

—ラミクタール錠の適正使用のお願い— ～用法・用量 遵守と皮膚障害の早期対応について～

2015年1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。

ラミクタール錠の投与により重篤な皮膚障害があらわれることがあり、本剤添付文書の、「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意（1）（3）」、「重要な基本的注意（1）（2）」、「重大な副作用」の項に記載し注意喚起してまいりました。

しかし、製造販売以降、重篤な皮膚障害による死亡例が報告されております。皮膚障害が認められた場合、重篤な転帰をたどることがあるため早期に対応することが重要です。特に、皮膚障害は定められた用法・用量を超えて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。

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。

皮膚障害で致死的な転帰に至った症例があります（2、3ページ参照）

皮膚障害が発現した場合、ただちに本剤の投与を中止すること

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、皮膚科専門医へ相談及び紹介すること

皮膚障害に加えて、以下のような症状が現れた場合、重篤な皮膚障害となる可能性がある。

- | | |
|------------|-------------|
| ○高熱(38度以上) | ○口唇、口腔内のただれ |
| ○目の充血 | ○全身の倦怠感 |
| ○咽頭痛 | ○リンパ節腫脹 |

用法・用量を遵守しない場合、皮膚障害の発現率が高くなります

特に、初期漸増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)

増量のタイミングを守ること

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

- ・ 用法・用量を守ること。また、医師の指示に従うこと
- ・ 皮膚障害などの副作用が出る場合があり、処置が遅れると重篤な転帰をたどることがあるため、皮膚障害の初期症状が出たらすぐに受診すること

(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 | ・ リンパ節腫脹 |

重篤な皮膚障害 症例の概要

以下に皮膚障害で死亡に至った症例について症例概要をお示しします。

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			
男性 50歳代	てんかん 外傷性頭蓋内出血 骨粗鬆症 アルコール性肝炎 食道静脈瘤出血 偽関節	50mg 65日間	<p>『薬剤性過敏症候群 (DIHS (TEN型))』</p> <p>本剤投与開始日:てんかんに対して、本剤 50mg/日を内服処方開始 (バルプロ酸ナトリウム併用)。</p> <p>投与開始 43 日後:皮疹ありとして皮膚科受診。本剤による副作用と疑われた。</p> <p>投与開始 46 日後:本剤投与中止指示。その後の外来での経過観察にて皮疹終息傾向にあった。</p> <p>投与中止指示 18 日後 (投与開始後 64 日後):受診時、皮疹の悪化・発熱あり。患者問診により本剤の中止指示が守られていないことが発覚。本剤投与中止、入院。</p> <p>投与中止 3 日後:薬剤性過敏症候群 (DIHS (TEN型)) に対し、免疫グロブリン療法 (2500mg/日)、ステロイドミニパルス (プレドニゾロン 500mg/日)、3 日間投与。</p> <p>投与中止 7 日後:敗血症合併。メロペネム 1.5g/日、トロンボモデュリン アルファ 25600U/日開始。喀痰培養よりグラム陽性球菌 (GPC) 4+、血液培養より GPC+。</p> <p>投与中止 10 日後:プレドニゾロン 100mg/日へ変更。</p> <p>投与中止 12 日後:セファゾリン 6g/日へ変更。皮疹を契機とした MSSA 菌血症と確定。</p> <p>投与中止 13 日後:血漿交換 (投与中止 16 日後まで)。</p> <p>投与中止 16 日後:皮疹改善傾向。</p> <p>投与中止 21 日後: セファゾリン投与下にて敗血症性ショックにて血圧低下、バンコマイシン 1g/日、メロペネム 3g/日、トロンボモデュリン アルファ 25600U/日。</p> <p>投与中止 22 日後: 人アンチトロンビン III iv 開始 (投与中止 24 日後まで)。</p> <p>投与中止 24 日後:血液培養より緑膿菌検出。</p> <p>投与中止 26 日後:プレドニゾロン 80mg/日に減量。皮疹改善傾向として一般床転出。</p> <p>投与中止 33 日後: プレドニゾロン 70mg/日に減量。循環安定せず、全身状態としては悪化。</p> <p>投与中止 35 日後:死亡。</p>			
併用薬: ミノドロン酸水和物、バルプロ酸ナトリウム						
検査項目名	投与 90 日前	投与 開始日	投与 20 日後	投与 中止日	中止 7 日後	中止 33 日後
WBC (×10 ³ /μL)	6.9	6.9	4.5	10.5	8.4	3.2
CRP (mg/dL)	-	0.20	0.59	2.9	14.18	3.35
T-Bil (mg/dL)	1.78	1.93	1.87	1.85	2.51	29.78
PLT (×10 ⁴ /μL)	6.1	7.4	4.5	4.9	6.4	4.7
CRN (mg/dL)	0.66	0.82	0.83	0.67	0.69	2.71

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 60歳代	双極性障害 うつ病 自殺念慮 抑うつ症状増悪	50 mg 25日間	<p>『多臓器不全（肝不全、腎不全）、薬剤性過敏症症候群（DIHS）』 本剤投与開始日：希死念慮が悪化したため、本剤 50 mg/日投与開始。</p> <p>投与開始 24 日後：40℃の発熱、全身の紅斑が出現。多臓器不全（肝不全、腎不全）及び、DIHS が発現。</p> <p>投与開始 25 日後：意識障害（JCS（ジャパンコーマスケール）I I-30）がみられたため、悪性症候群を疑われて当院へ搬送された。AST:20323、ALT:7382、Cr:3.22 と肝不全、腎不全、敗血症、甲状腺機能障害、全身紅斑、意識障害を認めたため緊急入院。紅斑型の皮疹、激しい皮疹、肝機能障害を発現。この時の精神状態は非常に良いものであった。本剤投与中止。</p> <p>本剤投与中止翌日：ステロイドパルス（投与中止 3 日後まで）、持続血液透析濾過療法（CHDF）/血液透析（HD）を開始、血漿交換（PE）8 回施行（投与中止 48 日後まで）。</p> <p>投与中止 4 日後：その後ゆっくり水溶性プレドニゾロンに変更、減量した（投与中止 48 日後まで）。</p> <p>日付不明：血液培養でカンジダ菌陽性となり、全身状態が悪化。 投与中止 48 日後：死亡。</p> <p>皮膚生検結果：表皮ケラチノサイトの壊死、表皮内へのリンパ球浸潤あり（投与中止翌日）。</p> <p>死亡後の肝生検、腎生検：強い薬剤性肝障害の像</p>

併用薬： クロミプラミン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩、レボメプロマジンマレイン酸、フルニトラゼパム

検査項目名	投与 中止日	投与中止 21日後	投与中止 46日後
ALT (IU/L)	7382		
AST (IU/L)	20323		
T-Bil (mg/dL)	2.3		
CK (IU/L)	3299		
Cr (mg/dL)	3.22		
LDH (IU/L)	18742		
BUN (mg/dL)	37.4		
HbA1C (%)	6.7		
DLST	-	ラモトリギン陰性	ラモトリギン陰性
WBC (/mm ³)	15120		

