

(別添1)
品目情報

- 販 売 名：ラミクタール錠小児用 2mg、同錠小児用 5mg、同錠 25mg、同錠 100mg
- 一 般 名：ラモトリギン
- 製造販売業者：グラクソ・スミスクライン株式会社
- 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
- 製造販売承認日：平成 20 年 10 月 16 日
- 販 売 開 始 日：平成 20 年 12 月 12 日
- 推定使用患者数：約 37.6 万人（販売開始～平成 26 年 12 月 31 日）
- ラモトリギンは、脳内の神経の過剰な興奮をしずめて、てんかん発作を抑える。また、双極性障害における気分の変動を抑える。
(ナトリウムチャネルを頻度依存的かつ電位依存的に抑制することによって神経膜を安定化させ、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質の遊離を抑制する。)
- 主な重篤な皮膚障害：
皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson Syndrome : SJS) :
発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。
中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) :
広範囲な紅斑と、全身の10%以上の水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。
薬剤性過敏症症候群 (Drug-induced Hypersensitivity Syndrome : DIHS) :
高熱と臓器障害を伴う薬疹で、比較的限られた医薬品が原因となり、医薬品中止後も遷延する。

重
要

安全性速報

2015年2月
14-03号

ラミクタール® 錠小児用 2mg、5mg、 ラミクタール® 錠 25mg、100mg による 重篤な皮膚障害について

2014年9月～2014年12月までの約4ヵ月の間に、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した。そこで、更なる適正使用の徹底を図るべく、本剤の「使用上の注意」の「警告」を改訂することに致しました。

なお、これらの症例を含めて、2008年12月12日の販売開始以降、2015年1月26日までの間に、本剤の投与により、重篤な皮膚障害が発現し死亡に至った症例が16例報告されております（推定使用患者約376,000人^注）。注）推定使用患者数は販売開始から2014年12月31日まで

本剤の使用にあたっては、以下の点につきましてご留意ください。

用法・用量を遵守してください。

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。

- 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
- 增量時期を早めないこと

皮膚障害の早期発見、早期治療に努めてください。

- 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

発熱(38°C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

- 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、適切な処置を行うこと
- 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し、医師・薬剤師に本剤を服用している旨を伝えるよう指導すること

重篤な皮膚障害 症例の概要

症例1 中毒性表皮壊死融解症・薬剤性過敏症症候群 (DIHS)

患者 性別 年齢	原疾患 合併症	投与量 投与期間	副作用										
			経過及び処置										
男性 50歳 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	25 mg/日 8日間 連日投与 50 mg/日 38日間	症候性てんかんに対し、バルプロ酸ナトリウム 1200 mg/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 25 mg/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 50 mg/日に增量。 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とした。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 (2500 mg/日)、ステロイドミニパルス (プレドニゾロン 500 mg/日)、3日間投与。 投与中止 7 日後：敗血症合併。メロペネム 1.5 g/日、トロンボモデュリン アルファ 25600 U/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 100 mg/日へ変更。 投与中止 12 日後：セファゾリン 6 g/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 1 g/日、メロペネム 3 g/日、トロンボモデュリン アルファ 25600 U/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 80 mg/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 70 mg/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。										

併用薬（被疑薬）：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 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	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	2.9	-	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

症例 2 薬剤性過敏症症候群 (DIHS)

患者		投与量 投与期間	副作用						
性別 年齢	原疾患 合併症		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/日 25日間	投与開始 61日前：他院入院、フルボキサミンマレイン酸塩 75 mg、フルニトラゼパム 2 mg、レボメプロマジンマレイン酸塩で安定。 投与開始 23日前：退院。 本剤投与開始日：希死念慮が強く、本剤 50 mg/日投与開始。 投与開始翌日：オランザピン 5 mg 追加、フルボキサミンマレイン酸塩 150 mg に增量。 投与開始 8日後：クロミプラミン塩酸塩 75 mg 追加。 投与開始 19日後：精神的に安定。 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。 投与開始 24日後：40°C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。 投与開始 25日後：意識障害 (JCS (ジャパンコマースケール) 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: 20323, ALT: 7382, Cr: 3.22, BUN: 37.4, CK: 3299 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。 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）。 投与中止 4日後：水溶性プレドニゾロン 60 mg 点滴に変更、減量した（投与中止 48日後まで）。 投与中止 36日後：β-D グルカン上昇、再び 38°Cの発熱と意識障害の悪化が認められた。 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。 投与中止 48日後：死亡。 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）。 死亡後の肝生椰、腎生椰：強い薬剤性肝障害の像						

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、アルプラゾラム、ゾルビデム酒石酸塩、デュロキセチン塩酸塩、オランザピン

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	7382	56
AST (IU/L)	20	13	32	408	20323	61
T-Bil (mg/dL)	0.5	0.6	0.7	0.3	2.3	-
ALP	243	240	255	651	-	-
γ-GTP (IU/L)	15	15	15	120	-	-
LDH (IU/L)	147	139	154	501	18742	-
CK (IU/L)	-	-	-	-	3299	-
WBC (/μL)	5400	6000	3800	-	15120	15240

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

患者		投与量 投与期間	副作用						
性別 年齢	原疾患 合併症		経過及び処置						
男性 80歳 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	25 mg/日 9日間 50 mg/日 22日間	本剤投与開始前：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。 本剤投与開始日：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 25 mg/日投与開始。MRI で新しい転移性脳腫瘍が認められた。 投与開始 9日後：本剤 50 mg/日投与へ変更。 日付不明：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。 投与開始 28日後：皮疹（背中）を発現。 投与開始 29日後：口内炎を発現。 投与開始 30日後：多型性紅斑（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 10 mg 投与開始。アミノ安息香酸エチル、ベタメタゾン酢酸エステルプロピオニ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。 投与中止翌日：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 15 mg に增量。敗血症に対しゲンタマイシン硫酸塩、セフトリアキソナトリウム注投与開始。 投与中止 6日後：剥離びらん（全身）発現。 投与中止 7日後：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。 投与中止 11日後：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。 投与中止 19日後：死亡。 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、陰嚢びらん、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						

併用薬：クレマスチンフマル酸塩、ニトラゼパム、ランソプラゾール、リスペリドン

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)	5500	6900	13400	2200	1900	1900	2400	2400	2300
CRP (mg/dL)	-	2.32	5.29	-	17.43	-	19.40	28.35	-

改訂後（下線部：変更箇所）	改訂前
<p>【警告】</p> <p>本剤の投与により<u>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</u>があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、<u>以下の事項に注意すること</u>（「<u>用法・用量</u>」、「<u>用法・用量に関連する使用上の注意</u>」、「<u>重要な基本的注意</u>」、「<u>副作用</u>」及び「<u>臨床成績</u>」の項参照）。</p> <p>1. <u>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>(1) <u>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>(2) <u>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、增量時期を早めないこと。</u></p> <p>2. <u>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></p> <p><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>3. <u>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>4. <u>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>	<p>【警告】</p> <p>本剤の投与により<u>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</u>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>【使用上の注意】</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与による発疹は<u>斑状・丘疹状</u>にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から8週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与による発疹は斑状丘疹性にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から8週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。</p>
<p>4.副作用</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>2) 薬剤性過敏症候群（頻度不明）の症状として、発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害（好酸球增多、白血球増加、異型リンパ球の出現）及び臓器障害（肝機能障害等）の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症候群の徴候又は症状は遅発性に発現する。薬剤性過敏症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を<u>直ちに</u>中止し、適切な処置を行うこと。（以下、省略）</p>	<p>4.副作用</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>2) 薬剤性過敏症候群（頻度不明）の症状として、発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害（好酸球增多、白血球増加、異型リンパ球の出現）及び臓器障害（肝機能障害等）の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症候群の徴候又は症状は遅発性に発現する。薬剤性過敏症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（以下、省略）</p>

【お問い合わせ先】

グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター

フリーダイヤル: 0120-563-607

● 2015年2月4日～2月13日の受付時間：平日9:00～18:00／土日祝日9:00～17:00

● 上記以外の受付時間：9:00～18:00（土日祝日および当社休業日を除く）

FAX: 0120-561-047 (24時間受付)

てんかん治療薬・双極性障害治療薬 「ラミクタール[®]錠」 を服用される患者様とご家族の皆様へ

ラミクタール錠の服用中に、重篤な皮膚障害（広範囲にわたり赤くなり、やけどのような水ぶくれ、皮膚のはがれ、ただれなどが全身に広がる）があらわれることがあります。副作用が疑われた場合には早期に適切な治療を受けてください。

- 下記のような症状があらわれた場合には、すぐに医師・薬剤師に相談してください
 - 発疹
 - 発熱（38度以上）
 - 唇や口内のただれ
 - 目の充血
 - のどの痛み
 - 体がだるい
 - リンパ節（首、わきの下、股の付け根など）のはれ
 - など
- 医師や薬剤師に相談する際は、ラミクタール錠を服用していることを伝えてください
- 医師からラミクタール錠の服用を中止するよう指示された場合は、すぐに中止してください

ラミクタール[®]錠に関する患者の皆様やご家族の皆様向けとして「患者向医薬品ガイド」が下記に掲載されております

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構「医薬品医療機器総合機構ホームページ」

URL: <http://www.info.pmda.go.jp/>

患者向医薬品ガイド(http://www.info.pmda.go.jp/guide_ippan/guide.html)

【お問い合わせ先】

グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター

フリーダイヤル:0120-563-607

● 2015年2月4日～2月13日の受付時間：平日9:00～18:00／土日祝日9:00～17:00

● 上記以外の受付時間：9:00～18:00（土日祝日および当社休業日を除く）

FAX: 0120-561-047 (24時間受付)



(別添3)

薬食安発0204第1号
平成27年2月4日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

医薬品の「使用上の注意」の改訂及び安全性速報の配布等について

医薬品の使用上の注意事項については、各種情報、資料を基に評価・検討を行い、整備を図っているところです。

今般、ラモトリギン（販売名：ラミクタール錠小児用2mg、同錠小児用5mg、同錠25mg、同錠100mg）について、「使用上の注意」の改訂、安全性速報及び国民（患者）向け情報の配布並びに承認条件に基づく医薬品リスク管理計画の提出が必要と考えますので、速やかに必要な措置を講じるよう関係業者に対して周知徹底方お願い申し上げます。

また、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第52条の2第1項の規定に基づき、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に改訂後の添付文書等記載事項の届出を行うよう、関係業者に対して併せて周知方お願い申し上げます。

なお、本件については、別途、グラクソ・スミスクライン株式会社あて連絡することとしていますので、念のため申し添えます。

【医薬品名】ラモトリギン

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

〔警告〕の項を

「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、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。

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。
(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）。

(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、增量時期を早めないこと。

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。
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

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。

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。」

と改める。

(注) 医薬関係者に対して速やかに適正使用情報を提供すること。