀裂 病変部位の体表面積に対する割合：約 90% 皮膚生検の実施：多形紅斑型 <診断名> EM major 皮膚科医師意見：本剤とバルプロ酸の併用が原因かもしれない。 発熱：37.3 度 DLST：陽性
併用薬(被疑薬)：バルプロ酸ナトリウム			

症例 2：初期症状の発現後、診断が遅れた症例

患者		投与量 投与期間	副作用
性別 年齢	原疾患 合併症、既往歴		経過及び処置
女性 20 歳代	双極性障害 2 型	12.5mg 9 日間 25mg 投与中止	『スティーブンス・ジョンソン症候群』 本剤投与開始日： 双極 2 型障害に対し、本剤投与開始 (12.5mg/日) 投与開始 10 日目： 25mg/日に増量。 投与開始 16 日目： 目が赤くなってきた。 投与開始 17 日目： 口唇が腫れて、しびれてきた。救急病院受診。細菌感染の疑いで目薬と抗生剤が処方された。 投与開始 18 日目： 全体的に悪化。目薬が少し効いたのか、目の症状が少し改善。 投与開始 20 日目： A 院 (総合内科) 受診。細菌感染を疑われた。 投与開始 21 日目： B 院 (内科) 受診後、C 院の内科受診。その後 C 院皮膚科を受診。スティーブンス・ジョンソン症候群と判明したため、入院。手の先がじんじんしてきた。 入院後、ステロイド治療開始。 投与開始 36 日目： スティーブンス・ジョンソン症候群は軽快。C 院退院。 < 粘膜所見 > 眼、眼瞼病変：充血、眼脂 口唇、口腔内病変：びらん、痂皮 外陰部病変：不明 診断名：スティーブンス・ジョンソン症候群 治療内容：ステロイドの点滴静注および内服 薬剤アレルギー歴：無 最近の感染症の罹患状況：無 併用薬の有無：抗けいれん薬 発熱の有無：不明。投与開始 21 日目以前は患者本人の情報では発熱 (+) だったが、投与開始 21 日目以降、病院で確認した限りで常時平熱。 全体表面積に対する皮膚病変の割合：約 10% 皮膚生検の実施：胸部から行い真皮浅層の血管周囲に軽度リンパ球浸潤を認める程度。 DLST：陰性
併用薬 (被疑薬)：バルプロ酸ナトリウム、炭酸リチウム、ミルナシプラン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩、フルニトラゼパム			

