

ラモトリギンに係る調査結果

製品概要

販売名：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、(グラクソ・スミスクライン株式会社)

成分名：ラモトリギン

- 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

推定使用患者数：約 376,000 人

(販売開始時（平成 20 年 12 月 12 日）～平成 26 年 12 月 30 日)

概要

ラモトリギン（以下、本剤）による重篤な皮膚障害については、製造販売開始時より「警告」、「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、承認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る。

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報告されており、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た。平成 24 年 1 月には、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）のホームページに「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」を掲載し、本剤の適正

使用に関する情報提供を行ってきた。

こうした中、重篤な皮膚障害を発現して死亡に至った症例が平成 26 年 9 月から 12 月の 4 ヶ月の間に 7 例報告された。これらの症例は、本剤と重篤な皮膚障害の因果関係評価に必要な情報が不足している症例、用法・用量の遵守状況が不明な症例もあり、製造販売業者にさらなる情報収集を行うよう指示していた。この度、追加の情報を受け PMDA にて検討を行った結果、本剤による重篤な皮膚障害に関して更なる注意喚起を行う必要があると判断した。

調査結果

専門委員の意見も聴取し、検討を行った結果、PMDA は、以下の理由により、本件が緊急案件に該当すると判断する。

- ・ 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た死亡症例は累積で 16 例報告されているが、直近約 4 ヶ月間に 7 例と急増していること。
- ・ 直近約 4 ヶ月間に報告された死亡症例 7 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こと。また、これらの 4 例はいずれも、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あること。なお、他の 3 例は、現時点では情報不足により本剤と重篤な皮膚障害との因果関係が不明であり、用法・用量の遵守状況も不明である。
- ・ 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。
- ・ 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 DIHS が発現することも併せて周知する必要があること。

本剤の重篤な皮膚障害については、「警告」等に記載し、注意喚起を行っており、適正使用に関する情報提供も、製造販売後繰り返し行ってきたにもかかわらず、用法・用量不遵守の症例で死亡に至った症例が報告されたことは重大な問題である。本剤による重篤な皮膚障害により死亡に至るおそれがあることを周知するととも

に、更なる注意喚起を行い、重篤な皮膚障害のリスクを軽減するために、開始用量、増量の際の用量や増量間隔等、用法・用量を遵守することの重要性、並びに重篤な皮膚障害の早期発見及び早期治療に努めるべく本剤投与中に発疹や重篤な皮膚障害に至るおそれのある初期症状が現れた場合に、直ちに本剤の投与を中止し、皮膚科専門医と連携し適切な診断・治療を行うことの必要性について周知する必要がある。

【改訂案】ラモトリギン

下線部追記

現行	改訂案
<p>【警告】 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)等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。</p>	<p>【警告】 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、<u>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</u>（「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」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。</p> <p><u>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。</u></p> <p><u>(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）。</u></p> <p><u>(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。</u></p> <p><u>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。</u> <u>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</u></p> <p><u>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</u></p> <p><u>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。</u></p>