医薬品リスク管理計画
（RMP）

医療関係者の先生方へ

日医工株式会社

ラモトリギン錠「日医工」の適正使用のお願い
―重症皮膚障害と用法・用量の厳守、早期発見に関して―

本剤の投与により、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）及び皮膚粘膜眼症候群（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ます。

添付文書の【警告】より

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。

本剤の投与にあたっては、以下の注意事項を確認してください。

投与開始時には下記の事項にご注意下さい。

1．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確認されています。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・用量より短時間での増量は行わないでください。
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、体重換算などにより調節した用量に一致する錠剤がない場合には、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て投与してください。
4．患者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・用量を厳守すること

・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ことを伝えること

重篤な皮膚障害の例

図１　体幹の浮腫性紅斑と水疱・びらんの例

図２　口唇の出血性びらん・血痂の例

（厚生労働省　重篤副作用疾患別対応マニュアル　スティーブンス・ジョンソン症候群より引用）

投与中には下記の事項にご注意下さい。

１．処置が遅れると重篤な転帰をたどることがあります。
- 発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談及び紹介し、適切な処置を行ってください。

２．発疹に加えて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ります。
直ちに本剤を中止してください。

発　熱（38 度以上）	眼充血	口唇、口腔粘膜のびらん	咽頭痛	全身の倦怠感	リンパ節腫脹

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してください。

※　皮膚障害発現時のご対応には、「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）』をご参照ください。
http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.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を行ってください。

４．小児において、発現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．患者または家族に対して、投与中も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・用量を遵守すること
- 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

いることを伝えること

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してください。

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。

＊併用薬剤別の消失半減期の５倍の期間は下記の通りです。

併用薬剤別のケース	ラモトリギン半減期の 5 倍の期間
バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	約 350 時間(=14.58 日)
バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤も併用しない場合、もしくは本剤の代謝に影響を及ぼさない薬剤を併用する場合	約 170 時間(=7.08 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する場合	約 65 時間(=2.71 日)

8．経口避妊薬

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。

出典：1） ラミクタール錠小児用 2mg、同錠小児用5mg、同錠 25mg 及び同錠 100mg　審査結果報告書（平成 20 年７月 30 日）
2） Wolf P, et al.：J Epilepsy, 5, 73-79（1992）
3） Yuen AW, et al.：Br J Clin Pharmacol, 33, 511-513（1992）
4） Binnie CD, et al.：Epilepsia, 27, 248-254（1986）
5） Jawad S, et al.：Epilepsy Res, 1, 194-201（1987）
6） Anderson GD, et al.：Clin Pharmacol Ther, 60, 145-156（1996）
7） Morris RG, et al.：Br J Clin Pharmacol, 46, 547-551（1998）
8） Yuen WC, et al.：Br J Clin Pharmacol, 26, 242P（1988）

重篤な皮膚障害を予防するために、下記の事項にご注意下さい。

1．用法・用量を超えて本剤を投与した場合には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。

１）特に、初期漸増時は、定められた用法・用量を超えないでください。

２）増量のタイミングを守ってください。

2．皮膚障害の発現が増加し、症状が重篤化しやすくなると考えられる危険因子は、下記の通りです。

・ラモトリギン投与開始から８週間以内
・バルプロ酸ナトリウムとの併用
・小児への投与
・用法・用量の非遵守例
・他の抗てんかん薬での薬疹の既往歴

3．バルプロ酸ナトリウム併用の有無によって初回用量及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。

重篤な皮膚障害の発現率及び発現時期は下記の通りです。

1．承認された用法・用量を超えて本剤を投与した場合、皮膚障害の発現率が高いことが確認されています。

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・用量は添付文書の表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量・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） 中毒性表皮壊死融解症 9 件 スティーブンス・ジョンソン症候群 33 件 過敏症症候群 27 件	39.4%（99 例/251 例） 中毒性表皮壊死融解症 2 件 スティーブンス・ジョンソン症候群 20 件 過敏症症候群 8 件

注１）　本剤の承認された用法・用量は添付文書の表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
注３）　複数の事象がみとめられた症例を含む。

（PMDA からの医薬品適正使用のお願い　No.6 2012 年１月より引用）

2．皮膚障害の重篤性について、国際誕生日から約 15 年７ヶ月の期間に集積された副作用を元に皮膚障害の重篤性を検討したところ、小児に投与した場合に、成人よりも高いことが確認されています。

年齢区分	重篤な事象の割合
成　人	33.5%（1382／4124 件）
小　児	47.4%（440／929 件）

（ラミクタール錠小児用 2mg、同錠小児用５mg、同錠 25mg 及び同錠 100mg　審査結果報告書（平成 20 年７月 30 日）より引用）

3．本剤の投与開始から８週以内に皮膚障害の発現率が高いことが確認されています。

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）維持療法終了時まで　　b）成人のみ

（ラミクタール錠 25mg、同錠 100mg　審査結果告書（平成 26 年７月 14 日）より引用）

ラモトリギン錠「日医工」の用法・用量に関する情報は次のページからの「処方にあたって」の資料の通りです。

※　効能・効果及び併用薬によって初期投与量及び維持用量が異なっています。

「処方にあたって」の資料は、A4 版のものをご用意しております。
資料請求又はご不明な点がございましたら、弊社 MR 又お客様サポートセンターまでは、お問い合わせ下さい。

日医工株式会社　お客様サポートセンター
〒930-8583　富山市総曲輪１丁目６番 21
（0120）517-215　　Fax（076）442-8948

てんかん　小児用　ラモトリギン錠「日医工」処方にあたって

POINT 発作型および併用する薬剤に応じて投与スケジュールが決まっています。
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となります。

	漸増期 1週、2週	漸増期 3週、4週	漸増期 5週～	維持期（＊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/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	0.15mg/kg/日（1日1回）	0.3mg/kg/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 ・リファンピシン ・ロピナビル・リトナビル配合剤	0.6mg/kg/日（1日2回に分割）	1.2mg/kg/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	0.15mg/kg/日（1日1回）	0.3mg/kg/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）

いいえ → はい

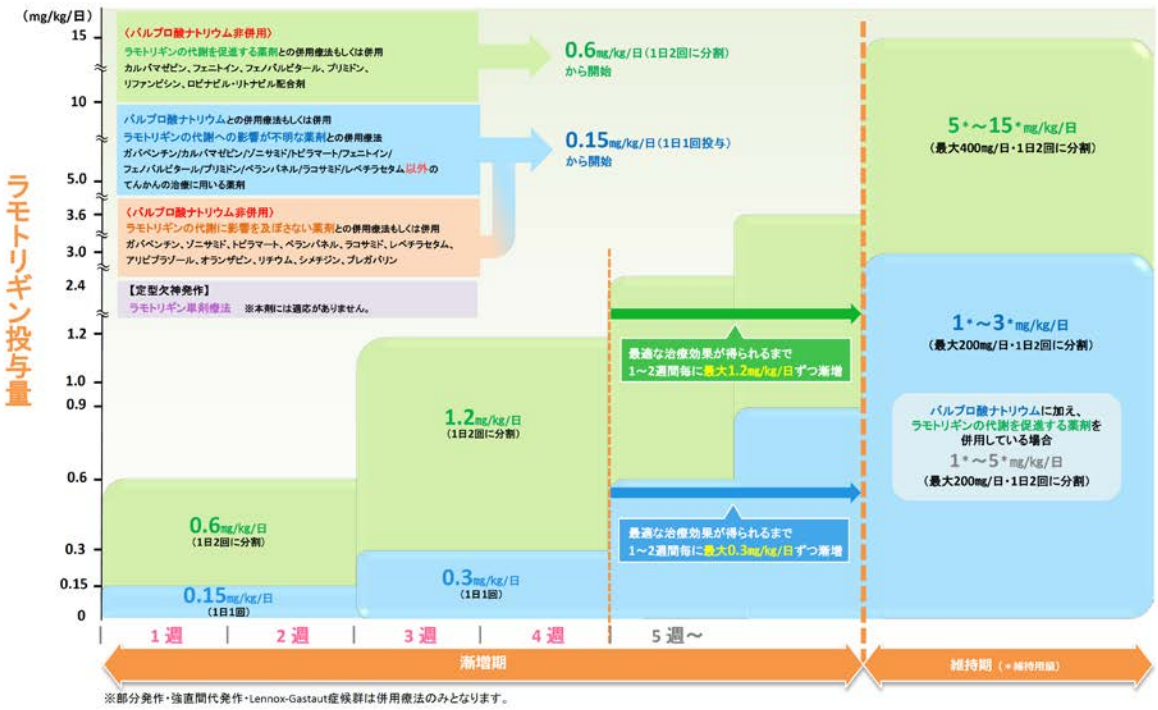
【定型欠神発作】
■ラモトリギン単剤療法
※てんかん患者の定型欠神発作に対する単剤療法は、本剤には適応がありません。先発品であるラミクタール錠のみの適応となっております。

ラモトリギン錠「日医工」添付文書2018年8月（第2版）
2018年8月改訂

製造販売元　日医工株式会社

【製品情報お問い合わせ先】
お客様サポートセンター (0120)517-215

てんかん　小児用　ラモトリギン錠「日医工」処方にあたって　発作型および併用する薬剤に応じて投与スケジュールが決まっています



※部分発作・強直間代発作・Lennox-Gastaut症候群は併用療法のみとなります。

ラモトリギン錠「日医工」添付文書2018年8月（第2版）
2018年8月改訂

てんかん　成人用　ラモトリギン錠「日医工」処方にあたって

下記事項を確認し、処方・調剤をお願い申し上げます。

POINT　併用する薬剤に応じて投与スケジュールが決まっています

	漸増期 1週、2週	漸増期 3週、4週	漸増期 5週～	維持期（＊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/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	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）
■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	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）

いいえ ↓

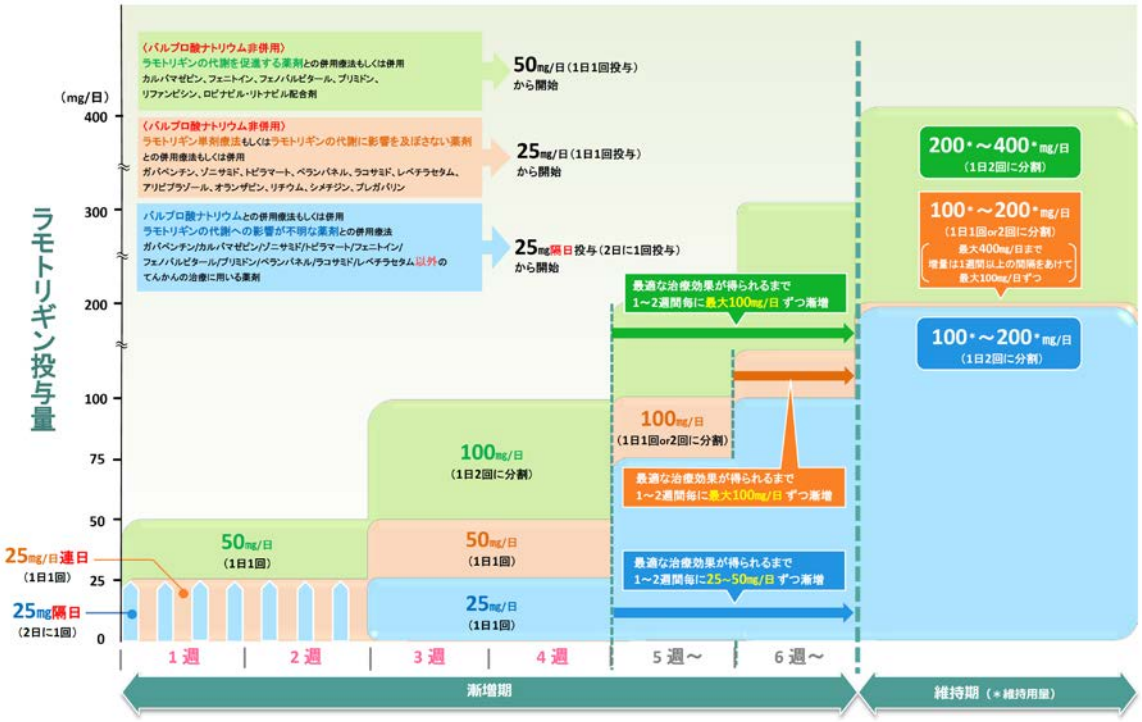
	漸増期 1週、2週	漸増期 3週、4週	漸増期 5週	漸増期 6週～	維持期（＊維持用量）
■ラモトリギン単剤療法もしくはラモトリギンの代謝に影響を及ぼさない薬剤との併用療法もしくは併用（バルプロ酸ナトリウム非併用） 主な薬剤（一般名） ・ガバペンチン　・ゾニサミド　・トピラマート ・ペランパネル　・ラコサミド　・レベチラセタム ・アリピプラゾール　・オランザピン　・リチウム ・シメチジン　・プレガバリン	25mg/日（1日1回）	50mg/日（1日1回）	100mg/日（1日1回or2回に分割）	最適な治療効果が得られるまで1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増	100*～200*mg/日（1日1回or2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）

ラモトリギン錠「日医工」添付文書2018年8月（第2版）
2018年8月改訂

製造販売元　日医工株式会社

【製品情報お問い合わせ先】
お客様サポートセンター　(0120)517-215

てんかん　成人用　ラモトリギン錠「日医工」処方にあたって　併用する薬剤に応じて投与スケジュールが決まっています



ラモトリギン錠「日医工」添付文書2018年8月（第2版）
2018年8月改訂

双極性障害 成人用　ラモトリギン錠「日医工」処方にあたって

下記事項を確認し、処方・調剤をお願い申し上げます。

POINT　併用する薬剤に応じて投与スケジュールが決まっています

	漸増期 1週、2週	漸増期 3週、4週	漸増期 5週	維持期（＊維持用量） 6週	維持期（＊維持用量） 7週目以降
■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	1回25mg隔日（2日に1回）	25mg/日（1日1回）	50mg/日（1日1回or2回に分割）	100＊mg/日（1日1回or2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or2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 ・リファンピシン ・ロピナビル・リトナビル配合剤	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）
■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	25mg/日（1日1回）	50mg/日（1日1回or2回に分割）	100mg/日（1日1回or2回に分割）	200＊mg/日（1日1回or2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or2回に分割）

はい　いいえ

ラモトリギン錠「日医工」添付文書2018年8月（第2版）
2018年8月改訂

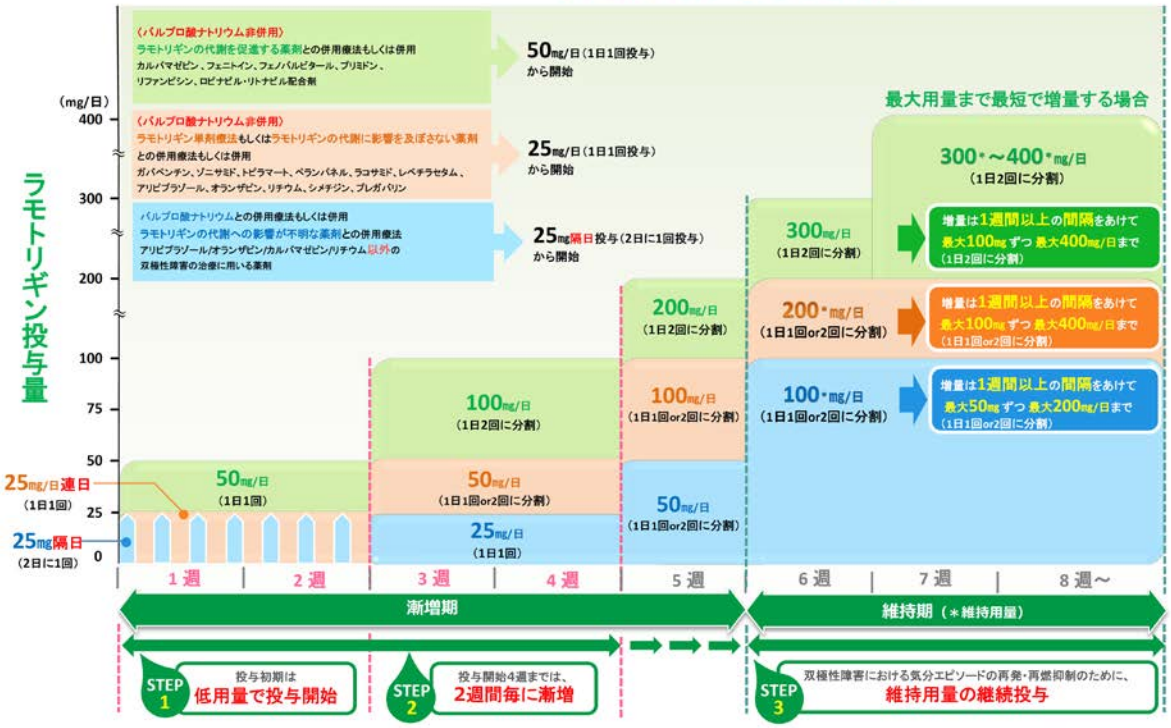
製造販売元　日医工株式会社

【製品情報お問い合わせ先】
お客様サポートセンター　(0120)517-215

双極性障害 成人用　ラモトリギン錠「日医工」処方にあたって

併用する薬剤に応じて投与スケジュールが決まっています

患者さんそれぞれにあった治療のためのラモトリギン3 STEP投与



ラモトリギン錠「日医工」添付文書2018年8月（第2版）
2018年8月改訂

＜薬剤師の先生方へのお願い＞

定められた用法・用量を超えて投与した場合に皮膚障害の発現が高くなるため、調剤される場合には用法・用量のご確認をお願い申し上げます。用法・用量に疑義が生じた場合は、疑義照会をしていただきますようよろしくお願い申しあげます。

また、患者様向けの資材もご用意しております。調剤される際には、患者様向け資材をご利用の上、患者様、ご家族様への服薬指導の徹底をよろしくお願い申しあげます。

2018年8月改訂

N201800231