

適正使用のお願い

ラモトリギン錠 小児用 2mg「サワイ」
ラモトリギン錠 小児用 5mg「サワイ」
ラモトリギン錠 25mg「サワイ」
ラモトリギン錠 100mg「サワイ」

～重篤な皮膚障害と用法・用量遵守、早期発見等について～

2018年10月

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL: 06(6105)5816

ラモトリギン錠小児用2mg「サワイ」/錠小児用5mg「サワイ」/錠25mg「サワイ」/錠100mg「サワイ」(一般名:ラモトリギン)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報告されており、ラモトリギン製剤として注意喚起がなされてきました。

しかしながら、用法・用量が遵守されずに重篤な皮膚障害が発現し、死亡に至った症例が報告され、平成27年2月にラモトリギン製剤の重篤な皮膚障害について、安全性速報が発出されています。

添付文書(抜粋)

【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(「用法・用量」、「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「副作用」の項参照)。

1) 用法・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「用法・用量」を遵守**すること。

(1) 投与開始時は定められた用法・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)。

(2) 維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。

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。

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

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。

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。

本剤の使用にあたりましては、以下の点について留意いただき、用法・用量を遵守するとともに、皮膚障害の早期発見、早期治療に努めて頂きますようお願い申し上げます。

<重篤な皮膚障害について>

投与開始時に注意すべき点

1) 用法・用量を遵守してください。

用法・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くなるため、併用する薬剤の組み合わせに留意して、「用法・用量」を遵守してください。

○投与開始時は定められた用法・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)

○維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと

2) 定められた増量の時期を早めないでください。

効果発現が早まることを期待して、定められた用法・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おりません。

3) 最大1日投与量を超えないように注意してください。

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せて投与してください。

4) 患者または家族に対し重篤な皮膚障害について服薬指導を行ってください。

以下の事項について、患者または家族に対し十分に説明する必要があります。

- ・重篤な皮膚障害などの副作用が出る場合があること
- ・用法・用量を守ること
- ・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) 皮膚障害の早期発見、早期治療に努めてください。

○処置が遅れると重篤な転帰をたどることがあるので、早い段階で、皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと

○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

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あらわれることがあるため注意すること



本剤の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徴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。また、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。(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) 皮膚障害が発現した際の対応には、下記サイトをご参照ください。

「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(医療従事者向け)』

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

3) 重大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ます。

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が必要となります。

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してください。

5) 患者または家族に対し重篤な皮膚障害について服薬指導を行ってください。

以下の事項について、患者または家族に対し十分に説明する必要があります。

- ・重篤な皮膚障害などの副作用が出る場合があること
- ・用法・用量を守ること
- ・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) 中止後に再投与する際は、以下の事項に注意してください。

○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

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・用量」に従って再開することが推奨されています。

以下に、本剤の投与パターンと、それぞれの場合における消失半減期の5倍の期間をお示しします。

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を服用している (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、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤、アタザナビル/リトナビル、経口避妊薬(エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤))	約65時間(=2.71日)
ラモトリギン単剤もしくはラモトリギンの代謝に影響を及ぼさない薬剤を服用している (バルプロ酸ナトリウム非併用) (ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタム、プレガバリン、シメチジン、リチウム、オランザピン、アリピプラゾール、ペランパネル、ラコサミド)	約170時間(=7.08日)

ラミクタール審査報告書(http://www.pmda.go.jp/drugs/2008/P200800041/34027800_22000AMX02362000_A100_1.pdf)
Wolf P, et al., J Epilepsy, 5, 73-79(1992)/Yuen AW, et al., Br J Clin Pharmacol, 33, 511-513(1992)/Binnie CD, et al., Epilepsia, 27(3), 248-254(1986)/Jawad S, et al., Epilepsy Res, 1, 194-201(1987)/Anderson GD, et al., Clin Pharmacol Ther, 60(2), 145-156(1996)/Morris RG, et al., Br J Clin Pharmacol, 46, 547-551(1998)/Yuen WC, et al., Br J Clin Pharmacol, 26, 242P(1988)

8) グルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用開始または中止する場合には、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または中止する場合には、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、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)を併用開始または中止する場合は、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・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くなるため、本剤の「用法・用量」を遵守してください。
- 2) 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として下記の5つが報告されています。

(1) 用法・用量の非遵守例
(2) バルプロ酸ナトリウム併用例
(3) 他の抗てんかん薬での薬疹の既往歴
(4) 13歳以下の小児
(5) 投与8週以内

- 3) 海外の臨床試験等において、「バルプロ酸ナトリウム」併用の有無によって初回用量およ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報告されています。

発現率及び発現時期に関する情報

- 1) 承認用量より高い用量で投与した場合に、皮膚障害の発現率が高くなることが報告されています。

国内臨床試験における皮膚障害の発現率

	承認用量より高い用量群 (バルプロ酸ナトリウム併用)	承認された用法・用量群 (バルプロ酸ナトリウム併用)
皮膚障害 ^{注1} 発現	重篤 5例 非重篤 10例 不明 3例	重篤 1例 非重篤 2例
皮膚障害発現率 (発現例数/解析対象症例数)	10.4% (18例/173例)	2.9% (3例/102例)

注1：粘膜疹を含む全ての発疹について集計

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くなることが報告されています。

皮膚障害の重篤性について、国際誕生日から約15年7ヶ月の期間に実施された国内及び海外の臨床試験、市販後調査、自発報告等から収集された副作用を基に、皮膚障害の重篤性を検討した結果、小児において重篤な事象の割合が多いと考えられています。

重篤な皮膚障害の発現率

	重篤な皮膚障害の発現率(発現件数)
成人	33.5%(1382/4124件)
小児	47.4%(440/ 929件)

ラミクタール審査報告書(http://www.pmda.go.jp/drugs/2008/P200800041/34027800_22000AMX02362000_A100_1.pdf)

3) 投与初期に皮膚障害が発現しやすいことが報告されています。

単剤療法及び併用療法の国内臨床試験における発現時期別の皮膚障害関連の有害事象

	1~14日	15~28日	29~42日	43~56日	57日以上
単剤療法 (LAM115376試験 ^{a)})	6.2(4/65)	5.2(3/58)	1.8(1/55)	0(0/53)	5.9(3/51)
併用療法 (LAM107844試験 ^{b)})	3.9(2/51)	2.0(1/51)	2.0(1/51)	3.9(2/51)	0(0/50)

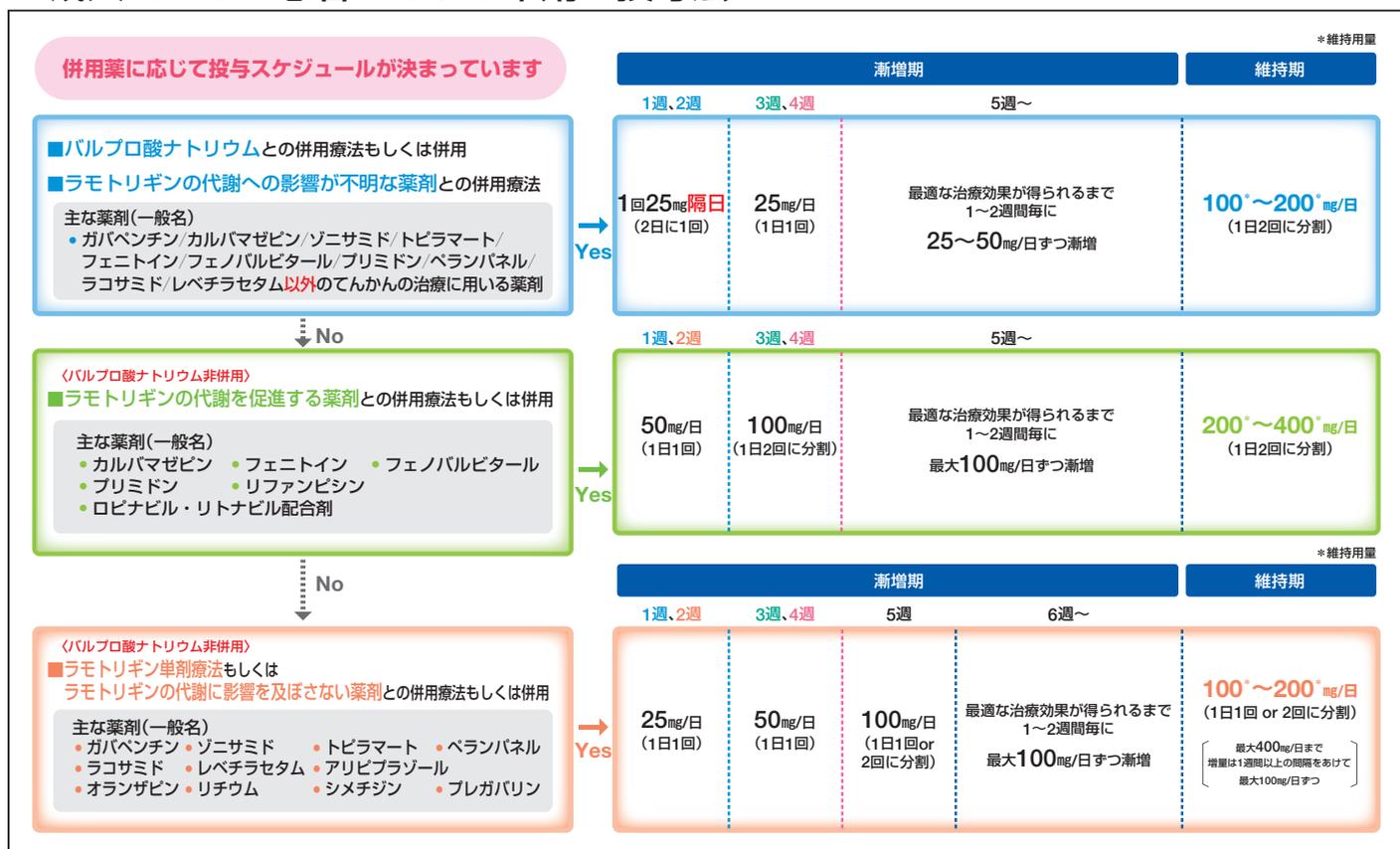
発現割合(%) (発現例数)

a)維持療法期終了時まで

b)成人のみ

ラミクタール審査報告書(http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400121/340278000_22000AMX02364_A100_1.pdf)

<用法・用量に関する情報> 成人てんかん患者における本剤の投与方法



本剤は、「てんかん患者の定型欠神発作に対する単剤療法」の効能は取得しておりません。

小児てんかん患者における本剤の投与方法

小児の適応は部分発作・強直間代発作・Lennox-Gastaut症候群に対する併用療法のみ

併用薬に応じて投与スケジュールが決まっています

*維持用量

■バルプロ酸ナトリウムとの併用療法もしくは併用
 ■ラモトリギンの代謝への影響が不明な薬剤との併用療法

主な薬剤(一般名)
 ・ガバペンチン/カルバマゼピン/ゾニサミド/トピラマート/フェニトイン/
 フェノバルビタール/プリミドン/ベランパネル/ラコサミド/レベチラセタム
以外のてんかんの治療に用いる薬剤

漸増期			維持期
1週、2週	3週、4週	5週～	
0.15mg/kg/日 (1日1回)	0.3mg/kg/日 (1日1回)	最適治療効果が得られるまで1~2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増	1~3mg/kg/日 (最大200mg/日・1日2回に分割) バルプロ酸ナトリウムに加え、ラモトリギンの代謝を促進する薬剤を併用している場合 1~5mg/kg/日 (最大200mg/日・1日2回に分割)

No

〈バルプロ酸ナトリウム非併用〉
 ■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

主な薬剤(一般名)
 ・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
 ・リファンピシシ・ロピナビル・リトナビル配合剤

漸増期			維持期
1週、2週	3週、4週	5週～	
0.6mg/kg/日 (1日2回に分割)	1.2mg/kg/日 (1日2回に分割)	最適治療効果が得られるまで1~2週間毎に最大1.2mg/kg/日ずつ漸増	5~15mg/kg/日 (最大400mg/日・1日2回に分割)

No

〈バルプロ酸ナトリウム非併用〉
 ■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

主な薬剤(一般名)
 ・ガバペンチン・ゾニサミド・トピラマート・ベランパネル・ラコサミド
 ・レベチラセタム・アリピラゾール・オランザピン・リチウム・シメチジン
 ・プレガバリン

漸増期			維持期
1週、2週	3週、4週	5週～	
0.15mg/kg/日 (1日1回)	0.3mg/kg/日 (1日1回)	最適治療効果が得られるまで1~2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増	1~3mg/kg/日 (最大200mg/日・1日2回に分割)

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：2mg錠を隔日に1錠服用してください。
 ・1mg未満：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・再燃抑制における本剤の投与方法(成人)

併用薬に応じて投与スケジュールが決まっています

*維持用量

■バルプロ酸ナトリウムとの併用療法もしくは併用
 ■ラモトリギンの代謝への影響が不明な薬剤との併用療法

主な薬剤(一般名)
 ・アリピラゾール/オランザピン/カルバマゼピン/リチウム
以外の双極性障害の治療に用いる薬剤

漸増期			維持期	
1週、2週	3週、4週	5週	6週	7週目以降
1回25mg隔日 (2日に1回)	25mg/日 (1日1回)	50mg/日 (1日1回or 2回に分割)	100mg/日 (1日1回or 2回に分割)	増量は1週間以上の間隔をあけて 最大50mgずつ最大200mg/日まで (1日1回 or 2回に分割)

No

〈バルプロ酸ナトリウム非併用〉
 ■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

主な薬剤(一般名)
 ・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・リファンピシシ
 ・ロピナビル・リトナビル配合剤

漸増期			維持期	
1週、2週	3週、4週	5週	6週	7週目以降
50mg/日 (1日1回)	100mg/日 (1日2回に分割)	200mg/日 (1日2回に分割)	300mg/日 (1日2回に分割)	300~400mg/日 (1日2回に分割) 増量は1週間以上の間隔をあけて 最大100mgずつ最大400mg/日まで (1日2回に分割)

No

〈バルプロ酸ナトリウム非併用〉
 ■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

主な薬剤(一般名)
 ・ガバペンチン・ゾニサミド・トピラマート・ベランパネル
 ・ラコサミド・レベチラセタム・アリピラゾール
 ・オランザピン・リチウム・シメチジン・プレガバリン

漸増期			維持期	
1週、2週	3週、4週	5週	6週	7週目以降
25mg/日 (1日1回)	50mg/日 (1日1回or 2回に分割)	100mg/日 (1日1回or 2回に分割)	200mg/日 (1日1回or 2回に分割)	増量は1週間以上の間隔をあけて 最大100mgずつ最大400mg/日まで (1日1回 or 2回に分割)

本剤の使用に際しては、最新の添付文書全文をご確認ください。