

—— 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「JG」の適正使用のお願い ～用法及び用量遵守と皮膚障害の早期対応について～

 日本ジェネリック株式会社

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）、多形紅斑、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。電子化された添付文書の「警告」には以下のような記載になっております。

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。

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。

重篤な皮膚障害について

○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」を遵守すること。
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は行わないこと。また、定められた用法及び用量より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ない。
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に錠剤を組み合わせ投与すること。
4. 患者または家族に対して、以下の事項を十分に説明すること。
 - ・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、適切な処置を行うこと。発疹に加え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現れることがあるので注意すること。

- | | | |
|------------|--------|--------------|
| ・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 |



薬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。

（血球貪食症候群の症状：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については下記の web 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(医療関係者向け)』
URL:<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、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すること。
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すること。
5. 患者または家族に対して、以下の事項を十分に説明すること。
 - ・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. 投与中止からラモトリギン製剤の消失半減期の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る。

併用薬剤別のラモトリギン製剤の消失半減期の5倍の期間*

併用パターン	半減期	半減期の検討方法	半減期の5倍の期間
バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	約70時間	外国人健常成人にバルプロ酸ナトリウム500mg（1日2回）とラモトリギン製剤を併用した時	約350時間（=14.58日）
バルプロ酸ナトリウムもラモトリギン製剤のグルクロン抱合を誘導する薬剤も併用しない場合	約31～38時間	日本人健常成人にラモトリギン製剤25mg～200mgを単回経口投与した時	約170時間（=7.08日）
バルプロ酸ナトリウムを併用せず、ラモトリギン製剤のグルクロン抱合を誘導する薬剤を併用する場合	約13時間	グルクロン抱合の誘導作用を有する抗てんかん薬を服用している外国人の成人患者にラモトリギン製剤を漸増的に add-on 投与（1日2回反復経口投与）した時	約65時間（=2.71日）

*ラミクタール錠25mg/錠100mg/錠小児用2mg/錠小児用5mg 申請資料概要（平成20年10月16日承認）

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となります。
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、以下のとお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、本剤の「用法及び用量」を遵守してください。
2. 以下は、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です。
 - ・用法及び用量の非遵守例
 - ・バルプロ酸ナトリウム併用例
 - ・他の抗てんかん薬での薬疹の既往歴
 - ・13歳以下の小児
 - ・投与8週以内
3. 英国ではバルプロ酸ナトリウムに本剤 add-on 投与時の初期用量を減量し（[バルプロ酸ナトリウム併用]1日50mg、1日1回→1回25mg 隔日投与へ変更、[バルプロ酸ナトリウム非併用]1日100mg、1日2回→1日50mg、1日1回へ変更）、緩やかな漸増を行う用法及び用量に変更され、ドイツにおいても英国と同様の変更が承認されました。その結果、翌年の両重症皮膚反応の報告例は、本剤を新規に投与した7610例中2例（いずれも成人）にまで減少し、それ以降は本剤の新規投与例が増加したにもかかわらず、その6年後で21200例中2例（いずれも成人）に発現したのみであり、発現率0.01%未満に減少しました*。

*ラミクタール錠25mg/錠100mg/錠小児用2mg/錠小児用5mg 申請資料概要（平成20年10月16日承認）

○発現率及び発現時期

1. 先発医薬品の国内臨床試験（バルプロ酸ナトリウム併用時）において、承認用量よりも高い用量で投与した場合、皮膚障害の発現率が高い傾向が認められたと報告されています*。

	承認用量より高い用量群	承認された用法及び用量 ^{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及び用量は電子化された添付文書を参照ください。

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）。

*PMDAからの医薬品適正使用のお願い No.6（2012年1月）

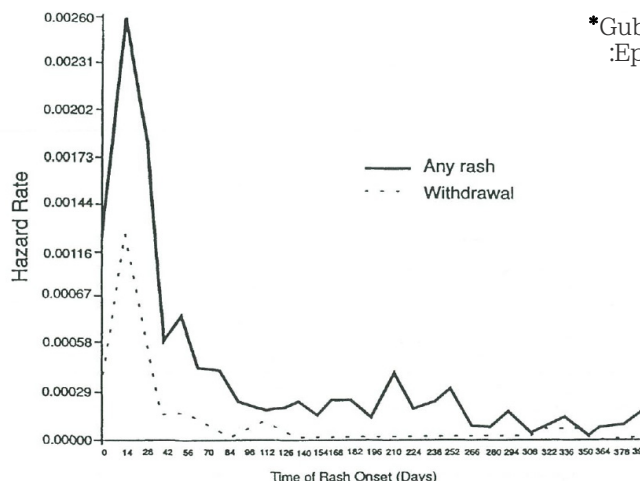
2. 先発医薬品において小児に投与した場合、成人よりも皮膚障害の発現率が高くなることが認められたと報告されています*。

発疹（スティーブンス・ジョンソン症候群などの重症型薬疹を含む）投与開始8週後（LAM107844試験）

発疹（スティーブンス・ジョンソン症候群などの重症型薬疹を含む）	合計 (N=102)			成人 (N=51)		小児 (N=51)	
	件数	例数(%)	発現率の95%信頼区間	件数	例数(%)	件数	例数(%)
合計	7	5 (5)	1.6~11.1	3	2 (4)	4	3 (6)
発疹	4	2 (2)	0.2~6.9	2	1 (2)	2	1 (2)
薬疹	3	3 (3)	0.6~8.4	1	1 (2)	2	2 (4)

*ラミクタール錠25mg/錠100mg/錠小児用2mg/錠小児用5mg 申請資料概要（平成20年10月16日承認）

3. 皮膚障害は本剤投与開始から8週間以内に発現しやすいことが報告されています*。



*Guberman A et al
:Epilepsia 1999;40:985-991

FIG. 1. Hazard plot for the time of rash development or discontinuation because of rash after the initiation of lamotrigine treatment in phase II and III clinical trials.

○用法用量に関する情報

<参考：てんかん患者に用いる場合（成人）>

てんかん 成人用

■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、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

■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）
 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、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤



Yes



No

■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）
 主な薬剤（一般名）
 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

漸増期			維持期（*維持用量）
-----	--	--	------------

1週、2週	3週、4週	5週～	
1回 25mg 隔日 (2日に1回)	25mg/日 (1日1回)	最適な治療効果が得られるまで 1～2週間毎に 25～50mg/日ずつ 漸増	100*～200*mg/日 (1日2回に分割)

1週、2週	3週、4週	5週～	
50mg/日 (1日1回)	100mg/日 (1日2回に分割)	最適な治療効果が得られるまで 1～2週間毎に 最大 100mg/日ずつ 漸増	200*～400*mg/日 (1日2回に分割)

1週、2週	3週、4週	5週	6週～	
25mg/日 (1日1回)	50mg/日 (1日1回)	100mg/日 (1日1回 or 2回に分割)	最適な治療効果が得られるまで 1～2週間毎に 最大 100mg/日 ずつ漸増	100*～200* mg /日 (1日1回 or 1日2回に分割) [最大 400mg/日まで 増量は1週間以上の 間隔をあけて 最大 100mg/日ずつ]

<参考：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 症候群は併用療法のみ、定型欠神発作は単剤療法のみである

てんかん 小児用

・併用療法

■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、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



漸増期			維持期（*維持用量）
1週、2週 0.15mg/kg/日 (1日1回)	3週、4週 0.3mg/kg/日 (1日1回)	5週～ 最適な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*～3*mg/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*～5*mg/kg/日 (最大 200mg/日・1日2回に分割)



■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)
 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、リファンピシリン、ロピナビル・リトナビル配合剤



1週、2週 0.6mg/kg/日 (1日2回に分割)	3週、4週 1.2mg/kg/日 (1日2回に分割)	5週～ 最適な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*～15*mg/kg/日 (最大 400mg/日・1日2回に分割)
---	---	--	--



■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)
 主な薬剤（一般名）
 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



1週、2週 0.15mg/kg/日 (1日1回)	3週、4週 0.3mg/kg/日 (1日1回)	5週～ 最適な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*～3*mg/kg/日 (最大 200mg/日・1日2回に分割)
---------------------------------------	--------------------------------------	--	---

・単剤療法

【定型欠神発作】
 単剤療法の場合



1週、2週 0.3mg/kg/日 (1日1回 or 2回に分割)	3週、4週 0.6mg/kg/日 (1日1回 or 2回に分割)	5週～ 最適な治療効果が得られるまで 1～2週間毎に最大 0.6mg/kg/日 ずつ 漸増	1*～10*mg/kg/日 (最大 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0.6mg/kg/日ずつ
---	---	--	---

- 投与初期（1～2週）に体重換算した1日用量が1～2mgの範囲内であった場合は2mg錠を隔日に1錠服用してください。
- 投与初期（1～2週）に体重換算した1日用量が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な場合があります。

<参考：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）>

双極性障害 成人用

■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



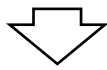
No

■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）

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、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤



Yes



No

■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）

主な薬剤（一般名）
 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

漸増期			維持期（*維持用量）	
-----	--	--	------------	--

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)	100*mg/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)

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*~400*mg/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)

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)	200*mg/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)

皮膚障害の初期症状や発現時の対処法等を説明した患者さま用指導箋をご用意しております。
本剤の服薬指導の際にご活用ください。

資材につきましては下記お客さま相談室までお問い合わせください。

お客さま相談室：0120-893-170

日本ジェネリック株式会社 医療関係者向けサイト
(<https://medical.nihon-generic.co.jp/>)

※電子化された添付文書は、添付文書閲覧アプリ「添文ナビ®」にてご覧ください。

ラモトリギン錠 25mg/錠 100mg 「JG」

ラモトリギン錠小児用 2mg/錠小児用 5mg 「JG」



LAMOT-RMP1-07