

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。

—ラモトリギン錠「アメル」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～

2018年6月
共和薬品工業株式会社

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。

ラモトリギン錠 25mg「アメル」・同 100mg「アメル」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中には、「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。

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。

【ラモトリギン錠「アメル」の添付文書より(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。

投与開始時に注意すべき点

1. 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から、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。
2. 効果発現が早まることを期待して、定められた用法・用量より短い期間での増量は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整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してください。
4. 患者様または家族に対して、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・用量の厳守
 - ◇ 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. 皮膚障害への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、発疹に加え下記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必要があります。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、注意が必要です。



発疹



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



リンパ節腫張 など

2. 皮膚障害発現時は以下を参照してください。
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)」
<http://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(Guberman A, et al. :Epilepsia. 1999;40:985-991.)、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が必要です。
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、特に注意が必要です。
5. 患者様または家族に対して、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・用量の厳守
 - ◇ 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する必要があります。
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^{注1)}」に従って再開することが推奨されます。
注1) 本剤の承認された用法・用量は添付文書又は本紙【用法・用量】を参照すること。

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併用した場合	約 350 時間 (= 14.58 日)
バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した場合 (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)
バルプロ酸ナトリウムを併用せず、単剤療法もしくは本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤を併用した場合 (リチウム、オランザピン、アリピプラゾールなど)	約 170 時間 (= 7.08 日)

予防に必要な情報

- 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」を遵守してください。
- 皮膚障害の発現が増加し、症状が重篤化しやすくなると考えられる危険因子は以下のとおりです。
 - ◇ 用法・用量の非遵守例
 - ◇ バルプロ酸併用例
 - ◇ 他の抗てんかん薬での発疹の既往歴
 - ◇ 13 歳以下の小児
 - ◇ 投与 8 週以内
- 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確認されています。

発現率及び発現時期

- 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ります。

【国内臨床試験における皮膚障害の発現率 (バルプロ酸ナトリウム併用時)】

	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

- 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ります。

【海外臨床試験における重篤な皮膚障害の発現率】

	承認用量より高い用量群		承認された用法・用量 ^{注1)} 群	
	成人	小児	成人	小児
皮膚障害の発現率	0.6% (4 例 / 632 例)	2.8% (5 例 / 177 例)	0% (0 例 / 46 例)	0% (0 例 / 12 例)

注 1) 本剤の承認された用法・用量は添付文書又は本紙【用法・用量】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)

- 投与初期に皮膚障害が発現しやすいとの報告があります。

【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 国際共同第Ⅲ相試験 (維持療法期終了時まで)	6.2 (4/65)	5.2 (3/58)	1.8 (1/55)	0 (0/53)	5.9 (3/51)
併用療法 国内併用療法試験 (成人のみ)	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)

(「ラミクタール審査報告書 (2014 年 8 月 29 日)」より)

用法・用量に関する情報

< てんかん患者に用いる場合 (成人) >

1. バルプロ酸ナトリウムを併用する場合
2. バルプロ酸ナトリウムを併用せず、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による併用療法を行う場合

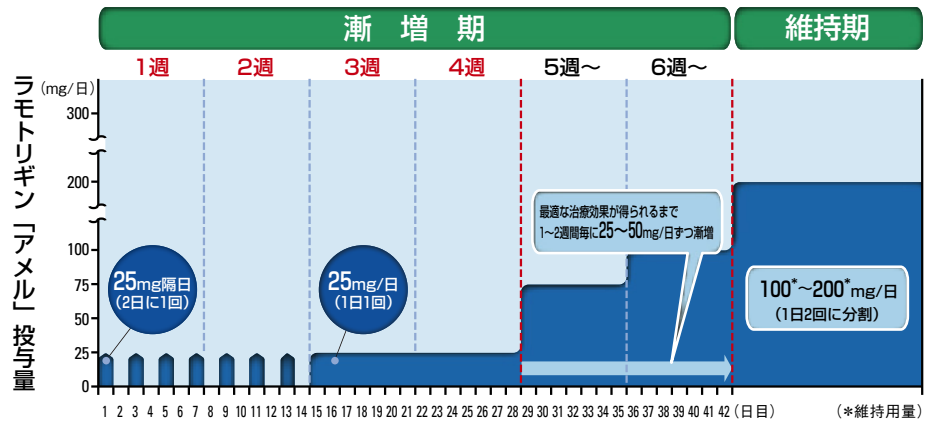
バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

バルプロ酸ナトリウムを併用せず、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による併用療法を行う場合

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、ペランパネル、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

Yes

No



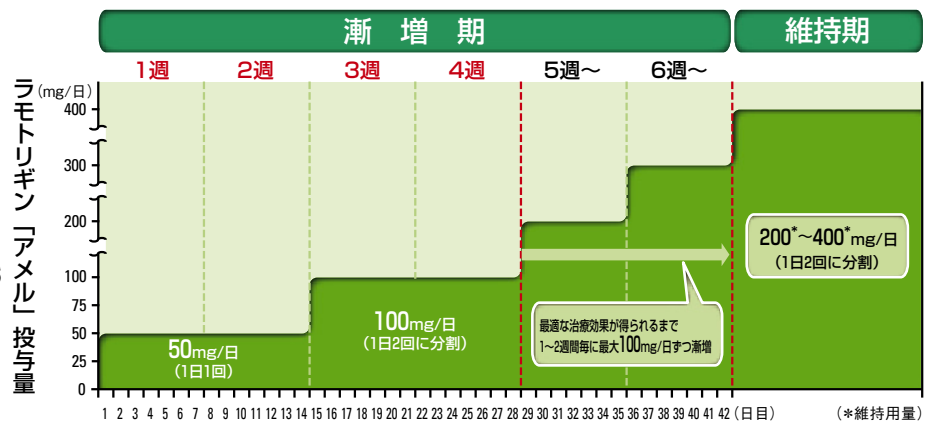
3. バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合

バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合

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、アタザナビル/リトナビル、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤 (経口避妊薬)、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤

Yes

No

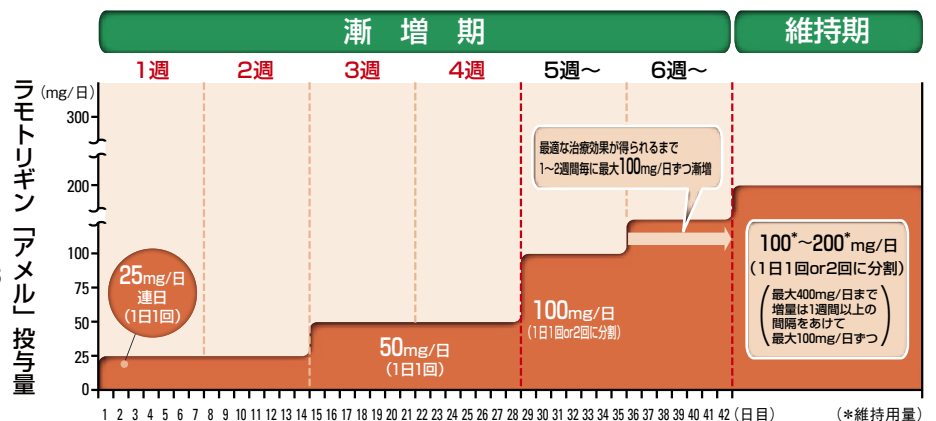


4. バルプロ酸ナトリウムを併用せず、単剤療法もしくは本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤を併用する場合

バルプロ酸ナトリウムを併用せず、単剤療法もしくは本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤を併用する場合

ガバペンチン、ゾニサミド、トピラマート、ペランパネル、ラコサミド、レベチラセタム、アリピプラゾール、オランザピン、リチウム、シメチジン、プレガバリン

Yes



< てんかん患者に用いる場合 (小児) >

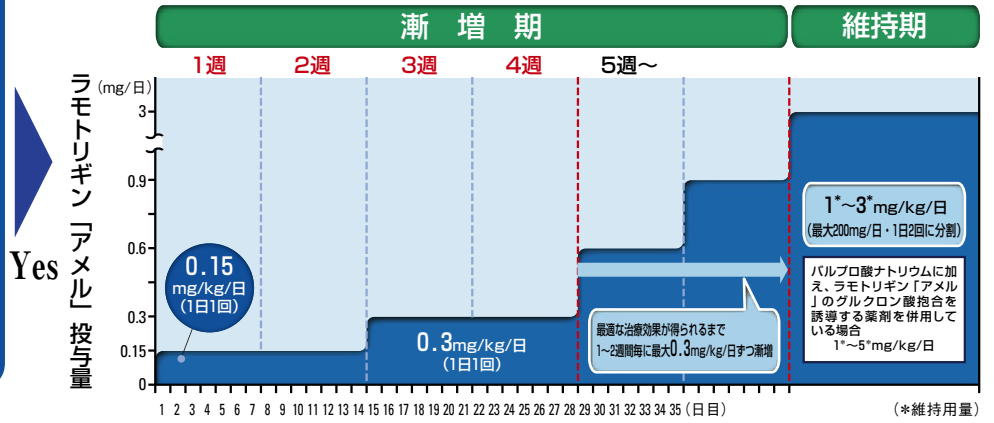
小児の適応は部分発作・強直間代発作・Lennox-Gastaut 症候群に対する併用療法のみである。

1. バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

2. バルプロ酸ナトリウムを併用せず、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による併用療法を行う場合

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合
 バルプロ酸ナトリウムを併用せず、
 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による併
 用療法を行う場合
 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、ペランパネル、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

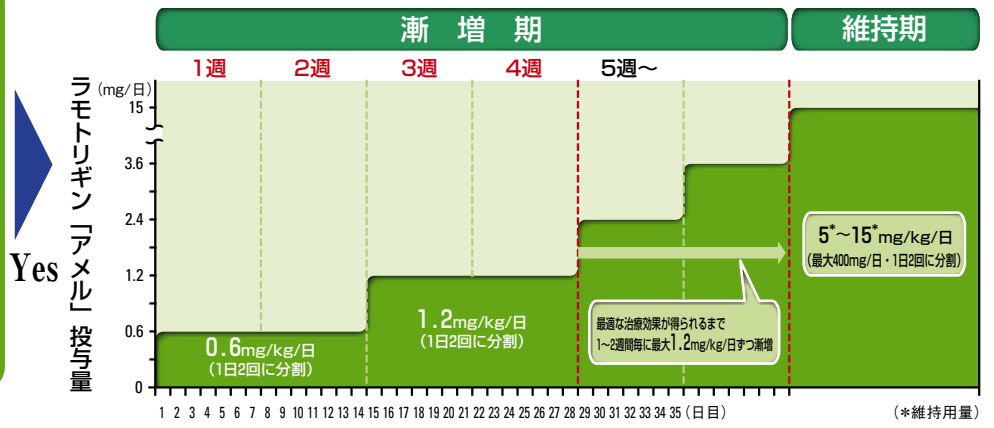
No



3. バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合

バルプロ酸ナトリウムを併用せず、
 本剤のグルクロン酸抱合を誘導す
 る薬剤を併用する場合
 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、
 アタザナビル/リトナビル、エ
 チニルエストラジオール・レボノ
 ルゲストレル配合剤 (経口避妊
 薬)、リファンピシン、ロピナビ
 ル・リトナビル配合剤

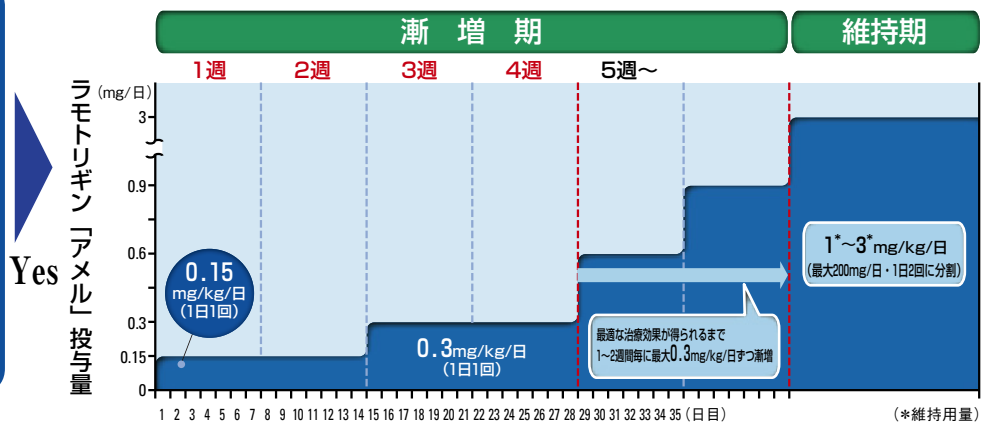
No



4. バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤を併用する場合

バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本
 剤のグルクロン酸抱合に対し影響を
 及ぼさない薬剤を併用する場合
 ガバペンチン、ゾニサミド、ト
 ピラマート、ペランパネル、ラ
 コサミド、レベチラセタム、ア
 リピプラゾール、オランザピン、
 リチウム、シメチジン、プレガ
 バリン

Yes



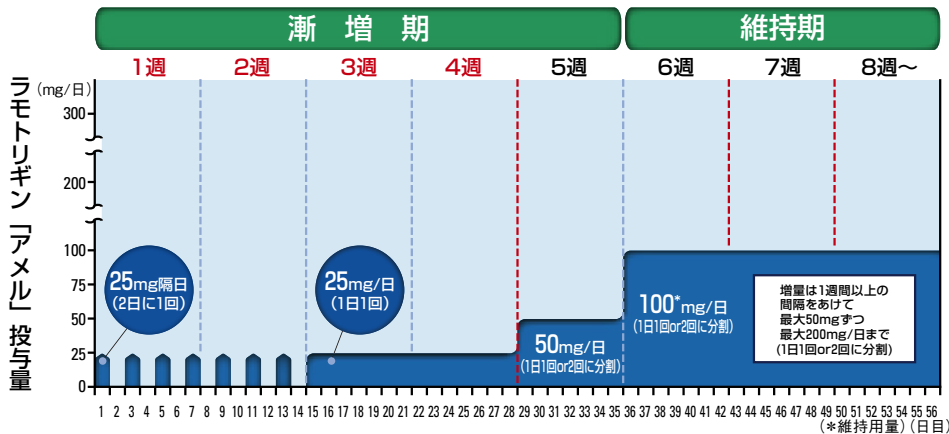
< 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合 (成人) >

1. バルプロ酸ナトリウムを併用する場合
2. バルプロ酸ナトリウムを併用せず、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による併用療法を行う場合

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合
 バルプロ酸ナトリウムを併用せず、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による併用療法を行う場合
 アリピプラゾール、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

Yes

No

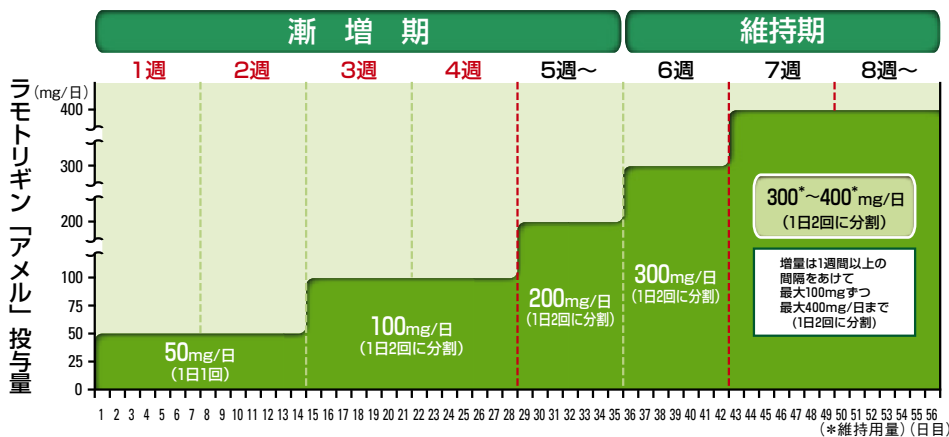


3. バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合

バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合
 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、アザナビル/リトナビル、エチルエストラジオール・レボノルゲステレル配合剤 (経口避妊薬)、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤

Yes

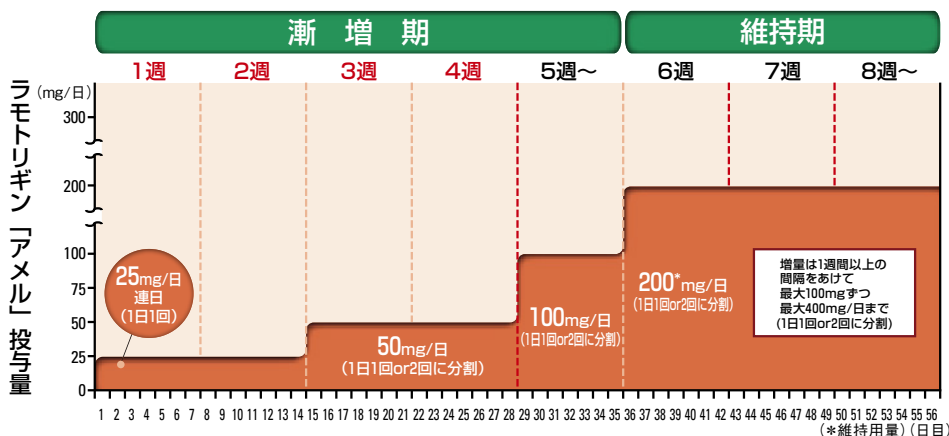
No



4. バルプロ酸ナトリウムを併用せず、単剤療法もしくは本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤を併用する場合

バルプロ酸ナトリウムを併用せず、単剤療法もしくは本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤を併用する場合
 ガバペンチン、ゾニサミド、トピラマート、ペランパネル、ラコサミド、レベチラセタム、アリピプラゾール、オランザピン、リチウム、シメチジン、プレガバリン

Yes



- 医療従事者向け資料及び患者向け資料をご用意しておりますので、お役立てください。
 必要がございましたら、医薬情報担当者又は下記までお問い合わせさせていただきますようお願い申し上げます。

共和薬品工業株式会社 (<http://www.kyowayakuhin.co.jp/>)

お問い合わせ窓口

フリーダイヤル：0120-041-189

受付時間：9時～17時45分 (土、日、祝日、その他当社の休業日を除く)