

1

ラモトリギンによる 重篤な皮膚障害について

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 2 mg, 同錠小児用 5 mg, 同錠25mg及び同錠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	○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 ○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部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作及びLennox-Gastaut 症候群における全般発作に対する抗てんかん薬との併用療法の効能・効果で承認され、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・再燃抑制の効能・効果で、平成26年8月にてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する単剤療法の効能・効果で承認されています。製造販売業者の推定では、販売開始（平成20年12月12日）から平成26年12月31日までの間に約37万6000人の患者に使用されています。

今般、国内において、平成26年9月から12月の約4ヶ月の間に、本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現し、死亡に至った症例が4例報告されました。これら4例は、いずれも用法・用量が守られていない症例であり、皮膚障害の発現後、重篤化するまで本剤の投与が中止されていない症例であったことから、厚生労働省は、製造販売業者に対して、平成27年2月4日付けで使用上の注意の改訂および安全性速報（ブルーレター）¹⁾の配布を行うよう指示しましたので、その内容等について紹介します。

2. 経緯

本剤による重篤な皮膚障害については、平成20年12月の販売開始時より「警告」をはじめ、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項にて注意喚起がなされてきました。また、本剤による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いる旨が、販売開始時より注意喚起されており、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・用量及び増量間隔が、併用薬ごとに細かく規定されています。

本剤の製造販売後において報告された重篤な皮膚障害の症例の中には、用法・用量が遵守されていない症例も多く、定期的に、製造販売業者及び関連学会により適正使用の情報提供が行われていました。平成24年1月には、医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）のホームページに「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」として「ラミクタール錠（ラモトリギン）の重篤な皮膚障害と用法・用量遵守、早期発見について」²⁾を掲載し、本剤の適正使用に関する情報提供を行ってきました。

しかしながら、平成20年12月の販売開始から平成27年1月までの約6年1ヶ月の間に、重篤な皮膚障害が発現し死亡に至った症例は累積で16例*報告されており、特に平成26年9月から12月の約4ヶ月間に集中して報告されました。この約4ヶ月間に報告された死亡症例のうち4例は、本剤と重篤な皮膚障害との因果関係が否定できない症例であり、いずれも投与開始時の用量が過量である、バルプロ酸ナトリウム併用時に連日投与で開始された、増量時期が早い、といった用法・用量不遵守の症例でした。さらにこれら4例の死亡症例は、副作用発現後、重篤化するまで本剤の投与中止が指示されなかった、あるいは投与中止の指示が守られなかった症例であることから、副作用を早期に発見し、適切な治療を開始することを徹底することが重要と判断しました。また、死亡症例に発現した重篤な皮膚障害としては、警告欄に記載されている中毒性表皮壊死融解症（TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）だけでなく、薬剤性過敏症症候群（DIHS）との因果関係が否定できない症例もあり、薬剤性過敏症症候群が発現することも併せて周知する必要があると考えられました。以上より、厚生労働省は、その緊急性を考慮し、本剤の製造販売業者に対して平成27年2月4日付で使用上の注意を改訂し、警告欄に必要な注意事項を追記するとともに、医療関係者等に迅速に注意喚起の内容を伝達するため安全性速報（ブルーレター）¹⁾の配布を行うよう指示しました。

*うち一例（2月4日時点では情報不足で因果関係が評価できなかった症例）は、その後の調査の結果ラモトリギンが投与されていないことが判明。

3. 本剤による重篤な皮膚障害に関連した死亡症例について

以下に、重篤な皮膚障害に関連した死亡症例3例の経過を紹介します。

症例 1 中毒性表皮壊死融解症・薬剤性過敏症症候群

No.	患者		投与量 投与期間	副作用																																																																																																																																										
	性・ 年齢	原疾患 (合併症)		経過及び処置																																																																																																																																										
1	男 50代	てんかん (外傷性頭蓋 内出血, 不全麻痺, 失語症, 失見当識, 骨粗鬆症, アルコール 性肝炎, 偽関節, 胸水, 肝萎縮)	25mg/日 8日間 連日投与 ↓ 50mg/日 38日間	症候性てんかんに対し、バルプロ酸ナトリウム1,200mg/日が投与されていた。 本剤投与開始日 てんかん発作のため救急外来受診。てんかん治療のため、本剤25mg/日投与開始（バルプロ酸ナトリウム併用下）。 投与開始8日後 本剤を50mg/日に増量。 投与開始20日後 ふらつきのため転倒し、救急外来を受診。この際、発熱及び全身に平滑性丘疹を認めたが、耳介前リンパ節が腫大しているようにみえたため、風疹罹患が疑われた。 投与開始36日後 神経内科外来受診時、患者本人からの皮疹の訴えはなかった。 投与開始43日後 整形外科外来受診時、皮疹ありとして整形外科医が皮膚科に相談し、受診を促した。皮膚科を受診した結果、本剤による副作用と疑われたが、口腔粘膜疹なく、臨床検査値に異常がないため、抗アレルギー薬と外用ステロイド治療にて経過をみることにした。皮膚科医は患者に再来院を指示した。 投与開始46日後 皮膚科医と主治医の協議により本剤を中止することを決定し、患者に中止を指示。 投与開始49日後 その後の皮膚科再来における経過観察にて皮疹終息傾向。 投与開始53日後 皮疹消失。皮疹の転帰は回復。 投与開始64日後 主治医受診時、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かったことが判明した。本剤を中止、入院。 投与中止3日後 皮膚科にて薬剤性過敏症症候群（DIHS（TEN型））に対し、免疫グロブリン療法（2,500mg/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。 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 25,600U/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+。 投与中止10日後 プレドニゾロン100mg/日へ変更。 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。 投与中止13日後 血漿交換（投与中止16日後まで）。 投与中止16日後 皮疹改善傾向。 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 25,600U/日。ICU入室。呼びかけに対する応答不良、皮膚真っ黒。 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）。 投与中止24日後 血液培養より緑膿菌検出。 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。 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。 投与中止35日後 加療を継続するも、肝不全を発症し、死亡。																																																																																																																																										
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目名</th> <th>投与 90日前</th> <th>投与 開始日</th> <th>投与 20日後</th> <th>投与 64日後</th> <th>中止 3日後</th> <th>中止 7日後</th> <th>中止 25日後</th> <th>中止 26日後</th> <th>中止 29日後</th> <th>中止 33日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT (IU/L)</td> <td>—</td> <td>11</td> <td>—</td> <td>14</td> <td>17</td> <td>16</td> <td>28</td> <td>27</td> <td>24</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>AST (IU/L)</td> <td>—</td> <td>36</td> <td>—</td> <td>52</td> <td>29</td> <td>38</td> <td>71</td> <td>63</td> <td>57</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>T-Bil (mg/dL)</td> <td>1.78</td> <td>1.93</td> <td>1.87</td> <td>1.85</td> <td>2.67</td> <td>2.51</td> <td>7.67</td> <td>8.96</td> <td>22.64</td> <td>29.78</td> </tr> <tr> <td>D-Bil (mg/dL)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>5.46</td> <td>18.82</td> <td>24.48</td> </tr> <tr> <td>ALP (IU/L)</td> <td>326</td> <td>473</td> <td>—</td> <td>243</td> <td>166</td> <td>191</td> <td>653</td> <td>532</td> <td>596</td> <td>510</td> </tr> <tr> <td>LDH (IU/L)</td> <td>243</td> <td>253</td> <td>—</td> <td>483</td> <td>433</td> <td>514</td> <td>254</td> <td>224</td> <td>339</td> <td>359</td> </tr> <tr> <td>γ-GTP (IU/L)</td> <td>16</td> <td>26</td> <td>—</td> <td>27</td> <td>24</td> <td>36</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>58</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>WBC (×10³/μL)</td> <td>6.9</td> <td>6.9</td> <td>4.5</td> <td>10.5</td> <td>—</td> <td>8.4</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>3.2</td> </tr> <tr> <td>CRP (mg/dL)</td> <td>—</td> <td>0.20</td> <td>0.59</td> <td>2.90</td> <td>—</td> <td>14.18</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>8.85</td> </tr> <tr> <td>PLT (×10⁴/μL)</td> <td>6.1</td> <td>7.4</td> <td>4.5</td> <td>4.9</td> <td>—</td> <td>6.4</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>4.7</td> </tr> <tr> <td>Cr (mg/dL)</td> <td>0.66</td> <td>0.82</td> <td>0.83</td> <td>0.67</td> <td>—</td> <td>0.69</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>2.71</td> </tr> </tbody> </table>							検査項目名	投与 90日前	投与 開始日	投与 20日後	投与 64日後	中止 3日後	中止 7日後	中止 25日後	中止 26日後	中止 29日後	中止 33日後	ALT (IU/L)	—	11	—	14	17	16	28	27	24	12	AST (IU/L)	—	36	—	52	29	38	71	63	57	51	T-Bil (mg/dL)	1.78	1.93	1.87	1.85	2.67	2.51	7.67	8.96	22.64	29.78	D-Bil (mg/dL)	—	—	—	—	—	—	—	5.46	18.82	24.48	ALP (IU/L)	326	473	—	243	166	191	653	532	596	510	LDH (IU/L)	243	253	—	483	433	514	254	224	339	359	γ-GTP (IU/L)	16	26	—	27	24	36	—	—	58	43	WBC (×10 ³ /μL)	6.9	6.9	4.5	10.5	—	8.4	—	—	—	3.2	CRP (mg/dL)	—	0.20	0.59	2.90	—	14.18	—	—	—	8.85	PLT (×10 ⁴ /μL)	6.1	7.4	4.5	4.9	—	6.4	—	—	—	4.7	Cr (mg/dL)	0.66	0.82	0.83	0.67	—	0.69	—	—	—	2.71
検査項目名	投与 90日前	投与 開始日	投与 20日後	投与 64日後	中止 3日後	中止 7日後	中止 25日後	中止 26日後	中止 29日後	中止 33日後																																																																																																																																				
ALT (IU/L)	—	11	—	14	17	16	28	27	24	12																																																																																																																																				
AST (IU/L)	—	36	—	52	29	38	71	63	57	51																																																																																																																																				
T-Bil (mg/dL)	1.78	1.93	1.87	1.85	2.67	2.51	7.67	8.96	22.64	29.78																																																																																																																																				
D-Bil (mg/dL)	—	—	—	—	—	—	—	5.46	18.82	24.48																																																																																																																																				
ALP (IU/L)	326	473	—	243	166	191	653	532	596	510																																																																																																																																				
LDH (IU/L)	243	253	—	483	433	514	254	224	339	359																																																																																																																																				
γ-GTP (IU/L)	16	26	—	27	24	36	—	—	58	43																																																																																																																																				
WBC (×10 ³ /μL)	6.9	6.9	4.5	10.5	—	8.4	—	—	—	3.2																																																																																																																																				
CRP (mg/dL)	—	0.20	0.59	2.90	—	14.18	—	—	—	8.85																																																																																																																																				
PLT (×10 ⁴ /μL)	6.1	7.4	4.5	4.9	—	6.4	—	—	—	4.7																																																																																																																																				
Cr (mg/dL)	0.66	0.82	0.83	0.67	—	0.69	—	—	—	2.71																																																																																																																																				
併用被疑薬：ミノドロン酸水和物、バルプロ酸ナトリウム																																																																																																																																														

症例2 薬剤性過敏症候群

No.	患者		投与量 投与期間	副作用																																																																	
	性・ 年齢	原疾患 (合併症)		経過及び処置																																																																	
2	女 60代	双極性障害 (うつ病, 自殺念慮, 抑うつ症状 増悪)	50mg/日 25日間	<p>投与開始61日前 他院入院, フルボキサミンマレイン酸塩75mg, フルニトラゼパム2mg, レボメプロマジンマレイン酸塩で安定。</p> <p>投与開始23日前 退院。</p> <p>本剤投与開始日 希死念慮が強く, 本剤50mg/日投与開始。</p> <p>投与開始翌日 オランザピン5mg追加, フルボキサミンマレイン酸塩150mgに増量。</p> <p>投与開始8日後 クロミプラミン塩酸塩75mg追加。</p> <p>投与開始19日後 精神的に安定。</p> <p>日付不明 スティーブンス・ジョンソン症候群疑い, 肝機能検査値上昇を発現。</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)II-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:20,323, ALT:7,382, Cr:3.22, BUN:37.4, CK:3,299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。本剤投与中止。</p> <p>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 水溶性プレドニゾン60mg点滴に変更, 減量した(投与中止48日後まで)。</p> <p>投与中止36日後 β-Dグルカン上昇, 再び38℃の発熱と意識障害の悪化が認められた。</p> <p>投与中止42日後 CV(中心静脈)カテーテル先端からカンジダ菌陽性。敗血症で全身状態が悪化。</p> <p>投与中止48日後 死亡。</p> <p>死因:多臓器不全, 劇症肝不全, 薬剤誘発性過敏症候群及び腎不全 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)。 死亡後の肝生検, 腎生検:強い薬剤性肝障害の像</p>																																																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目名</th> <th>投与開始 59日前</th> <th>投与開始 34日前</th> <th>投与 開始日</th> <th>投与開始 23日後</th> <th>投与 中止日</th> <th>投与中止 21日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT (IU/L)</td> <td>25</td> <td>17</td> <td>43</td> <td>467</td> <td>7,382</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>AST (IU/L)</td> <td>20</td> <td>13</td> <td>32</td> <td>408</td> <td>20,323</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td>T-Bil (mg/dL)</td> <td>0.5</td> <td>0.6</td> <td>0.7</td> <td>0.3</td> <td>2.3</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ALP (IU/L)</td> <td>243</td> <td>240</td> <td>255</td> <td>651</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>γ-GTP (IU/L)</td> <td>15</td> <td>15</td> <td>15</td> <td>120</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>LDH (IU/L)</td> <td>147</td> <td>139</td> <td>154</td> <td>501</td> <td>18,742</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>CK (IU/L)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>3,299</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>WBC (/μL)</td> <td>5,400</td> <td>6,000</td> <td>3,800</td> <td>—</td> <td>15,120</td> <td>15,240</td> </tr> </tbody> </table>							検査項目名	投与開始 59日前	投与開始 34日前	投与 開始日	投与開始 23日後	投与 中止日	投与中止 21日後	ALT (IU/L)	25	17	43	467	7,382	56	AST (IU/L)	20	13	32	408	20,323	61	T-Bil (mg/dL)	0.5	0.6	0.7	0.3	2.3	—	ALP (IU/L)	243	240	255	651	—	—	γ-GTP (IU/L)	15	15	15	120	—	—	LDH (IU/L)	147	139	154	501	18,742	—	CK (IU/L)	—	—	—	—	3,299	—	WBC (/μL)	5,400	6,000	3,800	—	15,120	15,240
検査項目名	投与開始 59日前	投与開始 34日前	投与 開始日	投与開始 23日後	投与 中止日	投与中止 21日後																																																															
ALT (IU/L)	25	17	43	467	7,382	56																																																															
AST (IU/L)	20	13	32	408	20,323	61																																																															
T-Bil (mg/dL)	0.5	0.6	0.7	0.3	2.3	—																																																															
ALP (IU/L)	243	240	255	651	—	—																																																															
γ-GTP (IU/L)	15	15	15	120	—	—																																																															
LDH (IU/L)	147	139	154	501	18,742	—																																																															
CK (IU/L)	—	—	—	—	3,299	—																																																															
WBC (/μL)	5,400	6,000	3,800	—	15,120	15,240																																																															
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, フルニトラゼパム, レボメプロマジンマレイン酸, パロキセチン塩酸塩水和物, ミルタザピン, アルプラザラム, ゾルピデム酒石酸塩, デュロキセチン塩酸塩, オランザピン																																																																					

症例3 中毒性表皮壊死症候群・スティーブンス・ジョンソン症候群

No.	患者		投与量 投与期間	副作用																																																																																																					
	性・ 年齢	原疾患 (合併症)		経過及び処置																																																																																																					
3	男 80代	てんかん (転移性脳腫瘍, 肺癌, 意識変容状態, 心房細動, 脳出血, 高血圧, せん妄, 不眠症)	25mg/日 9日間 ↓ 50mg/日 22日間	本剤投与開始前 本剤投与開始日 投与開始9日後 日付不明 投与開始28日後 投与開始29日後 投与開始30日後 投与中止翌日 投与中止6日後 投与中止7日後 投与中止11日後 投与中止19日後	肺癌及び転移性脳腫瘍で治療中。ADL(日常生活動作)はほぼ自立されていた。 痙攣発作に伴う意識障害JCSII-10で救急来院。症候性てんかんと診断され入院。本剤25mg/日投与開始。MRIで新しい転移性脳腫瘍が認められた。 本剤50mg/日投与へ変更。 転移性脳腫瘍のガンマナイフ治療後浮腫が認められステロイド投与。 皮疹(背中)を発現。 口内炎を発現。 多形性紅斑(体幹), びらん(臀部, 陰のう, 四肢, 口唇及び口腔内)を発現。プレドニゾロン10mg投与開始。アミノ安息香酸エチル, バタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用剤塗布開始。血液培養から大腸菌が検出され敗血症も合併。本剤投与中止。 びらん(体幹, 前額面)を発現。スティーブンス・ジョンソン症候群, 中毒性表皮壊死症候群と診断され, プレドニゾロン15mgに増量。敗血症に対しゲンタマイシン硫酸塩, セフトリアキソンナトリウム注投与開始。 剥離びらん(全身)発現。 大量ガンマグロブリン療法, ステロイドパルス(3日間)を施行したが改善なし。 発熱が再発し, 血液培養からは腸球菌が検出された。敗血症の治療も同時に行われた。 死亡。																																																																																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目名</th> <th>投与開始日</th> <th>投与14日後</th> <th>投与29日後</th> <th>投与中止1日後</th> <th>投与中止4日後</th> <th>投与中止5日後</th> <th>投与中止6日後</th> <th>投与中止11日後</th> <th>投与中止12日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT (IU/L)</td> <td>39</td> <td>26</td> <td>26</td> <td>40</td> <td>92</td> <td>—</td> <td>76</td> <td>52</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>AST (IU/L)</td> <td>29</td> <td>24</td> <td>26</td> <td>35</td> <td>63</td> <td>—</td> <td>64</td> <td>53</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>LDH (IU/L)</td> <td>271</td> <td>278</td> <td>279</td> <td>263</td> <td>416</td> <td>—</td> <td>299</td> <td>335</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>γ-GTP (IU/L)</td> <td>—</td> <td>19</td> <td>—</td> <td>24</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>67</td> <td>62</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>CPK (IU/L)</td> <td>207</td> <td>239</td> <td>—</td> <td>142</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>125</td> <td>52</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Cr (mg/dL)</td> <td>0.93</td> <td>1.07</td> <td>1.20</td> <td>0.85</td> <td>0.82</td> <td>—</td> <td>0.84</td> <td>0.70</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>BUN (mg/dL)</td> <td>14.9</td> <td>21.9</td> <td>29.0</td> <td>18.1</td> <td>17.6</td> <td>—</td> <td>24.6</td> <td>35.4</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>WBC (/μL)</td> <td>5,500</td> <td>6,900</td> <td>13,400</td> <td>2,200</td> <td>1,900</td> <td>1,900</td> <td>2,400</td> <td>2,400</td> <td>2,300</td> </tr> <tr> <td>CRP (mg/dL)</td> <td>—</td> <td>2.32</td> <td>5.29</td> <td>—</td> <td>17.43</td> <td>—</td> <td>19.40</td> <td>28.35</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>						検査項目名	投与開始日	投与14日後	投与29日後	投与中止1日後	投与中止4日後	投与中止5日後	投与中止6日後	投与中止11日後	投与中止12日後	ALT (IU/L)	39	26	26	40	92	—	76	52	—	AST (IU/L)	29	24	26	35	63	—	64	53	—	LDH (IU/L)	271	278	279	263	416	—	299	335	—	γ-GTP (IU/L)	—	19	—	24	—	—	67	62	—	CPK (IU/L)	207	239	—	142	—	—	125	52	—	Cr (mg/dL)	0.93	1.07	1.20	0.85	0.82	—	0.84	0.70	—	BUN (mg/dL)	14.9	21.9	29.0	18.1	17.6	—	24.6	35.4	—	WBC (/μL)	5,500	6,900	13,400	2,200	1,900	1,900	2,400	2,400	2,300	CRP (mg/dL)	—	2.32	5.29	—	17.43	—	19.40	28.35	—
検査項目名	投与開始日	投与14日後	投与29日後	投与中止1日後	投与中止4日後	投与中止5日後	投与中止6日後	投与中止11日後	投与中止12日後																																																																																																
ALT (IU/L)	39	26	26	40	92	—	76	52	—																																																																																																
AST (IU/L)	29	24	26	35	63	—	64	53	—																																																																																																
LDH (IU/L)	271	278	279	263	416	—	299	335	—																																																																																																
γ-GTP (IU/L)	—	19	—	24	—	—	67	62	—																																																																																																
CPK (IU/L)	207	239	—	142	—	—	125	52	—																																																																																																
Cr (mg/dL)	0.93	1.07	1.20	0.85	0.82	—	0.84	0.70	—																																																																																																
BUN (mg/dL)	14.9	21.9	29.0	18.1	17.6	—	24.6	35.4	—																																																																																																
WBC (/μL)	5,500	6,900	13,400	2,200	1,900	1,900	2,400	2,400	2,300																																																																																																
CRP (mg/dL)	—	2.32	5.29	—	17.43	—	19.40	28.35	—																																																																																																
併用薬: クレマスチンフマル酸塩, ニトラゼパム, ランプラゾール, リスベリドン																																																																																																									
死因: 末期癌, 発疹, 中毒性表皮壊死融解症, 皮疹, 多形紅斑, 皮膚びらん, 陰囊びらん, 口内炎, 口唇びらん, 口腔内潰瘍, 皮膚剥脱及びスティーブンス・ジョンソン症候群																																																																																																									

4. 重篤な皮膚障害に対する注意事項について

本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現し、死亡に至った症例が報告されています。次の事項に十分注意してください。

- (1) 発疹に加え、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、リンパ節腫脹等の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してください。
- (2) 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、適切な処置を行ってください。
- (3) 患者又は家族に対して、発疹や上記(1)の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導してください。

5. 本剤の用法・用量の遵守について

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くなります。本剤の用法・用量をご確認いただき、特に次の事項に十分注意してください。

- ✓ 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）
- ✓ 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
- ✓ 増量時期を早めないこと

【本剤の用法・用量】

てんかん患者に用いる場合（成人）

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注1)}		単剤療法の 場合
		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	(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注2)} を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与		50mg/日 (1日1回投与)	25mg/日 (1日1回投与)
3・4週目	25mg/日 (1日1回投与)		100mg/日 (1日2回に分割して投与)	50mg/日 (1日1回投与)
5週目以降	1～2週間毎に25～50mg/日 ずつ漸増する。		1～2週間毎に最大 100mg/日ずつ漸増する。	5週目は100mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与) その後1～2週間毎に最大 100mg/日ずつ漸増する。
維持用量	100～200mg/日 (1日2回に分割して投与)		200～400mg/日 (1日2回に分割して投与)	100～200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて 最大100mg/日ずつ)

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）

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合		バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注1)}		
	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注2)} 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2)} を併用しない場合	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	(2) (1) 以外の抗てんかん薬 ^{注3)} を併用する場合	(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{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回に分割して投与)		
3・4週目	0.3mg/kg/日 (1日1回投与)		1.2mg/kg/日 (1日2回に分割して投与)		
5週目以降	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。		1～2週間毎に最大1.2mg/kg/日ずつ漸増する。		
維持用量	1～5mg/kg/日 (最大200mg/日) (1日2回に分割して投与)	1～3mg/kg/日 (最大200mg/日) (1日2回に分割して投与)	5～15mg/kg/日 (最大400mg/日) (1日2回に分割して投与)		

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）

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注1)}			単剤療法の 場合
		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	(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注2)} を併用する場合	(2) (1) 以外の抗てんかん薬 ^{注4)} を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与	50mg/日 (1日1回投与)	25mg/日 (1日1回投与)		
3・4週目	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割して投与)	50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)		
5週目以降	50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	200mg/日 (1日2回に分割して投与)	100mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)		
6週目以降	100mg/日 (最大200mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大50mg/日ずつ)	6週目300mg/日 7週目以降300～400mg/日 (最大400mg/日) (1日2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)	200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)		

注1) 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、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2) 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3) ゴニサミド、ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタム、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

注4) リチウム、オランザピン、アリピプラゾール、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

病院薬剤部、薬局等の薬剤師の皆様におかれては、本剤調剤時には、投与量、投与間隔、併用薬に注意するとともに、必要に応じて、処方医に対し疑義照会を行う等、本剤の用法・用量遵守の徹底にご協力いただけますようお願いいたします。

なお、平成27年2月4日付けで一般社団法人日本病院薬剤師会から、2月6日付けで公益社団法人日本薬剤師会から、それぞれの会員に対し、本件への具体的な対応例等を周知する文書が出されておりますので、そちらも併せてご参照ください。^{3) 4)}

6. おわりに

今回の添付文書の改訂内容は本誌p. 24の「4. 重要な副作用等に関する情報」に掲載していますので、ご参照ください。

本剤の使用にあたっては、用法・用量を遵守した上で、皮膚障害の早期発見、早期治療に努めていただき、引き続き、適正使用へのご協力をお願いします。

〈参考文献〉

- 1) 安全性速報（ブルーレター）：ラミクタールによる重篤な皮膚障害について
<http://www.pmda.go.jp/files/000198309.pdf>
PMDA調査報告書
<http://www.pmda.go.jp/files/000198314.pdf>
- 2) 「ラミクタール錠（ラモトリギン）の重篤皮膚障害と用法・用量遵守、早期発見について」
<http://www.pmda.go.jp/files/000145676.pdf>
- 3) ラミクタール錠による重篤な皮膚障害に関する安全性速報（ブルーレター）への対応について
（平成27年2月4日付け 日病薬発第26-250号 日本病院薬剤師会会員向け文書）
<http://www.jshp.or.jp/cont/15/0205-1.html>
- 4) ラモトリギン（販売名：ラミクタール錠）の適正使用に関する参考資料の送付について
（平成27年2月6日付け日薬情発第94号都道府県薬剤会会長、同医療安全対策担当役員宛文書）
<http://nichiyaku.info/member/minfo15/pdf/20150206.pdf>
※日本薬剤師会の文書は会員向けホームページのみで公開。