

ラモトリギンに関する連名ステートメント

2016年1月20日

日本うつ病学会
理事長 尾崎 紀夫

一般社団法人日本神経精神薬理学会
理事長 石郷岡 純

一般社団法人日本臨床精神神経薬理学会
理事長 大谷 浩一

2015年2月4日厚生労働省よりラモトリギンに関する安全性速報（ブルーレター）が通達された。同剤の使用によって重篤な皮膚障害が発現し、悪化例は皮膚結膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群：SJS）、中毒性表皮壊死融解症（toxic epidermal necrolysis :TEN）、及び薬剤性過敏症症候群（drug-induced hypersensitivity syndrome :DIHS）等全身症状を伴い、残念ながらこれまでに16名の方が亡くなったことが報告されている¹⁾。

ラモトリギンは2008年抗てんかん薬の併用療法薬として、続いて2011年に双極性障害の維持療法の治療薬として、そして2014年に単剤にて抗てんかん薬として承認されている。2014年12月末までに推定376,000名に処方されている。

双極性障害においては、日本うつ病学会のガイドライン²⁾にて、維持期において最も推奨されるリチウムに次いで推奨されており、双極性障害の大うつ病エピソードにおいては、適応外ではあるものの、オランザピンと並んでクエチアピンやリチウムの次に推奨されている。

双極性障害は再燃・再発を呈しやすく、長期に経過する疾患である。米国の調査では約2.3%が罹患、または既往があることが示されている³⁾。わが国でも推定数十万人の人が罹患しているとされる。躁・うつの両病相を抑えるだけでなく、いかに再発を招かないかが求められており、その中でラモトリギンは維持治療に本邦で適応となっている唯一の貴重な薬剤である。

これまで国内の第Ⅱ/Ⅲ相試験での発疹は15例（7.0%）であり、重篤例は1例（0.5%）であっ

た⁴⁾。しかしながらこの数値は、併用薬がない、または身体合併症がないという限定された状況にある治験参加者における皮膚障害の出現頻度を表しているため、実臨床では種々の因子が複雑に絡むことでこの頻度は増加すると考えられる。皮膚障害のリスクファクターとしては、①用法・用量の非遵守例 ②バルプロ酸併用例 ③他の抗てんかん薬での薬疹の既往歴 ④13歳以下の小児 ⑤投与8週以内、が挙げられている⁵⁾⁶⁾⁷⁾。特に①の非遵守例での際に死亡に至る重症化が顕著となっている。

皮膚障害は本剤のみに多いわけではなく、抗てんかん薬全体に見られる。例えばカルバマゼピンは、わが国でも白血球抗原の遺伝子多型である HLA-A*31:01 を持つ例において好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（ドレス症候群）が多いとされている⁸⁾。しかし、ラモトリギンにおいてはどのような生物学的背景が影響しているかはまだ確立していないため、投与に際してはより慎重に処方を行っていく必要がある。

ラモトリギンの投与方法は複雑である。通常の場合でも 25mg より開始し、2週間以上開けて所定の方法で漸増していく。本剤はチトクローム P450 による代謝でなくグルクロン酸抱合されるのが特徴である。このためバルプロ酸のようなグルクロン酸抱合を受ける薬剤との併用は、本剤の薬剤血中濃度－時間曲線下面積（AUC）が 125mg で約 1.48、500mg で約 2.19 倍上昇する⁹⁾ことにより、皮膚障害をさらに認めやすいことが知られており、25mg の隔日処方あるいは 12.5mg からの処方開始が必要とされている。こうした用量・処方間隔に関して今一度遵守することを臨床医に求める。なお医薬品医療機器総合機構（PMDA）の副作用被害救済制度においても、この非遵守例は救済されていない¹⁰⁾。

バルプロ酸以外にも、グルクロン酸抱合に関わる UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）阻害作用が一般的に示されている薬物は下記のようにになっている¹¹⁾¹²⁾。ヒトでの阻害作用が証明されたものや本剤との直接的な相互作用を見た薬剤は少ないのが現状である。本剤の添付文書ではてんかんや双極性障害の治療薬との相互作用について言及しているが、それ以外の治療薬に関しては触れていない¹³⁾。しかしながら、現時点においては UGT 阻害作用の可能性が否定できない薬剤との併用の際は、バルプロ酸と同様に低用量から開始しなければならない。また、双極性障害の

治療薬であっても適応を有さない薬剤との併用の場合は、医薬品副作用被害救済制度が適応されるか必ずしも明確でないことにも留意すべきである。これらの薬剤の相互作用によって本剤の血中濃度に影響を及ぼすかどうか早急に検証されることが求められる。

なお参考までに、アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタムはグルクロン酸抱合に影響を及ぼさず、またフェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤、アタザナビル/リトナビル、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）は本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤であることが知られている¹³⁾。

ただし、重篤な皮膚障害発現例の内、用法用量を遵守した例は 57.8%¹⁴⁾というように、遵守例でも相当数の発生があることが示唆されているため、リスクファクターを排除すれば 100%安全に使用できるというわけではないことにも留意する必要がある。

臨床医は改めて本剤の効果と安全性、特に皮膚障害について、十分に当事者に説明し、同意を得た上で処方することが望ましい。皮疹の特性から薬剤性か否かは判断できないので、本剤投与と皮疹の出現時期との関連から広く薬疹の可能性を推定して診療に臨むべきである。また複雑であるその処方計画を十分に熟知し遵守すること、さらに当事者には皮疹について少しでも疑わしきものが出現した際には直ちに中止、あるいはかかりつけ医、薬剤師に相談することを伝えることが望ましい。診察時に皮膚障害を疑う例については、必要な場合は皮膚科専門医への相談が勧められる。投与前に併用薬について今一度確認し、バルプロ酸などグルクロン酸抱合を阻害する薬剤の服用時にはより慎重に投与すべきである。さらには服薬中断後一定期間経過した際には初期投与量から再び開始することにも注意を払うべきであり、当事者にこの点についても説明する。これも併用薬の有無によって異なるため、注意を要する。

処方医、薬剤師と当事者が本剤処方前後に関して注意を払うことで、多くの当事者が本剤の恩恵に浴して寛解・回復すると共に、これ以上不幸な結果を招かないことを切に願う。

*UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）阻害作用が示されている薬物

- 気分安定薬：バルプロ酸
- ベンゾジアゼピン受容体作動薬：ジアゼパム、ロラゼパム、フルニトラゼパム、クロナゼパム、ニトラゼパム
- 抗うつ薬：ノルトリプチリン、クロミプラミン、アミトリプチリン
- 非ステロイド系抗炎症剤：ジクロフェナク、フルルビプロフェン、ナプロキセン、インドメタシン、アセトアミノフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、イブプロフェン、ケトプロフェン
- 免疫抑制剤：タクロリムス、シクロスポリン
- ホルモン剤：エチニルエストラジオール、テストステロン
- 痛風治療剤：プロベネシド
- 抗生物質製剤：クロラムフェニコール
- 麻薬拮抗剤：ナロキソン
- 癌疼痛治療剤：モルヒネ、メサドン
- 利尿降圧剤：フロセミド
- 難知性皮膚症ハンセン病：ジアフェニルスルホン（ダスポン）
- H2受容体拮抗剤：シメチジン、ラニチジン
- 深在性真菌症治療剤：フルコナゾール
- ニューモシスチス肺炎治療薬：アトバコン
- 高血圧・狭心症・不整脈・片頭痛 治療剤：プロプラノロール
- 抗ヒスタミン剤、抗パーキンソン剤：プロメタジン

1) 抗てんかん薬、双極性障害治療薬「ラミクタール錠」投与患者における重篤な皮膚障害に関する注意喚起について

<http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11125000-Iyakushokuhinkyoku-Anzentaisaku-ka/0000073149.pdf>

2) 日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害 2011

3) Angst J, Cui L, Swendsen L, et al. (2010) Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*;167(10),1194-1201.

4) ラミクタール錠 使用上の注意 : <http://www.jshp.or.jp/cont/15/0115-2-2.pdf>

5) LaRoche SM, Helmers SL. (2004) The new antiepileptic drugs: clinical applications. *JAMA*. ;291(5):615-620.

6) Hirsch LJ, Arif H, Nahm EA, et al. (2008) Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use. *Neurology*;71(19):1527-1534.

7) Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, et al. (1999). Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia*. ;40(7):985-991.

8) Genin E, Chen DP, Hung SI, et al. (2014) HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J* (3):281-288.

9) Gidal BE, Sheth R, Parnell J, et al. (2003) Evaluation of VPA dose and concentration effects on lamotrigine pharmacokinetics: implications for conversion to lamotrigine monotherapy. *Epilepsy Res*;57(2-3):85-93.

10) 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.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/tekisei_pmda_06.pdf

11) Kiang TK, Ensom MH, Chang TK. (2005) UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacol Ther*. ;106(1):97-132.

12) Liston HL, Markowitz JS, DeVane CL. (2001) Drug glucuronidation in clinical

psychopharmacology. J Clin Psychopharmacol. t;21(5):500-515.

13) ラミクタール錠 (ラモトリギン) 添付文書

https://www.healthgsk.jp/content/dam/global/Health/Master/ja_JP/products-basic-info/lamictal/lamictal.pdf

14) 市販直後調査 最終報告 双極性障害

日本皮膚学会 皮膚科 Q&A の薬疹 (重症) : <https://www.dermatol.or.jp/qa/qa18/index.html>

重篤副作用疾患対応マニュアル : <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1a.html>

グラクソ・スミスクライン ホームページ : <http://glaxosmithkline.co.jp/>

安全性速報はこちら (PDF) : http://glaxosmithkline.co.jp/press/pdf/lamictal20140204_h.pdf

厚生労働省ホームページ : <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000073061.html>

PMDA ホームページ : http://www.info.pmda.go.jp/kinkyu_anken/kinkyu_index.html