

医療安全通信 第36号-1

【薬局部医療安全委員会】

医療安全推進のため、Pharma Bridgeを通じて、医療安全上の周知すべき情報やタイムリーな話題を随時発信いたします。業務手順書の書換えや日常業務にお役立てください。

ラミクタール（ラモトリギン）を休薬した場合の再開方法について（1）

薬局ヒヤリ・ハット事例収集・分析事業の「共有すべき事例」2017年5月分には『休薬後、ラミクタールが元の用量で処方再開された』事例が掲載されています。

http://www.yakkyoku-hiyari.jcqh.c.or.jp/pdf/sharing_case_2017_05.pdf

◆ 事例の内容

患者は2ヶ月前までラミクタール錠を1日300mgで服用していたが、皮膚障害の疑いがあり処方が中止となった。今回、中止後1か月以上が経過して再開となり、ラミクタール錠100mg 3錠14日分が処方された。1日量が300mgから開始されたため疑義照会を行ったが、間違いないと返答を受けた。疑義が解消されなかったため、製薬会社に確認した。ラミクタール錠は、最終投与から65時間が経過した場合は初回用量の25mgから再開するという情報を得た。製薬会社の医薬情報担当者が処方医へ訪問し、情報提供を行った。その後再度、疑義照会を行うと、ラミクタール錠25mg 1錠14日分へ変更となった。

◆ 背景・要因

医師は、「再開時は、用量を1日25mgへ戻すことは知っているが、今回は患者より300mgから開始してほしいと要望があったため処方した。」と話していたと、医薬情報担当者から報告を受けた。

◆ 薬局が考えた改善策

高用量からの開始や再開で死亡例も報告されていることから、当該処方箋を受け取った場合は「調剤拒否事由」に該当すると製薬会社から説明を受けたため、今後も注意が必要と考える。薬局内にて、製薬会社によるラミクタールの勉強会を実施する。同様の事例があった場合は、薬局から疑義照会できるように薬局内の認識を一致させる。

◆ その他の情報

ラミクタール錠小児用2mg、ラミクタール錠小児用5mg、ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mgの添付文書（一部抜粋）

【用法・用量】

用法・用量に関連する使用上の注意

(3) 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（1）参照）。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間（バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、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時は約65時間（いずれも外国人のデータ）、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かった時は約170時間）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る（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。

◆ 事例のポイント

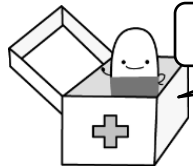
○抗てんかん剤であるラミクタールについて、ラミクタールとの因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現し死亡に至った例が報告されていることから、用法・用量を遵守し、皮膚障害の早期発見、早期治療に努めるよう「安全性速報（ブルーレター）」が2015年2月に公表されている。

○ラミクタールは、用法・用量が細かく設定されており、投与中止後の再投与についても細心の注意が必要である。

○疑義が生じた場合、必要とあれば製薬会社からも積極的に情報を収集し、疑義が解消するまで疑義照会を行うことは重要である。

【原文のまま抜粋】

ラミクタールについては、医療安全通信 第2号（Pharma Bridge Vol.1502 2015年5月11日発行）でも取り上げましたが、**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くなる**ことが示されており、投与開始時の用法・用量、並びに維持用量までの漸増時の用法・用量及び増量間隔、休薬後の再開方法が、併用薬ごと、適応症（てんかん、双極性障害）ごとに細かく規定されています。



医療安全通信 第36号-2

【薬局部医療安全委員会】

ラミクタール（ラモトリギン）を休薬した場合の再開方法について（2）

皮膚症状のためにラミクタール錠の投与を中止した場合は、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となっています。

休薬後に再投与を行う場合

- (1) 再投与時の用量については、投与中止の理由に関わらず、**維持用量より低い用量から再開し漸増する。**
- (2) **投与中止からラモトリギンの消失半減期の5倍の期間（下表）を経過している場合には、初回用量から「用法・用量」に従って再開する。**

ラモトリギンとグルクロン酸抱合が競合する薬剤	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤	ラモトリギン消失半減期 (t _{1/2})	ラモトリギン消失半減期 (t _{1/2}) の5倍の期間
バルプロ酸ナトリウム	フェニトイン カルバマゼピン 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 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)	ラモトリギン消失半減期 (t _{1/2})	ラモトリギン消失半減期 (t _{1/2}) の5倍の期間
併用	併用	約 70 時間	約 350 時間 (14.58 日)
併用しない	併用	約 13 時間	約 65 時間 (2.71 日)
併用しない	併用しない	約 31 ~ 38 時間	約 170 時間 (7.08 日)

国内外の臨床試験の結果から推察されるラミクタール投与中に**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**として次の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

■重篤な皮膚障害の初期徴候



ラミクタールの投与中は、これらの症状を見逃さないようご注意ください。

ラミクタール服用中に発疹に加え右図に示す症状が現れた場合、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、適切な処置を行うように指導してください。**

ラミクタールにおける皮膚障害は、その形状は斑状・丘疹状の発疹として発現することが多いとされています。発疹の初期徴候は、小児では「感染」と誤診されやすいので、ラミクタール投与開始後8週間以内に発疹や発熱などの症状がみられたら、特に注意が必要です。

