

## 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

### 向精神作用性てんかん治療剤・躁状態治療剤

#### カルバマゼピン製剤

**カルバマゼピン錠 100mg「アメル」**

**カルバマゼピン錠 200mg「アメル」**

**カルバマゼピン細粒 50%「アメル」**

Carbamazepine Tablets 「AMEL」、Carbamazepine Fine Granules 「AMEL」

剤形	カルバマゼピン錠 100mg 「アメル」：割線入り素錠 カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」：割線入り素錠 カルバマゼピン細粒 50% 「アメル」：細粒剤
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 「アメル」 1錠中、日局カルバマゼピン 100 mg を含有する。 カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」 1錠中、日局カルバマゼピン 200 mg を含有する。 カルバマゼピン細粒 50% 「アメル」 1g 中、日局カルバマゼピン 500 mg を含有する。
一般名	和名：カルバマゼピン（JAN） 洋名：Carbamazepine（JAN、INN）
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載年月・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2001年3月14日 薬価基準収載年月日：2001年7月6日 販売開始年月日：2001年7月6日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/">https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/</a>

本IFは2023年11月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

### 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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、I Fと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A の医療用医薬品情報検索の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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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利用者自らが内容を充実させ、I F 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、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I F を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いただきたい。I F は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I F を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	17
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	17
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	17
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	20
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	20
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 薬理作用	20
6. RMPの概要	2	VII. 薬物動態に関する項目	22
II. 名称に関する項目	3	1. 血中濃度の推移	22
1. 販売名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	26
2. 一般名	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	27
3. 構造式又は示性式	3	4. 吸収	27
4. 分子式及び分子量	3	5. 分布	27
5. 化学名(命名法)又は本質	4	6. 代謝	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	7. 排泄	28
III. 有効成分に関する項目	5	8. トランスポーターに関する情報	28
1. 物理化学的性質	5	9. 透析等による除去率	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	10. 特定の背景を有する患者	28
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	11. その他	28
IV. 製剤に関する項目	6	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	29
1. 剤形	6	1. 警告内容とその理由	29
2. 製剤の組成	7	2. 禁忌内容とその理由	29
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
4. 力価	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	5. 重要な基本的注意とその理由	29
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	7. 相互作用	31
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	8. 副作用	39
9. 溶出性	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
10. 容器・包装	15	10. 過量投与	42
11. 別途提供される資材類	16	11. 適用上の注意	43
12. その他	16	12. その他の注意	43
V. 治療に関する項目	17		
1. 効能又は効果	17		
2. 効能又は効果に関連する注意	17		

<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	45
1. 薬理試験.....	45
2. 毒性試験.....	45
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	46
1. 規制区分.....	46
2. 有効期間.....	46
3. 包装状態での貯法.....	46
4. 取扱い上の注意.....	46
5. 患者向け資材.....	46
6. 同一成分・同効薬.....	46
7. 国際誕生年月日.....	46
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日.....	46
9. 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.....	47
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	47
11. 再審査期間.....	47
12. 投薬期間制限に関する情報.....	47
13. 各種コード.....	47
14. 保険給付上の注意.....	47
<b>X I . 文献</b> .....	48
1. 引用文献.....	48
2. その他の参考文献.....	49
<b>X II . 参考資料</b> .....	50
1. 主な外国での発売状況.....	50
2. 海外における臨床支援情報.....	50
<b>X III . 備考</b> .....	51
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	51
2. その他の関連資料.....	52

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

カルバマゼピン錠 100mg「アメル」、錠 200mg「アメル」、細粒 50%「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 11 年 4 月 8 日 医薬発第 481 号)」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、平成 13 年 3 月に承認を取得して同年 7 月に上市した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) GABA 神経やノルアドレナリン神経機能の亢進と Na<sup>+</sup>チャンネルの抑制が考えられている<sup>1)</sup>。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 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、悪性症候群があらわれることがある。(「VIII.8.副作用」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない

---

## 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 「アメル」

カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」

カルバマゼピン細粒 50% 「アメル」

#### (2) 洋名

Carbamazepine Tablets 「AMEL」

Carbamazepine Fine Granules 「AMEL」

#### (3) 名称の由来

本剤の一般名「カルバマゼピン」、共和薬品工業(株)の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

カルバマゼピン(JAN)

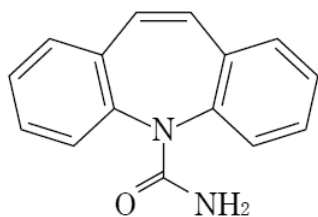
#### (2) 洋名(命名法)

Carbamazepine(JAN、INN)

#### (3) ステム(s t e m)

イミプラミン系物質：-pramine

### 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)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CBZ

---

### 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

溶 媒	日局表現
クロロホルム	溶けやすい
エタノール(95) アセトン	やや溶けにくい
水 ジエチルエーテル	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、定量法

有効成分の確認試験法：日本薬局方「カルバマゼピン」による

- (1) 硝酸による呈色反応
- (2) 硫酸による蛍光反応
- (3) 紫外線照射による蛍光反応
- (4) 紫外可視吸光度測定法

有効成分の定量法：日本薬局方「カルバマゼピン」による  
紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形



#### (1) 剤形の区別

カルバマゼピン錠 100mg 「アメル」：錠剤(素錠)

カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」：錠剤(素錠)

カルバマゼピン細粒 50% 「アメル」：細粒剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
カルバマゼピン錠 100mg 「アメル」	割線入り素錠		KW161 /CBZ100
	白色～微黄白色	直径：約 8.0mm 厚さ：約 2.3mm 質量：約 140mg	
カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」	割線入り素錠		KW162 /CBZ200
	白色～微黄白色	直径：約 9.0mm 厚さ：約 4.3mm 質量：約 280mg	
販売名	剤形・色		
カルバマゼピン細粒 50% 「アメル」	細粒剤		
	白色～微黄白色		

#### (3) 識別コード

IV.1.(2) 参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

#### (4) 製剤の物性

カルバマゼピン錠 100mg 「アメル」、カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」

硬度：29.4 N(3.0 kg)以上

カルバマゼピン細粒 50% 「アメル」

粒度：本品は、日局一般試験法、製剤の粒度の試験法、操作法(2) 散剤の項により試験を行うとき、これに適合し、更に 200 号(75 μm)ふるいを通過するものは全量の 10%以下である。

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	カルバマゼピン錠 100mg 「アメル」	カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」
有効成分	1錠中、日局カルバマゼピン 100 mg を含有する。	1錠中、日局カルバマゼピン 200 mg を含有する。
添加剤	トウモロコシデンプン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム	トウモロコシデンプン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム

販売名	カルバマゼピン細粒 50% 「アメル」
有効成分	1g 中、日局カルバマゼピン 500 mg を含有する。
添加剤	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験での安定性<sup>2)</sup>

試験期間	36ヶ月
試験条件	温度：成り行き、湿度：成り行き
包装形態	PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔 バラ包装：褐色ポリエチレン瓶

販売名	保存形態	試験項目	試験結果
カルバマゼピン錠 100mg 「アメル」	PTP 包装、 バラ包装	性状、確認試験、溶出性、定量法	規格内
カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」	PTP 包装、 バラ包装	性状、確認試験、溶出性、定量法	規格内
カルバマゼピン細粒 50% 「アメル」	バラ包装	性状、確認試験、粒度、溶出性、定量法	規格内

(2) 加速試験での安定性<sup>3)</sup>

試験期間	6 ヶ月
試験条件	温度：40±1℃、湿度：75±5%RH
包装形態	PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔 バラ包装：褐色ポリエチレン瓶

販売名	保存形態	試験項目	試験結果
カルバマゼピン錠 100mg 「アメル」	PTP 包装、 バラ包装	性状、確認試験、崩壊性、定量法	規格内
カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」	PTP 包装、 バラ包装	性状、確認試験、崩壊性、定量法	規格内
カルバマゼピン細粒 50% 「アメル」	バラ包装	性状、確認試験、粒度、定量法	規格内

(3) 無包装下での安定性<sup>4)</sup>

**カルバマゼピン錠 100mg 「アメル」**

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±1℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±1℃、 60 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 25 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

### カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±1℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±1℃、 60 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 25 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

### カルバマゼピン細粒 50% 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法	規格内
25±1℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法	規格内
25±1℃、 60 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 25 日間	性状、溶出性、定量法	規格内

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

## 9. 溶出性<sup>5)</sup>

### (1) 溶出挙動における同等性

#### カルバマゼピン錠 100mg 「アメル」

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 医薬発審第 634 号)に基づき、カルバマゼピン錠 100mg 「アメル」(試験製剤)及びテグレート錠 100mg (標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13) 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	75 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第 1 液
	pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05 mol/L)
	pH6.8	日本薬局方 試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)
	水	日本薬局方(JP13) 精製水

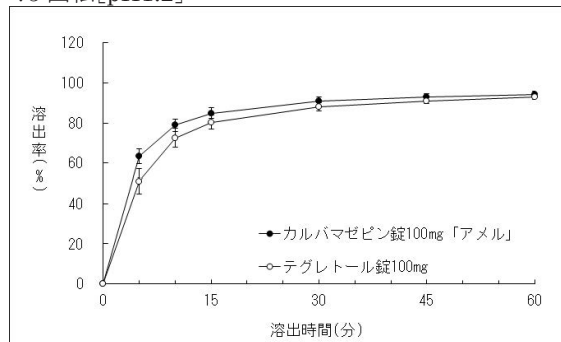
判定基準：

回転数	試験液	判定
75	pH1.2	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は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH4.0	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は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH6.8 水	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は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

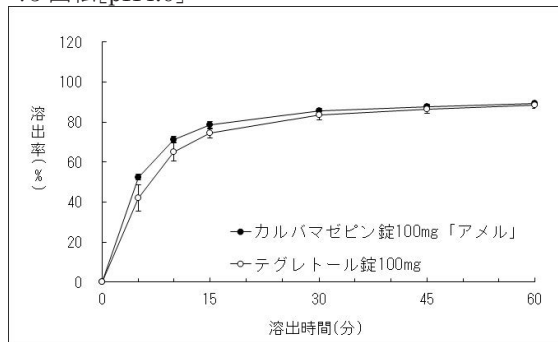
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。  
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=6 ; mean±S.D)

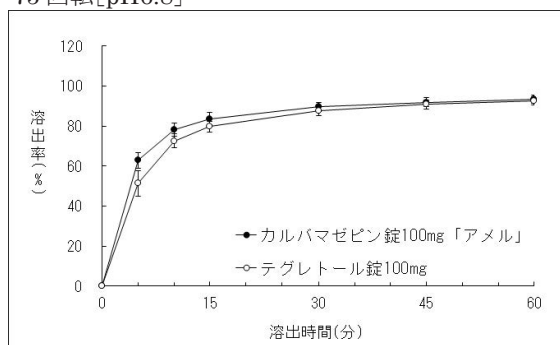
75 回転 [pH1.2]



75 回転 [pH4.0]



75回転[pH6.8]



75回転[水]

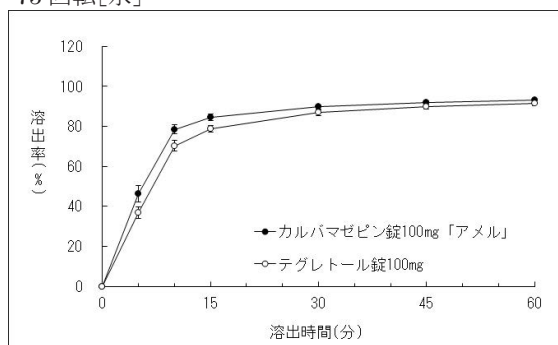


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定基準		平均溶出率(%)		判定結果	
試験方法	回転数(rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤		試験製剤
パドル法	75	pH1.2	60%付近	5分	51.0	63.5	適合
			85%付近	30分	88.1	90.8	適合
		pH4.0	40%付近	5分	42.1	52.5	適合
			85%付近	45分	86.5	87.8	適合
		pH6.8	60%付近	5分	51.4	63.0	適合
			85%付近	30分	87.8	89.6	適合
		水	60%付近	10分	70.3	78.5	適合
			85%付近	30分	86.9	89.7	適合



### カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」

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 医薬発審第 634 号)に基づき、カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」(試験製剤)及びテグレトール錠 200mg (標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13) 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	75 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第 1 液
	pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05 mol/L)
	pH6.8	日本薬局方 試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)
	水	日本薬局方 精製水

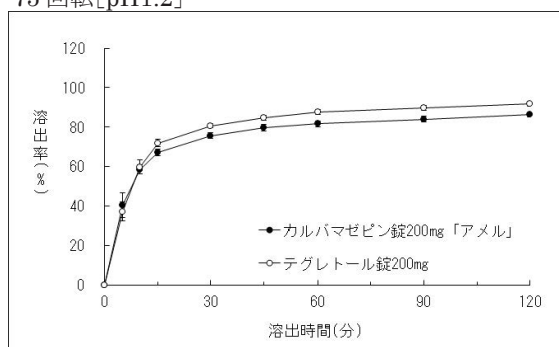
判定基準：

回転数	試験液	判定
75	pH1.2 pH4.0 pH6.8 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は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

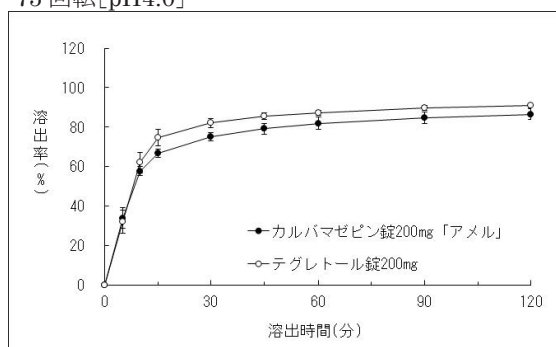
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。  
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=6 ; mean±S.D)

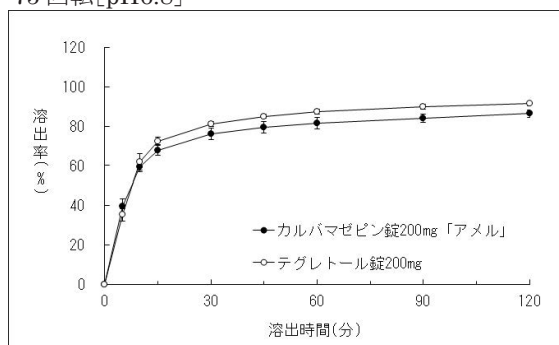
75 回転[pH1.2]



75 回転[pH4.0]



75回転[pH6.8]



75回転[水]

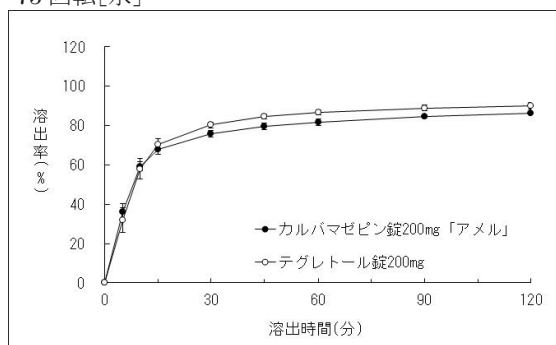


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定基準		平均溶出率(%)		判定結果	
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤		試験製剤
パドル法	75	pH1.2	40%付近	5分	37.1	40.2	適合
			85%付近	45分	84.8	79.7	適合
		pH4.0	40%付近	5分	32.0	33.8	適合
			85%付近	45分	85.5	79.1	適合
		pH6.8	40%付近	5分	35.5	39.8	適合
			85%付近	45分	85.0	79.4	適合
		水	40%付近	5分	32.0	36.3	適合
			85%付近	45分	84.6	79.6	適合

**カルバマゼピン細粒 50% 「アメル」**

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日付医薬発審第634号)に基づき、カルバマゼピン細粒 50% 「アメル」(試験製剤)及びテグレトール細粒 50% (標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13) 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量: 900 mL、温度: 37±0.5℃	
回転数	75回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第1液
	pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05 mol/L)
	pH6.8	日本薬局方 試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)
	水	日本薬局方 精製水

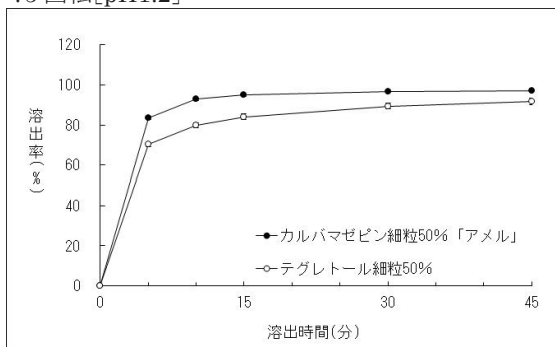
判定基準：

回転数	試験液	判定
75	pH1.2 pH4.0 pH6.8	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は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	水	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

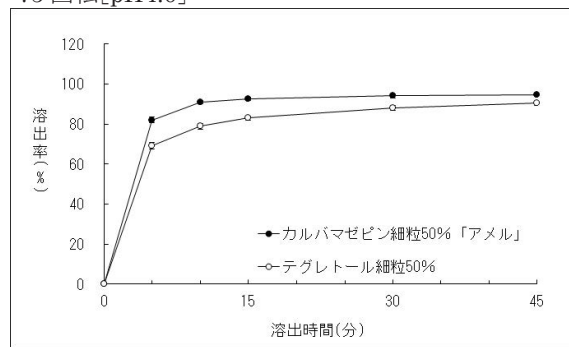
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。  
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=6 ; mean±S.D)

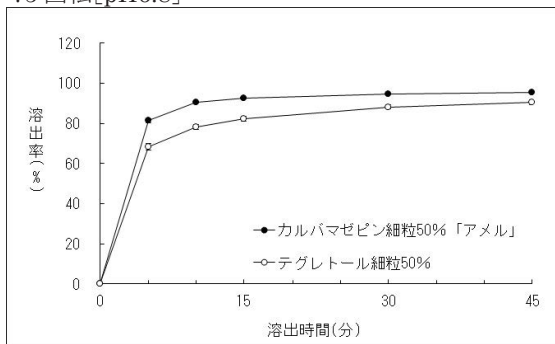
75 回転[pH1.2]



75 回転[pH4.0]



75 回転[pH6.8]



75 回転[水]

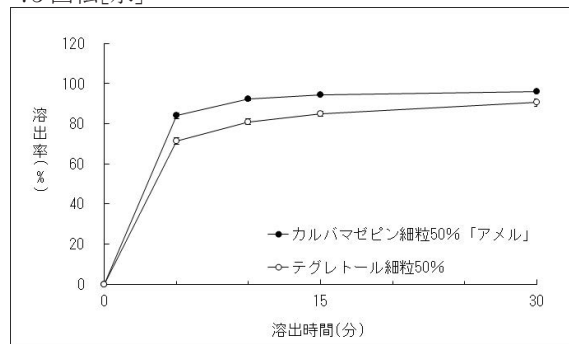


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数(rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	75	pH1.2	60%付近	5分	70.2	83.5	適合
			85%付近	15分	84.1	94.9	適合
		pH4.0	60%付近	5分	69.3	82.1	適合
			85%付近	15分	83.0	92.7	適合
		pH6.8	60%付近	5分	68.5	81.4	適合
			85%付近	15分	82.4	92.8	適合
		水	85%以上	15分	85.0	94.3	適合

## (2) 溶出規格

日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたカルバマゼピン錠・細粒の溶出規格に適合していることが確認されている。

販売名	表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
カルバマゼピン錠 100mg「アメル」	100 mg	75 rpm	水	5分	55%以下
				30分	70%以上
カルバマゼピン錠 200mg「アメル」	200 mg	75 rpm	水	5分	55%以下
				45分	70%以上
カルバマゼピン細粒 50%「アメル」	500 mg/g	75 rpm	水	30分	75%以上

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈カルバマゼピン錠 100mg 「アメル」〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

1,000 錠[10 錠 (PTP) × 100]

500 錠[バラ、瓶]

〈カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

1,000 錠[10 錠 (PTP) × 100]

500 錠[バラ、瓶]

〈カルバマゼピン細粒 50% 「アメル」〉

500g [バラ、瓶]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

カルバマゼピン錠 100mg 「アメル」、錠 200mg 「アメル」

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム＋アルミニウム箔、ポリプロピレン袋

バラ包装：褐色ポリエチレン瓶(ポリエチレンキャップ)

PTP サイズ：カルバマゼピン錠 100mg 「アメル」 35×88 (mm)

カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」 38×99 (mm)

カルバマゼピン細粒 50% 「アメル」

バラ包装：褐色ポリエチレン瓶(ポリプロピレンキャップ)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

- 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、てんかんの痙攣発作：強直間代発作（全般痙攣発作、大発作）
- 躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態
- 三叉神経痛

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈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、てんかんの痙攣発作：強直間代発作（全般痙攣発作、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200～400 mg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600 mg）徐々に増量する。症状により1日1,200 mg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100～600 mgを分割経口投与する。

〈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200～400 mg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600 mg）徐々に増量する。症状により1日1,200 mgまで増量することができる。

〈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200～400 mgからはじめ、通常1日600 mgまでを分割経口投与するが、症状により1日800 mg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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

## (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

## (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

## (4) 検証的試験

### 1) 有効性検証試験

〈躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態〉

#### ① 先発医薬品国内臨床試験

内因性躁患者 105 例、非定型精神病患者 44 例、統合失調症患者 77 例の計 226 例を対象として有効性及び安全性を検討した結果、評価対象となった内因性躁病の最終全般改善度は、中等度改善以上 72.0% (72/100 例)、軽度改善以上 88.0% (88/100 例)であった。非定型精神病は中等度改善以上 63.6% (28/44 例)、軽度改善以上 84.1% (37/44 例)であり、統合失調症は中等度改善以上 55.8% (43/77 例)、軽度改善以上 77.9% (60/77 例)であった。

副作用発現率は、内因性躁患者で 53.3% (56/105 例)、非定型精神病で 40.9% (18/44 例)、統合失調症で 41.6% (32/77 例)であった。主な副作用は、ふらつき 22.1% (50/226 例)、ねむけ 18.1% (41/226 例)、脱力感 9.7% (22/226 例)、めまい 8.8% (20/226 例)、たちくらみ 8.4% (19/226 例)等であった<sup>6)</sup>。

#### ② 先発医薬品国内臨床試験(二重盲検比較試験)

治療効果判定に用いた躁うつ病患者 22 例(解析対象例数)を対象にカルバマゼピン(以下、CBZ 群)の予防効果をプラセボ(以下、Placebo 群)を対照薬とした二重盲検比較試験の結果、有効率は CBZ 群で 60.0%、Placebo 群で 22.2%であり CBZ 群で有意に優れていた(U 検定、 $Z = 1.706$ 、 $p < 0.10$ )。

薬剤投与例数 32 例での副作用発現率は、CBZ 群で 56.3% (9/16 例)であった。主な副作用は、不眠、倦怠・易疲労感、ねむけ、口渇、食欲不振、嘔吐であった<sup>7)</sup>。

#### ③ 先発医薬品国内臨床試験(二重盲検比較試験)

治療効果判定に用いた内因性躁患者 60 例を対象にカルバマゼピン(以下、CBZ 群)の有効性及び安全性をクロルプロマジン群(以下、CPZ 群)を対照薬とした二重盲検試験で比較を行った結果、全般改善度は CBZ 群で 70%、CPZ 群で 60%であり両群間に有意差は認められなかった。

検討症例 63 例での副作用発現率は、CBZ 群で 59%、CPZ 群で 86%であり、両群に有意差が認められた(Fisher、 $p < 0.05$ )。CBZ 群で認められた主な副作用は、眠気 29%、頭痛 26%、皮膚症状 16%、口渇 15%、脱力感 15%、めまい 12%であった<sup>8)</sup>。

### 2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし



---

## 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)

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・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>チャンネルの抑制が考えられている<sup>1)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗痙攣作用

カルバマゼピンはラットの電気ショック痙攣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、ストリキニーネ痙攣に対しては、ストリキニーネ 2.5 mg/kg 腹腔内注射マウスに対し十分な痙攣抑制作用を示さないが、カルバマゼピン 100 mg/kg (経口)レベルでは、ジフェニルヒダントインやメフェネシンと比較して明らかに痙攣の発現を遷延させる。

ペンテトラゾール痙攣(マウス)、ピクロトキシン痙攣(マウス)に対してはそれ程強い防御作用を示さない<sup>9)</sup>。

##### 2) キンドリングに対する作用

ネコの扁桃核刺激によるキンドリングの形成をカルバマゼピン及びフェノバルビタールは抑制し、てんかん原性獲得に対する予防効果を示すが、フェニトインは抑制しない。その際、フェノバルビタールは後発射の発現よりも臨床症状の発現を抑制するのに対し、カルバマゼピンでは後発射の発現と二次てんかん原性獲得を抑制する作用が認められている<sup>10)</sup>。

一方、完成されたキンドリング痙攣に対してはカルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトインのいずれもが中毒量以下の血清レベルで抑制作用(抗痙攣効果)を示す。

##### 3) 大脳の後発射及び誘発反応に対する作用

ネコの運動領皮質、レンズ核及び視床腹外側核の後発射はカルバマゼピンによりほとんど抑制されないか、軽度短時間抑制されるにすぎない。なお扁桃核及び海馬の後発射はかなり抑制されており、カルバマゼピンが新皮質系よりも大脳辺縁系に対しある程度選択的に作用することが示されている<sup>11, 12)</sup>。

#### 4) 抗興奮作用

行動薬理的には、マウスを用いた試験において、闘争行動抑制作用<sup>9,13)</sup>、常同行動抑制作用<sup>14)</sup>、麻酔増強作用<sup>9)</sup>がみられ、カルバマゼピンは鎮静、静穏作用を有することが認められている。

電気生理学的には、ウサギを用いた試験において、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)の誘発電位の抑制がみられている<sup>15)</sup>。

#### 5) 三叉神経の誘発電位に対する作用

ネコを用いた実験で、カルバマゼピン 10 mg/kg (腹腔内)投与で顔面の皮膚の電気刺激による三叉神経の延髄レベル及び視床中心内側核で記録した誘発電位の抑制が認められている<sup>16)</sup>。

#### (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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 血清内濃度

カルバマゼピンの単回投与を受けているてんかん患者の血清内濃度と投与量の関係は、個人差は大きいですが、投与初期は投与量に比して高い血清内濃度が得られ、その後は低くなることが示されている。単回投与の場合、最高血中濃度は4～24時間後に得られる<sup>17, 18)</sup>。単回投与後の未変化体の血中半減期は約36時間である。

血清内濃度/投与量の比は投与開始10日までは上昇するが、その後低下し、血清内濃度は服薬日数に依存して変動することが認められるが、これは薬物代謝酵素の自己誘導によると考えられている。また、小児(6～13歳)と成人(14～64歳)の比較では、小児においてカルバマゼピン代謝速度が速いため低い値を示すものと考えられる<sup>19)</sup>。

##### 2) 生物学的同等性試験

カルバマゼピン錠100mg「アメル」、錠200mg「アメル」、細粒50%「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、カルバマゼピン錠100mg「アメル」、錠200mg「アメル」、細粒50%「アメル」又は各標準製剤を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。<sup>20)</sup>

試験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて(平成9年12月22日 医薬審第487号)」に準じ、非盲検下における2剤2期のクロスオーバー法を用いた。初めの3泊4日の入院期間を第I期とし、2回目の入院期間を第II期とした。なお、第I期と第II期間の休薬期間は21日間とした。	
	薬剤名	健康成人男子の人数
	カルバマゼピン錠100mg「アメル」	20例(1群10例)
	カルバマゼピン錠200mg「アメル」	19例(1群9、10例)
	カルバマゼピン細粒50%「アメル」	18例(1群9例)

投与条件	<p><b>カルバマゼピン錠 100mg 「アメル」</b> 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にカルバマゼピンとして 100 mg 含有するカルバマゼピン錠 100mg 「アメル」1 錠又はテグレトール錠 100mg 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。</p> <p><b>カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」</b> 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にカルバマゼピンとして 200 mg 含有するカルバマゼピン錠 200mg 「アメル」1 錠又はテグレトール錠 200mg 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。</p> <p><b>カルバマゼピン細粒 50% 「アメル」</b> 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1g 中にカルバマゼピンとして 500mg 含有するカルバマゼピン細粒 50% 「アメル」0.2 g 又はテグレトール細粒 50% 0.2 g (カルバマゼピンとして 100 mg) を 150 mL の水とともに単回経口投与した。</p>
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 1、2、4、6、8、12、24、48 及び 72 時間後の 10 時点とした。 採血量は 1 回につき 10 mL (血漿として約 4 mL) とした。
分析法	HPLC 法

### カルバマゼピン錠 100mg 「アメル」

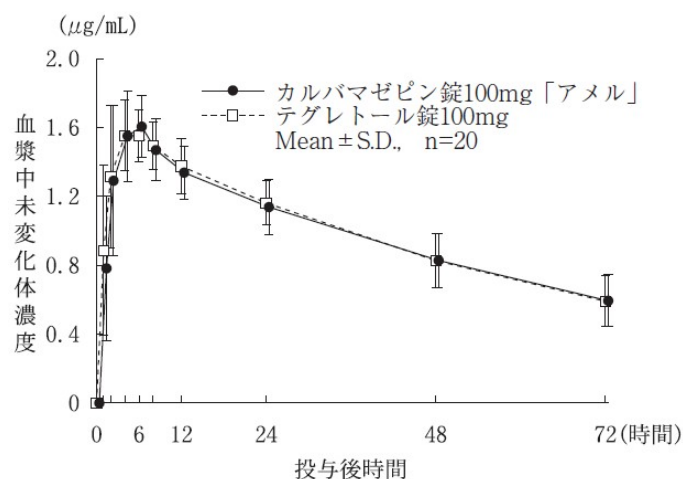
#### <薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>(0→72)</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
カルバマゼピン錠 100mg 「アメル」	71.63±9.71	1.67±0.18	4.90±2.10	54.34±19.11
テグレトール錠 100mg	72.39±9.86	1.62±0.16	4.50±1.82	50.79±13.53

(Mean±S.D.,n=20)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC <sub>(0→72)</sub>	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(0.998)$	$\log(1.063)$
90%信頼区間	$\log(0.9382) \leq \delta \leq \log(1.0464)$	$\log(0.9867) \leq \delta \leq \log(1.0761)$



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

### カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」

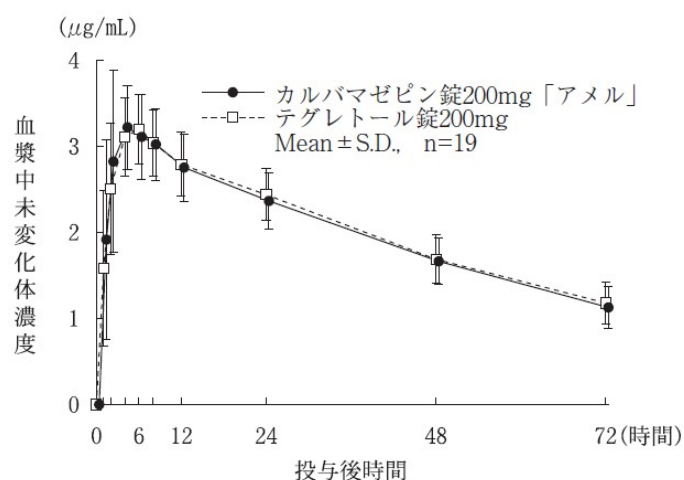
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>(0→72)</sub> (µg · hr/mL)	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」	146.07 ± 20.65	3.40 ± 0.49	3.68 ± 1.80	45.83 ± 9.28
テグレート錠 200mg	148.05 ± 17.45	3.32 ± 0.35	4.21 ± 1.87	47.23 ± 10.32

(Mean ± S.D., n=19)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC <sub>(0→72)</sub>	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	log(0.997)	log(1.017)
90%信頼区間	log(0.9460) ≤ δ ≤ log(1.0236)	log(0.9699) ≤ δ ≤ log(1.0747)



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

### カルバマゼピン細粒 50% 「アメル」

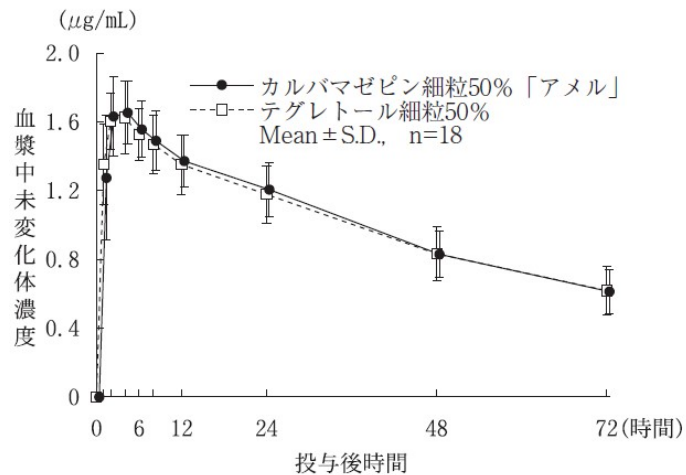
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>(0→72)</sub> (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
カルバマゼピン細粒 50% 「アメル」	74.59 ± 9.56	1.71 ± 0.19	2.83 ± 1.42	49.85 ± 9.41
テグレートール細粒 50%	73.92 ± 10.46	1.67 ± 0.20	2.67 ± 1.14	52.69 ± 11.61

(Mean ± S.D., n=18)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC <sub>(0→72)</sub>	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	log(1.002)	log(1.050)
90%信頼区間	log(0.9798) ≤ δ ≤ log(1.0396)	log(0.9966) ≤ δ ≤ log(1.0556)



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

## 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) 消失速度定数<sup>20)</sup>

カルバマゼピン錠 100mg 「アメル」:  $0.0139 \pm 0.0037(\text{hr}^{-1})$

カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」:  $0.0157 \pm 0.0029(\text{hr}^{-1})$

カルバマゼピン細粒 50% 「アメル」:  $0.0144 \pm 0.0028(\text{hr}^{-1})$

### (4) クリアランス

妊婦で上昇する。<sup>1)</sup>

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団(ポピュレーション)解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

カルバマゼピンの消化管からの吸収は比較的緩徐であり、単回投与の場合、最高血中濃度は4～24時間後に得られる<sup>17, 18, 21～23)</sup>。

バイオアベイラビリティ：70%<sup>1)</sup>

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

移行する。<sup>1)</sup>

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<sup>24)</sup>。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<sup>25)</sup>。なお、尿道下裂の報告もある。

#### (3) 乳汁への移行性

母乳中へ移行することが報告されている。

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

#### (6) 血漿蛋白結合率

カルバマゼピンは、その70～80%が血漿蛋白と結合し、唾液中の未変化体濃度は血漿中の非蛋白結合型カルバマゼピン(20～30%)をよく反映する<sup>17, 18, 21, 22)</sup>。



## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

主な代謝酵素：チトクローム P450 3A4

### (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活性比、存在比率<sup>1)</sup>

代謝物の1種 carbamazepine-10,11-epoxide も活性を持つ。

## 7. 排泄

単回投与後の未変化体の血中半減期は約 36 時間であるが、反復投与した場合には薬物代謝酵素の自己誘導が起るため 16～24 時間となり、更に他の酵素誘導を起こす抗てんかん剤と併用した場合には 9～10 時間に短縮する。未変化体の尿中排泄率は、単回又は反復投与にかかわらず投与量の 2～3%とわずかであり、主として薬理活性を有するカルバマゼピン-10, 11-エポキシド等の代謝物として排泄される<sup>17, 18, 21～23)</sup>(外国人のデータ)。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## 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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分又は三環系抗うつ剤に対し過敏症の既往歴のある患者[11.1.4 参照]

2.2 重篤な血液障害のある患者[11.1.1 参照]

2.3 第Ⅱ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[11.1.10 参照]

2.4 ポリコナゾール、タダラフィル(アドシルカ)、リルピピリン、マシテンタン、チカグレロル、グラゾプレビル、エルバスビル、ドルテグラビル・リルピピリン、ダルナビル・コビシスタット、アルテメテル・ルメファントリン、ドラビリン、イサブコナゾニウム、カボテグラビル、ソホスブビル・ベルパタスビル、レジパスビル・ソホスブビル、ニルマトレルビル・リトナビル、エンシトレルビル、ミフェプリストン・ミソプロストール、リルピピリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン、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、ダルナビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、エルビテグラビル・コビシスタット・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[10.1 参照]

2.5 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注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### 〈効能共通〉

8.1 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。[9.2、9.3、11.1.1、11.1.5、11.1.6 参照]

8.2 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に注意すること。

8.3 眠気、悪心・嘔吐、めまい、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。  
[13.1、13.2 参照]

8.4 定期的に視力検査を行うことが望ましい。[11.2 参照]

〈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、てんかんの痙攣発作：強直間代発作(全般痙攣発作、大発作)〉

8.5 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。[8.6 参照]

8.6 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。[8.5 参照]

〈統合失調症の興奮状態〉

8.7 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。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心不全、心筋梗塞等の心疾患又は第Ⅰ度の房室ブロックのある患者  
[11.1.10 参照]

9.1.2 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。

9.1.3 薬物過敏症の患者  
[15.1.3 参照]

9.1.4 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。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

血中濃度をモニターするなど慎重に投与すること。このような患者では代謝・排泄機能が低下しているため。[8.1、11.1.6 参照]

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

血中濃度をモニターするなど慎重に投与すること。代謝・排泄機能が低下しているため。[8.1、11.1.5 参照]

#### (4) 生殖能を有する者

##### 9.4 生殖能を有する者

男性の生殖能力障害と精子形成異常の報告がある。

#### (5) 妊婦

##### 9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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<sup>24)</sup>。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<sup>25)</sup>。なお、尿道下裂の報告もある。

9.5.2 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(痙攣、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。

9.5.3 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。

9.5.4 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。

#### (6) 授乳婦

##### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。

#### (7) 小児等

設定されていない

#### (8) 高齢者

##### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

### 7. 相互作用

#### 10. 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

### 10.1 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) リルピビリン (エジュラント) マシテンタン (オブスミット) チカグレロル (ブリリンタ) グラゾプレビル (グラジナ) エルバスビル (エレルサ) ドルテグラビル・リルピビリン (ジャルカ) ダルナビル・コビシスタット (プレジコビックス) アルテメテル・ルメファントリン (リアメット) [2.4 参照]	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。
ドラビリン (ピフェルトロ) [2.4 参照]	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。	本剤の代謝酵素誘導作用により、この薬剤の代謝が促進されると予測される。
イサブコナゾニウム (クレセンバ) [2.4 参照]	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。	本剤は代謝酵素を誘導する。
カボテグラビル (ボカブリア) [2.4 参照]	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。	本剤が UGT1A1 を誘導することにより、この薬剤の代謝が促進される。
ソホスブビル・ベルパタスビル (エブクルーサ) [2.4 参照]	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 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
レジパスビル・ソホスブビル (ハーボニー) [2.4 参照]	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 P-gp 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。
ニルマトレルビル・リトナビル (パキロビッド) [2.4 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。また、これら薬剤の血中濃度が減少することで、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。	これら薬剤が CYP3A による本剤の代謝を競合的に阻害するため。また、本剤が代謝酵素を誘導するため。
エンシトレルビル (ゾコーバ) [2.4 参照]	こ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。また、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	本剤の代謝酵素誘導作用によりこの薬剤の代謝が促進される。また、この薬剤の CYP3A に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
ミフェプリストン・ミソプロストール (メフィーゴ) [2.4 参照]	ミフェプリストンの血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。本剤の影響がなくなるまで、この薬剤を投与しないこと。	本剤の代謝酵素誘導作用により、ミフェプリストンの代謝が著しく亢進され、ミフェプリストンの血漿中濃度が著しく低下するおそれがある。
リルピビリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン (オデフシイ) [2.4 参照]	リルピビリン及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下し、この薬剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤の代謝酵素誘導作用により、リルピビリンの代謝が促進される。本剤の P-gp 誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。
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 (ビクタルビ) [2.4 参照]	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、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。	本剤の P-gp 及び代謝酵素誘導作用による。
ダルナビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド (シムツーザ) [2.4 参照]	ダルナビル、コビススタット及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下し、この薬剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤の P-gp 及び代謝酵素誘導作用による。
エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド (ゲンボイヤ) [2.4 参照]	エルビテグラビル及びコビススタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。また、テノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下する可能性がある。	本剤の P-gp 及び代謝酵素誘導作用による。

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
クエチアピン イトラコナゾール テラブレビル	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。	本剤の代謝酵素誘導作用によりこれら薬剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下する。また、これら薬剤が本剤の代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する。
クロバザム パロキシセチン	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。	本剤の代謝酵素誘導作用によりこれら薬剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下する。本剤の血中濃度が上昇の機序は不明である。
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。
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、めまい等)があらわれることがある。	本剤の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し、本剤の血中濃度が上昇する。
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。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する。
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 アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール フルコナゾール等 キヌプリスチン・ダルホプリスチン シプロフロキサシン リトナビル ダルナビル 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	本剤の血中濃度が急速に上昇し、中毒症状(眠気、悪心・嘔吐、めまい等)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し、本剤の血中濃度が上昇する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アセタゾラミド	本剤の血中濃度が急速に上昇し、中毒症状(眠気、悪心・嘔吐、めまい等)があらわれることがある。	機序は不明である。
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。	両剤とも代謝酵素誘導作用を有するため、相互に代謝が促進され、血中濃度が低下する。また、代謝競合により、フェニトインの代謝が阻害されて、フェニトインの血中濃度が上昇することがある。
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し、本剤の代謝物の血中濃度が上昇する。
エファビレンツ	相互に血中濃度が低下することがある。	両剤の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	相互に血中濃度が低下することがある。	本剤による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、併用により本剤の血中濃度が減少し、半減期が減少したとの報告がある。



薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ゴニサミド 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 ソリフェナシン 免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス エベロリムス 抗うつ剤 トラゾドン ミアンセリン セルトラリン ミルタザピン 三環系抗うつ剤 イミプラミン アミトリプチリン ノルトリプチリン等 ブチロフェノン系精神神経用剤 ハロペリドール等 精神神経用剤 オランザピン アリピプラゾール リスペリドン ブロナンセリン クロザピン パリペリドン ルラシドン ドネペジル フレカイニド エレトリプタン ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤 ニフェジピン フェロジピン ニルバジピン等 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 マラビロク エトラビルン等	これらの薬剤の作用を減弱することがある。	本剤の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、血中濃度が低下する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドルテグラビル・ラミブジン	ドルテグラビルの血漿中濃度を $C_{max}$ で 33%、 $C_{\tau}$ で 73%低下させたとの報告がある。	本剤が CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。
プラジカンテル エプレレノン シルдена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 シンバスタチン オンダンセトロン ラスクフロキサシン	これらの薬剤の作用を減弱することがある。	本剤の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、血中濃度が低下する。
ミラベグロン	これらの薬剤の作用を減弱することがある。	本剤の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。
ホスアプレピタントメグルミン	これらの薬剤の作用を減弱することがある。	本剤の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。
抗悪性腫瘍剤 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 ラパチニブ 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 アカラブルチニブ カプマチニブ ダロルタミド	これらの薬剤の作用を減弱することがある。	本剤の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、血中濃度が低下する。
抗悪性腫瘍剤 レンバチニブ	これらの薬剤の作用を減弱することがある。	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。
副腎皮質ホルモン剤 プレドニゾン デキサメタゾン等	これらの薬剤の作用を減弱することがある。	本剤の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、血中濃度が低下する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
黄体・卵胞ホルモン剤 ドロスピレノン・エチニル エストラジオール等	効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	本剤の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、血中濃度が低下する。
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。
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。
抗凝固薬 ダビガトランエテキシラー ト	これらの薬剤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。
アピキサバン	これらの薬剤の作用を減弱することがある。	本剤の P-gp 及び代謝酵素の誘導作用により、アピキサバンの代謝および排出が促進される。
リバーロキサバン	これらの薬剤の作用を減弱することがある。	本剤の代謝酵素誘導作用によりリバーロキサバンのクリアランスが増加する。
ワルファリン	これらの薬剤の作用を減弱することがある。	本剤の代謝酵素誘導作用によりワルファリンの代謝が促進され、血中濃度が低下する。
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> -ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。
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。
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ため、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により誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進す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ため、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抑制し、血中濃度を上昇させるためと考えられている。
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。	共に中枢神経抑制作用を有するため。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	共に中枢神経抑制作用を有するため。
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。
ジゴキシン 非脱分極性筋弛緩剤 パンクロニウム等 アルベンダゾール	これらの薬剤の作用を減弱することがある。	機序は不明である。
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。	機序は不明である。
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。	機序は不明である。
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。	機序は不明である。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 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(いずれも頻度不明)

[2.2、8.1 参照]

##### 11.1.2 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)(いずれも頻度不明)

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、そう痒、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ヵ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。[15.1.4 参照]

#### 11.1.3 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。

#### 11.1.4 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、更にリンパ節腫脹、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。[2.1、15.1.3、15.1.4 参照]

#### 11.1.5 肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

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こと。[8.1、9.3、15.2 参照]

#### 11.1.6 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こと。[8.1、9.2 参照]

#### 11.1.7 PIE 症候群、間質性肺炎 (いずれも頻度不明)

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。

#### 11.1.8 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。

#### 11.1.9 アナフィラキシー (頻度不明)

蕁麻疹、血管浮腫、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。

#### 11.1.10 うっ血性心不全、房室ブロック、洞機能不全、徐脈 (いずれも頻度不明)

[2.3、9.1.1 参照]

#### 11.1.11 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、痙攣、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。

#### 11.1.12 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。

#### 11.1.13 悪性症候群 (頻度不明)

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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	—	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹、そう痒症	光線過敏症、蕁麻疹、潮紅	血管炎、血管浮腫、呼吸困難
皮膚	—	—	—	色素沈着、ざ瘡、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	—	筋脱力	筋痙攣、関節痛、筋痛	—
血液	—	リンパ節腫脹	—	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
肝臓	ALT、ALP、 $\gamma$ -GTPの上昇	AST上昇	—	—
腎臓	—	蛋白尿、BUN、クレアチニンの上昇	頻尿	乏尿、尿閉、血尿
精神神経系	ふらつき、眠気、めまい	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	幻覚(視覚、聴覚)、せん妄、知覚異常、インポテンシス、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1)</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、口内炎、舌炎、腹痛、大腸炎

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
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、浮腫、発汗、体重増加	感冒様症状(鼻咽頭炎、咳嗽等)	聴覚異常(耳鳴、聴覚過敏、聴力低下、音程の変化等)、脱毛、コレステロール上昇、トリグリセリド上昇、CK(CPK)上昇、体液貯留、免疫グロブリン低下(IgA、IgG等)、CRP上昇

注1)[8.4 参照]

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 徴候・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。中枢神経障害(振戦、興奮、痙攣、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。[8.3 参照]

#### 13.2 処置

気道確保のため、必要に応じ気管内挿管、人工呼吸、酸素吸入を行う。

また、低血圧に対しては両下肢挙上及び血漿増量剤を投与し、必要に応じ昇圧剤を投与する。

痙攣が発現している場合にはジアゼパムを静注する(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)。[8.3 参照]

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 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ある。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.1.3 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。[9.1.3、11.1.4 参照]

15.1.4 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<sup>26)</sup>。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<sup>27)</sup>。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<sup>28,29)</sup>。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<sup>26)</sup>。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<sup>27)</sup>。[11.1.2、11.1.4 参照]

15.1.5 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 1,000 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 1,000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。



(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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250 mg/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。

[11.1.5 参照]

---

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) 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

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) 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：カルバマゼピン 該当しない

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：テグレトール錠 100mg、錠 200mg、細粒 50%

同効薬：[抗てんかん薬]プリミドン、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

[抗躁薬]炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
カルバマゼピン錠 100mg「アメル」	2001年3月14日	21300AMZ00225	2001年7月6日	2001年7月6日
カルバマゼピン錠 200mg「アメル」	2001年3月14日	21300AMZ00226	2001年7月6日	2001年7月6日
カルバマゼピン細粒 50%「アメル」	2001年3月14日	21300AMZ00224	2001年7月6日	2001年7月6日

9. 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

該当しない

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
カルバマゼピン錠 100mg 「アメル」	1139002F2018	1139002F2042	113905101	610453040
カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」	1139002F1070	1139002F1070	113904401	610453041
カルバマゼピン細粒 50% 「アメル」	1139002C1066	1139002C1066	113903701	610453039

14. 保険給付上の注意

カルバマゼピン錠 100mg 「アメル」、カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」

保険診療上の後発医薬品である。

カルバマゼピン細粒 50% 「アメル」

保険診療上の後発医薬品ではない。

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021 ; C1394-C1401
- 2) 社内資料 : 安定性試験 (長期保持試験)
- 3) 社内資料 : 安定性試験 (加速試験)
- 4) 社内資料 : 安定性試験 (無包装)
- 5) 社内資料 : 溶出試験
- 6) 大熊輝雄, 他 : 精神医学. 1987 ; 29 (11) : 1211-1226 (D-002511)
- 7) 大熊輝雄, 他 : 精神医学. 1981 ; 23 (4) : 379-389 (D-002512)
- 8) Okuma, T. et al. : Psychopharmacology. 1979 ; 66 : 211-217 (PMID : 119267) (D-002513)
- 9) Theobald, W. et al. : Arzneim.-Forsch. 1963 ; 13 (2) : 122-125 (PMID : 13980868) (D-002514)
- 10) 佐藤光源, 他 : 脳と神経. 1975 ; 27 (3) : 257-273 (D-002515)
- 11) 小林清史, 他 : 脳と神経. 1967 ; 19 (10) : 999-1005 (D-002516)
- 12) Hernández-Peón, R. : Proc. 3rd Meet. CINF, Munich, Sept. 1962 : 303-311, Elsevier, Amst. 1964 (D-002517)
- 13) Nakao, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1985 ; 39 (2) : 281-283 (PMID : 4087572) (D-002518)
- 14) 中尾健三, 他 : 薬理と治療. 1988 ; 16 (3) : 1189-1190 (D-002519)
- 15) 中尾健三, 他 : 薬理と治療. 1988 ; 16 (3) : 1191-1206 (D-002520)
- 16) Hernández-Peón, R. : Med. Pharmacol. 1965 ; Exp.12 (2) : 73-80 (PMID : 14279887) (D-002521)
- 17) Bertilsson, L. : Clin. Pharmacokin. 1978 ; 3 (2) : 128-143 (PMID : 346287) (D-002505)
- 18) Levy, R. H. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1975 ; 17 (6) : 657-668 (PMID : 1139857) (D-002506)
- 19) 鈴木喜八郎, 他 : 脳と神経. 1978 ; 30 (12) : 1293-1302 (D-002507)
- 20) 社内資料 : 生物学的同等性試験 [錠 100mg、錠 200mg、細粒 50%]
- 21) Hvidberg, E. F. et al. : Clin. Pharmacokin. 1976 ; 1 (3) : 161-188 (PMID : 797496) (D-002508)
- 22) Morselli, P. L. et al. : Pharmacol. Ther. 1980 ; 10 (1) : 65-101 (PMID : 6773078) (D-002509)
- 23) Faigle, J. W. et al. : " Antiepileptic Drugs," 2nd Edition. 1982 : 483-495 (D-002510)
- 24) Jones, K. L. et al. : N. Engl. J. Med. 1989 ; 320 (25) : 1661-1666 (PMID : 2725616) (D-002499)
- 25) Kaneko, S. et al. : Epilepsia. 1988 ; 29 (4) : 459-467 (PMID : 3134192) (D-002500)
- 26) Ozeki, T. et al. : Hum. Mol. Genet. 2011 ; 20 (5) : 1034-1041 (PMID : 21149285) (D-002501)

- 27) Middleton, D. et al. : Tissue Antigens. 2003 ; 61 (5) : 403-407 (PMID : 12753660)  
(D-002502)
- 28) Chung, W. H. et al. : Nature. 2004 ; 428 (6982) : 486 (PMID : 15057820)  
(D-002503)
- 29) Hung, S. I. et al. : Pharmacogenet. Genomics. 2006 ; 16 (4) : 297-306 (PMID :  
16538176) (D-002504)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

##### (1) 粉砕

###### カルバマゼピン錠 100mg 「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、30日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±1℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目
性状	白色～微黄白色の割線入り素錠	白色の粉末	変化なし
定量法 <sup>*1</sup>	95.0～105.0%	101.0	100.3

※1.3回の平均値(%)

###### カルバマゼピン錠 200mg 「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、30日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±1℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目
性状	白色～微黄白色の割線入り素錠	白色の粉末	変化なし
定量法 <sup>*1</sup>	95.0～105.0%	99.0	100.9

※1.3回の平均値(%)



## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第4版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部客員教授)、梶じほう、2020)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr、120 cm) (日本シャーウッド製)

試験方法：

錠剤：シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

細粒：55℃の温湯20mLを入れたカップに成人1回量の散剤(0.4 g)を入れて10分間自然放置した後、スパーテルで右20回、左20回、右10回と円を描くように攪拌し、懸濁状況を観察した。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

カルバマゼピン錠100mg「アメル」：水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

カルバマゼピン錠200mg「アメル」：水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

カルバマゼピン細粒50%「アメル」：水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

## 2. その他の関連資料

該当資料なし