

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

## 向精神作用性抗てんかん剤 躁状態治療剤

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

### カルバマゼピン錠100mg「フジナガ」 カルバマゼピン錠200mg「フジナガ」 カルバマゼピン細粒50%「フジナガ」

CARBAMAZEPINE TABLETS, FINE GRANULES “FUJINAGA”

### カルバマゼピン製剤

剤形	カルバマゼピン錠 100mg 「フジナガ」：素錠 カルバマゼピン錠 200mg 「フジナガ」：素錠 カルバマゼピン細粒 50% 「フジナガ」：細粒																
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）																
規格・含量	カルバマゼピン錠 100mg 「フジナガ」：1錠中に日局カルバマゼピン 100mg を含有 カルバマゼピン錠 200mg 「フジナガ」：1錠中に日局カルバマゼピン 200mg を含有 カルバマゼピン細粒 50% 「フジナガ」：1g 中に日局カルバマゼピン 500mg を含有																
一般名	和名：カルバマゼピン（JAN） 洋名：Carbamazepine（JAN）																
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	<table border="1"><thead><tr><th></th><th>製造販売承認年月日</th><th>薬価基準収載年月日</th><th>発売年月日</th></tr></thead><tbody><tr><td>カルバマゼピン錠 100mg 「フジナガ」</td><td>2015年2月12日 (販売名変更による)</td><td>2015年6月19日 (販売名変更による)</td><td>1998年9月1日</td></tr><tr><td>カルバマゼピン錠 200mg 「フジナガ」</td><td>2015年2月12日 (販売名変更による)</td><td>2015年6月19日 (販売名変更による)</td><td>1978年6月26日</td></tr><tr><td>カルバマゼピン細粒 50% 「フジナガ」</td><td>2015年2月12日 (販売名変更による)</td><td>2015年6月19日 (販売名変更による)</td><td>1978年6月26日</td></tr></tbody></table>		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日	カルバマゼピン錠 100mg 「フジナガ」	2015年2月12日 (販売名変更による)	2015年6月19日 (販売名変更による)	1998年9月1日	カルバマゼピン錠 200mg 「フジナガ」	2015年2月12日 (販売名変更による)	2015年6月19日 (販売名変更による)	1978年6月26日	カルバマゼピン細粒 50% 「フジナガ」	2015年2月12日 (販売名変更による)	2015年6月19日 (販売名変更による)	1978年6月26日
	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日														
カルバマゼピン錠 100mg 「フジナガ」	2015年2月12日 (販売名変更による)	2015年6月19日 (販売名変更による)	1998年9月1日														
カルバマゼピン錠 200mg 「フジナガ」	2015年2月12日 (販売名変更による)	2015年6月19日 (販売名変更による)	1978年6月26日														
カルバマゼピン細粒 50% 「フジナガ」	2015年2月12日 (販売名変更による)	2015年6月19日 (販売名変更による)	1978年6月26日														
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：藤永製薬株式会社 販売元：第一三共株式会社																
医薬情報担当者の連絡先																	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicalcommunity.jp">https://www.medicalcommunity.jp</a>																

本 IF は 2020 年 6 月改訂（第 25 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。  
最新の電子添文情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。  
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987081103628

# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	10
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	10
1. 販売名	2	14. その他	10
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	11
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	11
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	11
2. 一般名	2	3. 臨床成績	11
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	11
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	11
(3) ステム	2	(3) 臨床薬理試験	11
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	11
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	11
5. 化学名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2) 比較試験	11
7. CAS登録番号	2	3) 安全性試験	11
4) 患者・病態別試験	11	4) 治療的使用	12
1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	12	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	12
2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	12	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	12
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	13
1. 物理化学的性質	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
(1) 外観・性状	3	2. 薬理作用	13
(2) 溶解性	3	(1) 作用部位・作用機序	13
(3) 吸湿性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	(3) 作用発現時間・持続時間	13
(5) 酸塩基解離定数	3	VII. 薬物動態に関する項目	14
(6) 分配係数	3	1. 血中濃度の推移・測定法	14
(7) その他の主な示性値	3	(1) 治療上有効な血中濃度	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 最高血中濃度到達時間	14
3. 有効成分の確認試験法	3	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	14
4. 有効成分の定量法	3	(4) 中毒域	14
(5) 食事・併用薬の影響	14	(5) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	14
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	14	2. 薬物速度論的パラメータ	15
(7) 血漿蛋白結合率	15	(1) 解析方法	15
(1) 解析方法	15	(2) 吸収速度定数	15
(2) 吸収速度定数	15	(3) バイオアベイラビリティ	15
(3) バイオアベイラビリティ	15	(4) 消失速度定数	15
(4) 消失速度定数	15	(5) クリアランス	15
(5) クリアランス	15	(6) 分布容積	15
(6) 分布容積	15	(7) 血漿蛋白結合率	15
(7) 血漿蛋白結合率	15		
IV. 製剤に関する項目	4		
1. 剤 形	4		
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4		
(2) 製剤の物性	4		
(3) 識別コード	4		
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	4		
2. 製剤の組成	4		
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4		
(2) 添加物	5		
(3) その他	5		
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5		
4. 製剤の各種条件下における安定性	5		
5. 調製法及び溶解後の安定性	5		
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5		
7. 溶出性	6		
8. 生物学的試験法	9		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9		

3. 吸 収 .....	15	13. 過量投与 .....	27
4. 分 布 .....	15	14. 適用上の注意 .....	27
(1) 血液－脳関門通過性 .....	15	15. その他の注意 .....	28
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	15	16. その他 .....	28
(3) 乳汁への移行性 .....	15		
(4) 髄液への移行性 .....	16		
(5) その他の組織への移行性 .....	16		
5. 代 謝 .....	16	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	29
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	16	1. 薬理試験 .....	29
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種 .....	16	(1) 薬効薬理試験 .....	29
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	16	(2) 副次的薬理試験 .....	29
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	16	(3) 安全性薬理試験 .....	29
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	17	(4) その他の薬理試験 .....	29
6. 排 泄 .....	17	2. 毒性試験 .....	29
(1) 排泄部位及び経路 .....	17	(1) 単回投与毒性試験 .....	29
(2) 排泄率 .....	17	(2) 反復投与毒性試験 .....	29
(3) 排泄速度 .....	17	(3) 生殖発生毒性試験 .....	29
7. トランスポーターに関する情報 .....	17	(4) その他の特殊毒性 .....	29
8. 透析等による除去率 .....	17	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	30
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	18	1. 規制区分 .....	30
1. 警告内容とその理由 .....	18	2. 有効期間又は使用期限 .....	30
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	18	3. 貯法・保存条件 .....	30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 .....	18	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	30
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 .....	18	5. 承認条件等 .....	31
5. 慎重投与内容とその理由 .....	18	6. 包 装 .....	31
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	19	7. 容器の材質 .....	31
7. 相互作用 .....	19	8. 同一成分・同効薬 .....	31
(1) 併用禁忌とその理由 .....	19	9. 国際誕生年月日 .....	31
(2) 併用注意とその理由 .....	20	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	31
8. 副作用 .....	24	11. 薬価基準収載年月日 .....	32
(1) 副作用の概要 .....	24	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	32
(2) 重大な副作用と初期症状 .....	24	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	32
(3) その他の副作用 .....	25	14. 再審査期間 .....	32
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 .....	26	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	32
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度 .....	26	16. 各種コード .....	32
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法 .....	26	17. 保険給付上の注意 .....	32
9. 高齢者への投与 .....	26	<b>XI. 文 献</b> .....	33
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	27	1. 引用文献 .....	33
11. 小児等への投与 .....	27	2. その他の参考文献 .....	33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	27	<b>XII. 参考資料</b> .....	34
		1. 主な外国での発売状況 .....	34
		2. 海外における臨床支援情報 .....	38
		<b>XIII. 備 考</b> .....	45
		その他の関連資料 .....	45

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

カルバマゼピンは1960年（昭和35年）Geigy社（現 ノバルティスファーマ株式会社）によって開発された抗てんかん剤である。

国内では1960年代に向精神作用性てんかん治療剤、三叉神経痛治療剤として上市、その後、日本で最初にカルバマゼピンによる抗躁作用が報告され<sup>1,2)</sup>、1990年（平成2年）には躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態に対する効能が追加承認された。

「レキシシン錠<sup>注)</sup>」「レキシシン50%細粒<sup>注)</sup>」は、「テグレトール錠」「テグレトール細粒」の後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定し、1978年（昭和53年）1月に承認を得て、1978年（昭和53年）6月に発売した。

「レキシシン錠100mg<sup>注)</sup>」は、「テグレトール錠100mg」の後発医薬品として開発を企画し、薬発第698号（昭和55年5月30日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、1997年（平成9年）12月に承認を得て、1999年（平成11年）10月に発売した。

医療事故防止対策として「レキシシン錠」から「レキシシン錠200mg<sup>注)</sup>」に販売名の変更を申請し、2006年（平成18年）1月に承認された。

また、2015年2月に「カルバマゼピン錠100mg「フジナガ）」、「カルバマゼピン錠200mg「フジナガ）」及び「カルバマゼピン細粒50%「フジナガ）」へそれぞれ販売名を変更した。

注) レキシシン各製剤は、カルバマゼピン「フジナガ」各製剤の旧販売名である。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) てんかんの部分発作に対する第一選択薬である。
- (2) 三叉神経痛に対する第一選択薬である。
- (3) 躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態に対する効能も有する。
- (4) 使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

なお、重大な副作用として、再生不良性貧血、汎血球減少、白血球減少、無顆粒球症、貧血、溶血性貧血、赤芽球癆、血小板減少、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）、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、紅皮症（剥脱性皮膚炎）、SLE 様症状、過敏症症候群、肝機能障害、黄疸、急性腎障害（間質性腎炎等）、PIE 症候群、間質性肺炎、血栓塞栓症、アナフィラキシー、うっ血性心不全、房室ブロック、洞機能不全、徐脈、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、無菌性髄膜炎、悪性症候群が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

カルバマゼピン錠 100mg 「フジナガ」

カルバマゼピン錠 200mg 「フジナガ」

カルバマゼピン細粒 50% 「フジナガ」

#### (2)洋名

CARBAMAZEPINE TABLETS 100mg “FUJINAGA”

CARBAMAZEPINE TABLETS 200mg “FUJINAGA”

CARBAMAZEPINE FINE GRANULES 50% “FUJINAGA”

#### (3)名称の由来

本剤の一般名「カルバマゼピン」、藤永製薬株式会社の屋号に由来

### 2. 一般名

#### (1)和名(命名法)

カルバマゼピン (JAN)

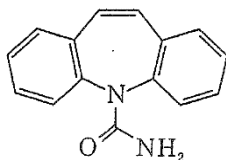
#### (2)洋名(命名法)

Carbamazepine (JAN)

#### (3)ステム

三環系抗けいれん剤：-zepine

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O

分子量：236.27

### 5. 化学名(命名法)

5*H*-Dibenzo [*b,f*] azepine-5-carboxamide

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CBZ

### 7. CAS 登録番号

298-46-4

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1)外観・性状

白色～微黄白色の粉末で、においはなく、味は初めないが、後にわずかに苦い。

##### (2)溶解性

クロロホルムに溶けやすく、エタノール（95）又はアセトンにやや溶けにくく、水又はジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

##### (3)吸湿性

該当資料なし

##### (4)融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：189～193℃

##### (5)酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6)分配係数

該当資料なし

##### (7)その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

日局「カルバマゼピン」による

#### 4. 有効成分の定量法

日局「カルバマゼピン」による



## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	表面	裏面	側面	剤形	色調
カルバマゼピン錠 100mg「フジナガ」				錠剤 (素錠)	白色
	重さ 140(mg)・直径 8.0(mm)・厚さ 3.1(mm)				
カルバマゼピン錠 200mg「フジナガ」				錠剤 (素錠)	白色
	重さ 280(mg)・直径 9.0(mm)・厚さ 4.0(mm)				
販売名	剤形	色調			
カルバマゼピン細粒 50%「フジナガ」	細粒	白色			

## (2) 製剤の物性

カルバマゼピン錠 100mg「フジナガ」

硬度：4.63kg

カルバマゼピン錠 200mg「フジナガ」

硬度：6.86kg

カルバマゼピン細粒 50%「フジナガ」

粒度分布：18号残留 0.0%

18号通過 30号残留 0.1%

200号通過 1.2%

安息角（落下角）：38.7°

## (3) 識別コード

カルバマゼピン錠 100mg「フジナガ」：◇L100

カルバマゼピン錠 200mg「フジナガ」：◇L200

## (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量

カルバマゼピン錠 100mg「フジナガ」：1錠中に日本薬局方カルバマゼピン 100mg を含有

カルバマゼピン錠 200mg「フジナガ」：1錠中に日本薬局方カルバマゼピン 200mg を含有

カルバマゼピン細粒 50%「フジナガ」：細粒 1g 中に日本薬局方カルバマゼピン 500mg を含有

## (2)添加物

販売名	添 加 物			
カルバマゼピン錠 100mg「フジナガ」 カルバマゼピン錠 200mg「フジナガ」	結晶セルロース	賦形剤	日局	
	ヒドロキシプロピルスターチ	崩壊剤	薬添規	
	ヒドロキシプロピルセルロース	結合剤	日局	
	ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	日局	
カルバマゼピン細粒 50%「フジナガ」	トウモロコシデンプン	賦形剤	日局	
	D-マンニトール	賦形剤	日局	
	ヒプロメロース	結合剤	日局	

## (3)その他

該当しない

## 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

## カルバマゼピン錠 100mg「フジナガ」

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40℃/75%RH	6 ヶ月	PTP	変化なし
		プラスチック製瓶	
室温	36 ヶ月	PTP	変化なし

試験項目：性状、含量、溶出試験

## カルバマゼピン錠 200mg「フジナガ」

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40℃/75%RH	6 ヶ月	PTP	変化なし
		プラスチック製瓶	
室温	60 ヶ月	PTP	変化なし

試験項目：性状、含量、溶出試験

## カルバマゼピン細粒 50%「フジナガ」

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40℃/75%RH	6 ヶ月	アルミラミネート袋	変化なし
室温	60 ヶ月		

試験項目：性状、含量、溶出試験

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

## 7. 溶出性

### カルバマゼピン錠 100mg 「フジナガ」

本剤は 2003 年 6 月 24 日に品質再評価が終了し、医療用医薬品品質情報集 No.16 に掲載されている。

#### (1) 公的溶出規格への適合性<sup>3)</sup>

局外規第三部カルバマゼピン錠に従い試験するとき、5 分の溶出率が 55% 以下、30 分の溶出率が 70% 以上であった。

#### (2) 本剤と標準製剤の溶出挙動<sup>3)</sup>

##### 品質再評価時の溶出試験結果

(「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について：平成 10 年 7 月 15 日付 医薬発第 634 号」)

試験方法：日局一般試験法溶出試験第 2 法 (パドル法)

試験条件：

試験液 pH 1.2 = 日局崩壊試験の第 1 液

pH 4.0 = 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L)

pH 6.8 = 日局試薬・試液のリン酸塩緩衝液

水 = 日局精製水

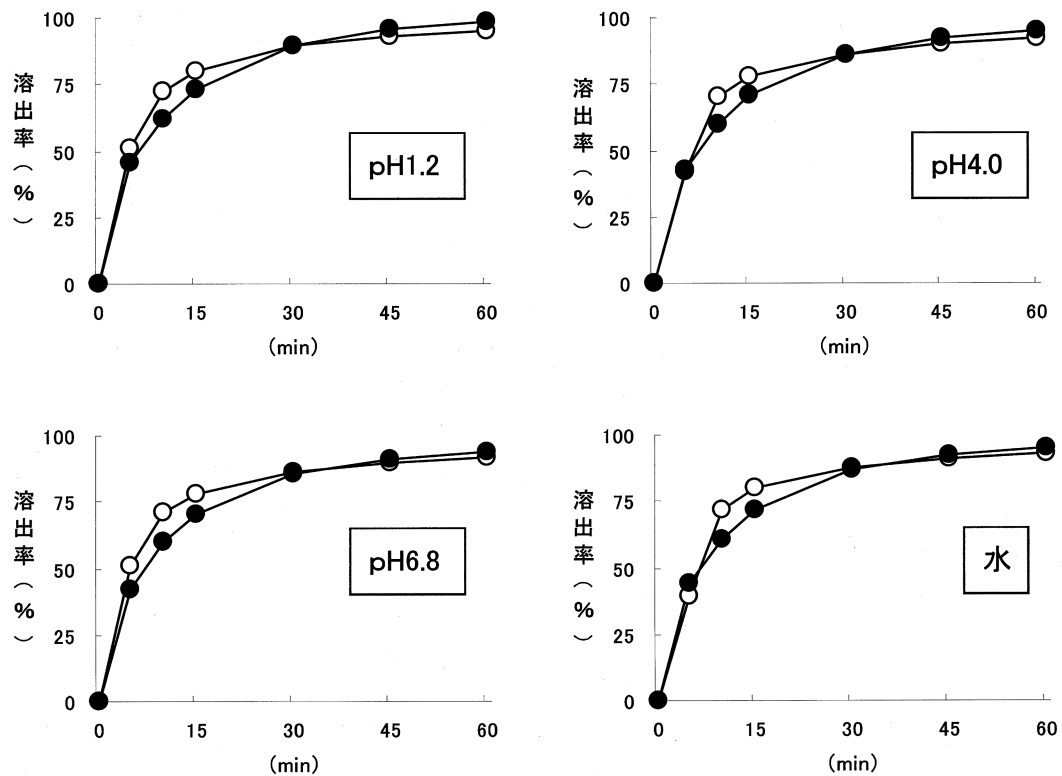
回転数 75 rpm

判定基準：標準製剤の溶出に明確なラグタイムがなく、標準製剤が 15～30 分に平均 85% 以上溶出する場合：標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85% 付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 15% の範囲にある。

試験結果：標準製剤は 4 試験液すべてにおいて 15～30 分に平均 85% 以上溶出した。カルバマゼピン錠 100mg 「フジナガ」は、標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85% 付近の 2 時点 (pH 1.2 及び 6.8：採取時間 5 分及び 30 分、pH 4.0 及び水：採取時間 10 分及び 30 分) において、いずれも平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 15% の範囲にあった。

したがって、カルバマゼピン錠 100mg 「フジナガ」の溶出挙動は標準製剤と同等であると判定された。

—●— カルバマゼピン錠100mg「フジナガ」    —○— 標準製剤



### カルバマゼピン錠 200mg 「フジナガ」

本剤は 2003 年 6 月 24 日に品質再評価が終了し、医療用医薬品品質情報集 No.16 に掲載されている。

#### (1)公的溶出規格への適合性<sup>3)</sup>

局外規第三部カルバマゼピン錠に従い試験するとき、5 分の溶出率が 55%以下、45 分の溶出率が 70%以上であった。

#### (2)本剤と標準製剤の溶出挙動<sup>3)</sup>

##### 品質再評価時の溶出試験結果

(「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について：平成 10 年 7 月 15 日付 医薬発第 634 号」)

試験方法：日局一般試験法溶出試験第 2 法 (パドル法)

試験条件：

試験液 pH 1.2=日局崩壊試験の第 1 液

pH 4.0=酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L)

pH 6.8=日局試薬・試液のリン酸塩緩衝液

水=日局精製水

回転数 75 rpm

判定基準：標準製剤の溶出に明確なラグタイムがなく、標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合 (pH4.0)：標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

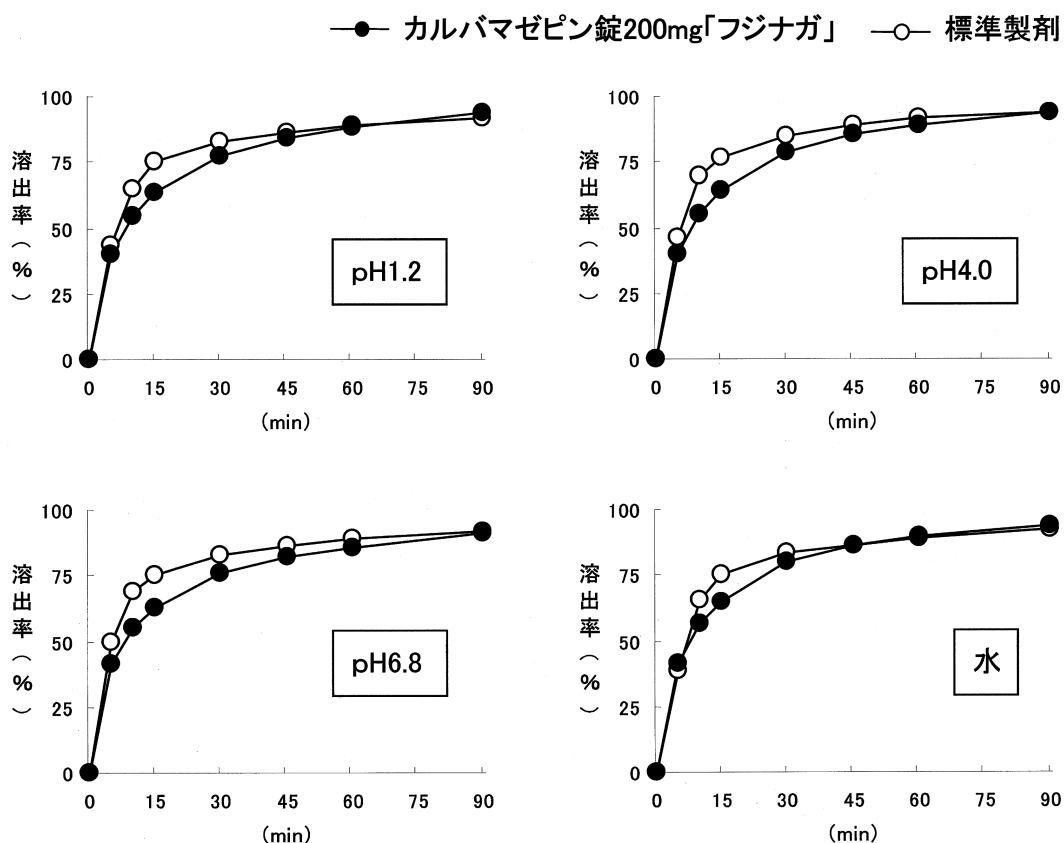
標準製剤の溶出に明確なラグタイムがなく、標準製剤が 30～45 分に平均 85%以上溶出する場合 (pH1.2、6.8、水)：標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

試験結果：pH4.0において、標準製剤は 15～30 分に平均 85%以上溶出した。カルバマゼピン錠 200mg 「フ

「フジナガ」は、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点（採取時間 10 分及び 30 分）において、いずれも平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

pH1.2、pH6.8 及び水の 3 試験液性において、標準製剤は 30～45 分に平均 85%以上溶出した。カルバマゼピン錠 200mg「フジナガ」は、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点（採取時間 5 分及び 45 分）において、いずれも平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

したがって、カルバマゼピン錠 200mg「フジナガ」の溶出挙動は標準製剤と同等であると判定された。



#### カルバマゼピン細粒 50%「フジナガ」

本剤は 2003 年 6 月 24 日に品質再評価が終了し、医療用医薬品品質情報集 No.16 に掲載されている。

##### (1)公的溶出規格への適合性<sup>3)</sup>

局外規第三部カルバマゼピン細粒に従い試験するとき、30 分の溶出率が 75%以上であった。

##### (2)本剤と標準製剤の溶出挙動<sup>3)</sup>

###### 品質再評価時の溶出試験結果

（「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について：平成 10 年 7 月 15 日付 医薬発第 634 号」）

試験方法：日局一般試験法溶出試験第 2 法（パドル法）

試験条件：

試験液 pH 1.2＝日局崩壊試験の第 1 液

pH 4.0＝酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（0.05mol/L）

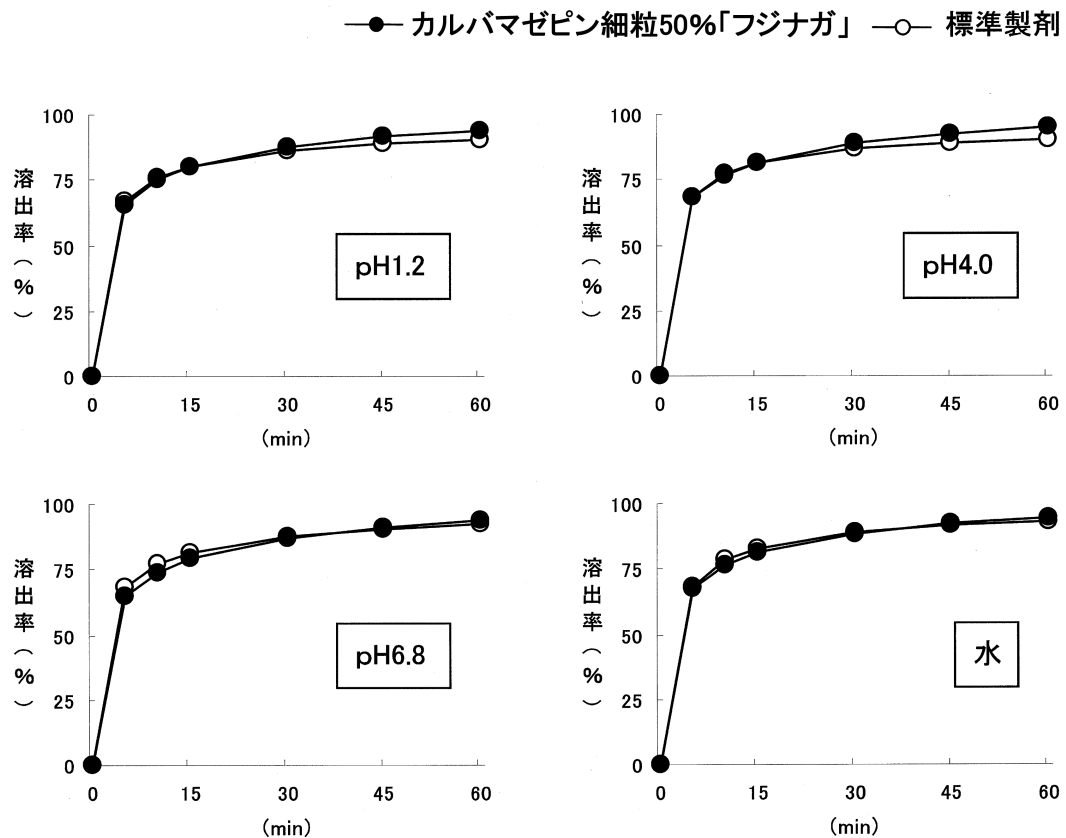
pH 6.8＝日局試薬・試液のリン酸塩緩衝液

水＝日局精製水

回転数 75 rpm

判定基準：標準製剤の溶出に明確なラグタイムがなく、標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合：  
標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にある。

試験結果：標準製剤は 4 試験液すべてにおいて 15～30 分に平均 85%以上溶出した。カルバマゼピン細粒 50%「フジナガ」は、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点 (pH1.2、4.0 及び 6.8 の場合：採取時間 5 分及び 30 分、水の場合：採取時間 5 分及び 15 分) において、いずれも平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあった。  
したがって、カルバマゼピン細粒 50%「フジナガ」の溶出挙動は標準製剤と同等であると判定された。



## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

カルバマゼピン錠 100mg 「フジナガ」

日局「カルバマゼピン」による

カルバマゼピン錠 200mg 「フジナガ」

日局「カルバマゼピン」による

カルバマゼピン細粒 50% 「フジナガ」

日局「カルバマゼピン」による

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「カルバマゼピン」による

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 11.力 価

該当しない

##### 12.混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

##### 13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

##### 14.その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

1. 精神運動発作、てんかん性格及びてんかんに伴う精神障害、てんかんのけいれん発作：強直間代発作（全般けいれん発作、大発作）
2. 躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態
3. 三叉神経痛

### 2. 用法及び用量

1. 精神運動発作、てんかん性格及びてんかんに伴う精神障害、てんかんのけいれん発作：強直間代発作（全般けいれん発作、大発作）の場合  
カルバマゼピンとして通常、成人には最初1日量200～400mgを1～2回に分割経口投与し、至適効果が得られるまで（通常1日600mg）徐々に増量する。症状により1日1,200mgまで増量することができる。小児に対しては、年齢、症状に応じて、通常1日量100～600mgを分割経口投与する。
2. 躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態の場合  
カルバマゼピンとして通常、成人には最初1日量200～400mgを1～2回に分割経口投与し、至適効果が得られるまで（通常1日600mg）徐々に増量する。症状により1日1,200mgまで増量することができる。
3. 三叉神経痛の場合  
カルバマゼピンとして通常、成人には最初1日量200～400mgからはじめ、通常1日600mgまでを分割経口投与するが、症状により1日800mgまで増量することができる。小児に対しては、年齢、症状に応じて適宜減量する。

### 3. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

該当しない

#### (2)臨床効果

該当資料なし

#### (3)臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4)探索的試験

該当資料なし

#### (5)検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

該当資料なし

##### 3) 安全性試験

該当資料なし

##### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし



(6)治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

三環系抗うつ剤（イミプラミン塩酸塩等）

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

作用機序：

GABA 神経やノルアドレナリン神経機能の亢進と Na<sup>+</sup>チャネルの抑制が考えられている<sup>※)</sup>。

※) 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C1310-1313, 廣川書店

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗けいれん作用<sup>4)</sup>

カルバマゼピンはラットにおける電気ショックけいれんに対しフェノバルビタールとほとんど同等の抑制作用を示し、マウスにおけるストリキニーネけいれんに対しては十分なけいれん抑制作用を示さないが、カルバマゼピン 100mg/kg（経口）投与では、フェニトインやメフェネシンと比較して明らかにけいれんの発現を遅延させる。

##### 2) 抗興奮作用<sup>4,5,6)</sup>

カルバマゼピンはマウスを用いた行動薬理的試験において、闘争行動抑制作用、常同行動抑制作用、麻酔増強作用を示す。

カルバマゼピンはウサギを用いた電気生理学的試験において、嗅球から大脳辺縁系に至る情動経路（嗅球-扁桃核、嗅球-海馬）の誘発電位の抑制を示す。

##### 3) 三叉神経痛に対する作用<sup>7)</sup>

カルバマゼピンはネコにおいて、上顎神経の電気刺激に対する三叉神経脊髓路反応の潜伏期間を延長させる。

#### (3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移・測定法

## (1)治療上有効な血中濃度

有効血中カルバマゼピン濃度は4~12 $\mu\text{g}/\text{mL}$  (てんかんの場合) とされている<sup>8)</sup>。

## (2)最高血中濃度到達時間

下記「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

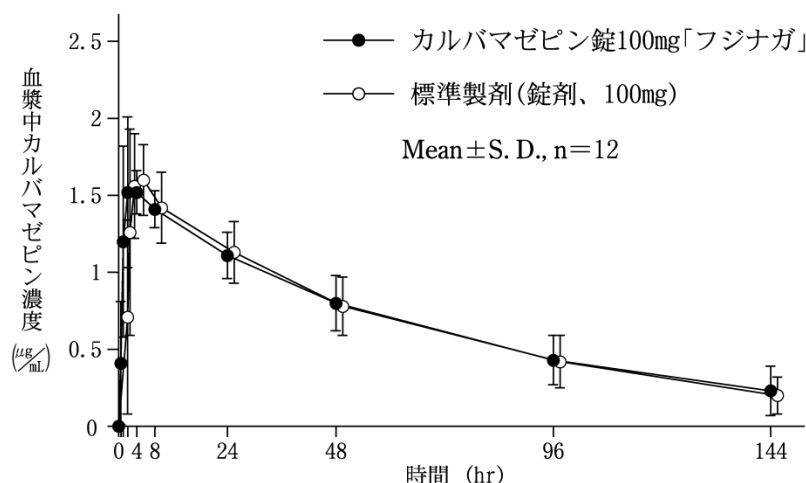
## (3)臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験<sup>9)</sup>

カルバマゼピン錠 100mg「フジナガ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠 (カルバマゼピンとして100mg) 健康成人男子12名に空腹時単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータについて統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC <sub>(0-144hr)</sub> (hr $\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
カルバマゼピン錠 100mg 「フジナガ」	98.9 $\pm$ 21.2	1.72 $\pm$ 0.18	2.3 $\pm$ 2.0	51.9 $\pm$ 17.0
標準製剤 (錠剤、100mg)	98.6 $\pm$ 23.4	1.68 $\pm$ 0.29	2.6 $\pm$ 1.3	49.6 $\pm$ 13.4

(Mean $\pm$ S.D., n=12)



血漿中濃度並びにAUC、C<sub>max</sub>等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

## (4)中毒域

該当資料なし

## (5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

<参考：外国人データ>

錠剤で6mg/kgを空腹時及び食物とともに投与した試験で、C<sub>max</sub>は空腹時の4.52 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と比較し、食物とともに投与した方が5.68 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高い(統計学的に有意差あり:p=0.003,paired t test)が、T<sub>max</sub>及びAUCに差はみられていない<sup>10)</sup>。

## (6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1)解析方法

該当資料なし

## (2)吸収速度定数

該当資料なし

## (3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考：外国人データ>

経口投与したときの吸収速度は剤形、食事時間等によって異なるが、吸収率は80%以上であった<sup>11)</sup>。

(4)消失速度定数<sup>9)</sup>

Kel (健康成人男子にカルバマゼピン錠 100mg 「フジナガ」 1錠を空腹時単回投与、Mean±S.D.、n=12)  
0.015±0.005 hr<sup>-1</sup>

## (5)クリアランス

該当資料なし

<参考：外国人データ>

0.025～0.096 L/hr·kg<sup>12)</sup>

## (6)分布容積

該当資料なし

<参考：外国人データ>

0.8～1.8 L/kg<sup>12)</sup>

## (7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考：外国人データ>

70～80%<sup>12,13)</sup>

## 3. 吸 収

該当資料なし

消化管より、緩徐にほとんど完全に吸収される<sup>14)</sup>。

## 4. 分 布

## (1)血液－脳関門通過性

通過する。

<参考：外国人データ>

ヒトでの報告がある<sup>15)</sup>。

## (2)血液－胎盤関門通過性

移行する。

新生児の臍帯血中濃度は母体血清中濃度の68.8%、84.0%であった<sup>16)</sup>。

## (3)乳汁への移行性

移行する。

母乳中濃度は母体血清中濃度の39.4±19.3% (Mean±S.D.、n=3) であった<sup>17)</sup>。

(4) 髄液への移行性

移行する。

<参考：外国人データ>

脳脊髄液中濃度は血漿中濃度の 20～25%であった<sup>12)</sup>。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

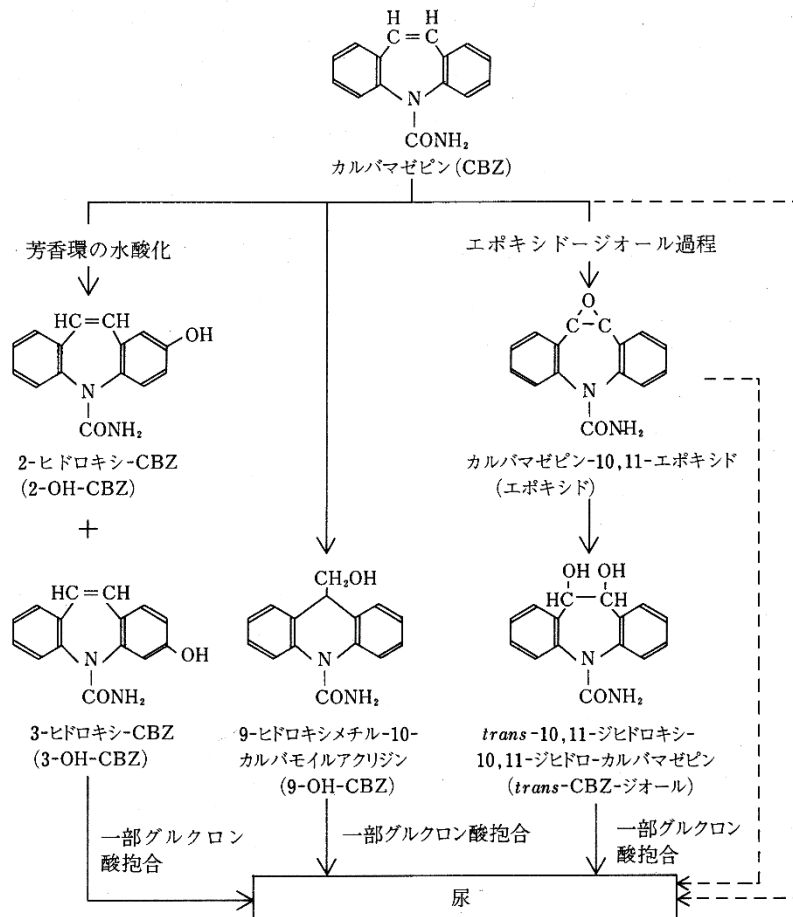
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>

肝臓において代謝され、下図のような経路で代謝、排泄される。

主たる代謝物は薬理活性を有する 10,11-エポキシド体で、その最高血中濃度は未変化体の約 10%である。カルバマゼピンは肝の薬物代謝酵素誘導作用を有し、反復投与した場合、代謝速度が速くなることがある<sup>8,14)</sup>。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

主たる代謝酵素はチトクローム P450 3A4 である<sup>18)</sup>。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

主代謝物はカルバマゼピン-10,11-エポキシドであり、抗けいれん作用を有する<sup>19)</sup>。

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

## (1) 排泄部位及び経路

腎臓及び肝臓<sup>14)</sup>

## (2) 排泄率

該当資料なし

<参考：外国人データ>

投与後 9 日間で投与量の 72%が尿中 (2%未変化体、1%エポキシド体、約 30%が 10,11-トランスジオール体) に排泄され、糞中に 28%が排泄された<sup>14)</sup>。

## (3) 排泄速度

「VII.6.(2)排泄率<参考：外国人データ>」参照

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

## 腹膜透析

該当資料なし

## 血液透析

該当資料なし

<参考：外国人データ>

血液透析中のクリアランスは  $53.6 \pm 10.0$  mL/min (Mean  $\pm$  S.D., n=4) であった<sup>20)</sup>。

## 直接血液灌流

該当資料なし

<参考：外国人データ>

活性炭血液灌流 2 時間後のクリアランスは 85~129 mL/min であった<sup>14)</sup>。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分又は三環系抗うつ剤に対して過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な血液障害のある患者 [副作用として血液障害が報告されており、血液の異常をさらに悪化させるおそれがある。]
3. 第2度以上の房室ブロック、高度の徐脈（50拍/分未満）のある患者 [刺激伝導を抑制し、さらに高度の房室ブロックを起こすことがある。]
4. ボリコナゾール、タダラフィル（アドシルカ）、リルピピリン、マンテンタン、チカグレロル、グラゾプレビル、エルバスビル、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル、アスナプレビル、ドルテグラビル・リルピピリン、ソホスブビル・ベルパタスビル、ビクテグラビル・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドを投与中の患者 [これらの薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。]（「相互作用」の項参照）
5. ポルフィリン症の患者 [ポルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。]

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 心不全、心筋梗塞等の心疾患又は第1度の房室ブロックのある患者 [刺激伝導を抑制し心機能を悪化させることがある。]
- (2) 排尿困難又は眼圧亢進等のある患者 [抗コリン作用を有するため症状を悪化させることがある。]
- (3) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (4) 肝障害、腎障害のある患者 [このような患者では代謝・排泄機能が低下しているため、血中濃度をモニターするなど慎重に投与すること。]
- (5) 薬物過敏症の患者
- (6) 甲状腺機能低下症の患者 [甲状腺ホルモン濃度を低下させるとの報告がある。]

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。  
なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
- (2) 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。
- (3) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (4) 統合失調症の興奮状態への使用に際しては、抗精神病薬で十分な効果が認められない場合に使用すること。
- (5) 抗てんかん剤の投与により発作が悪化又は誘発されることがある。混合発作型あるいは本剤が無効とされている小発作（欠神発作、非定型欠神発作、脱力発作、ミオクロニー発作）の患者に本剤を投与する場合には状態に注意し、発作が悪化あるいは誘発された場合には本剤の投与を徐々に減量し中止すること。
- (6) 眠気、悪心・嘔吐、眩暈、複視、運動失調等の症状は過量投与の徴候であることが多いので、このような症状があらわれた場合には、至適有効量まで徐々に減量すること。特に投与開始初期にみられることが多いため、低用量より投与を開始することが望ましい。

## 7. 相互作用

## 3. 相互作用

本剤は多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。特に本剤の主たる代謝酵素はチトクローム P450 3A4 であり、またチトクローム P450 3A4 をはじめとする代謝酵素を誘導するので、これらの活性に影響を与える又はこれらにより代謝される薬剤と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度の測定や臨床症状の観察を行い、用量に留意して慎重に投与すること。

また、カルバマゼピンの主たる代謝物であるカルバマゼピン-10,11-エポキシドの代謝に関与する酵素はエポキシド加水分解酵素であり、この酵素を阻害する薬剤と併用する場合には、カルバマゼピン-10,11-エポキシドの血中濃度が上昇するおそれがあるため、可能な限り臨床症状の観察を行い、用量に留意して慎重に投与すること。

## (1)併用禁忌とその理由

## 3. 相互作用

## (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポリコナゾール (ブイフェンド) タダラフィル (アドシルカ) リルピピリン (エジュラント) マシテンタン (オプスミット) チカグレロル (ブリリンタ) グラゾプレビル (グラジナ)	これらの薬剤の血中濃度が減少し作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によりこれらの薬剤の代謝が促進される。



VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p>エルバスビル (エレルサ) ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル (ジメンシー配合錠) アスナプレビル (スンペプラ) ドルテグラビル・リルピピリン (ジャルカ配合錠)</p>	<p>これらの薬剤の血中濃度が減少し作用が減弱するおそれがある。</p>	<p>本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によりこれらの薬剤の代謝が促進される。</p>
<p>ソホスビル・ベルパタスビル (エプクルーサ配合錠)</p>		<p>本剤の P-gp 及び代謝酵素の誘導作用により、これら薬剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。</p>
<p>ビクテグラビル・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド (ビクトルビ配合錠)</p>	<p>ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するため、この薬剤の効果が減弱し、この薬剤に対する耐性が発現する可能性がある。</p>	<p>本剤の P-gp 及び代謝酵素誘導作用による。</p>

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害剤	発汗、不穏、全身けいれん、異常高熱、昏睡等の症状があらわれるおそれがある。	本剤は三環系抗うつ剤と構造が類似しているため同様の症状が起こる可能性がある。
炭酸リチウム	精神神経系症状（錯乱、粗大振戦、失見当識等）があらわれたとの報告がある。	明確な機序は不明であるが、ナトリウム代謝や神経伝導速度に対する両剤の相加的作用が関連している可能性が考えられている。
メトクロプラミド	神経症状（歩行障害、運動失調、眼振、複視、下肢反射亢進）があらわれたとの報告がある。	機序不明
アルコール	相互に作用が増強されるおそれがある。過度のアルコール摂取は避ける。	両剤とも中枢神経抑制作用を有するため。
中枢神経抑制剤 ハロペリドール チオリダジン	相互に作用が増強されることがある。	
利尿剤（ナトリウム喪失性）	低ナトリウム血症・SIADH があらわれることがある。ナトリウム喪失性以外の利尿剤の使用を考慮する。	共に血清中のナトリウムを低下させることがある。
イソニアジド	イソニアジドの肝毒性を増強することがある。また、本剤の血中濃度が急速に上昇し、中毒症状（眠気、悪心・嘔吐、眩暈等）があらわれることがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によりイソニアジドの代謝が亢進し、肝毒性を有するイソニアジド代謝物の生成が促進される。また、イソニアジドが本剤の代謝を阻害する。
フルボキサミン ベラパミル ジルチアゼム シメチジン オメプラゾール ダナゾール ビカルタミド キヌプリスチン・ダルホプリスチン マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン、クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が急速に上昇し、中毒症状（眠気、悪心・嘔吐、眩暈等）があらわれることがある。	これらの薬剤が本剤の代謝を阻害する。

リトナビル ダルナビル アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール、 フルコナゾール等 シプロフロキサシン	本剤の血中濃度が急速に上昇し、中毒症状（眠気、悪心・嘔吐、眩暈等）があらわれることがある。	これらの薬剤が本剤の代謝を阻害する。
アセタゾラミド		機序不明
クエチアピン	クエチアピンの血中濃度が低下することがある。また、本剤の代謝物の血中濃度が上昇することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によりクエチアピンの代謝が促進される。また、クエチアピンが本剤の代謝物の代謝を阻害する。
イトラコナゾール テラプレビル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。また、本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によりこれらの薬剤の代謝が促進される。また、これらの薬剤が本剤の代謝を阻害する。
クロバザム パロキセチン	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。また、本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によりこれらの薬剤の代謝が促進される。また、併用による本剤の血中濃度上昇の機序は不明である。
フェノバルビタール リファンピシン	本剤の血中濃度が低下することがある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進される。
フェニトイン	本剤の血中濃度が低下することがある。また、フェニトインの血中濃度を上昇又は低下させることがある。	両剤とも肝薬物代謝酵素誘導作用を有するため、相互に代謝が促進される。また、代謝競合により、フェニトインの代謝が阻害される。
バルプロ酸	バルプロ酸の血中濃度を低下させることがある。また、本剤及び本剤の代謝物の血中濃度が上昇又は本剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によりバルプロ酸の代謝が促進される。また、バルプロ酸は本剤の代謝物の代謝を阻害する。バルプロ酸との併用により本剤の血中濃度が上昇又は低下したとの報告があるが、機序は不明である。
プリミドン	相互に血中濃度が低下することがある。また、本剤の代謝物の血中濃度が上昇することがある。	両剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により相互に代謝が促進されると考えられる。また、プリミドンが本剤の代謝物の代謝を阻害する。
エファピレンツ	相互に血中濃度が低下することがある。	両剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により相互に代謝が促進されると考えられる。
テオフィリン アミノフィリン水和物		本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によりテオフィリンの代謝が促進される。また、併用による本剤の血中濃度低下の機序は不明である。
抗不安・睡眠導入剤 アルプラゾラム ミダゾラム 抗てんかん剤 ゾニサミド クロナゼパム エトスクシミド トピラマート ペランパネル トラマドール ブプレノルフィン 抗パーキンソン剤 イストラデフィリン ブチロフェノン系精神 経用剤 ハロペリドール等	これらの薬剤の作用を減弱することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によりこれらの薬剤の代謝が促進される。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p><b>三環系抗うつ剤</b>          イミプラミン、アミトリ          プチリン、ノルトリプチ          リン等  <b>トラゾドン</b>  <b>ミアンセリン</b>  <b>セルトラリン</b>  <b>ミルタザピン</b>  <b>精神神経用剤</b>          オランザピン          アリピプラゾール          リスペリドン          プロナンセリン          クロザピン          パリペリドン  <b>ドネペジル</b>  <b>フレカイニド</b>  <b>エレトリブタン</b>  <b>ジヒドロピリジン系カル          シウム拮抗剤</b>          ニフェジピン、フェロジ          ピン、ニルバジピン等  <b>オンダンセトロン</b>  <b>副腎皮質ホルモン剤</b>          プレドニゾン、デキサ          メタゾン等</p>	<p>これらの薬剤の作用を減弱することがあ          る。</p>	<p>本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によりこ          れらの薬剤の代謝が促進される。</p>
<p><b>黄体・卵胞ホルモン剤</b>          ドロスピレノン・エチニ          ルエストラジオール等</p>	<p>効果の減弱化及び不正性器出血の発現率          が増大するおそれがある。</p>	
<p><b>ソリフェナシン</b>  <b>クマリン系抗凝血剤</b>          ワルファリン  <b>免疫抑制剤</b>          シクロスポリン          タクロリムス          エベロリムス  <b>抗悪性腫瘍剤</b>          イリノテカン          イマチニブ          ゲフィチニブ          ソラフェニブ          スニチニブ          ダサチニブ          ニロチニブ          ラバチニブ          トレミフェン          タミバロテン          テムシロリムス          アキシチニブ          セリチニブ          オシメルチニブ          パルボシクリブ          イブルチニブ          ポナチニブ</p>	<p>これらの薬剤の作用を減弱することがあ          る。</p>	
<p><b>抗悪性腫瘍剤</b>          レンバチニブ</p>		<p>本剤の P-gp 及び代謝酵素の誘導作用によ          り、レンバチニブの血中濃度が低下する          おそれがある。</p>

ドキシサイクリン 抗ウイルス剤(HIV 感染症 治療薬) サキナビル、インジナビ ル、ネルフィナビル、ロ ピナビル、ドルテグラビ ル・アバカビル・ラミブ ジン等 マラビロク デラビルジン エトラビルン プラジカンテル エプレレノン シルデナフィル タダラフィル（シアリス） ジェノゲスト アプレピタント リバーロキサバン シンバスタチン	これらの薬剤の作用を減弱することがあ る。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によりこ れらの薬剤の代謝が促進される。
ホスアプレピタントメグ ルミン		本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によりホ スアプレピタントメグルミンの活性本体 アプレピタントの代謝が促進され、血中 濃度が低下する。
非脱分極性筋弛緩剤 パンクロニウム等 ジゴキシン アルベンダゾール		機序不明
ヒドロキシクロロキン	本剤の作用が減弱する可能性がある。	
ミラベグロン	ミラベグロンの作用を減弱することがあ る。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用及び P 糖 蛋白誘導作用により、ミラベグロンの代 謝が促進され、血中濃度が低下する。
シクロホスファミド	シクロホスファミドの作用を増強するこ とがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、シ クロホスファミドの活性代謝物の濃度が 上昇する。
カスポファンギン	カスポファンギンの血中濃度が低下する おそれがある。	本剤がカスポファンギンの取り込み輸送過程 に影響し、カスポファンギンのクリアランス 誘導が起こる。
アセトアミノフェン	アセトアミノフェンの作用を減弱するこ とがある。また、肝障害を生じやすくな るとの報告がある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によりア セトアミノフェンの代謝が促進され、血 中濃度が低下する。また、アセトアミノ フェンから肝毒性をもつ <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> - ベンズキノニンイミンへの代謝が促進され る。
ラモトリギン	ラモトリギンの血中濃度を低下させるこ とがある。	肝におけるラモトリギンのグルクロン酸 抱合が促進される。
ダビガトランエテキシラ ート	ダビガトランの作用を減弱することがあ る。	本剤の P 糖蛋白誘導作用により、ダビガ トランの血中濃度が低下することがあ る。
セイヨウオトギリソウ （St.John's Wort、セント・ ジョーンズ・ワート）含有 食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下す るおそれがあるので、本剤投与時はセイ ヨウオトギリソウ含有食品を摂取しない よう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素 誘導作用によると考えられている。
グレープフルーツジュ ース	本剤の代謝が抑制され血中濃度が上昇す るおそれがあるので、本剤投与時は、グ レープフルーツジュースを摂取しないよ う注意すること。	グレープフルーツジュースに含まれる成 分が本剤の小腸での代謝酵素を阻害す るためと考えられている。

8. 副作用

(1)副作用の概要

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 1) 再生不良性貧血、汎血球減少、白血球減少、無顆粒球症、貧血、溶血性貧血、赤芽球癆、血小板減少（頻度不明）：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、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。
- 2) 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）、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、紅皮症（剥脱性皮膚炎）（頻度不明）：重篤な皮膚症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、多数の小膿疱、紅斑、咽頭痛、瘙痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。  
また、これらの症状のほとんどは本剤の投与開始から 3 ヶ月以内に発症することから、特に投与初期には観察を十分に行うこと。
- 3) SLE 様症状（頻度不明）：SLE 様症状（蝶形紅斑等の皮膚症状、発熱、関節痛、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 4) 過敏症症候群（頻度不明）：初期症状として発熱、発疹がみられ、さらにリンパ節腫脹、関節痛、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現、肝脾腫、肝機能障害等の臓器障害を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。また、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルス再活性化を伴うことが多い。このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：胆汁うっ滞性、肝細胞性、混合型、又は肉芽腫性の肝機能障害、黄疸があらわれ、劇症肝炎等に至ることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。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。
- 6) 急性腎障害（間質性腎炎等）（頻度不明）：重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を実施するなど観察を十分に行い、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。
- 7) PIE 症候群、間質性肺炎（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、喀痰、好酸球増多、肺野の浸潤影を伴う PIE 症候群、間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 血栓塞栓症（頻度不明）：肺塞栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 9) アナフィラキシー（頻度不明）：蕁麻疹、血管性浮腫、循環不全、低血圧、呼吸困難等を伴うアナフィラキシーがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 10) うっ血性心不全、房室ブロック、洞機能不全、徐脈（頻度不明）：うっ血性心不全、房室ブロック、洞機能不全、徐脈があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 11) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、けいれん、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 12) 無菌性髄膜炎（頻度不明）：項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) 悪性症候群（頻度不明）：本剤の投与により発熱、意識障害、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等があらわれることがある。このような場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。本剤の急な中止により発現することもあるので、本剤の急な投与中止は行わないこと。また、悪性症候群は抗精神病薬との併用時に発現しやすいので特に注意すること。なお、本症発症時には白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下をみることもある。

### (3)その他の副作用

#### 4. 副作用

##### (2) その他の副作用

	頻 度 不 明
過敏症 <sup>注1)</sup>	猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹、光線過敏症、血管炎、血管浮腫、癢痒症、蕁麻疹、呼吸困難、潮紅
皮膚	色素沈着、痤瘡、丘疹、多形結節性紅斑、紫斑、多毛、苔癬様角化症、爪の障害（爪甲脱落症、爪の変形、爪の変色等）
筋骨格系	筋けいれん、筋脱力、関節痛、筋痛
血液 <sup>注1)</sup>	ポルフィリン症、巨赤芽球性貧血、白血球増多、好酸球増多症、網状赤血球増加症、リンパ節腫脹
肝臓 <sup>注1)</sup>	AST（GOT）の上昇、ALT（GPT）の上昇、Al-Pの上昇、γ-GTPの上昇
腎臓	蛋白尿、BUNの上昇、クレアチニンの上昇、乏尿、尿閉、頻尿、血尿
精神神経系	注意力・集中力・反射運動能力等の低下、立ちくらみ、抑うつ、頭痛・頭重、脱力、倦怠感、興奮、運動失調、不随意運動（振戦、アステリキシス等）、言語障害、錯乱、眠気、眩暈、幻覚（視覚、聴覚）、ふらつき、せん妄、知覚異常、インポテンス、末梢神経炎、口顔面ジスキネジー、舞踏病アテトーゼ、麻痺症状、攻撃的行動、激越、意識障害、鎮静、記憶障害
眼 <sup>注2)</sup>	複視、霧視、調節障害、眼振、異常眼球運動（眼球回転発作）、水晶体混濁、結膜炎、眼圧上昇
心血管系	血圧低下、血圧上昇、不整脈、刺激伝導障害
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、便秘、下痢、口渇、腭炎 <sup>注1)</sup> 、口内炎、舌炎、腹痛、大腸炎
内分泌、代謝系	ビタミンD・カルシウム代謝異常（血清カルシウムの低下等）、甲状腺機能検査値の異常（T <sub>4</sub> 値の低下等）、血清葉酸値低下、女性化乳房、乳汁漏出、プロラクチン上昇、低ナトリウム血症、骨軟化症、骨粗鬆症、高血糖
その他	発熱、味覚異常、聴覚異常（耳鳴、聴覚過敏、聴力低下、音程の変化等）、脱毛、浮腫、発汗、コレステロール上昇、CK（CPK）値上昇、トリグリセリド上昇、体液貯留、免疫グロブリン低下（IgA、IgG等）、体重増加、CRP上昇、感冒様症状（鼻咽頭炎、咳嗽等）

注1) 投与を中止すること。

注2) 定期的に視力検査を行うことが望ましい。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

1. 本剤の成分又は三環系抗うつ剤に対して過敏症の既往歴のある患者

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (5) 薬物過敏症の患者

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 4) 過敏症症候群（頻度不明）：初期症状として発熱、発疹がみられ、さらにリンパ節腫脹、関節痛、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現、肝脾腫、肝機能障害等の臓器障害を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。また、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルス再活性化を伴うことが多い。このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) アナフィラキシー（頻度不明）：蕁麻疹、血管性浮腫、循環不全、低血圧、呼吸困難等を伴うアナフィラキシーがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4. 副作用

(2) その他の副作用

	頻 度 不 明
過敏症 <sup>注1)</sup>	猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹、光線過敏症、血管炎、血管浮腫、瘙癢症、蕁麻疹、呼吸困難、潮紅

注1) 投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

減量するなど注意すること [一般に高齢者では生理機能が低下している。]（「重要な基本的注意」の項参照）。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず本剤を妊娠中に投与する場合には、可能な限り他の抗てんかん剤との併用は避けることが望ましい〔妊娠中に本剤が投与された患者の中に、奇形（二分脊椎を含む）を有する児や発育障害の児を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。また、本剤の単独投与に比べ、本剤と他の抗てんかん剤（特にバルプロ酸ナトリウム）の併用では口蓋裂、口唇裂、心室中隔欠損等の奇形を有する児の出産例が多いとの疫学的調査報告がある。なお、尿道下裂の報告もある。〕。
- (2) 分娩前に本剤又は他の抗てんかん剤と併用し連用した場合、出産後新生児に禁断症状（けいれん、呼吸障害、嘔吐、下痢、摂食障害等）があらわれるとの報告がある。
- (3) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。
- (4) 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。
- (5) 授乳中の婦人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にのみ投与すること〔母乳中へ移行することが報告されている。〕。

## 11. 小児等への投与

該当資料なし

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

7. 過量投与<sup>14)</sup>

- (1) 症状：最初の徴候・症状は、通常服用 1～3 時間後にあらわれる（「重要な基本的注意」の項参照）。中枢神経障害（振戦、興奮、けいれん、意識障害、昏睡、脳波変化等）が最も顕著で、心血管系の障害（血圧変化、心電図変化等）は通常は軽度である。  
また、横紋筋融解症があらわれることがある。
- (2) 処置：特異的な解毒剤は知られていない。通常、次のような処置が行われる。
- ・ 催吐、胃内容物の吸引、胃洗浄、血液透析。必要に応じ活性炭投与。
  - ・ 気道確保。必要に応じ気管内挿管、人工呼吸、酸素吸入。
  - ・ 低血圧に対しては両下肢挙上及び血漿増量剤投与。必要に応じ昇圧剤を投与。
  - ・ けいれんにはジアゼパムを静注（ただし、ジアゼパムによる呼吸抑制、低血圧、昏睡の悪化に注意）。適切な処置を行った後、呼吸、心機能、血圧、体温等を引き続き数日間モニターする。

## 14. 適用上の注意

## 8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）。



15. その他の注意

9. その他の注意

- (1) 他の抗てんかん剤に投与変更する場合には、増悪を防止するため、通常、ジアゼパム又はバルビツール酸系化合物の併用を行うことが望ましい。
- (2) ラットにカルバマゼピンを長期間経口投与した実験（25、75 及び 250mg/kg、2 年間）で、雌に肝腫瘍の発生が用量依存性をもって有意に認められたとの報告がある。
- (3) 血清免疫グロブリン（IgA、IgG 等）の異常があらわれることがある。
- (4) 男性の生殖能力障害と精子形成異常の報告がある。
- (5) 本剤と他の抗てんかん薬（フェニトイン、フェノバルビタール）との間に交差過敏症（過敏症症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。
- (6) 日本人を対象としたレトロスペクティブなゲノムワイド関連解析において、本剤による皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症及び過敏症症候群等の重症薬疹発症例のうち、*HLA-A\*3101* 保有者は 58%（45/77）であり、重症薬疹を発症しなかった集団の *HLA-A\*3101* 保有者は 13%（54/420）であったとの報告がある。なお、*HLA-A\*3101* アレルの頻度は日本人では 0.071-0.120 との報告がある。  
漢民族（Han-Chinese）を祖先にもつ患者を対象とした研究では、本剤による皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死融解症発症例のうち、ほぼ全例が *HLA-B\*1502* 保有者であったとの報告がある。一方、日本人を対象とした研究において本剤による重症薬疹発症例と *HLA-B\*1502* 保有との明らかな関連性は示唆されていない。  
なお、*HLA-B\*1502* アレルの頻度は漢民族では 0.019-0.124、日本人では 0.001 との報告がある。
- (7) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。

16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

該当資料なし

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

LD<sub>50</sub> 値（カルバマゼピンとして）<sup>21)</sup>

	マウス	ラット	モルモット	ウサギ
経口	3,750	4,025	920	2,680

(mg/kg)

(2)反復投与毒性試験

亜急性毒性<sup>18)</sup>

ラットに、カルバマゼピン 50～400mg/kg/日を 4～52 週間経口投与したところ、睾丸萎縮が起きた。

慢性毒性

ラットにカルバマゼピンを 25、75、250mg/kg/日をそれぞれ 2 年間混餌投与したところ、精巣萎縮及び精子形成不全は投与量依存的であった<sup>18)</sup>。イヌに、カルバマゼピン 100mg/kg/日を 1 年間経口投与したが、何ら異常所見は認められなかった<sup>22)</sup>。

(3)生殖発生毒性試験

ラットに、カルバマゼピン 250mg/kg 経口投与したところ 135 匹中 2 匹 (1.5%) に肋骨の屈曲が、650mg/kg 経口投与により、119 匹中 4 匹 (3.4%) に口蓋裂 (1 匹)、彎曲足 (1 匹)、無眼球症 (2 匹) がみられた<sup>18)</sup>。

(4)その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限

カルバマゼピン錠 100mg「フジナガ」(PTP)：3年(安定性試験結果に基づく)

カルバマゼピン錠 100mg「フジナガ」(プラスチック製瓶)：3年(安定性試験結果に基づく：包装変更時の相対比較試験)

カルバマゼピン錠 200mg「フジナガ」(PTP)：5年(安定性試験結果に基づく)

カルバマゼピン錠 200mg「フジナガ」(プラスチック製瓶)：5年(安定性試験結果に基づく：包装変更時の相対比較試験)

カルバマゼピン細粒 50%「フジナガ」：5年(安定性試験結果に基づく：処方変更時の相対比較試験)

### 3. 貯法・保存条件

遮光、室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1)薬局での取扱い上の留意点について

#### 【取 扱 い 上 の 注 意】

##### 安定性試験<sup>23)</sup>

カルバマゼピン錠 100mg「フジナガ」(PTP)：最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、規格の範囲内であり、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

カルバマゼピン錠 100mg「フジナガ」(プラスチック製瓶)：最終包装製品を用いた相対比較試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

カルバマゼピン錠 200mg「フジナガ」(PTP)：最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、5年間)の結果、規格の範囲内であり、通常の市場流通下において5年間安定であることが確認された。

カルバマゼピン錠 200mg「フジナガ」(プラスチック製瓶)：最終包装製品を用いた相対比較試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、通常の市場流通下において5年間安定であることが推測された。

カルバマゼピン細粒 50%「フジナガ」：本剤は処方変更時の相対比較試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、通常の市場流通下において5年間安定であることが推測された。

#### (2)薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法(3)」、「Ⅷ.7.(2)併用注意とその理由(セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有医薬品、グレープフルーツジュース)」、「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

くすりのしおり：有り

#### (3)調剤時の留意点について

該当しない

## 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包装

カルバマゼピン錠 100mg「フジナガ」：100錠 (PTP) 1,000錠 (PTP) 500錠 (プラスチック製瓶)

カルバマゼピン錠 200mg「フジナガ」：100錠 (PTP) 1,000錠 (PTP) 500錠 (プラスチック製瓶)

カルバマゼピン細粒 50%「フジナガ」：100g 500g

## 7. 容器の材質

カルバマゼピン錠 100mg「フジナガ」、カルバマゼピン錠 200mg「フジナガ」

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

プラスチック製瓶：ポリエチレン瓶、ポリエチレン、ポリエチレンキャップ

カルバマゼピン細粒 50%「フジナガ」

アルミニウム、ポリエチレン

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分：テグレトール等

同効薬：

〔精神運動発作、てんかん性格及びびてんかんに伴う精神障害、てんかんのけいれん発作：強直間代発作の場合〕

フェノバルビタール、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム等

〔躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態の場合〕

炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム等

## 9. 国際誕生年月日

不明

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日

カルバマゼピン錠 100mg「フジナガ」：2015年2月12日（販売名変更による）

注：旧販売名：レキシシン錠 100mg 承認年月日：1997年12月3日

カルバマゼピン錠 200mg「フジナガ」：2015年2月12日（販売名変更による）

注：旧販売名：レキシシン錠 承認年月日：1978年1月25日

旧販売名：レキシシン錠 200mg 承認年月日：2006年1月30日

カルバマゼピン細粒 50%「フジナガ」：2015年2月12日（販売名変更による）

注：旧販売名：レキシシン 50%細粒 承認年月日：1978年1月25日

承認番号

カルバマゼピン錠 100mg「フジナガ」：22700AMX00174

カルバマゼピン錠 200mg「フジナガ」：22700AMX00173

カルバマゼピン細粒 50%「フジナガ」：22700AMX00175

## X. 管理的事項に関する項目

### 11. 薬価基準収載年月日

カルバマゼピン錠 100mg 「フジナガ」：2015年6月19日

カルバマゼピン錠 200mg 「フジナガ」：2015年6月19日

カルバマゼピン細粒 50% 「フジナガ」：2015年6月19日

### 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加年月日

カルバマゼピン錠 200mg 「フジナガ」：1991年11月15日

カルバマゼピン細粒 50% 「フジナガ」：1992年2月1日

内容：効能・効果に「躁病、躁うつ病の躁状態」と「統合失調症の興奮状態」が追加された。

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 14. 再審査期間

該当しない

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

### 16. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
カルバマゼピン錠 100mg 「フジナガ」	1006322010204（PTP100錠） 1006322010203（PTP1,000錠） 1006322010301（プラスチック製瓶 500錠）	1139002F2050	620063201
カルバマゼピン錠 200mg 「フジナガ」	1006292010205（PTP100錠） 1006292010204（PTP1,000錠） 1006292010401（プラスチック製瓶 500錠）	1139002F1100	620062901
カルバマゼピン細粒 50% 「フジナガ」	1006278010103（100g） 1006278010202（500g）	1139002C1090	620062701

### 17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 柴原 堯ほか：新薬と臨床 1970;19(4):509-515
- 2) 竹崎治彦、花岡正憲：精神医学 1971;13(2):173-183
- 3) 藤永製薬社内資料：溶出に関する資料
- 4) Theobald W and Kunz HA : Arzneimittelforschung 1963;13(2):122-125
- 5) 中尾健三、犬飼利也：薬理と治療 1988;16(3):1189-1190
- 6) 中尾健三、犬飼利也：薬理と治療 1988;16(3):1191-1206
- 7) Fromm GH and Killian JM : Neurology 1967;17(3):275-280
- 8) 伊賀立二、齋藤侑也 編, 西原カズヨ：薬物投与設計のための TDM の実際 1993:126-149, 薬業時報社
- 9) 藤永製薬社内資料：生物学同等性に関する資料
- 10) Levy RH, et al. : Clin Pharmacol Ther 1975;17(6):657-668
- 11) 西原カズヨ：臨床小児医学 1984;32(3):144-152
- 12) Morselli PL and Franco-Morselli R : Pharmacol Ther 1980;10(1):65-101
- 13) Bertilsson L : Clin Pharmacokinet 1978;3(2):128-143
- 14) Schneider H, et al. ed.; Faigle JW and Feldmann KF : Clinical Pharmacology of Anti-Epileptic Drugs 1975: 159-165, Springer-Verlag
- 15) Kauko K and Tammisto : Ann Clin Res 1974;6(Suppl 11):21-25
- 16) 細川 清ほか：医学のあゆみ 1978;105(11):941-943
- 17) 鈴木喜八郎ほか：周産期医学 1979;9(8):1259-1264
- 18) PHYSICIANS' DESK REFERENCE(PDR) 63 ed 2009;3019-3022, Physiciam's Desk Reference Inc.
- 19) 田村善蔵、堀岡正義 編; 海野勝男：薬物治療適正化のための薬物血中濃度測定の実際 1981;145-153, 薬業時報社
- 20) Lee CS, et al. : Clin Toxicol 1980;17(3):429-438
- 21) Stenger EG and Roulet FC : Med Exp 1964;11(3):191-201
- 22) Lorge M : Schweiz Med Wochenschr 1963;93(30):1042-1047
- 23) 藤永製薬社内資料：安定性に関する資料

## 2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店  
医療用医薬品品質情報集 No.16 2003, 日本公定書協会

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

以下の国で販売されている。

アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、中国、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、香港、ハンガリー、インド、インドネシア、アイルランド、イスラエル、イタリア、マレーシア、メキシコ、オランダ、ノルウェー、ニュージーランド、フィリピン、ポーランド、ポルトガル、ロシア、南アフリカ、シンガポール、スペイン、スウェーデン、スイス、タイ、トルコ、アラブ首長国連邦、英国、ウクライナ、米国、ベネズエラ

(Martindale 39th ed. 2017)

主な外国での効能・効果、用法・用量は以下の通りである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年7月, TEGRETOL, Novartis Pharmaceuticals Corporation)	<p><b>INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p><b>Epilepsy</b>            Tegretol is indicated for use as an anticonvulsant drug. Evidence supporting efficacy of Tegretol as an anticonvulsant was derived from active drug-controlled studies that enrolled patients with the following seizure types:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Partial seizures with complex symptomatology (psychomotor, temporal lobe). Patients with these seizures appear to show greater improvement than those with other types.</li> <li>2. Generalized tonic-clonic seizures (grand mal).</li> <li>3. Mixed seizure patterns which include the above, or other partial or generalized seizures. Absence seizures (petit mal) do not appear to be controlled by Tegretol (see PRECAUTIONS, General).</li> </ol> <p><b>Trigeminal Neuralgia</b>            Tegretol is indicated in the treatment of the pain associated with true trigeminal neuralgia.            Beneficial results have also been reported in glossopharyngeal neuralgia. This drug is not a simple analgesic and should not be used for the relief of trivial aches or pains.</p> <p><b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b>            Monitoring of blood levels has increased the efficacy and safety of anticonvulsants (see PRECAUTIONS, Laboratory Tests). Dosage should be adjusted to the needs of the individual patient. A low initial daily dosage with a gradual increase is advised. As soon as adequate control is achieved, the dosage may be reduced very gradually to the minimum effective level. Medication should be taken with meals.</p> <p><b>Epilepsy (SEE INDICATIONS AND USAGE)</b>  <i>Adults and children over 12 years of age-Initial:</i> Either 200mg twice a day for</p>

tablets and XR tablets, or 1 teaspoon four times a day for suspension (400mg/day). Increase at weekly intervals by adding up to 200mg/day using a twice a day regimen of Tegretol –XR or a three times a day or four times a day regimen of the other formulations until the optimal response is obtained.

Dosage generally should not exceed 1000 mg daily in children 12-15 years of age, and 1200 mg daily in patients above 15 years of age. Doses up to 1600 mg daily have been used in adults in rare instances. **Maintenance:** Adjust dosage to the minimum effective level, usually 800-1200 mg daily.

**Children 6 to 12 years of age-Initial:** Either 100mg twice a day for tablets or XR tablets, or 1/2 teaspoon four times a day for suspension (200mg/day).

Increase at weekly intervals by adding up to 100mg/day using a twice a day regimen of Tegretol –XR or a three times a day or four times a day regimen of the other formulations until the optimal response is obtained. Dosage generally should not exceed 1000 mg daily. **Maintenance:** Adjust dosage to the minimum effective level, usually 400-800 mg daily.

**Children under 6 years of age-Initial:** 10-20mg/kg/day twice a day or three times a day as tablets, or four times a day as suspension. Increase weekly to achieve optimal clinical response administered three times a day or four times a day. **Maintenance:** Ordinarily, optimal clinical response is achieved at daily doses below 35mg/kg. If satisfactory clinical response has not been achieved, plasma levels should be measured to determine whether or not they are in the therapeutic range. No recommendation regarding the safety of carbamazepine for use at doses above 35mg/kg/24 hours can be made.

**Combination Therapy:** Tegretol may be used alone or with other anticonvulsants. When added to existing anticonvulsant therapy, the drug should be added gradually while the other anticonvulsants are maintained or gradually decreased, except phenytoin, which may have to be increased (see PRECAUTIONS, Drug Interactions, and Pregnancy).

#### **Trigeminal Neuralgia (SEE INDICATIONS AND USAGE)**

**Initial:** On the first day, either 100 mg twice a day for tablets or XR tablets, or ½ teaspoon four times a day for suspension, for a total daily dose of 200 mg.

This daily dose may be increased by up to 200 mg/day using increments of 100 mg every 12 hours for tablets or XR tablets, or 50 mg (½ teaspoon) four times a day for suspension, only as needed to achieve freedom from pain. Do not exceed 1200 mg daily. **Maintenance:** Control of pain can be maintained in most patients with 400 to 800 mg daily. However, some patients may be maintained on as little as 200 mg daily, while others may require as much as 1200 mg daily. At least once every 3 months throughout the treatment period, attempts should be made to reduce the dose to the minimum effective level or even to discontinue the drug.



<p>英国の SPC (2020 年 2 月, Tegretol 100mg Tablets, Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.)</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.1 Therapeutic indications</b></p> <p>Epilepsy - generalised tonic-clonic and partial seizures. Note: Tegretol is not usually effective in absences (petit mal) and myoclonic seizures. Moreover, anecdotal evidence suggests that seizure exacerbation may occur in patients with atypical absences. The paroxysmal pain of trigeminal neuralgia. For the prophylaxis of manic-depressive psychosis in patients unresponsive to lithium therapy.</p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p>Tegretol is given orally, usually in two or three divided doses. Tegretol may be taken during, after or between meals, with a little liquid e.g. a glass of water. Before deciding to initiate treatment, patients of Han Chinese and Thai origin should whenever possible be screened for HLA-B*1502 as this allele strongly predicts the risk of severe carbamazepine-associated Stevens-Johnson syndrome (See information on genetic testings and cutaneous reactions in section 4.4).</p> <p><i>Epilepsy:</i> The dose of carbamazepine should be adjusted to the needs of the individual patient to achieve adequate control of seizures. Determination of plasma levels may help in establishing the optimum dosage. In the treatment of epilepsy, the dose of carbamazepine usually requires total plasma-carbamazepine concentrations of about 4 to 12 micrograms/mL (17 to 50 micromoles/litre) (see warnings and precautions).</p> <p><i>Adults:</i> It is advised that with all formulations of Tegretol, a gradually increasing dosage scheme is used and this should be adjusted to suit the needs of the individual patient. Tegretol should be taken in a number of divided doses although initially 100-200mg once or twice daily is recommended. This may be followed by a slow increase until the best response is obtained, often 800-1200mg daily. In some instances, 1600mg or even 2000mg daily may be necessary.</p> <p><i>Elderly population (65 years or above):</i> Due to the potential for drug interactions, the dosage of Tegretol should be selected with caution in elderly patients.</p> <p><i>Children and adolescents:</i> It is advised that with all formulations of Tegretol, a gradually increasing dosage scheme is used and this should be adjusted to suit the needs of the individual patient. Usual dosage 10-20mg/kg bodyweight daily taken in several divided doses. Tegretol tablets are not recommended for very young children. 5-10 years: 400 to 600 mg daily (2-3 x 200mg tablets per day, to be taken in divided doses). 10-15 years: 600 to 1000mg daily (3-5 x 200mg tablets per day, to be taken in several divided doses). &gt;15 years of age: 800 to 1200mg daily (same as adult dose).</p> <p><u>Maximum recommended dose</u> Up to 6 years of age: 35mg/kg/day</p>
---	---

	<p>6-15 years of age: 1000mg/day &gt;15 years of age: 1200mg/day.</p> <p>Wherever possible, anti-epileptic agents should be prescribed as the sole anti-epileptic agent but if used in polytherapy the same incremental dosage pattern is advised.</p> <p>When Tegretol is added to existing antiepileptic therapy, this should be done gradually while maintaining or, if necessary, adapting the dosage of the other antiepileptic(s) (see 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction).</p> <p><i>Trigeminal neuralgia:</i></p> <p>Slowly raise the initial dosage of 200-400mg daily until freedom from pain is achieved (normally at 200mg 3-4 times daily). In the majority of patients a dosage of 200mg 3 or 4 times a day is sufficient to maintain a pain free state. In some instances, doses of 1600mg Tegretol daily may be needed. However, once the pain is in remission, the dosage should be gradually reduced to the lowest possible maintenance level. Maximum recommended dose is 1200mg/day. When pain relief has been obtained, attempts should be made to gradually discontinue therapy, until another attack occurs.</p> <p><i>Elderly population (65 years or above):</i></p> <p><i>Dosage in Trigeminal neuralgia</i></p> <p>Due to drug interactions and different antiepileptic drug pharmacokinetics, the dosage of Tegretol should be selected with caution in elderly patients. In elderly patients, an initial dose of 100mg twice daily is recommended. The initial dosage of 100mg twice daily should be slowly raised daily until freedom from pain is achieved (normally at 200mg 3 to 4 times daily). The dosage should then be gradually reduced to the lowest possible maintenance level. Maximum recommended dose is 1200mg/day. When pain relief has been obtained, attempts should be made to gradually discontinue therapy, until another attack occurs.</p> <p><i>For the prophylaxis of manic depressive psychosis in patients unresponsive to lithium therapy:</i></p> <p>Initial starting dose of 400mg daily, in divided doses, increasing gradually until symptoms are controlled or a total of 1600mg given in divided doses is reached. The usual dosage range is 400-600mg daily, given in divided doses.</p> <p><i>Special populations</i></p> <p><i>Renal impairment / Hepatic impairment</i></p> <p>No data are available on the pharmacokinetics of carbamazepine in patients with impaired hepatic or renal function.</p>
--	---

本邦における本剤の効能・効果、用法・用量は以下の通りである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

1. 精神運動発作、てんかん性格及びてんかんに伴う精神障害、てんかんのけいれん発作：強直間代発作（全般けいれん発作、大発作）
2. 躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態
3. 三叉神経痛

【用法及び用量】

1. 精神運動発作、てんかん性格及びてんかんに伴う精神障害、てんかんのけいれん発作：強直間代発作（全般

XII. 参考資料

けいれん発作、大発作) の場合

カルバマゼピンとして通常、成人には最初 1 日量 200～400mg を 1～2 回に分割経口投与し、至適効果が得られるまで (通常 1 日 600mg) 徐々に増量する。症状により 1 日 1,200mg まで増量することができる。小児に対しては、年齢、症状に応じて、通常 1 日量 100～600mg を分割経口投与する。

2. 躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態の場合

カルバマゼピンとして通常、成人には最初 1 日量 200～400mg を 1～2 回に分割経口投与し、至適効果が得られるまで (通常 1 日 600mg) 徐々に増量する。症状により 1 日 1,200mg まで増量することができる。

3. 三叉神経痛の場合

カルバマゼピンとして通常、成人には最初 1 日量 200～400mg からはじめ、通常 1 日 600mg までを分割経口投与するが、症状により 1 日 800mg まで増量することができる。小児に対しては、年齢、症状に応じて適宜減量する。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (オーストラリア分類)

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	D (2018年6月, TEGRETOL, NOVARTIS Pharmaceuticals Australia Pty Limited)	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

妊婦、産婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年7月, TEGRETOL, Novartis Pharmaceuticals Corporation)	<b>WARNINGS</b> <b>Usage in Pregnancy</b> Carbamazepine can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Epidemiological data suggest that there may be an association between the use of carbamazepine during pregnancy and congenital malformations, including spina bifida. There have also been reports that associate carbamazepine with developmental disorders and congenital anomalies (e.g., craniofacial defects, cardiovascular malformations, and anomalies involving various body systems). Developmental delays based on neurobehavioral assessments have been reported. When treating or counseling women of childbearing potential, the prescribing physician will wish to weigh the benefits of therapy against the risks. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Retrospective case reviews suggest that, compared with monotherapy, there may be a higher prevalence of teratogenic effects associated with the use of anticonvulsants in combination therapy. Therefore, if therapy is to be continued,

monotherapy may be preferable for pregnant women.

In humans, transplacental passage of carbamazepine is rapid (30 to 60 minutes), and the drug is accumulated in the fetal tissues, with higher levels found in liver and kidney than in brain and lung.

Carbamazepine has been shown to have adverse effects in reproduction studies in rats when given orally in dosages 10 to 25 times the maximum human daily dosage (MHDD) of 1200 mg on a mg/kg basis or 1.5 to 4 times the MHDD on a mg/m<sup>2</sup> basis. In rat teratology studies, 2 of 135 offspring showed kinked ribs at 250 mg/kg and 4 of 119 offspring at 650 mg/kg showed other anomalies (cleft palate, 1; talipes, 1; anophthalmos, 2). In reproduction studies in rats, nursing offspring demonstrated a lack of weight gain and an unkempt appearance at a maternal dosage level of 200 mg/kg.

Antiepileptic drugs should not be discontinued abruptly in patients in whom the drug is administered to prevent major seizures because of the strong possibility of precipitating status epilepticus with attendant hypoxia and threat to life. In individual cases where the severity and frequency of the seizure disorder are such that removal of medication does not pose a serious threat to the patient, discontinuation of the drug may be considered prior to and during pregnancy, although it cannot be said with any confidence that even minor seizures do not pose some hazard to the developing embryo or fetus.

Tests to detect defects using currently accepted procedures should be considered a part of routine prenatal care in childbearing women receiving carbamazepine. There have been a few cases of neonatal seizures and/or respiratory depression associated with maternal Tegretol and other concomitant anticonvulsant drug use. A few cases of neonatal vomiting, diarrhea, and/or decreased feeding have also been reported in association with maternal Tegretol use.

These symptoms may represent a neonatal withdrawal syndrome.

To provide information regarding the effects of in utero exposure to Tegretol, physicians are advised to recommend that pregnant patients taking Tegretol enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry. This can be done by calling the toll free number 1-888-233-2334, and must be done by patients themselves. Information on the registry can also be found at the website <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

## **PRECAUTIONS**

### **Usage in Pregnancy**

(see WARNINGS).

### **Labor and Delivery**

The effect of Tegretol on human labor and delivery is unknown.

	<p><b>Nursing Mothers</b></p> <p>Tegretol and its epoxide metabolite are transferred to breast milk. The ratio of the concentration in breast milk to that in maternal plasma is about 0.4 for Tegretol and about 0.5 for the epoxide. The estimated doses given to the newborn during breastfeeding are in the range of 2 to 5 mg daily for Tegretol and 1 to 2 mg daily for the epoxide.</p> <p>Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from carbamazepine, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.</p>
<p>英国の SPC (2020 年 2 月, Tegretol 100mg Tablets, Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.)</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><b>Pregnancy</b></p> <p><b>Risk summary</b></p> <p>Offspring of epileptic mothers with untreated epilepsy are known to be more prone to developmental disorders, including malformations. Developmental disorders and malformations, including spina bifida, and also other congenital anomalies e.g. craniofacial defects such as cleft lip/palate, cardiovascular malformations, hypospadias and anomalies involving various body systems, have been reported in association with the use of Tegretol. Patients should be counselled regarding the possibility of an increased risk of malformations and given the opportunity of antenatal screening. Based on data in a North American pregnancy registry, the rate of major congenital malformations, defined as a structural abnormality with surgical, medical, or cosmetic importance, diagnosed within 12 weeks of birth was 3.0% (95% CI 2.1 to 4.2%) among mothers exposed to carbamazepine monotherapy in the first trimester and 1.1% (95% CI 0.35 to 2.5%) among pregnant women not taking any antiepileptic drug (relative risk 2.7, 95% CI 1.1 to 7.0).</p> <p><b>Clinical considerations</b></p> <p>Taking these data into consideration:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pregnant women with epilepsy should be treated with special care.</li> <li>- If women receiving Tegretol become pregnant or plan to become pregnant, or if the need of initiating treatment with Tegretol arises during pregnancy, the drug's expected benefits must be carefully weighed against its possible hazards, particularly in the first 3 months of pregnancy.</li> <li>- In women of child-bearing potential Tegretol should, wherever possible, be prescribed as monotherapy, because the incidence of congenital abnormalities in the offspring of women treated with a combination of antiepileptic drugs is greater than in those of mothers receiving the individual drugs as monotherapy. The risk of malformations following exposure to carbamazepine as polytherapy may vary depending on the specific drugs used and may be higher in polytherapy combinations that include valproate.</li> <li>- Minimum effective doses should be given and monitoring of plasma levels is recommended. The plasma concentration could be maintained in the lower side of the therapeutic range 4 to 12 micrograms/mL provided seizure control is maintained. There is evidence to suggest that the risk of malformation with</li> </ul>

carbamazepine may be dose-dependent, i.e. at a dose < 400mg per day, the rates of malformation were lower than with higher doses of carbamazepine.

- Patients should be counseled regarding the possibility of an increased risk of malformations and given the opportunity of antenatal screening.

- During pregnancy, an effective antiepileptic treatment should not be interrupted, since the aggravation of the illness is detrimental to both the mother and the fetus.

#### **Monitoring and prevention**

Folic acid deficiency is known to occur in pregnancy. Antiepileptic drugs have been reported to aggravate deficiency. This deficiency may contribute to the increased incidence of birth defects in the offspring of treated epileptic women. Folic acid supplementation has therefore been recommended before and during pregnancy.

#### **In the neonate**

In order to prevent bleeding disorders in the offspring, it has also been recommended that vitamin K<sub>1</sub> be given to the mother during the last weeks of pregnancy as well as to the neonate.

There have been a few cases of neonatal seizures and/or respiratory depression associated with maternal Tegretol and other concomitant antiepileptic drug use. A few cases of neonatal vomiting, diarrhoea and/or decreased feeding have also been reported in association with maternal Tegretol use. These reactions may represent a neonatal withdrawal syndrome.

Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

#### **Breast-feeding:**

##### **Risk summary**

Carbamazepine passes into the breast milk (about 25-60% of the plasma concentrations). The benefits of breast-feeding should be weighed against the remote possibility of adverse effects occurring in the infant. Mothers taking Tegretol may breast-feed their infants, provided the infant is observed for possible adverse reactions (e.g. excessive somnolence, allergic skin reaction). There have been some reports of cholestatic hepatitis in neonates exposed to carbamazepine during antenatal and or during breast feeding. Therefore breast-fed infants of mothers treated with carbamazepine should be carefully observed for adverse hepatobiliary effects.

#### **Females and males of reproductive potential**

##### **Contraception**

Due to enzyme induction, Tegretol may result in a failure of the therapeutic effect of oral contraceptive drugs containing oestrogen and/or progesterone.

Women of child-bearing potential should be advised to use alternative contraceptive methods while on treatment with Tegretol.

##### **Fertility:**

There have been very rare reports of impaired male fertility and/or abnormal spermatogenesis.

## **5. Pharmacological properties**

### **5.3 Preclinical safety data**

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of single and repeated dose toxicity, local tolerance, genotoxicity and

	<p>carcinogenic potential. Reproductive toxicity studies in animals were insufficient to rule out a teratogenic effect of carbamazepine in humans.</p> <p><b>Carcinogenicity</b></p> <p>In rats treated with carbamazepine for two years, there was an increased incidence of hepatocellular tumours in females and benign testicular tumours in males. However, there is no evidence to date that these observations are of any relevance to the therapeutic use of carbamazepine in humans.</p> <p><b>Reproductive toxicity</b></p> <p><b>Animal data</b></p> <p>The cumulative evidence from various animal studies in mice, rats and rabbits indicates that carbamazepine has no or only minor teratogenic potential at doses relevant to man. However, the animal studies were insufficient to rule out a teratogenic effect of carbamazepine. In a reproduction study in rats, nursing offspring demonstrated a reduced weight gain at a maternal dosage level of 192 mg/kg/day.</p> <p><b>Fertility</b></p> <p>In chronic toxicity studies dose related testicular atrophy and aspermatogenesis occurred in rats receiving carbamazepine. The safety margin for this effect is not known.</p>
--	--

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

**【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず本剤を妊娠中に投与する場合には、可能な限り他の抗てんかん剤との併用は避けることが望ましい〔妊娠中に本剤が投与された患者の中に、奇形（二分脊椎を含む）を有する児や発育障害の児を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。また、本剤の単独投与に比べ、本剤と他の抗てんかん剤（特にバルプロ酸ナトリウム）の併用では口蓋裂、口唇裂、心室中隔欠損等の奇形を有する児の出産例が多いとの疫学的調査報告がある。なお、尿道下裂の報告もある。〕。
- (2) 分娩前に本剤又は他の抗てんかん剤と併用し連用した場合、出産後新生児に禁断症状（けいれん、呼吸障害、嘔吐、下痢、摂食障害等）があらわれるとの報告がある。
- (3) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。
- (4) 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。
- (5) 授乳中の婦人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にのみ投与すること〔母乳中へ移行することが報告されている。〕。

**小児等に関する記載**

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年7月, TEGRETOL, Novartis Pharmaceuticals Corporation)	<p><b>CLINICAL PHARMACOLOGY</b></p> <p><b>Pharmacokinetics</b></p> <p>The pharmacokinetic parameters of Tegretol disposition are similar in children and in adults. However, there is a poor correlation between plasma concentrations of carbamazepine and Tegretol dose in children. Carbamazepine is more rapidly metabolized to carbamazepine-10,11-epoxide (a metabolite shown to be equipotent to carbamazepine as an anticonvulsant in animal screens) in the younger age groups than in adults. In children below the age of</p>

15, there is an inverse relationship between CBZ-E/CBZ ratio and increasing age (in one report from 0.44 in children below the age of 1 year to 0.18 in children between 10 to 15 years of age).

## **PRECAUTIONS**

### **Pediatric Use**

Substantial evidence of Tegretol's effectiveness for use in the management of children with epilepsy (see INDICATIONS AND USAGE for specific seizure types) is derived from clinical investigations performed in adults and from studies in several in vitro systems which support the conclusion that (1) the pathogenetic mechanisms underlying seizure propagation are essentially identical in adults and children, and (2) the mechanism of action of carbamazepine in treating seizures is essentially identical in adults and children.

Taken as a whole, this information supports a conclusion that the generally accepted therapeutic range of total carbamazepine in plasma (i.e., 4 to 12 mcg/mL) is the same in children and adults.

The evidence assembled was primarily obtained from short-term use of carbamazepine. The safety of carbamazepine in children has been systematically studied up to 6 months. No longer-term data from clinical trials is available.

## **OVERDOSAGE**

### **Acute Toxicity**

Lowest known lethal dose: adults, 3.2 g (a 24-year-old woman died of a cardiac arrest and a 24-year-old man died of pneumonia and hypoxic encephalopathy); children, 4 g (a 14-year-old girl died of a cardiac arrest), 1.6 g (a 3-year-old girl died of aspiration pneumonia).

### **Signs and Symptoms**

***Nervous System and Muscles:*** Impairment of consciousness ranging in severity to deep coma.

Convulsions, especially in small children. Motor restlessness, muscular twitching, tremor, athetoid movements, opisthotonos, ataxia, drowsiness, dizziness, mydriasis, nystagmus, adiadochokinesia, ballism, psychomotor disturbances, dysmetria. Initial hyperreflexia, followed by hyporeflexia.

### **Treatment**

***Measures to Accelerate Elimination:*** Forced diuresis.

Dialysis is indicated only in severe poisoning associated with renal failure.

Replacement transfusion is indicated in severe poisoning in small children.

***Warning:*** Diazepam or barbiturates may aggravate respiratory depression (especially in children), hypotension, and coma. However, barbiturates should not be used if drugs that inhibit monoamine oxidase have also been taken by the patient either in overdose or in recent therapy (within 1 week).



<p>英国の SPC (2020 年 2 月, Tegretol 100mg Tablets, Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.)</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b> <b>4.4 Special warnings and precautions for use</b> <b><i>Monitoring of plasma levels</i></b> Although correlations between dosage and plasma levels of carbamazepine, and between plasma levels and clinical efficacy or tolerability are rather tenuous, monitoring of the plasma levels may be useful in the following conditions: dramatic increase in seizure frequency/verification of patient compliance; during pregnancy; when treating children or adolescents; in suspected absorption disorders; in suspected toxicity when more than one drug is being used (see 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction).</p> <p><b>5. Pharmacological properties</b> <b>5.2 Pharmacokinetic properties</b> <b>Special populations</b> <i>Paediatric populations</i> Owing to enhanced carbamazepine elimination, children may require higher doses of carbamazepine (in mg/kg) than adults to maintain therapeutic concentrations.</p>
---	--

なお、本邦における使用上の注意「小児等への投与」の記載はない。

XIII. 備 考

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-189-132