

第 78 回 コンパス薬局瀬谷 スキルアップ勉強会

2018.1.25 味田村

『ラミクタール錠』

グラクソ・スミスクライン株式会社 佐藤 厚 様

参加者：松本 小西 佐藤 生越 木元 阿部 遠藤 伊藤

ラモトリギンは、英国 WellcomeFoundation 社（現 GlaxoSmithKline 社）が開発したトリアジン骨格を有する新規抗てんかん薬である。

本剤は 1990 年にアイルランドで成人部分てんかん患者に対する併用療法（add-on 療法）薬として承認を取得して以来、世界 100 ヶ国以上で承認を取得している（2014 年 9 月現在）。特に、小児領域においては難治てんかんとして知られている Lennox-Gastaut 症候群のてんかん発作に対する治療薬としても 50 ヶ国以上で承認されており、また小児の定型欠神発作に対する単剤療法として欧州では 2005 年にチェコ、ルーマニア、スロバキアで承認されている。

【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

定型欠神発作

○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

【適正使用について】

ラミクタールはてんかん、双極性障害に有効な薬剤であるが、中毒性表皮壊死融解症（TEN）、皮膚粘膜目症候群（SJS）、薬剤過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害が現れることがあり、用法逸脱例では 2 例の死亡例も出ているため、適正使用が重要な薬剤である。

【重篤な皮膚障害発見のポイント】

皮膚障害（発疹）が発現した場合、ただちに本剤の投与を中止すること。

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、皮膚科専門医へ相談及び紹介すること。

皮膚障害（発疹）に加えて、以下のような症状が現れた場合、重篤な皮膚障害となる可能性がある。

○高熱（38度以上） ○口唇、口腔内のただれ ○目の充血 ○全身の倦怠感 ○咽頭痛 ○リンパ節腫脹

【皮膚障害発現増加・重篤化の危険因子】

○用法・用量の非順守例 ○バルプロ酸ナトリウムの併用例 ○他の抗てんかん薬での薬疹の既往歴 ○13歳以下の小児 ○投与8週間以内

【用法及び用量】

○てんかん患者に用いる場合：

成人（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）：

(1) 単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）：通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日 25mg を1日1回経口投与し、次の2週間は1日 50mg を1日1回経口投与し、5週目は1日 100mg を1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大 100mg ずつ漸増する。維持用量は1日 100～200mg とし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大 100mg ずつ、1日用量は最大 400mg までとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回 25mg を隔日に経口投与し、次の2週間は1日 25mg を1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として 25～50mg ずつ漸増する。維持用量は1日 100～200mg とし、1日2回に分割して経口投与する。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：

(3) -i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日 50mg を1日1回経口投与し、次の2週間は1日 100mg を1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大 100mg ずつ漸増する。維持用量は1日 200～400mg とし、1日2回に分割して経口投与する。

(3) -ii) (3) -i) 以外の薬剤を併用する場合：

単剤療法の場合に従う。ラミクタールは成人・小児、併用薬によって用法・用量が異なり、

特に併用薬では体内動態が大きく変化することから注意が必要である。

小児（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）：

(1) 単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）：通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.3mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.6mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 0.6mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1～10mg/kg とし、1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として最大 0.6mg/kg ずつ、1 日用量は最大 200mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.15mg/kg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.3mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 0.3mg/kg ずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤注 2) を併用する場合は 1 日 1～5mg/kg とし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤注 2) を併用していない場合は 1 日 1～3mg/kg とし、1 日 2 回に分割して経口投与する。なお、1 日用量は最大 200mg までとする。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：

(3) -i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.6mg/kg を 1 日 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 1.2mg/kg を 1 日 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 1.2mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 5～15mg/kg とし、1 日 2 回に分割して経口投与する。なお、1 日用量は最大 400mg までとする。

(3) -ii) (3) -i) 以外の薬剤を併用する場合：バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

上記ポイントとしてはラミクタールの代謝への影響が不明な薬剤が併用されている場合は全て減量しての投与となるため、併用薬がある場合はほぼバルプロ酸併用療法の用量になる。また、代謝を促進する薬剤が併用されている場合でも、代謝への影響が不明な薬剤が併用されていればバルプロ酸併用に準じた用法になるため注意が必要である。

増量に関しては期間の短縮は副作用の懸念があるためできないが、安全性の観点から上記用法の増量期間より延長して漸増していく分には問題はない。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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。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。

【副作用】

○てんかん患者における単剤療法に用いた場合：成人承認時までの成人を対象とした日韓共同試験において、本剤が投与された総症例65例中20例（30.8%）に副作用が発現した。その主なものは、発疹10例（15.4%）、頭痛2例（3.1%）、めまい2例（3.1%）、胃腸障害2例（3.1%）等であった（承認時）。

○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た場合：成人承認時までの成人を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例335例中185例（55.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠62例（18.5%）、めまい51例（15.2%）、肝機能障害26例（7.8%）、発疹21例（6.3%）、複視18例（5.4%）等であった。

【考察】

ラミクタールはてんかん・双極性障害において有効な薬剤ではあるが、用法逸脱例では重大な副作用による死亡事例もあるため、取り扱いに注意が必要な薬剤である。併用薬により用法が複雑に変化するため、薬剤師の用法の確認が重要になってくる。また重大な副作用の初期症状を投薬でしっかり患者へ伝達し、異常があった場合の対応を説明することも重要である。

【質問事項】

Q1. 国内での死亡事例は？

A1. 国内での死亡事例は2例、どちらも用法逸脱例。

Q2. 副作用に注意が必要な期間は？

A2. ほとんどが投与8週目以内のため、8週までは特に注意が必要。

Q3. どのような副作用が出たら中止するよう説明するのか？

A3. 発疹等の皮膚症状が出たら直ちに中止し受診するよう説明。発疹は軽微なものでも中

止するよう説明を。