

1

ラモトリギンによる重症薬疹と 用法・用量の遵守について

成分名 販売名（会社名）	成分名	販売名（会社名）
	ラモトリギン	ラミクタール錠小児用2mg, 同錠小児用5mg, 同錠25mg, 同錠100mg（グラクソ・スミスクライン）
薬効分類等	抗てんかん剤, 精神神経用剤	
効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む）, 強直間代発作, Lennox-Gastaut症候群における全般発作 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制	

1. はじめに

ラモトリギン（以下、「本剤」という。）は、平成20年10月にてんかん治療剤として承認され、その後、平成23年7月に「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」に対する効能・効果が追加承認されています。国内累積使用者数は、販売開始（平成20年12月）後より平成23年10月までに約9万2000人（うち、てんかん治療として約6万2000人、双極性障害治療として約3万人）と製造販売業者により推定されています。

本剤の添付文書では、販売開始時より「警告」をはじめ、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項において、皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死融解症等の重篤な皮膚障害に関する注意喚起を行っています。

また、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率が高いことが示されているので、「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項において、併用する薬剤の組み合わせに留意して、「用法・用量」を遵守するよう注意喚起されています。しかし、本剤の発売以降に報告された重篤な皮膚障害症例の中には、「用法・用量」が遵守されていない症例が多く認められます。

このため、製造販売業者に対し更なる注意喚起の徹底を求めるとともに、医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という。）からも医療従事者に対して本剤の適正使用に関する情報提供を行っているため、紹介します。

2. 本剤の用法・用量と皮膚障害の発現について

本剤による皮膚障害の発現率は、てんかん患者を対象としたバルプロ酸ナトリウム（VPA）併用の国内臨床試験において、表1のとおり、承認用量より高い用量で投与した群では10.4%（18/173例）、承認用量で投与した群では2.9%（3/102例）でした。この結果を踏まえ、承認用量より高い用量で投与することは、皮膚障害発現増加のリスクファクターの一つと考えられており、承認された用法・用量を遵守することが重要です。

表1 国内臨床試験における皮膚障害の発現率（投与量は下表参照）

	承認用量より高い用量群 (VPA併用)	承認された用法・用量群 (VPA併用)
皮膚障害 ^{注1} 発現	重篤 5例 非重篤 10例 不明 3例	重篤 1例 非重篤 2例
皮膚障害発現率 (発現例数/解析対象症例数)	10.4% (18例/173例)	2.9% (3例/102例)

注1：粘膜疹を含む全ての発疹について集計

臨床試験の投与量（VPAを併用）

	承認用量より高い用量群 (VPA併用)	承認された用法・用量群 (VPA併用)
小児における投与量	0.2mg/kg/日（1-2週）， 0.5mg/kg/日（3-4週）， 1mg/kg/日～（5-8週）， ≤5mg/kg/日 or ≤3mg/kg/日（9-12週）	0.15mg/kg/日（1-2週）， 0.3mg/kg/日（3-4週）， 1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増（5週以降）， 1～3mg/kg/日（最大200mg）（維持用量）
	VPAに加え、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用 0.5mg/kg/日（1-2週）， 1mg/kg/日（3-4週）， 2mg/kg/日～（5-8週）， ≤5mg/kg/日（9-12週）	0.15mg/kg/日（1-2週）， 0.3mg/kg/日（3-4週）， 1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増（5週以降）， 1～5mg/kg/日（最大200mg）（維持用量）

成人における投与量	<p><試験1> 50mg/日から投与を開始し，2週間ごとに（入院例では1週間ごと可），最高1日用量200mgまで増量した後，維持量を8週間投与する。</p> <p><試験2> 初回用量を25mg/日とし，最高用量150mg/日までの範囲内で用量調整を行う。</p> <p><試験3> ①VPA及びグルクロン酸抱合を誘導する薬剤1剤以上併用群 初回投与量を25mg/日とし4週間間隔（初回投与量の変更のみ2週）で増量し，その後8週を維持量投与期として投与する。（1日最高投与量200mg/日）</p> <p>②VPA単剤併用群 初回投与量を25mg/隔日とし4週間間隔（初回投与量の変更のみ2週）で増量し，その後8週を維持量投与期として投与する。（1日最高投与量200mg/日）</p>	<p>12.5mg/日（25mgを隔日投与）（1-2週）， 25mg/日（3-4週）， 1～2週間毎に25～50mgずつ漸増（5週以降）， 100～200mg/日（維持用量）</p>
-----------	---	---

3. 主な症例の概要

本剤投与後に皮膚粘膜眼症候群を発症した症例を紹介します。

症例 1

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女 30代	てんかん (なし)	25mg (隔日) 14日間 ↓ 25mg 7日間 ↓ 50mg 16日間	<p>スティーブンス・ジョンソン症候群</p> <p>投与開始日 本剤投与開始。 投与36日目 全身性痒感，熱感出現。 投与37日目 本剤投与中止。 (投与中止日)</p> <p>中止1日後 同院皮膚科受診。 薬疹疑いで入院。 入院後よりステロイドパルス療法施行（メチルプレドニゾロン500mg/日点滴）。</p> <p>中止3日後 ステロイドパルス療法（点滴）終了。 内服（プレドニゾロン60mg/日）へ切り換え。 痙攣発作あり。</p> <p>中止4日後 ゾニサミド，ガバペンチン内服開始。 再度ステロイドパルス療法施行。</p> <p>中止16日後 薬疹は徐々に軽快し，退院。 中止21日後 外来通院加療へ。 <皮膚所見> 具体的症状：多形紅斑</p>

			粘膜所見 部位：口唇 症状詳細：両口角の亀裂 病変部位の体表面積に対する割合：約90% 皮膚生検の実施：多形紅斑型 <診断名> EM major 皮膚科医師意見：本剤とバルプロ酸の併用が原因かもしれない。 発熱：37.3 度 DLST：陽性
併用薬（被疑薬）： <u>バルプロ酸ナトリウム</u>			

症例2

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女 20代	双極性障害2 型 (なし)	12.5mg 9日間 ↓ 25mg 投与期間不明	スティーブンス・ジョンソン症候群 投与開始日 双極2型障害に対し、本剤投与開始（12.5mg/日）。 投与10日目 25mg/日に増量。 投与16日目 眼が赤くなってきた。 投与17日目 口唇が腫れて、しびれてきた。救急病院受診。 細菌感染の疑いで点眼薬と抗生剤が処方された。 投与18日目 全体的に悪化。点眼薬が少し効いたのか、眼の症状が少し改善。 投与20日目 A院（総合内科）受診。細菌感染を疑われた。 投与21日目 B院（内科）受診後、C院の内科受診。その後、C院皮膚科を受診。スティーブンス・ジョンソン症候群と判明したため、入院。 手の先がじんじんしてきた。 入院後、ステロイド治療開始。 投与36日目 スティーブンス・ジョンソン症候群は軽快。 C院退院。 <粘膜所見> 眼，眼瞼病変：充血，眼脂 口唇，口腔内病変：びらん，痂皮 外陰部病変：不明 診断名：スティーブンス・ジョンソン症候群 治療内容：ステロイドの点滴静注及び内服 薬剤アレルギー歴：なし 最近の感染症の罹患状況：なし 併用薬の有無：抗けいれん薬 発熱の有無：不明。投与21日目以前は患者本人の情報では発熱（+）だったが、投与21日目以降、病院で確認した限りで常時平熱。 全体表面積に対する皮膚病変の割合：約10% 皮膚生検の実施：胸部から行い真皮浅層の血管周囲に軽度リンパ球浸潤を認める程度。 DLST：陰性
併用薬（被疑薬）： <u>バルプロ酸ナトリウム</u> ， <u>炭酸リチウム</u> ， <u>ミルナシブラン塩酸塩</u> ， <u>フルボキサミンマレイン酸塩</u> ， <u>フルニトラゼパム</u>			

4. 安全対策

報告された症例の中には、患者が本剤投与後に重篤な皮膚障害の初期症状を自覚していたものの、すぐに受診しなかった症例が散見されているほか、患者が受診した際に適切な診断がなされずに処置が遅れた症例も認められています。

これらの状況を踏まえ、以下のことについて更に情報提供を行いました。

1. <u>用法・用量遵守の徹底</u>		
✓ 最大1日投与量を超えないこと		
✓ 定められた増量の時期を早めないこと		
✓ バルプロ酸ナトリウム併用時には投与開始2週間の間は連日投与ではなく、隔日投与すること（成人のみ）		
2. <u>患者への重篤な皮膚障害に関する服薬指導の徹底</u>		
✓ 重篤な皮膚障害などの副作用が出る場合があること		
✓ 重篤な皮膚障害の初期症状が出たらすぐに受診すること		
✓ 用法・用量を守ること		
<初期症状>		
眼の充血	咽頭痛	口唇／口腔内のただれ
発熱 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	全身倦怠感	発疹

5. 情報提供の実施状況と今後の対応について

本件については、製造販売業者に対して医療従事者への情報提供を要請し、製造販売業者は、平成23年12月より、注意喚起の文書を直接配布して、また、PMDAの医薬品医療機器情報提供ホームページの「製薬企業からの医薬品の適正使用に関するお知らせ」に同内容を掲載して、適正使用推進のための資料紹介を含む情報提供を行っています。

なお、PMDAにおいても、ホームページにて「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」を発信し、医療従事者に対して、本剤の用法・用量の遵守及び患者への服薬指導の徹底を注意喚起しています。医療従事者におかれましては、今後も引き続き、患者や家族等に対し、本剤服用中に重篤な皮膚障害の初期症状が出たらすぐに受診するよう指導を徹底し、患者や家族等の理解が得られたことをご確認いただくようお願いします。

詳細はPMDAの医薬品医療機器情報提供ホームページをご覧ください。

http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/oshirase_index.html

表2 本剤の承認された用法・用量

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合（成人）				
	VPAを併用する場合		VPAを併用しない場合	
			(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注1)} を併用する場合	(2) (1) 以外の抗てんかん薬 ^{注2)} を併用する場合
1・2週目	12.5mg/日 (25mgを隔日投与)		50mg/日 (1日1回投与)	VPAを併用する場合に従う。
3・4週目	25mg/日 (1日1回投与)		100mg/日 (1日2回に分割投与)	
5週目以降	1～2週間毎に25～50mgずつ漸増する。		1～2週間毎に最大100mgずつ漸増する。	
維持用量	100～200mg/日 (1日2回に分割投与)		200～400mg/日 (1日2回に分割投与)	
てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合（小児）				
	VPAを併用する場合		VPAを併用しない場合	
	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注1)} を併用する場合	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注1)} を併用しない場合	(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注1)} を併用する場合	(2) (1) 以外の抗てんかん薬 ^{注2)} を併用する場合
1・2週目	0.15mg/kg/日 (1日1回投与)		0.6mg/kg/日 (1日2回に分割投与)	VPAを併用する場合に従う。
3・4週目	0.3mg/kg/日 (1日1回投与)		1.2mg/kg/日 (1日2回に分割投与)	
5週目以降	1～2週間毎に最大0.3mg/kgずつ漸増する。		1～2週間毎に最大1.2mg/kgずつ漸増する。	
維持用量	1～5mg/kg/日 (最大200mg) (1日2回に分割投与)	1～3mg/kg/日 (最大200mg) (1日2回に分割投与)	5～15mg/kg/日 (最大400mg) (1日2回に分割投与)	

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）

	単剤療法の場合	VPAを併用する場合	VPAを併用しない場合 ^{注3)}	
			(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注1)} を併用する場合	(2) (1) 以外の薬剤 ^{注4)} を併用する場合
1・2週目	25mg/日 (1日1回投与)	12.5mg/日 (25mgを隔日投与)	50mg/日 (1日1回投与)	単剤療法の場合に 従う。
3・4週目	50mg/日 (1日1回又は2回 に分割投与)	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割投与)	
5週目	100mg/日 (1日1回又は2回 に分割投与)	50mg/日 (1日1回又は2回 に分割投与)	200mg/日 (1日2回に分割投与)	
6週目以降	200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回 に分割投与) (増量は1週間以上 の間隔をあけて最大 100mgずつ)	100mg/日 (最大200mg/日) (1日1回又は2回 に分割投与) (増量は1週間以上 の間隔をあけて最大 50mgずつ)	6週目300mg/日 7週目以降300～ 400mg/日 (最大400mg/日) (1日2回に分割投与) (増量は1週間以上 の間隔をあけて最大 100mgずつ)	

注1) 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, その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤

注2) ゴキサミド, ガバペンチン, トピラマート, その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない又は影響が明らかでない薬剤

注3) 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を投与されている患者は, VPAを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注4) リチウム, オランザピン, その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤