2021 年 10 月改訂（第 18 版）

日本標準商品分類番号
871139、871179

医薬品インタビューフォーム

向精神作用性てんかん治療剤・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）

テグレトール®錠100mg
テグレトール®錠200mg
テグレトール®細粒50%

Tegretol®

カルバマゼピン製剤

剤　　　形	素錠、細粒
規格・含量	錠 100mg　：　1 錠中カルバマゼピン（日局）100mg 含有 錠 200mg　：　1 錠中カルバマゼピン（日局）200mg 含有 細粒 50%　：　1 g 中カルバマゼピン（日局）500mg 含有
一　般　名	和名：カルバマゼピン 洋名：Carbamazepine
薬価基準収載・発売年月日	薬価基準収載年月日　：　錠 100mg　：　1992 年 7 月 10 日 錠 200mg　：　1992 年 7 月 10 日 細粒 50%　：　2004 年 7 月 9 日 発売年月日　：　錠 100mg　：　1992 年 7 月 20 日 錠 200mg　：　1966 年 3 月 細粒 50%　：　1969 年 3 月 20 日
開発・製造・輸入・発売・販売会社名	製造販売元：サンファーマ株式会社
担当者の連絡先電話番号	サンファーマ株式会社　くすり相談センター 受付時間：9時～17時30分 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） TEL：0120-22-6880 ホームページ：https://jp.sunpharma.com/

®：登録商標

本IFは2021年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目

Ⅰ-1. 開発の経緯

カルバマゼピンは、1957 年にスイス・チバガイギー社（現ノバルティス社）の Schindler らによって合成され、その後 1963 年にスイス、イギリス両国において抗てんかん剤として発売された。また、1962 年には Blom[1] により三叉神経痛の発作抑制効果も発表され、国内では 1966 年以来、向精神作用性てんかん治療剤、三叉神経痛治療剤として広く使用され、発売後 40 年以上を経過した現在でも、てんかんの部分発作や三叉神経痛の薬物療法の第一選択薬となっている。さらに、てんかんに伴う精神症状等に対する奏効経験から、興奮症状の改善をもたらすことが知られるようになり、1970 年柴原ら [2] 、1971 年竹崎・花岡 [3] によって、世界に先駆けて本剤の抗躁作用が報告され、その後の体系的な臨床試験の結果、躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態に対する治療効果が確認され、1990 年に同効能が追加承認された。
なお、2016 年 11 月より、サンファーマ株式会社が承継、販売移管を受けた。

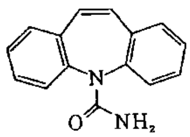
Ⅰ-2. 製品の特徴及び有用性、類似薬との比較

1) てんかんの部分発作に対する第一選択薬である。
2) 三環系構造を有する唯一の抗てんかん剤である。
3) 三叉神経痛に対する第一選択薬である。
4) 躁病、躁うつ病の躁状態に対してリチウム製剤と同等の有効性、有用性を示し、効果発現はリチウム製剤より速い。
5) 副作用調査例数 1,613 例中 614 例（38.1%）に 1,282 件の副作用が認められ、主な症状としては眠気 223 件（13.8%）、めまい 146 件（9.1%）、ふらつき 137 件（8.5%）、けん怠・易疲労感 56 件（3.5%）、運動失調 56 件（3.5%）、脱力感 50 件（3.1%）、発疹 46 件（2.9%）、頭痛・頭重 43 件（2.7%）、立ちくらみ 40 件（2.5%）、口渇 34 件（2.1%）等がみられている（効能追加承認時まで、剤形追加承認時まで及び文献の集計）。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、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。

Ⅰ-3. 主な外国での発売状況名称（社名・国名）

Tegretol® (Novartis 社：スイス、ドイツ、フランス、イタリア、イギリス、カナダ、アメリカ等)

Ⅱ．名称に関する項目

Ⅱ-1.　**商品名**	
① **和名**	テグレトール®錠 100mg テグレトール®錠 200mg テグレトール®細粒 50％
② **洋名**	Tegretol®
Ⅱ-2.　**一般名**	
① **和名（命名法）**	カルバマゼピン
② **洋名（命名法）**	Carbamazepine（INN）
Ⅱ-3.　**構造式**	
Ⅱ-4.　**分子式及び分子量**	$C_{15}H_{12}N_2O$ 236.27
Ⅱ-5.　**化学名（命名法）**	5*H*-Dibenz［*b,f*］azepine-5-carboxamide
Ⅱ-6.　**治験番号**	G-32883
Ⅱ-7.　**CAS 登録番号**	298-46-4

Ⅲ. 原薬の性状に関する項目

Ⅲ-1. 原薬の規制区分

処方箋医薬品

Ⅲ-2. 起源

1953 年、スイス・J.R. Geigy 研究所（現ノバルティスファーマ社）でのイミノジベンジル化合物の研究過程においてカルバモイル誘導体が合成され、その抗痙攣作用が確認された。カルバマゼピンは、このカルバモイル誘導体研究において、1957 年に Schindler と Blattner により合成された三環系の構造を有する化合物である。

Ⅲ-3. 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(臨界相対湿度)

該当資料なし

④ 融点

189～193℃

⑤ pka、分配係数

pKa= 7
分配係数= 57.9（1-オクタノール/pH7.4 のリン酸緩衝液）

⑥ その他の主な示性値（旋光度、吸光度など）

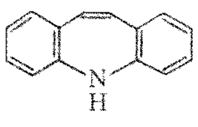
吸光度：$E^{1\%}_{1cm}$（285nm）= 465～503（エタノール溶液）

Ⅲ-4. 原薬の安定性

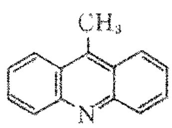
(1)各種条件下における安定性
試験項目として、外観、定量、紫外吸収スペクトルおよび類縁物質について調べた。なお、湿度条件下のものについては乾燥減量試験を実施した。

保存方法	温湿度・光	保存期間	試験結果
ガラス瓶	25℃	1 年	変化なし
	50℃	1 年	
	75℃	1 週間	
シャーレ開放	30℃・80%RH	3 週間	変化なし
	直射日光	3 日	変化なし
	キセノンランプ	3 日	3 日後に外観が黄変

(2)強制分解による生成物
カルバマゼピンは、下記条件で保存した時、分解物がみられている。
保存条件：0.1mol/L NaOH／50℃、1 週間。



イミノスチルベン



9－メチルアクリジン

Ⅲ-5. 原薬の確認試験法

日局「カルバマゼピン」の確認試験法による。

Ⅲ-6. 原薬の純度試験法

日局「カルバマゼピン」の純度試験法による。

Ⅲ-7. 構造上関連のある化合物又は化合物群

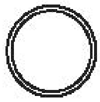
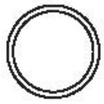
三環系抗うつ薬（イミプラミン塩酸塩等）

Ⅳ. 製剤に関する項目

Ⅳ-1.　剤形

① 剤形の区別、規格及び性状

1）錠 100mg、錠 200mg

テグレトール錠 100mg	性　　状	白色の片面割線入りの素錠		
	外形 識別コード			
	大きさ(約)	直径：8.0mm　厚さ：2.9mm　重量：0.14g		
テグレトール錠 200mg	性　　状	白色の片面割線入りの素錠		
	外形 識別コード			
	大きさ(約)	直径：9.0mm　厚さ：3.7mm　重量：0.28g		

2）細粒 50%：白色の細粒

② 錠剤の物性（硬度、崩壊試験など）

該当しない

細粒剤の物性（安息角、飛散性、粒度分布）

該当しない

③ 識別コード

テグレトール錠 100mg：SJ 213
テグレトール錠 200mg：SJ 214

Ⅳ-2.　製剤上の特徴

特になし

Ⅳ-3.　製剤の組成

① 原薬（活性成分）の含量

テグレトール錠 100mg：1 錠中カルバマゼピン（日局）100mg を含有する。
テグレトール錠 200mg：1 錠中カルバマゼピン（日局）200mg を含有する。
テグレトール細粒 50%：1g 中カルバマゼピン（日局）500mg を含有する。

② 保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、溶解補助剤、基剤などの名称

1）錠 100mg、錠 200mg
　ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、セルロース、ステアリン酸マグネシウム
2）細粒 50%
　トウモロコシデンプン、ポピドン、無水ケイ酸

Ⅳ-4. **製剤の安定性**

1） 錠 100mg

長期保存試験

保存条件	包装形態	保存期間	結果
25℃/60%RH	PTP	36ヵ月	溶出性 5 分値に低下傾向がみられた。 その他の試験項目においては変化なし。
	褐色ガラス瓶＋キャップ		

試験項目：性状、類縁物質、溶出性（5 分間、30 分間）、含量

光安定性試験（製造販売承認申請時データ）

保存条件	包装形態	保存期間	結果
25℃/1000Lux	気密容器	60 万 Lux・hr	変化なし
		120 万 Lux・hr	性状が微黄白色に変化

試験項目：性状、含量

2） 錠 200mg

長期保存試験

保存条件	包装形態	保存期間	結果
25℃/60%RH	PTP	36ヵ月	溶出性に低下傾向がみられた。 その他の試験項目においては変化なし。
	褐色ガラス瓶＋キャップ		

試験項目：性状、類縁物質、溶出性（5 分間、45 分間）、含量

光安定性試験（製造販売承認申請時データ）

保存条件	包装形態	保存期間	結果
25℃/1000Lux	気密容器	60 万 Lux・hr	変化なし
		120 万 Lux・hr	性状が微黄白色に変化
室内散光	PTP	3ヵ月	変化なし

試験項目（25℃/1000Lux）：性状、含量

試験項目（室内散光）：性状、確認試験、崩壊性、含量

3） 細粒 50%

長期保存試験

保存条件	包装形態	保存期間	結果
25℃/60%RH	褐色ガラス瓶＋キャップ（ブリキ）	36ヵ月	変化なし
	ポリエチレン袋＋シリカゲル＋缶	36ヵ月	含量に低下傾向がみられたが、規格の範囲内であった。 その他の試験項目においては変化なし。

試験項目：性状、粒度、類縁物質、溶出性、含量

光安定性試験（製造販売承認申請時データ）

保存条件	包装形態	保存期間	結果
室内散光	ガラス瓶包装	3ヵ月	変化なし

試験項目：性状、確認試験、崩壊性、含量

Ⅳ-5.	**他剤との配合変化（物理化学的変化）**	細粒 50％の配合変化試験成績については巻末別紙を参照
Ⅳ-6.	**混入する可能性のある夾雑物**	なし
Ⅳ-7.	**溶出試験**	試験法：溶出試験法第 2 法 試験液：水、900mL 回転数：毎分 75 回転 規格：細粒；30 分の溶出率 75％以上 100mg 錠；5 分の溶出率 55％以下、30 分の溶出率 70％以上 200mg 錠；5 分の溶出率 55％以下、45 分の溶出率 70％以上
Ⅳ-8.	**製剤中の原薬確認試験**	(1) 呈色反応（錠 100mg） (2) 蛍光確認（錠 100mg） (3) 融点測定による。（錠 100mg・錠 200mg・細粒 50％） (4) 日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による。 （錠 100mg・錠 200mg・細粒 50％）
Ⅳ-9.	**製剤中の原薬定量法**	日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による。

V．治療に関する項目

V-1.　**効能・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、てんかんの痙攣発作： 強直間代発作（全般痙攣発作、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
V-2.　**用法・用量**	
① 用量 **② 用法**	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 200～400mg 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 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 最大使用投与量・投与期間	
④ 小児用量	用法・用量の項参照
⑤ 高齢者用量	
⑥ 臓器障害時の投与量	
⑦ 透析時の補正投与量	
⑧ 特殊患者群に対する注意	
⑨ 特別な投与法	

Ⅴ-3. 臨床適用

① 臨床効果

〈てんかん〉[4-6]

一般臨床試験でてんかん患者 72 例に対し、本剤 100～1000mg/日を 3～18 週間投与した結果での、発作型別改善度は下表のとおりである。

		症例数	発作消失	改善以上
部分発作	単純部分発作 (累積%)	12 (100)	7 (58.3)	8 (66.7)
	複雑部分発作 (累積%)	30 (100)	15 (50.0)	21 (70.0)
	二次性全般化発作 (累積%)	17 (100)	11 (64.7)	14 (82.4)
全般発作	強直間代発作	3	1	2
	強直発作	5	1	3
	欠神発作	1	0	1
	ミオクロニー	3	2	3
	脱力間代発作	1	0	0

〈三叉神経痛〉[7]

一般臨床試験で、三叉神経痛患者 35 例に対し、本剤を 1～85 日間投与した結果での、改善度は下表のとおりである。

	投与量 (mg/日)	全例数	著効	有効以上	やや有効以上
三叉神経痛 (累計%)	200～1200	35 (100)	17 (48.6)	27 (77.1)	30 (85.7)

〈躁病、統合失調症〉[8]

一般臨床試験で、内因性躁患者 105 例、統合失調症患者 77 例に対し、本剤を 4～24 週間投与した結果での、改善度は下表のとおりである。

また、二重盲検比較試験を含む臨床試験において、効果判定が行われた 309 例についての全般改善度は内因性躁病に対しては 66.5%（103/155）、統合失調症に対しては 51.9%（80/154）であった。

	投与量 (mg/日)	全例数	著明 改善	中等度 改善以上	軽度 改善以上
内因性躁病 (累積%)	100～1800	105 (100)	42 (40.0)	72 (68.6)	88 (83.8)
統合失調症 (累積%)	100～1200	77 (100)	13 (16.9)	43 (55.8)	60 (77.9)

② 従来使用されている薬物との比較臨床試験データ

二重盲検比較試験において、本剤の有用性が認められている。

Ⅴ-4. その他の薬理作用

Ⅴ-5. 治療的特徴

1) てんかん発作の阻止、特に単純部分発作、複雑部分発作、全般痙攣発作および大発作などの強直間代発作の抑制にすぐれた効果を発揮する。
2) てんかんに付随する人格障害（感情不安定、自己固守性、心的活動性低下）を軽減し、疎通性を増し、協調的となり、社会への復帰を促進する。
3) 三叉神経痛に対し、第 1 選択薬である。
4) 躁病及び躁うつ病の躁状態に対し、リチウム製剤と同等の有効性及び有用性を示し、効果発現はリチウム製剤よりも速い。
5) 統合失調症の興奮状態に対し、抗精神病薬で十分な効果が得られない症状に対し効果を発揮する。

Ⅵ. 使用上の注意に関する項目

Ⅵ-1. **“警告”とその理由**	なし

Ⅵ-2. **“一般的注意”とその理由及び処置方法**

＜重要な基本的注意＞

> (1) 運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。

てんかん重積状態は発作がくり返し反復して生ずる場合と、ひとつの発作が長びく場合を言い、ときには死の転帰をとることがある。抗てんかん剤の急激な減量ないし中止により起こることがあるので、変更や中止は少量ずつ注意深く行う必要がある。高齢者、虚弱者は生命の危険につながる可能性が高いため、特に注意すべきである。薬物治療としては、ジアゼパム 10mg ずつ 20mg まで静注する。次にフェニトイン 15～20mg/kg を毎分 50mg 以下の速度で静注する。重積がコントロールできないときは持続脳波モニタリングと人口呼吸器による全身管理を行いながら、全身麻酔下に置く。

> (2) 運用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。

本剤投与中に肝、腎、血液障害が起こることが知られている。治療開始前に、全血球数計算（白血球分画等を含む）、生化学検査（肝機能及び腎機能検査を含む）などを行い、その後は定期的にこれらの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。

記載どおり

> (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。

統合失調症の精神症状に対しては、抗精神病薬が第一選択薬であり、本剤の対象症状ではない。本剤は、抗精神病薬で十分な効果が認められない興奮状態に対して治療効果がある。

> (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。

本剤は部分発作の第一選択薬であり、小発作（特に欠神発作）には無効とされているため、特に小発作を有する患者に本剤を投与する場合やその他の発作型の患者に本剤を投与し、新たに小発作が出現した場合には、本剤の継続によりさらに発作を悪化することが考えられる[54)]。また、本剤が有効とされている部分発作に投与したところ、発作が増悪したり、新たな発作が誘発されたとの報告もある[55)]。発作の悪化がみられた場合には、本剤の関与も考慮し、本剤の漸減中止及び他剤への変更を行う。

> (6) 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。

本剤の血中濃度が 8μg/mL に達すると、中毒症状が起こることがあり、特に投与開始初期の酵素誘導作用が十分に発現していない時期には中毒濃度に達しやすい。本剤の初期用量は通常、成人 200～400mg/日を 1～2 回に分割経口投与であるが、100～200mg/日（1 回 100mg を 1 日 1～2 回）の低用量より投与を開始すれば中毒症状の発現を回避できる可能性が高い。なお、本剤の治療血中濃度はおよそ 4～8μg/mL とされている。

VI-3. **“禁忌”とその理由**

（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

化学構造が類似しているため、三環系抗うつ剤に過敏症の既往歴のある患者では交叉過敏のおそれがあり禁忌である。

（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、血液の異常を更に悪化させるおそれがある。〕

まれに本剤による血液障害が報告されており、重篤な血液障害のある患者に副作用として血液障害が発現した場合、重篤な転帰をとる可能性があるため禁忌である。（VI-5.副作用の(1)重大な副作用 1）の項参照）

（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〔刺激伝導を抑制し、更に高度の房室ブロックを起こすことがある。〕

本剤は心筋細胞のナトリウムチャンネルを阻害する作用を有し、刺激伝導を抑制することが知られている。房室ブロック等の伝導障害を有する患者でアダムス・ストークス発作、著しい徐脈を起こした報告[9-11]があるので、これらの患者への使用は禁忌である。

（4）ボリコナゾール、タダラフィル（アドシルカ）、リルピビリン、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、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・リルピビリン、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。（VI-11. 相互作用の項参照）〕

ボリコナゾール（ブイフェンド）：
ボリコナゾールはアゾール系の深在性真菌症治療剤で、代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。本剤とボリコナゾールとの併用に関する試験や症例報告は確認されていないが、本剤の CYP3A4 誘導作用によりボリコナゾールの代謝が促進されて血中濃度が減少し、その作用が減弱するおそれがある。
タダラフィル（アドシルカ）：
タダラフィルはホスホジエステラーゼ 5 阻害活性を有する肺動脈性肺高血圧症治療剤で代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。本剤とタダラフィルとの併用に関する症例報告は確認されていないが、本剤の CYP3A4 誘導作用によりタダラフィルの代謝が促進されて血中濃度が減少し、その作用が減弱するおそれがある。
リルピビリン（エジュラント）：
本剤の CYP3A 誘導作用によりリルピビリンの代謝が促進されて血中濃度が減少し、その作用が減弱するおそれがある。
マシテンタン（オプスミット）：
本剤の CYP3A4 誘導作用によりマシテンタンの代謝が促進されて血中濃度が減少し、その作用が減弱するおそれがある。
チカグレロル（ブリリンタ）：
本剤の CYP3A4 誘導作用によりチカグレロルの代謝が促進されて血中濃度が減少し、その作用が減弱するおそれがある。
グラゾプレビル（グラジナ）：
本剤の CYP3A4 誘導作用によりグラゾプレビルの代謝が促進されて血中濃度が減少し、その作用が減弱するおそれがある。
エルバスビル（エレルサ）：
本剤の CYP3A4 誘導作用によりエルバスビルの代謝が促進されて血中濃度が減少し、その作用が減弱するおそれがある。
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）：
本剤の CYP3A4 誘導作用によりダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビルの代謝が促進されて血中濃度が減少し、その作用が減弱するおそれがある。
アスナプレビル（スンベプラ）：
本剤の CYP3A4 誘導作用によりアスナプレビルの代謝が促進されて血中濃度が減少し、その作用が減弱するおそれがある。
ドルテグラビル・リルピビリン（ジャルカ）：
本剤の CYP3A4 誘導作用によりドルテグラビル・リルピビリンの代謝が促進されて血中濃度が減少し、その作用が減弱するおそれがある。
ソホスブビル・ベルパタスビル（エプクルーサ）：
本剤の P-gp 及び代謝酵素の誘導作用により、ソホスブビル・ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、その作用が減弱するおそれがある。

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）：
本剤のP-gp及び代謝酵素の誘導作用により、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。

(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。〕

本剤の酵素誘導作用により肝臓におけるポルフィリン合成が増加し、ポルフィリン症の患者の症状が悪化するおそれがあるため禁忌である。環状の有機化合物ポルフィリンと2価鉄とのキレート化合物がヘムで、そのヘムはヘモグロビン等のヘムたん白質の構成成分となっている。ポルフィリン症はヘム合成系にかかわる酵素の障害によりポルフィリンやポルフィリン前駆物質が利用されずに生体に沈着して神経精神症状や皮膚症状などを呈する疾患である。

Ⅵ-4. “慎重投与”とその理由

(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〔刺激伝導を抑制し心機能を悪化させることがある。〕

Ⅵ-3.“禁忌”とその理由(3) の項参照

(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。〕

本剤は軽度の抗コリン作用を有しており、排尿困難又は眼圧亢進等のある患者では症状の悪化に注意しながら投与すべきである。

(3) 高齢者（「Ⅵ-7.高齢者への使用に関する注意」の項参照）

高齢者は各種臓器の老化に伴い身体諸機能が衰えているので、薬物反応も強くあらわれることが多い。特にふらつきによる転倒や、心刺激伝導障害等に注意しながら、慎重に投与しなければならない。

(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。〕

代謝・排泄機能の衰えている患者に薬物を投与する場合は、血中濃度の上昇等により思いがけない副作用、中毒を招くことがあり、これらの患者に対しては、厳密に血中濃度をモニターしながら、用量の調節等について十分な注意が必要である。

(5) 薬物過敏症の患者

本剤による皮膚等の重篤なアレルギー症状の報告がある。一般に薬物過敏症の患者では、アレルギー性の副作用があらわれやすいので慎重に投与しなければならない。

(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〕

本剤投与により甲状腺ホルモン T_4（チロキシン）の血中濃度が低下したとの報告がある。抗てんかん剤が甲状腺機能を低下させる機序として、血中甲状腺ホルモンの蛋白結合への影響、甲状腺ホルモン脱ヨード化の亢進、肝ミクロゾームにおける酵素誘導の促進、下垂体TSH分泌に影響する等が推測されている。

VI-5.　**副作用**

副作用調査例数 1,613 例中 614 例（38.1%）に 1,282 件の副作用が認められ、主な症状としては眠気 223 件（13.8%）、めまい 146 件（9.1%）、ふらつき 137 件（8.5%）、けん怠・易疲労感 56 件（3.5%）、運動失調 56 件（3.5%）、脱力感 50 件（3.1%）、発疹 46 件（2.9%）、頭痛・頭重 43 件（2.7%）、立ちくらみ 40 件（2.5%）、口渇 34 件（2.1%）等がみられている。

（効能追加承認時まで、剤形追加承認時まで及び文献の集計）

また、臨床検査値異常としてγ-GTP 上昇 18.1%（53/293）、AST（GOT）上昇 4.5%（15/335）、ALT（GPT）上昇 7.7%（26/336）、ALP 上昇 5.5%（18/325）、白血球減少 3.7%（12/321）等がみられている。（効能追加承認時までの集計）

(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、そう痒、全身けん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。

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、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。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、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。

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がある。

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	0.1%～5%未満	0.1%未満
過敏症注1)	血管炎、血管浮腫、呼吸困難	—	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
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
血液注1)	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	—
肝臓注1)	—	ALT（GPT）、ALP、γ-GTPの上昇	AST（GOT）上昇	—
腎臓	乏尿、尿閉、血尿	—	蛋白尿、BUN、クレアチニンの上昇	頻尿
精神神経系	幻覚（視覚、聴覚）、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	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、けん怠感、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
眼注2)	異常眼球運動（眼球回転発作）、水晶体混濁、結膜炎、眼圧上昇	—	複視、霧視	調節障害、眼振
心血管系	不整脈、刺激伝導障害	—	血圧低下	血圧上昇

	頻度不明	5%以上	0.1%～ 5%未満	0.1% 未満
消　化　器	膵炎[注1]、口内炎、舌炎、腹痛、大腸炎	—	食欲不振、悪心・嘔吐、便秘、下痢、口渇	—
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_4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	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）値上昇、体液貯留、免疫グロブリン低下（IgA、IgG 等）、CRP 上昇	—	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）

注1)　症状があらわれた場合には、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。

① 項目別副作用出現率及び臨床検査値異常	てんかん・三叉神経痛に対し国内 49 施設で発表された 45 報の臨床文献、躁病・統合失調症の効能追加承認時及び 100mg 錠剤形追加承認時の副作用調査を行った結果、次表のような副作用発現状況である。

	てんかん・三叉神経痛	躁・統合失調症*)	100mg錠剤形追加時	合計
調査施設数①	49	67	－	－
調査症例数②	1,152	379	82	1,613
副作用発現症例数③	407	187	－	－
副作用発現件数④	586	661	35	1,282
副作用発現症例率 (③/②×作用発現症%)	35.3	49.3	－	－

＊）本集計には非定型精神病 70 例を含む。

副作用の種類	副作用発現件数（%）			
	てんかん・三叉神経痛	躁・統合失調症	100mg錠剤形追加時	合計
精神神経系	465	517	29	1,011
ふらつき	40 (3.5)	90 (23.7)	7 (8.5)	137 (8.49)
眠気（傾眠）	130 (11.3)	83 (21.9)	10 (12.2)	223 (13.83)
脱力感	4 (0.3)	45 (11.9)	1 (1.2)	50 (3.10)
めまい	108 (9.4)	37 (9.8)	1 (1.2)	146 (9.05)
たちくらみ		39 (10.3)	1 (1.2)	40 (2.48)
けん怠・易疲労感	12 (1.0)	43 (11.3)	1 (1.2)	56 (3.47)
運動失調	32 (2.8)	24 (6.3)		56 (3.47)
注意力低下		15 (4.0)	1 (1.2)	16 (0.99)
口渇	6 (0.5)	27 (7.1)	1 (1.2)	34 (2.11)
複視	9 (0.8)	5 (1.3)	1 (1.2)	15 (0.93)
かすみ目		13 (3.4)		13 (0.81)
羞明	2 (0.2)			2 (0.12)
眼振	1 (0.1)			1 (0.06)
視力低下		1 (0.3)		1 (0.06)
視力調節障害		1 (0.3)		1 (0.06)
目がしょぼしょぼする		1 (0.3)		1 (0.06)
目のチカチカ			1 (1.2)	1 (0.06)
振戦	3 (0.3)	6 (1.6)		9 (0.56)
虚脱		10 (2.6)		10 (0.62)
言語障害	3 (0.3)	23 (6.1)	1 (1.2)	27 (1.67)
頭重・頭痛	25 (2.2)	15 (4.0)	3 (3.7)	43 (2.67)
筋弛緩	12 (1.0)	11 (2.9)		23 (1.43)
睡眠過剰		1 (0.3)		1 (0.06)
発汗		3 (0.8)		3 (0.19)
過鎮静	10 (0.9)			10 (0.62)
思考力減退	1 (0.1)			1 (0.06)
動揺感	29 (2.5)			29 (1.80)
首・足のつっぱり	1 (0.1)			1 (0.06)
気分昂揚	1 (0.1)			1 (0.06)
軽度の躁状態	1 (0.1)			1 (0.06)
ボーとする	7 (0.6)			7 (0.43)
しびれ感	5 (0.4)			5 (0.31)
物忘れ	2 (0.2)			2 (0.12)
動作遅滞	1 (0.1)			1 (0.06)
朦朧感	2 (0.2)			2 (0.12)
酩酊感	6 (0.5)			6 (0.37)
気分が悪い	1 (0.1)			1 (0.06)
不眠	1 (0.1)			1 (0.06)
ミオクローヌス	1 (0.1)			1 (0.06)
項強直	1 (0.1)			1 (0.06)
耳鳴	5 (0.4)	2 (0.5)		7 (0.43)
口内苦味	2 (0.2)			2 (0.12)
筋攣縮		1 (0.3)		1 (0.06)
錯乱		1 (0.3)		1 (0.06)
筋肉痛	1 (0.1)			1 (0.06)
口角のしびれ		1 (0.3)		1 (0.06)
無射精		1 (0.3)		1 (0.06)
握力低下		1 (0.3)		1 (0.06)
アカシジア		2 (0.5)		2 (0.12)
排尿困難		5 (1.3)		5 (0.31)
姿勢保持不能症		1 (0.3)		1 (0.06)
うつ転		9 (2.4)		9 (0.56)

副作用の種類	副作用発現件数（%）			
	てんかん・三叉神経痛	躁・統合失調症	100mg錠剤形追加時	合計
消化器系	76	67	3	146
悪心	12　(1.0)	17　(4.5)		29　(1.80)
便秘	2　(0.3)	17　(4.5)		19　(1.18)
食欲不振	12　(1.0)	13　(3.4)	1　(1.2)	26　(1.61)
嘔気	14　(1.2)	3　(0.8)		17　(1.05)
嘔吐	8　(0.7)	11　(2.9)		19　(1.18)
下痢	1　(0.1)	6　(1.6)	1　(1.2)	8　(0.50)
胃部不快感	7　(0.6)			7　(0.43)
腹部膨満感	4　(0.3)			4　(0.25)
胃腸障害	13　(1.1)			13　(0.81)
吃逆	1　(0.1)			1　(0.06)
胃痛	2　(0.2)			2　(0.12)
唾液分泌過多			1　(1.2)	1　(0.06)
循環器系	2	18	0	20
血圧上昇		1　(0.3)		1　(0.06)
血圧低下		8　(2.1)		8　(0.50)
頻脈（動悸）	2　(0.2)	8　(2.1)		10　(0.62)
心室性期外収縮		1　(0.3)		1　(0.06)
皮膚	31	24	2	57
発疹	25　(2.2)	20　(5.3)	1　(1.2)	46　(2.85)
湿疹		1　(0.3)		1　(0.06)
光線過敏症		1　(0.3)		1　(0.06)
蕁麻疹	1　(0.1)			1　(0.06)
そう痒感	5　(0.4)	2　(0.5)	1　(1.2)	8　(0.50)
その他	12	35	1	48
発熱	3　(0.3)	13　(3.4)		16　(0.99)
リンパ腺腫脹		5　(1.3)		5　(0.31)
浮腫	2　(0.2)	2　(0.5)		4　(0.25)
心窩部熱感	1　(0.1)			1　(0.06)
舌炎	1　(0.1)			1　(0.06)
咽頭部苦悶	1　(0.1)			1　(0.06)
かぜのような症状	1　(0.1)			1　(0.06)
閉経	1　(0.1)			1　(0.06)
頻尿	1　(0.1)			1　(0.06)
月経不順	1　(0.1)			1　(0.06)
体重増加		3　(0.8)		3　(0.19)
体重減少		2　(0.5)		2　(0.12)
悪寒		2　(0.5)		2　(0.12)
鼻閉		1　(0.3)		1　(0.06)
関節痛		1　(0.3)		1　(0.06)
嚥下困難		1　(0.3)		1　(0.06)
胸痛		1　(0.3)		1　(0.06)
咽頭扁桃炎		1　(0.3)		1　(0.06)
歯周囲炎		1　(0.3)		1　(0.06)
耳下腺腫脹		1　(0.3)		1　(0.06)
顔面紅潮			1　(1.2)	1　(0.06)
流涎		1　(0.3)		1　(0.06)
合計	586	661	35	1,282

＜臨床検査値＞

躁病・統合失調症*)		
検査項目		検査値異常件数(%)
白血球数		15/321 (4.7)
赤血球数		1/320 (0.3)
血色素量		3/316 (0.9)
血小板数		3/211 (1.4)
白血球分類		11/162 (6.8)
AST(GOT)		15/335 (4.5)
ALT(GPT)		26/336 (7.7)
γ-GTP		53/293(18.1)
ALP		18/325 (5.5)
BUN		5/286 (1.7)
クレアチニン		1/238 (0.4)
CK(CPK)		1/1 (－)
血清	Na	1/42 (2.4)
	K	1/41 (2.4)
	Cl	2/41 (4.9)
尿	蛋白	1/292 (0.3)
	糖	1/295 (0.3)
	ウロビリノーゲン	0/286 (0.0)
	沈渣	2/146 (1.4)
心電図		3/142 (2.1)
脳波		2/65 (3.1)

＊）本集計には非定形精神病 70 例を含む。

②副作用発生原因及び処置方法

(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**：本剤による血液障害の発現頻度は再生不良性貧血が 5.1 例/100 万例、無顆粒球症が 1.4 例/100 万例との報告がある[61)]。また、10 万処方当たりで好中球減少が 2.8、溶血性貧血が 0.5、血小板減少が 0.5 との報告がある[12)]。薬剤による再生不良性貧血の一般的な治療法としては、直ちに疑わしい薬剤を中止し、ヘモグロビン値を 7g/dL 以上に保つことを目安として赤血球輸血を行う。血小板数が <5000/μL、または鼻出血などがある場合は、血小板輸血を行う。重症感染症の合併がみられた場合には、適切な抗生物質、抗真菌薬を投与するとともに、好中球数が 500/μL 以下であれば、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の投与も考慮する。

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）**：Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死融解症の発現は、一般人口 100 万人当たりそれぞれ年間 1～6 人および 0.4～1.2 人と極めて低く、本剤服用患者ではこれらの重篤薬疹が出現する相対リスクは 12 倍になるとの報告がある。また、本剤服用中の患者 1 万患者・年あたり 0.5 に発現するとの報告もある。本剤投与中に発熱、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、全身けん怠感等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止すること。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。治療は本剤の投与を中止し、ステロイド全身投与、免疫グロブリン静注、血漿交換療法及び厳重な眼科的管理など症状に応じた対処を行う。なお、紅皮症（剥脱性皮膚炎）は過敏症症候群の皮膚症状として起こる。

3) **SLE 様症状**：全身性エリテマトーデス（SLE）は全身性自己免疫疾患で、免疫複合体の沈着を基盤とした多臓器障害を呈する慢性炎症性疾患である。薬剤により SLE 様の症状が引き起こされることがあり、極めてまれに本剤でも報告がある。本剤投与中に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た場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行う。

4）**過敏症症候群**：一般に薬剤性過敏症症候群（Drug-induced Hypersensitivity Syndrome；DIHS）と呼ばれており、その発現頻度は原因医薬品を使用している1000人～1 万人に1 人と推定されている。治療は、通常、原因薬剤の中止とステロイドの全身投与が基本となる。DIHS の診断基準が次のとおり提唱されている。［概念］高熱と臓器障害を伴う薬疹で、薬剤中止後も遷延化する。多くの場合、発症後2～3週間後にヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)の再活性化を生じる。［主要所見］①限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。多くの場合、紅皮症に移行する、②原因薬剤中止後も2 週間以上遷延する、③38℃以上の発熱、④肝機能障害、⑤血液学的異常（a，b，c のうち一つ以上 a．白血球増多(11,000/mm^{3}以上）、b．異型リンパ球の出現(5 %以上）、c．好酸球増多(1,500/mm^{3}以上))、⑥リンパ節腫脹、⑦HHV-6 の再活性化 【典型DIHS：①～⑦全て、非典型DIHS：①～⑤全て、ただし④に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる】

5）**肝機能障害、黄疸**：本剤による重症の肝障害は投与開始 3～4 週間後に発熱、発疹、黄疸などを伴って発症する例が多い。肝障害は、薬剤性過敏症症候群の主要症状として起こることが知られている。治療としては、投与を中止し、ステロイドの全身投与を行う。

6）**急性腎障害（間質性腎炎等）**：ごくまれに間質性腎炎や急性尿細管壊死等により急性腎不全に至った例が報告されている。発症時期は投与開始数週間から数ヵ月後で、発熱や発疹を伴うことが多い。本剤による腎障害は、薬剤性過敏症症候群の症状の一つとして起こることもある。多くは投与を中止し、ステロイド剤投与により回復する。

7）**PIE 症候群、間質性肺炎**：本剤によりPIE 症候群（肺組織の好酸球増多を特徴とする好酸球性肺炎。PIE はPulmonary Infiltration with Eosinophilia の略で、好酸球肺浸潤及び間質性肺炎の報告がある。発熱、咳、呼吸困難などの症状を伴い、胸部X線写真でびまん性間質性陰影を呈する。肺胞の壁や周辺に炎症が起こると血液に酸素が取り込めなくなり、動脈血液中の酸素が減少し（低酸素血症）、呼吸困難が発症する。薬剤を中止し、低酸素血症があれば直ちに酸素投与、投薬中止で軽快しない場合にはプレドニゾロン1mg/kg/日投与し漸減する。重症例ではプレドニゾロンパルス療法を行う。

8）**血栓塞栓症**：発現機序は不明である。

9）**アナフィラキシー**：発疹や腫脹を伴うアナフィラキシーが報告されているが、詳細は不明である。

10）**うっ血性心不全、房室ブロック、洞機能不全、徐脈**：本剤のナトリウムチャンネル阻害作用により心刺激伝導が抑制され、これらの心機能障害が起こると考えられており、高用量で発現する場合が多い。

11）**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)**：SIADH（Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion）は、ADH（抗利尿ホルモン）の分泌が不適切に持続し、腎における水の再吸収が亢進して水分貯留が起こり、細胞外液量の増加をきたした結果としての希釈性低ナトリウム血症を特徴とする症候群である。低浸透圧血症のため脳浮腫を生じ、中枢神経症状を呈する。本剤についての発現機序は不明であるが、ADH 様作用あるいは ADH 受容体の感受性を高める作用が可能性として考えられている[13),14)]。治療は、本剤投与中止後、症状に応じて、水分摂取の制限、高張食塩水等を投与する。

12）**無菌性髄膜炎**：本剤により発熱、激しい頭痛、嘔吐、髄液細胞増加（好中球）とともに皮膚症状や関節炎などを伴った髄膜炎の症例が報告されており、その発現機序として皮膚・髄膜を反応部位とした即時型アレルギーの関与が示唆されている。

13）**悪性症候群**：悪性症候群は抗精神病薬及び抗うつ剤投与中、あるいは抗パーキンソン病薬中止等により発現することが知られており、発現機序としてドパミン・セロトニン不均衡状態等が考えられているが、未だ十分に解明されていない。本剤についても発現機序は不明であるが、抗精神病薬との併用時では、本剤の酵素誘導作用によるこれらの血中濃度の変動が悪性症候群の発症に関連する可能性が考えられている。悪性症候群に対する薬物療法は筋弛緩薬のダントロレンナトリウムが第一選択薬となる。

(2) その他の副作用

1) 過敏症、皮膚：(1)重大な副作用 4) の項参照。本剤により軽度の皮膚障害（丘疹状発疹など）が起こることがあるが、ほとんどは一過性で危険なものではない。投与継続中あるいは減量後に、通常、数日あるいは数週間で消失する。しかし、重篤な皮膚障害の初期症状と軽度一過性皮膚症状を判別することは困難なため、患者の観察を十分に行い、継続投与中に悪化した場合には直ちに投与中止する。

2) 血液：ときに本剤の使用と関連し、血小板あるいは白血球数の減少が起こることがあるが、これらのほとんどが一過性のもので、無顆粒球症や再生不良性貧血発現の兆候とはならない場合が多い。投与開始時および定期的に全血球数計算（白血球分画等を含む）を行い、異常（白血球が 2500/μL、あるいは好中球 1000/μL 以下など）が認められたら観察を十分に行い、骨髄抑制と判定された場合には投与を中止する。

3) 肝臓：(1)重大な副作用 4) の項参照。本剤の肝酵素誘導作用によりγ-GTP が上昇することがあり、その場合は ALP などの他の胆道系の検査値の上昇はみられないため、これらの検査を行い、本剤によるγ-GTP の単独上昇であることを確認する必要がある。

4) 腎臓：(1)重大な副作用 5) の項参照。

5) 精神神経系：本剤の血中濃度が上昇すると眠気、運動失調、アステリキシス（羽ばたき振戦）等の中毒症状があらわれることがある。本剤の有効治療濃度は約 4～8 μg/mL、中毒症状発現濃度は約 9μg/mL 以上で中毒濃度と接近している。ふらつき、眠気、脱力感、めまい、立ちくらみ、けん怠感等は最も頻度の高い症状で、本剤投与 1 週間以内に発現しやすい。これらの症状は、軽度で一過性のものが多く、本剤を低用量から投与開始すれば軽減あるいは防止できる。

6) 眼：複視、眼振、霧視等は、一過性のものであり、投与量の減量か中止により消失しているが、定期的に視力検査を行い、視力に異常がないかチェックすることが望ましい。複視、眼振等は本剤の血中濃度が高くなることにより、中毒症状として出現する。

7) 心血管系：刺激伝導障害については、Ⅵ-3. “禁忌”とその理由(3) 及び(1)重大な副作用 10) の項参照。血圧上昇についての発現機序は不明である。

8) 消化器：悪心・嘔吐、胃腸障害等の症状は、軽微で、投薬を一時中止するか、投与量を減ずることにより消失している。

9) 内分泌、代謝系：本剤により、血中プロラクチン濃度が上昇することがあり、乳汁漏出及び女性化乳房などの臨床症状をともなう場合がある。本剤によりチロキシン（T4）、遊離チロキシン及びトリヨードチロキシン（T3）の血中濃度の低下あるいは甲状腺刺激ホルモンの血中濃度の上昇等の甲状腺機能検査値の異常が認められることがあるが、通常は臨床症状を伴うことはない。本剤によりカルシウム濃度及び活性型ビタミン D（25-OH-D_3）濃度の低下等が認められることがあり、骨軟化症や骨粗鬆症に進展する場合がある。甲状腺機能検査値異常、ビタミン D･カルシウム代謝異常、そして血清葉酸値の低下は本剤の酵素誘導作用が関連すると考えられている。

10) その他：投与初期に音程の変化（音階が半音低くきこえる）がみられることがあるが、本剤の減量あるいは中止により回復している。

③ 日本で見られていない外国での副作用報告

特になし

Ⅵ-6. 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤は、薬剤性過敏症症候群を起こす薬剤であることが知られており、特に投与開始初期の数ヵ月間はその発現に十分注意する必要がある。なお、本剤に特異的なアレルギーの試験法はない。

Ⅵ-7. 高齢者への使用に関する注意

> 一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

記載どおり

VI-8. **妊娠又は妊婦への使用に関する注意**

(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 [49)]。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 [17)]。なお、尿道下裂の報告もある〕

てんかん患者と奇形発生については種々の因子が関与し、てんかんそのものの関与も考えられるが、抗てんかん剤の関与の可能性も否定できない。
本剤を含む抗てんかん剤服用中に出産した 356 例における調査で、奇形は 36 例に認められた。単剤投与での発現率は 5.9%（本剤では 6.5%）、2 剤投与で 9.9%、3 剤投与で 12.5%、4 剤投与で 20%であった。本剤を服用した母親から生まれた 142 例の出産例のうち、17 例に奇形が認められ（発現率 12.0%）、そのうちの 2 例は二分脊椎（潜在性）*であった [16)]。
多剤併用あるいは単剤であっても投与量増加によって奇形頻度が増加する傾向にあること、特に本剤とバルプロ酸ナトリウムとの併用で奇形発現率が高い [17)] 等、特定の併用パターンで奇形頻度が増加することが疫学的調査結果で示されるようになり、妊婦に対しては可能な限り単独投与を選択すべきで、併用の場合も前述のような組合せパターンに注意し、必要最小限の抗てんかん薬を投与することが推奨されている [15)]。

また、子宮内で抗てんかん剤に曝露された新生児は、妊娠年齢の割合には小さく生まれ、頭が小さく、その後の成長速度と認識力の発達が損なわれるとの報告がある。本剤単剤療法を受けていた母親から生まれた新生児で、小頭症 11%（4/35）、出生後の成長欠陥 6%（2/33）と発育遅滞 20%（5/25）が観察されている [49)]。

＊：二分脊椎とは、通常、神経溝は胎生 21～29 日の間に背面で癒合し、神経管が形成されるが、椎弓の形成が不十分なため、その中央が癒合せず、脊柱管が開く神経溝の閉鎖不全であり、潜在性と嚢胞性がある。前者は脊椎管内容の脱出がなく、表面の皮膚はほぼ平坦なものであり、後者は脊椎管内容の脱出を伴い、表面に腫瘤をみとめるものをいう。

(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。

抗てんかん剤を服用していた母親から生まれた新生児体内からの抗てんかん剤消失に伴う禁断症状としては振戦、痙攣、過敏、嘔吐、吸啜不良、過度の啼泣、睡眠障害等がある。抗てんかん剤の種類によって禁断症状の出現する頻度は異なるとされている。生後 1～3 日に最も出現しやすく、生後 6 ヵ月も持続することもある [18)]。母親が本剤単独又は他の抗てんかん剤と併用し連用していた場合についても、新生児の禁断症状と考えられる症例が報告されている。治療としては、痙攣には抗痙攣剤の投与、呼吸困難に対しては人工呼吸器の使用等、各症状に対する対症療法が行われている。

(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。

母親が酵素誘導作用を有する抗てんかん剤を服用している場合、ビタミン K の欠乏が関連する新生児出血の危険性が高まるとされている。一般に新生児の脳出血の予防に生後 3 回にわたりビタミン K の経口投与が行われているが、本剤服用中の母親から生まれた新生児では出生直後のビタミン K の筋肉内投与、そして母親には妊娠末期数週間のビタミン K の服用が推奨されている [50)]。

(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。

葉酸は水溶性ビタミンに分類され、DNA の合成に関与していることが知られている。奇形児を出産した母親では妊娠中の血中葉酸値が低いことが報告され、特に神経管形成不全と関連するとされており、妊娠を考えている女性で一般に葉酸の補充が推奨されている。抗てんかん剤は葉酸欠乏を促進させることが知られており、妊娠前及び妊娠中の葉酸の補充が特に求められている [50)]。

VI-9. **授乳婦への使用に関する注意**

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。〕

本剤は、ヒト母乳中へ移行（Ⅷ-6.分布③の項参照）するので、新生児・乳児に対しその影響を考慮しなければならない。

VI-10. **低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児への使用に関する注意**

乳幼児期では、本剤の血中濃度の日内変動が著しいとの報告がある。また、小児期では、成人の血中濃度に比べ低いとの報告（Ⅷ-1.血中濃度の推移、測定法の項参照）があり、血中濃度の増減に注意が必要である。

VI-11. **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 CYP450 3A4 であり、また CYP450 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。

記載どおり

①併用療法時の注意

(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
ボリコナゾール （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） 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） アスナプレビル （スンベプラ） ドルテグラビル・リルピビリン （ジャルカ）	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。
ソホスブビル・ベルパタスビル （エプクルーサ）		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。
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）	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。	本剤の P-gp 及び代謝酵素誘導作用による。

本剤とこれらの薬剤の併用に関する試験や症例報告は確認されていないが、これらの薬剤は代謝酵素 CYP3A により代謝される薬剤であり、本剤は CYP3A の誘導作用を有していることから、本剤との併用によりこれらの薬剤の代謝が促進され血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。

(2)併用注意（併用に注意すること） (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	相互に作用が増強されるおそれがある。	三環系抗うつ剤と MAO 阻害剤の相互作用が報告されており、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。

臨床上の重要な報告は知られていないが、MAO 阻害剤との併用により相互に作用が増強される可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

本剤と炭酸リチウムを併用した場合、両剤とも治療血中濃度範囲内であるにもかかわらず、精神神経系症状が発現することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

機序は解明されていない。神経症状は本剤の血中濃度が治療濃度の範囲内でも発現するため、神経症状の発現に注意する。報告例ではメトクロプラミドの投与を中止することによって回復している。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

臨床上の重要な報告は知られていないが、アルコールとの併用により相互に作用が増強される可能性がある。

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。

これら薬剤との併用により言語障害、眠気、錯乱等が発現したとの報告がある。本剤及びこれらの薬剤ともに中枢神経抑制作用を有しており、併用によりその作用が増強されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

本剤はSIADH（低ナトリウム血症等）を引き起こすことがあり（Ⅵ-5.副作用(1)重大な副作用 11)の項参照）、また利尿剤は主作用としてナトリウム排泄があるので、両剤を併用した場合には低ナトリウム血症発現の危険性が増大する。定期的に血清ナトリウム値をモニターする。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

本剤がもつ肝の薬物代謝酵素誘導作用により、肝におけるイソニアジドの代謝が促進され肝毒性を示すイソニアジドの代謝物（アセチルヒドラジン）の生成が増加するためとされている。肝機能及び本剤の血中濃度をモニターし、肝障害、本剤の中毒症状の発現に注意する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 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、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。

これらの薬剤は本剤の代謝を阻害し、本剤の血中濃度が急速に上昇することがある。本剤の血中濃度をモニターし、中毒症状（眠気、めまい、悪心、運動失調、眼振等）の発現に注意し、必要に応じて本剤を減量する。また、これらの併用薬剤を中止・減量する際は、本剤の増量を考慮する。

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。

機序は不明であるが、本剤と構造が類似している三環系抗うつ剤で同様な相互作用が報告されている。必要に応じて本剤を減量する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、血中濃度が低下する。また、クエチアピ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。

記載どおり

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。また、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。

記載どおり

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。本剤の血中濃度上昇の機序は不明である。

記載どおり

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

記載どおり

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

記載どおり

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

記載どおり

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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阻害し、本剤の代謝物の血中濃度が上昇する。

記載どおり

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

記載どおり

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

記載どおり

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 　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神経用剤 　ハロペリドール等 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 トラゾドン ミアンセリン セルトラリン ミルタザピン 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 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 オンダンセトロン 副腎皮質ホルモン剤 　プレドニゾロン 　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。
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増大するおそれがある。	
ソリフェナシン クマリン系抗凝血剤 　ワルファリン 免疫抑制剤 　シクロスポリン 　タクロリムス 　エベロリムス	これらの薬剤の作用を減弱することがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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		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。
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 エトラビリン 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） ジエノゲスト アプレピタント リバーロキサバン シンバスタチン		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。

本剤の肝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おそれがある。これら薬剤併用時の措置法は以下のようなものが考えられる。なお、相手薬を増量することで対応した場合、本剤の中止に際しては相手薬を減量するなどの対処が必要となることがある。

アルプラゾラムの用量を必要に応じて調節する。

抗てんかん剤（クロナゼパム等）は、てんかん治療によく用いられる組合せであり、臨床上特に問題がみられない場合もあるが、血中濃度をモニターし、痙攣発作の発現に注意する。必要であれば抗てんかん剤の用量を調節する。

ブチロフェノン系精神神経用剤の効果が減弱していないかどうか注意し、必要に応じてブチロフェノン系精神神経用剤の用量を調節する。

三環系抗うつ剤との併用では、イミプラミンと代謝物デシプラミンの総血中濃度が約 1/2 に低下していたとする報告、アミトリプチリン、ノルトリプチリンの血中濃度/投与量が約 50%低下したとする報告、また、ノルトリプチリン投与中のうつ病患者に本剤を追加投与したところ、ノルトリプチリンの血中濃度が低下してうつ病が遷延したため、ノルトリプチリンの増量を行ったとの報告がある。

フェロジピン長期併用時には、フェロジピンの作用の減弱に注意し、必要に応じてフェロジピンの用量を調節する。

黄体・卵胞ホルモン剤の作用の減弱に注意し、必要に応じて黄体・卵胞ホルモン剤の用量を調節する。なお、避妊の目的で黄体・卵胞ホルモン剤を使用している場合には、別な避妊方法を追加するか他の避妊法に変更する。

クマリン系抗凝血剤の作用の減弱（プロトロンビン時間の短縮等）に注意し、必要に応じてクマリン系抗凝血剤の用量を調節する。

シクロスポリン併用初期または併用後に末剤を中止する場合には、シクロスポリンの効果の変化（拒絶反応、過度の免疫抑制、腎障害等）に十分注意する。

ドキシサイクリンの作用の減弱に注意する。また、他のテトラサイクリン系抗生物質（テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン等）への変更を考慮する。

サキナビル、インジナビル、ネルフィナビルについては、現在までのところ併用時の臨床薬物動態に関するデータはなく、併用の際の投与法等は不明である。

タダラフィル（シアリス）は主に CYP3A により代謝されることが知られており、タダラフィル（シアリス）の血中濃度が減少する可能性があることから追記した。
同じタダラフィル製剤のアドシルカは本剤と併用禁忌であるが、これはアドシルカとシアリスの添付文書記載内容と整合性を図ったためである。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスアプレピタントメグルミン	ホスアプレピタントメグルミン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。

記載どおり

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

本剤との併用によりジゴキシンの血中濃度の低下が認められたとの報告がある。併用する場合にはジゴキシンの血中濃度をモニターするなど慎重に投与する必要がある。
本剤は、手術時の筋弛緩に使用される非脱分極性筋弛緩剤の効果を減弱することがある。本剤を投与中の患者では、これらの増量を必要とすることがあるため、通常よりも速い神経筋遮断からの回復に注意し、患者のモニターを厳密に行う必要がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヒドロキシクロロキン	ヒドロキシクロロキンの作用が減弱する可能性がある。	機序は不明である。

記載どおり

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 N-アセチル-p-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進される。

記載どおり

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

記載どおり

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

記載どおり

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

記載どおり

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

記載どおり

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

記載どおり

② 食物、嗜好品等による影響

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

セント・ジョーンズ・ワート（St. John's Wort）は、和名をセイヨウオトギリソウという植物で、その抽出物は、海外では健康食品又は医薬品として使用されている。現在までのところ、本剤とセント・ジョーンズ・ワート抽出物との相互作用に関する具体的な症例や研究は報告されていないが、セント・ジョーンズ・ワート抽出物が本剤の主な代謝酵素である CYP450 3A 系を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性が考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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抑制し、血中濃度を上昇させるためと考えられている。

本剤をグレープフルーツジュースで服用した場合、水で服用した場合に比べて Cmax、Cmin、AUC が有意に上昇したとの報告がある。グレープフルーツジュースは、小腸上皮の CYP3A 活性を低下させるため、本剤の小腸での代謝を抑制し、血中濃度を上昇させると考えられる。

＜食事による影響＞
食事により Cmax の上昇がみられているが、Tmax、AUC に差はなく、本剤の吸収は食事により有意な影響を受けないものと考えられる。（Ⅷ -1.血中濃度の推移、測定法の⑦の項参照）

Ⅵ-12. 臨床検査値への影響

該当資料なし

Ⅵ-13. 適用上の注意

該当資料なし

Ⅵ-14. 薬剤交付時の注意事項

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、更には穿孔を起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）

Ⅵ-15. 過量投与時

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。

処置：特異的な解毒薬は知られていない。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。
○痙攣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。

記載どおり

Ⅵ-16. 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。

他の抗てんかん剤に投与変更する場合、てんかん重積状態（Ⅵ-2.重要な基本的注意(1)の項参照）が発現するおそれがある。てんかん重積状態の治療には一般にジアゼパムがよく使われており、その併用のもとで処方変更することが望ましい。

(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。

細菌、ヒトリンパ球を使った突然変異原性試験では陰性の結果が示されている。これら動物及び試験管内での実験結果の臨床上の意義は未だ確立されていない。

(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。

一般に抗てんかん剤服用患者で IgA 等の低下がみられる頻度は高いことが知られているが、痙れん性疾患の患者の中には薬剤等が誘因となり、容易に低 IgA 血症を引き起こす素因を有する例がある [19]。本剤使用中に IgA、IgG、IgM の異常がみられた例では、投与中止により速やかに IgG、IgM の回復がみられているが、IgA は回復までに時間を要することもある。

(4) 男性の生殖能力障害と精子形成異常の報告がある。

本剤投与中に精子の運動能力低下に伴う男性不妊が起こり、投与中止により妊娠に成功したとの報告がある。また、本剤投与中の男性の精子に形態異常がみられたとの報告がある。

(5) 本剤と他の抗てんかん剤（フェニトイン、フェノバルビタール）との間に交叉過敏症（過敏症症候群含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。

芳香環を持つ抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール）の間で交叉過敏を起こすことがあり、これら 3 剤が投与された 10 例の患者のうち 7 例で相互に過敏反応を発現したとの報告がある。この交叉過敏は、これらの薬剤が反応性が高い arene oxide などの中間代謝物に代謝されて起こると説明されており、何らかの要因で中間代謝物が蓄積して細胞高分子と共有結合し、直接細胞を障害したり免疫反応を惹起すると考えられている。

(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[62]。
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[63),64]。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[62]。
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[65]。

記載どおり

(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。

記載どおり

Ⅶ. 薬効薬理に関する項目

Ⅶ-1. 薬理学的に関連の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）

Ⅶ-2. 薬理作用

① 作用部位

中枢神経

② 作用機序

カルバマゼピンは、神経細胞の電位依存性ナトリウムチャンネルの活動を制限し、その過剰な興奮を抑制することにより抗てんかん作用を現すと考えられている[52),53)]。

③ 効力を裏付ける試験成績

1. 抗痙攣作用[20)]
   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 ㎎/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 ㎎/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。
2. キンドリングに対する作用[21)]
   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展よりも臨床症状の発展を抑制するのに対し、カルバマゼピンでは後発射の発展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。
   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[22),23)]
   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。
4. 抗興奮作用[20),24),25),26)]
   行動薬理学的には、マウスを用いた試験において、闘争行動抑制作用[20),24)]、常同行動抑制作用[25)]、麻酔増強作用[20)]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。[26)]
5. 三叉神経の誘発電位に対する作用[27)]
   ネコを用いた実験で、カルバマゼピン 10mg/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。

Ⅶ-3. 薬理学的特徴

1）電位依存性ナトリウムチャンネルの活動を制限し、神経の過剰な興奮を抑制する。
2）電気ショック痙攣、ペンテトラゾール痙攣、ストリキニーネ痙攣抑制作用などにより裏付けられる抗痙攣作用を有する。
3）大脳の後発射に対する抑制作用を示し、大脳辺縁系の発作性興奮を選択的に抑制する。
4）行動薬理試験において抗興奮作用が認められている。
5）三叉神経の誘発電位を抑制する。

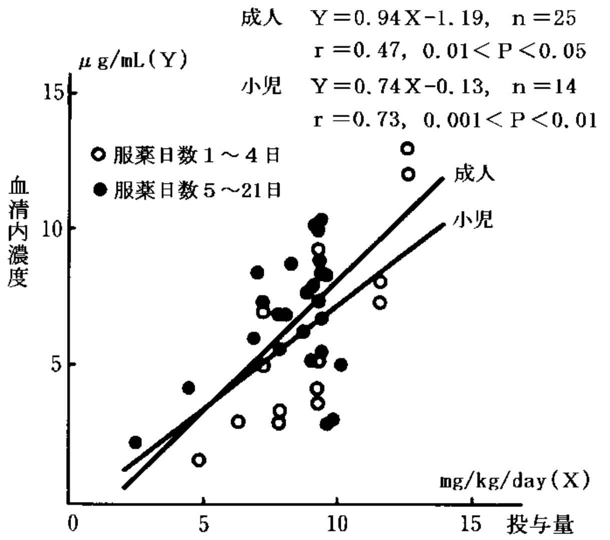
Ⅷ. 体内薬物動態に関する項目

Ⅷ-1. 血中濃度の推移、測定法

連続投与時の血清内濃度と投与量[28)]

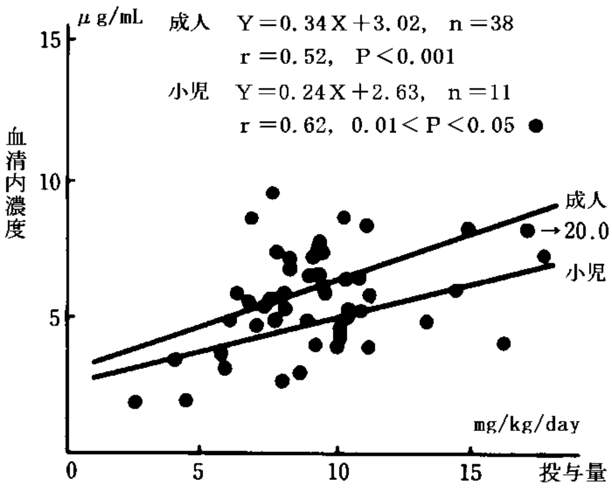
カルバマゼピンの単独投与を受けているてんかん患者の血清内濃度と投与量の関係は下図の通りで、個人差は大きいが、投与初期は投与量に比して高い血清内濃度が得られ（図 1）、その後は低くなる（図 2）ことが示されている。
血清内濃度／投与量の比は投与開始 10 日までは上昇するが、その後低下し、血清内濃度は服薬日数に依存して変動することが認められるが、これは薬物代謝酵素の自己誘導により生ずるものと考えられている。また、小児（6～13 歳）と成人（14～64 歳）の比較では、小児においてカルバマゼピン代謝速度が速いため低い値を示すものと考えられる。

図１（服薬日数１～２１日）



小児と成人を合算すると回帰直線はY＝0.80X-0.11,
r＝0.60, p＜0.001となる。

図２（服薬日数22～7833日）



小児と成人を合算すると回帰直線はY＝0.26X＋3.40,
r＝0.47, p＜0.01となる。

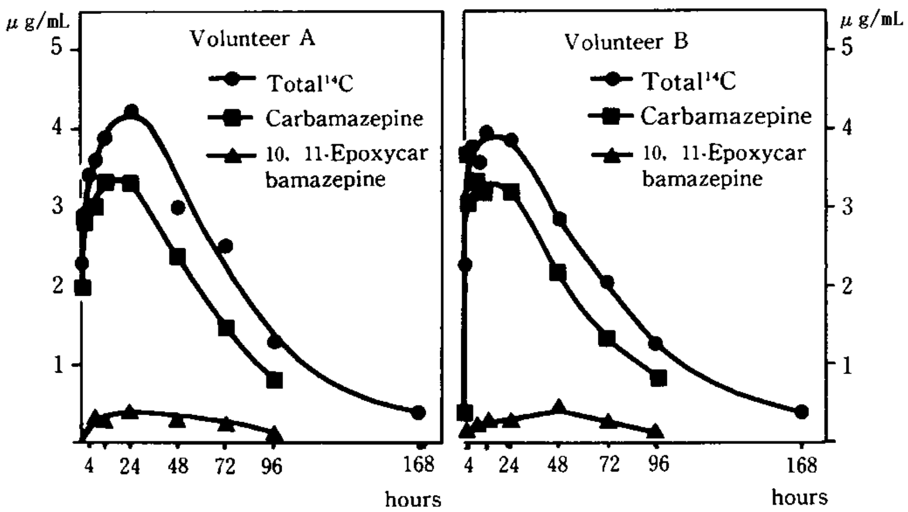
単回投与時の薬物動態[56)]

本剤 200mg 錠を健康男子 10 例に単回投与した試験で、個人差はあるが投与 1～6 時間後に最高血漿中濃度 3.29±0.15μg/mL に達し、$AUC_{0\text{-}120}$は 178.42±7.02μg･hr/mL であった。

（参考）外国人のデータ[29]
単回投与時の血漿中未変化体及びエポキシ体濃度

^{14}C-カルバマゼピン単回投与（n=2）によるカルバマゼピンと 10,11-エポキシカルバマゼピンの血中濃度の推移を図 3 に示す。カルバマゼピンの血漿中の存在形態は、未変化体 75%、エポキシド代謝物 10%、その他 15%と見積もられている。

図３　^{14}C-カルバマゼピン400mg経口投与後の血中濃度の推移



① 治療上有効な血中濃度
4～8μg/mL[30),31]

② 最高血中濃度到達時間（Tmax）
（参考）外国人のデータ[32]
4～24 時間

③ 通常用量での血中濃度
本項 図 1、図 2 参照

④ 中毒症状を発現する血中濃度
8.97±2.27μg/mL[30]

⑤ 血中濃度半減期（$t_{1/2}$）
（参考）外国人のデータ[34,57,39,58]
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こるため 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（フェニトイン、フェノバルビタールなど）と併用した場合には 9～10 時間に短縮する。活性代謝物 10,11-エポキシドを直接投与し、その半減期を測定したところ約 6 時間であった。

⑥ 血中濃度の日内変動
本剤の長期投与中に血中濃度は定常状態となるが、朝の服薬前に最低値、15時に最高値となる日内変動が認められ、その変動率の平均は62%であった。[59]

⑦ 吸収に及ぼす食事の影響
（参考）外国人のデータ[57]
錠剤で6mg/kgを空腹時および食物とともに投与した試験で、Cmaxは空腹時の4.52μg/mLと比較し、食物とともに投与した方が5.68μg/mLと高く、食物により胆汁分泌が増加して本剤が溶解されやすくなり、吸収が良くなったものと推測された。なお、Tmax及びAUCに差はみられていない。

Ⅷ-2.　薬物速度論的パラメータ

① 吸収速度定数
0.72±0.25/hr[33]

② 消失速度定数
0.028±0.006/hr[33]

③ 分布容積
（参考）外国人のデータ[32]
0.8～1.8 L/kg

④ 血漿蛋白結合率

（参考）外国人のデータ[32),34)]
70～80%

⑤ クリアランス

（参考）外国人のデータ[32)]
0.025～0.096 L/hr·kg

⑥ バイオアベイラビリティ

（参考）外国人のデータ[35)]
バイオアベイラビリティ：75～85%

Ⅷ-3. 作用発現時間

Ⅷ-1.血中濃度の推移・測定法の項参照

Ⅷ-4. 作用持続時間

Ⅷ-1.血中濃度の推移・測定法の項参照

Ⅷ-5. 吸収

消化管より緩徐にほとんど完全に吸収される[29)]。なお、本剤投与における錠剤および細粒投与例の間で有効性、血中濃度の差は報告されておらず、さらに溶出試験の結果から剤形による吸収の差はないものと考えられた。

Ⅷ-6. 分布

① 血液－脳関門通過性

（参考）外国人のデータ[36)]
通過する。

② 血液－胎盤関門通過性

通過する[37)]。

③ 母乳中への移行性

移行する[38)]。
血漿中濃度の 39.4±19.3%

④ 髄液及び唾液への移行性

（参考）外国人のデータ[35)]
カルバマゼピンの未変化体の脳脊髄液中濃度は血漿中濃度の 17～31%、唾液中濃度は 25～30%で、これらは血漿中の非たん白結合型の割合を反映する。

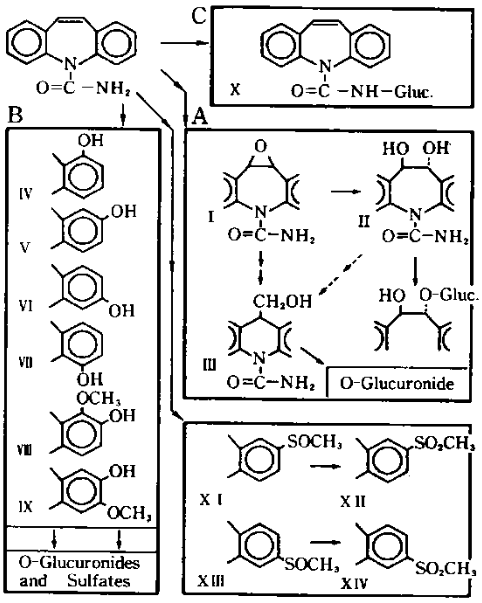
⑤ その他の組織への移行性

該当資料なし

Ⅷ-7. 代謝

① 代謝部位及び代謝経路

カルバマゼピンは肝において代謝される。ヒトの尿中から単離された代謝物の構造および主要代謝経路は下図のとおりである[39)]。
A. アゼピン環のエポキシ化の経路（尿中排泄の約 40%）
B. 芳香環の水酸化の経路（尿中排泄の約 25%）
C. カルバモイル側鎖の直接抱合（尿中排泄の約 15%）などである。



エポキシ化（A）が最も重要な生体内変化の経路で、薬理活性を有する10,11-エポキシド（I）に代謝された後、10,11-トランスジオール誘導体（II）及びそのグルクロン抱合体が主要代謝物として得られる。他にこの経路の代謝物として9-Hydroxy-methyl-10-carbamoyl acridan（III）がある。10,11-エポキシドへ代謝される際の肝薬物代謝酵素の主要分子種はCYP3A4とされており、10,11-トランスジオール誘導体へのさらなる代謝は、ミクロゾームのエポキシド加水分解酵素によるとされている[61]。

② 初回通過効果の有無、及びその割合

該当資料なし

③ 代謝物の活性の有無

薬理活性を有する代謝物として10,11-エポキシドが知られてる[51]。

④ 活性代謝物の速度論的パラメータ

（参考）外国人のデータ[40]
4名の健常人にカルバマゼピンおよびエポキシドを投与したときの速度論的パラメータ（4名の平均値）

	Epoxide dosing	CBZ dosing
Dose given (mg)	10～200	200
Plasma kinetics		
Half-life (hrs)	6.1±0.9	26.0±4.6
Volume of distribution (ℓ/kg)	0.74±0.13	0.88±0.24
Clearance (ml×kg⁻¹×hr⁻¹)	86±25	23.4±4.6

Ⅷ-8. 排泄

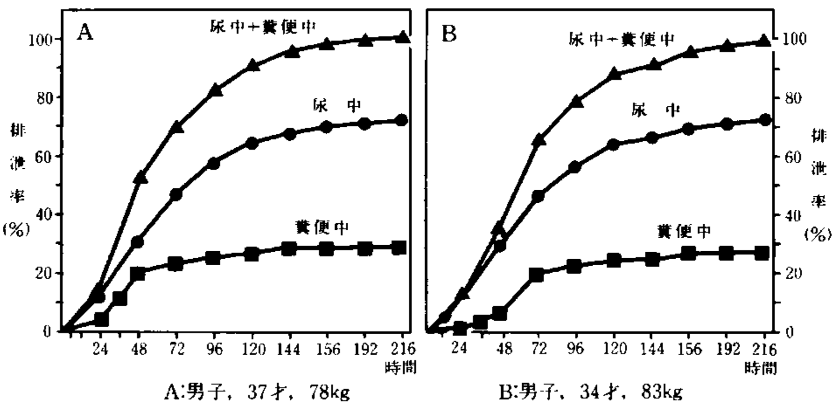
① 排泄部位

腎臓、肝臓

② 排泄率

（参考）外国人のデータ[29]
2名の健常成人男子に^{14}Cで標識したカルバマゼピン400 mgを1回経口投与したときの投与後9日間までの累積尿、糞便中排泄率を図に示す。投薬後9日間で投与した^{14}Cの72%が尿中に、28%が糞便中より回収された。このことより、カルバマゼピンまたはその代謝物は、ヒト生体内よりほぼ完全に排泄されると考えられる。なお、尿中排泄されたもののうち、カルゼマピンまたはそのエポキシド代謝物は1～2%であった。

^{14}C-カルバマゼピン400mgを経口1回投与後9日間までの尿中および糞便中累積排泄率。



③ 排泄速度

上記のⅧ-8.排泄②排泄率の項参照

Ⅷ-9. 透析等による除去率

① 腹膜透析

該当資料なし

② 血液透析

（参考）外国人のデータ[41)]
4 名の尿毒症患者に対し、カルバマゼピン 500 mgを経口投与し 8 時間後以降 4 時間の透析を行った結果では、平均透析クリアランスは 53.6±10.0mL/min であり、薬剤の吸収がまだ続いている 4 時間以内に約 50 mgが除去された。

③ 直接血液灌流

（参考）外国人のデータ[42)]
カルバマゼピン中毒により昏睡状態に陥った 2 名の患者に対し、活性炭血液灌流を行った。クリアランス、半減期、治療開始前後の血漿または赤血球中のカルバマゼピン（CBZ）及びカルバマゼピンエポキシド（CBZO）濃度、血液灌流により除去された薬剤の計算値は下表のとおりである。

Pat.	Drug removed	Column used	Plasma conc. (mg/ℓ) Start	End	Average clearance (ml/min)[a]	Half-life (hrs) During	After	Amount of drug removed (g)[b]
1	CBZ	Hemocol	29	19	85	8.6	-[c]	0.44
			23[d]	18				
	CBZO		4.5	2.6	81	6.0	-[c]	0.07
			4.6[d]	3.7				
2	CBZ	Ads.300 C	27	20	129	10.7	16.5	0.87
			38[d]	28				
	CBZO		42	31	133	8.8	14.4	1.57
			82[d]	54				

a Blood flow： 300ml/min
b Duration of treatment：4hrs
c Slowly decreasing plasma concentration
d Erythrocyte concentration

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理

1) 循環器系に対する作用[43)]
イヌに 4mg/kg 以上（i.v.）で投与量に応じた血圧降下がみられる。
2) 呼吸に対する作用
麻酔イヌに 5mg/kg（股動脈内）で、呼吸数の減少と運動振幅の縮少が軽度にみられた。
3) 抗コリン作用
10^{-4}g/mL 以下ではアセチルコリンによるモルモットの回腸収縮には影響を及ぼさなかった。
4) 抗ヒスタミン作用
10^{-5}g/mL 以下では、ヒスタミンによるモルモットの回腸収縮には影響を及ぼさなかったが、10^{-4}g/mL では軽度抑制する。

IX-2. 毒性

① 急性毒性

LD_{50}値（mg/kg）は以下のとおりである[43)]。

動物種 / 投与経路	マウス	ラット
経　口	3750	4025

② 亜急性毒性
③ 慢性毒性

ラットにカルバマゼピン 50、100 及び 200 mg/kg を 24 週間経口投与した実験で、体重増加度は 200 mg/kg投与群で 4 週から 18 週にかけて減少しているが、その後は対照群と比べて有意差はみられていない。投与終了時の剖検では、異常所見は認められていない。病理組織学的検査では機能的要因によると思われる肝細胞の肥大がみられているが、細胞の損傷はあらわれていない。また 50 及び 100 mg/kg 投与群に精巣萎縮が認められているが投与量との間に相関はみられていない[44)]。
イヌにカルバマゼピン 100 mg/kg を 52 週間経口投与した実験では、全身状態、体重変動、尿及び血液検査に変化はみられず、剖検及び病理学的検査でも異常は認められていない[44)]。

④ 生殖試験

マウスの妊娠 7～12 日にカルバマゼピン 375、563、938 mg/kg/日を経口投与した実験で、用量に関連して胎仔死亡の増加及び外部奇形発生率の増加（対照群：9.4%、938 mg/kg/日投与群：51.4%）が認められている[45)]。

⑤ その他の特殊毒性

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 および 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。
（VI-16.その他(2) の項参照）

IX-3. 動物での体内動態

① 吸収

ラットにカルバマゼピン 400 mg/kg を一回経口投与し、2～10 時間にわたり血漿中及び脳中濃度を測定した結果、カルバマゼピンは比較的徐々に吸収され、血漿中及び脳中濃度のピークは投与後 4～6 時間にみられた[46)]。

② 分布

ラットにカルバマゼピン 100 mg/kg を 12 時間毎に連続 9 回、5 日間経口投与し、投与後 4～10 時間にわたり血漿中及び組織中濃度を測定した。カルバマゼピンは各組織に広く分布したが、肝臓中濃度が最も高かった。臓器中濃度のピークは投与後 6～8 時間にみられた。組織／血漿の濃度比はいずれも 1 以上で、10 時間後では肝臓および心臓で特に高く、それぞれ 3.6 および 2.5 を示した[46)]。

Tissue	Time after administration (hr)			
	4	6	8	10
Plasma	3.91±0.18	4.07±0.49	5.78±0.88	3.13±0.13
Brain	5.28±0.61	10.00±0.51	8.90±2.04	2.66±0.31
T/P ratio	1.35	2.45	1.53	0.84
Liver	11.33±1.57	11.78±0.38	16.04±0.52	11.32±2.03
T/P ratio	2.89	2.89	2.77	3.61
Kidney	8.64±0.76	8.16±0.85	6.77±1.22	3.21±0.72
T/P ratio	2.20	2.00	1.17	1.02
Heart	5.60±0.94	6.18±1.00	7.39±1.60	7.80±0.45
T/P ratio	1.43	1.51	1.27	2.49
Lungs	3.41±1.35	6.87±0.83	10.87±2.02	6.73±0.50
T/P ratio	0.87	1.68	1.88	2.15

T=組織（μg/g±S.E.） P=血漿（μg/mL±S.E.）

③ 代謝

ラットにカルバマゼピン 20mg/日を 8 日間投与し、尿中の代謝物を HPLC により分析した結果では 10, 11-エポキシド以外に 26 種の代謝物が確認された[47)]。

④ 排泄

ラットに ^{14}C でラベルしたカルバマゼピンを投与した実験では 120 時間以内に尿中に 30%、糞便中に 38%が回収された[48)]。

⑤ その他

該当資料なし

X．取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

X-1.	**有効期間又は使用期限**	使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること。使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること）
X-2.	**貯法・保存条件**	錠　：室温保存 細粒：防湿、室温保存
X-3.	**薬剤取扱い上の注意点**	医師等の処方箋により使用すること。
X-4.	**包装**	錠100mg：PTP 100錠(10錠×10)、バラ500錠 錠200mg：PTP 100錠(10錠×10)、バラ500錠 細粒50％：100g
X-5.	**同一成分・同効薬**	同一成分薬：レキシン（錠、細粒） 同効薬：フェニトイン、フェノバルビタール等（てんかん）、炭酸リチウム（躁病）
X-6.	**製造・輸入承認年月日・承認番号**	(1)承認年月日 ・テグレトール錠100mg、テグレトール錠200mg：1991年10月23日 ・テグレトール細粒50％：2003年11月25日 (2)承認番号 ・テグレトール錠100mg：20300AMZ00826000 ・テグレトール錠200mg：20300AMZ00827000 ・テグレトール細粒50％：21500AMZ00527000 (3)承認履歴 ・1965年3月15日 テグレトール錠（200mg含有）承認（藤沢薬品工業）（てんかん、三叉神経痛） ・1967年3月15日 テグレトール細粒（50%含有）承認（藤沢薬品工業） ・1978年10月12日 テグレトール細粒承認（日本チバガイギー） ・1979年6月14日 テグレトール錠承認（日本チバガイギー） ・1990年3月6日 効能追加の承認（躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態） ・1991年10月23日 テグレトール錠100mg承認 テグレトール錠200mg承認（テグレトール錠の名称変更） ・2003年11月25日 テグレトール細粒50%承認（テグレトール細粒の名称変更）
X-7.	**薬価基準収載年月日**	テグレトール錠100mg、テグレトール錠200mg：1992年7月10日 テグレトール細粒50％：2004年7月9日 （参考） テグレトール錠（200mg含有）：1965年12月1日（藤沢薬品工業） テグレトール細粒：1969年1月1日（藤沢薬品工業）
X-8.	**再審査期間の年数**	該当しない
X-9.	**長期投与の可否**	厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、投与期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。
X-10.	**厚生労働省薬価基準収載の医薬品コード**	錠100mg：1139002F2026 錠200mg：1139002F1062 細粒50％：1139002C1082

XI. 文献

XI-1. 引用文献

社内文献No.

1) Blom, S. : Lancet 1(7234), 839, 1962 [TEGI01245]
2) 柴原　尭ほか : 新薬と臨牀 19(4), 509, 1970 [TEGJ00004]
3) 竹崎治彦ほか : 精神医学 13(2), 173, 1971 [TEGJ00014]
4) 大沼悌一ほか : 新薬と臨床 39(5), 950, 1990 [TEGJ01355]
5) 石田孜郎ほか : 新薬と臨床 39(5), 957, 1990 [TEGJ01353]
6) 粟屋　豊ほか : 新薬と臨床 39(5), 965, 1990 [TEGJ01352]
7) 成田令博ほか : 日本口腔科学会雑誌 14(4), 382, 1965 [TEGJ00082]
8) 大熊輝雄ほか : 精神医学 29(11), 1211, 1987 [TEGJ01067]
9) Beermann, B. et al. : Br. Heart J. 37(6), 668, 1975 [TEGM01783]
10) Beermann, B. et al. : Br. Med. J. 2(6131), 171, 1978 [TEGM02325]
11) Hamilton, D. V. : Lancet 1(8078), 1365, 1978 [TEGM02303]
12) Blackburn SCF et al.:Pharmacotherapy 18(6),1277-1283,1998 [TEGM10805]
13) Flegel, K. M. et al. : Ann. Intern. Med. 87(6), 722, 1977 [TEGM02197]
14) Kato, D. B. : Drug Intell. Clin. Pharm. 12(7), 392, 1978 [TEGM02335]
15) 兼子　直: 精神神経学雑誌 99(10),763-770,1997 [TEGJ03481]
16) Kaneko, S. et al.: Jpn.J.Psychiat. Neurol. 47(2), 306, 1993 [TEGM08436]
17) Kaneko, S. et al. : Epilepsia 29(4), 459, 1988 [TEGM05467]
18) 兼子　直ほか : 女性てんかん患者の妊娠・出産・育児と治療に関するガイドライン(案). てんかんと妊娠・出産(福島裕ほか編), 岩崎学術出版, 東京, 1993, pp.317-340 [TEGS00987]
19) 日下部和子ほか : 日本小児科学会雑誌 83(9), 1030, 1979 [TEGJ00242]
20) Theobald, W. et al. : Alzneim.-Forsch. 13(2), 122, 1963 [TEGI01214]
21) 佐藤光源ほか : 脳と神経 27(3), 257, 1975 [TEGJ00167]
22) 小林清史ほか : 脳と神経 19(10), 999, 1967 [TEGJ00063]
23) Hernaandez-Peon, R. : Proc. 3rd Meet. CINP, Munich, Sept. 1962, Elsevier, Amst. 1964, pp.303-311 [TEGI01368]
24) Nakao, K. et al. : Jpn. J.Pharmacol. 39(2), 281, 1985 [TEGJ00888]
25) 中尾健三ほか : 薬理と治療 16(3), 1189, 1988 [TEGJ01105]
26) 中尾健三ほか : 薬理と治療 16(3), 1191, 1988 [TEGJ01104]
27) Hernaandez-Peon, R. : Med. Pharmacol. Exp. 12(2), 73, 1965 [TEGI01213]
28) 鈴木喜八郎ほか : 脳と神経 30(12), 1293, 1978 [TEGJ00214]
29) Faigle, J. W. et al. : Clinical Pharmacology of Anti-Epileptic Drugs. Internat. Symp., Workshop... held in Bethel, Bielefeld, 24-25 May 1974. Ed. by H. Schneider etc ―― Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1975, pp. 159-165 [TEGM01882]
30) 兼子　直ほか : 精神神経学雑誌 80(9), 537, 1978 [TEGJ00216]
31) 三浦寿男ほか : 脳と発達 8(6), 455, 1976 [TEGJ00197]
32) Morselli, P. L. et al. : Pharmacol. Ther. 10, 65, 1980 [TEGF00351]
33) 小山　司ほか : 精神医学 25(12), 1285, 1983 [TEGJ00687]
34) Bertilsson, L : Clin. Pharmacokin. 3(2), 128, 1978 [TEGM02269]
35) Morselli, P. L. et al. : Antiepileptic Drugs, 2nd Ed. Woodbury, D. M. et al. ――New York, Raven Press, 1982, pp. 465-482 [TEGM04742]
36) Kauko, K. et al. : Ann. Clin. Res. 6(supp. 11), 21, 1974 [TEGM01648]
37) 細川　清ほか : 医学のあゆみ 105(11), 941, 1978 [TEGJ00229]
38) Kaneko, S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 7(6), 624, 1979 [TEGM02466]
39) Faigle, J. W. et al. : Antiepileptic Drugs, 2nd ed. Woodbury, D. M. et al. ――New York, Raven Press, 1982, pp. 483-495 [TEGM04743]
40) Bertilsson, L. et al. : Metabolism of Antiepileptic Drugs, Proc. of a Workshop held in Phoenix, Ariz. ed. Levy R. H. et al ――New York, Raven Press, 1984, pp. 19-25 [TEGM03870]
41) Lee, C. S. et al. : Clin. Toxicol. 17(3), 429, 1980 [TEGM03159]
42) De Groot, G. et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 22(4), 349, 1984 [TEGM05157]
43) Domenech, S. J. : Libro de Bacas, Curso 9(3), 189, 1968 [TEGI01062]
44) Stenger, E. G. et al. : Med. Exp. 11(3), 191, 1964 [TEGI01522]
45) Eluma, F. O. et al. : Teratology 23(2), 33A, 1981 [TEGM02875]

46) Morselli, P. L. et al. : Biochem. Pharmacol. 20(8), 2043, 1971 [TEGM01354]
47) Lertratanangkoon, K. et al. : Drug Metab. Disposition 10(1), 1, 1982 [TEGM03059]
48) Hvidberg, E. F. et al. : Clin. Pharmacokin. 1(3), 161, 1976 [TEGM01973]
49) Jones, K. L. et al. : New Engl. J. Med. 320(25), 1661, 1989 [TEGM05864]
50) 野沢胤美: 神経治療学 17(3)231-240,2000 [TEGS01284]
51) Tomson, T. :Arch.Neurol. (USA) 47(8),888-892,1990 [TEGM06513]
52) 渡辺一功ほか: 難治てんかんの治療法開発に関する研究　平成6年度研究報告書,143-145,1995 [TEGJ02343]
53) 岡田元宏: 医学のあゆみ193(6),581-585,2000 [TEGS01587]
54) 高橋留利子ほか：てんかん研究 11(1), 15, 1993 [TEGJ01890]
55) 草鹿砥宗隆：小児科臨床 50(3), 417, 1997 [TEGJ02546]
56) 東　純一:社内資料 [TEGU00007]
57) LEVY,R.H.: CLIN.PHARMACOL.THER. (USA) 17,6,657-668,JUNE,1975 [TEGM01787]
58) TOMSON, T.: CLIN.PHARMACOL.THER. (USA) 33(1)58-65,JAN,1983 [TEGM03225]
59) 小野常夫: 福島医学雑誌30,1-2,1-11,1980 [TEGJ00383]
60) Cloyd, JC; Remmel, RP: Pharmacotherapy 20 (8 Pt 2) 139S-151S,2000 [TEGM11421]
61) Pellock,J.M. : Epilepsia 28,(S3),S64-S70,1987 [TEGM11421]
62) Ozeki, T. et al. : Hum. Mol. Genet. 20 (5) , 1034, 2011 [TEGM16888]
63) Chung, W.H. et al. : Nature 428 (6982) ,486,2004 [TEGS01548]
64) Hung, S.I. et al. : Pharmacogenet. Genomics 16 (4) ,297,2006 [TEGM14328]
65) Middleton, D. et al. : Tissue Antigens 61 (5) , 403, 2003 [TEGS01929]

XI-2. **文献請求先**

サンファーマ株式会社　くすり相談センター
受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く）
TEL：0120-22-6880
ホームページ：https://jp.sunpharma.com/

ＸⅡ. 末尾

日本病院薬剤師会のIF様式に基づいて作成

別紙

テグレトール細粒50%配合変化試験結果*

配合方法・保存形態：テグレトール細粒50%と配合薬剤をそれぞれの配合比（表参照）で、ポリエチレンラミネートグラシン紙にてヒートシール包装した。また、配合薬剤が錠剤の場合は粉砕後にヒートシール包装した。

保存条件：室温　　　　［外観、性状］－：変化なし

配合製品 （製品名） メーカー名	配合比 本剤 （白色）	配合比 配合薬	試験項目	配合直後	3日後	7日後	14日後	21日後	28日後
アーテン散1%			外観	白色	－	－	－	－	－
(ﾄﾘﾍｷｼﾌｪﾆｼﾞﾙ塩酸塩)	1	1 （白色）	性状	細粒、流れ良好	－	－	－	－	－
ファイザー			重量増加率						1.5
アキネトン細粒1%			外観	白色	－	－	－	－	－
(ﾋﾞﾍﾟﾘﾃﾞﾝ塩酸塩)	4	5 （白色）	性状	細粒、流れ良好	－	－	－	－	－
大日本住友			重量増加率						1.4
5mgアリナミンF糖衣錠(粉砕)			外観	白色	－	－	－	－	－
(ﾌﾙｽﾙﾁｱﾐﾝ)	0.4g	1錠 （白色）	性状	やや付着性あり	－	－	－	－	－
武田テバ			重量増加率						2.5
アンナカ「ホエイ」			外観	白色	－	－	－	－	－
(安息香酸ﾅﾄﾘｳﾑｶﾌｪｲﾝ)	2	1 （白色）	性状	付着性あり	－	－	－	－	－
マイラン			重量増加率						2.4
エピレオプチマル散50%			外観	白色	－	－	－	－	－
(ｴﾄｽｸｼﾐﾄﾞ)	4	3 （白色）	性状	付着性あり	－	－	－	－	－
エーザイ			重量増加率						2.1
日粉ゲンチアナ末N			外観	淡黄褐色	－	－	－	－	－
(ｹﾞﾝﾁｱﾅ)	4	1 （黄褐色）	性状	分級しやすい、 付着性あり	－	－	－	－	－
日本粉末			重量増加率						2.5
コントール散10%			外観	淡黄色	－	－	－	－	－
(ｸﾛﾙｼﾞｱｾﾞﾎﾟｷｼﾄﾞ)	4	1 （白色～淡黄白色）	性状	細粒、流れ良好	－	－	－	－	－
武田テバ			重量増加率						3.1
サイレース錠1mg(粉砕)			外観	白色	－	－	－	－	－
(ﾌﾙﾆﾄﾗｾﾞﾊﾟﾑ)	0.4g	1錠 （白色）	性状	付着性あり	－	－	－	－	－
エーザイ			重量増加率						2.7
重質酸化マグネシウム「ホエイ」			外観	白色	－	－	－	－	－
(酸化ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ)	2	1 （白色）	性状	粉末、流れ不良	－	－	－	－	－
マイラン			重量増加率						4.5
シナール配合顆粒			外観	黄色	－	－	－	－	－
(ｱｽｺﾙﾋﾞﾝ酸・ﾊﾟﾝﾄﾃﾝ酸Ca)	1	5 （黄色）	性状	分級しやすい	－	－	－	－	－
シオノギファーマ			重量増加率						1.2
セルシン散1%			外観	白色	－	－	－	－	－
(ｼﾞｱｾﾞﾊﾟﾑ)	2	1 （白色）	性状	細粒、流れ良好	－	－	－	－	－
武田テバ			重量増加率						2.4
セレネース細粒1%			外観	白色	－	－	－	－	－
(ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ)	3	4 （白色）	性状	細粒、流れ良好	－	－	－	－	－
大日本住友			重量増加率						1.9
ダイアモックス末			外観	白色	－	－	－	－	－
(ｱｾﾀｿﾞﾗﾐﾄﾞ)	4	1 （白色～微黄白色）	性状	細粒、流れ良好	－	－	－	－	－
三和化学			重量増加率						3.0
デパス細粒1%			外観	白色	－	－	－	－	－
(ｴﾁｿﾞﾗﾑ)	4	1 （白色）	性状	細粒、流れ良好	－	－	－	－	－
田辺三菱			重量増加率						3.1
ノリトレン錠10mg(粉砕)			外観	帯淡橙白色	－	－	－	－	－
(ﾉﾙﾄﾘﾌﾟﾁﾘﾝ塩酸塩)	0.4g	1 （淡黄橙色）	性状	付着性あり	－	－	－	－	－
大日本住友			重量増加率						3.0
ハイシー顆粒25%			外観	白色	－	－	－	－	－
(ｱｽｺﾙﾋﾞﾝ酸)	4	1 （白色）	性状	細粒、流れ良好	－	－	－	－	－
武田テバ			重量増加率						3.4

別 紙

配合製品 （製品名） メーカー名	配合比		試験項目	配合直後	3 日後	7 日後	14 日後	21 日後	28 日後
	本剤	配合薬							
ハイボン細粒 10%	2	1 （黄色～淡褐黄色）	外観	黄橙白色	－	－	－	－	－
(ﾘﾎﾞﾌﾗﾋﾞﾝ酪酸ｴｽﾃﾙ)			性状	細粒、流れ良好	－	－	－	－	－
ニプロ ES ファーマ			重量増加率						2.6
ハイボン錠 20mg（粉砕）	0.4g	1 錠 （黄色～淡褐黄色）	外観	黄橙色	－	－	－	－	－
(ﾘﾎﾞﾌﾗﾋﾞﾝ酪酸ｴｽﾃﾙ)			性状	付着性あり	－	－	－	－	－
ニプロ ES ファーマ			重量増加率						2.4
パントシン散 20%	4	5 （白色）	外観	白色	－	－	－	－	－
(ﾊﾟﾝﾃﾁﾝ)			性状	細粒、流れ良好	－	－	－	－	－
アルフレッサファーマ			重量増加率						1.8
調剤用 パンビタン末	2	5 （橙黄色）	外観	淡橙黄色	－	－	－	－	－
(ﾚﾁﾉｰﾙ･ｶﾙｼﾞﾌｪﾛｰﾙ配合剤)			性状	やや付着性あり	－	－	－	－	－
武田テバ			重量増加率						0.9
ビオフェルミン配合散	2	5 （白色）	外観	白色	－	－	－	－	－
(ﾗｸﾄﾐﾝ)			性状	付着性あり、吸湿	－	－	－	－	－
ビオフェルミン			重量増加率						6.0
ピーゼットシー散 1%	1	2 （白色）	外観	白色	－	－	－	－	－
(ﾍﾞﾙﾌｪﾅｼﾞﾝﾌｪﾝｼﾞｿﾞ酸塩)			性状	細粒、流れ良好	－	－	－	－	－
田辺三菱			重量増加率						2.6
ピレチア細粒	4	3 （白色）	外観	白色	－	－	－	－	－
(ﾌﾟﾛﾒﾀｼﾞﾝﾒﾁﾚﾝｼﾞｻﾘﾁﾙ酸塩)			性状	細粒、流れ良好	－	－	－	－	－
高田			重量増加率						2.2
フェノバール散 10%	4	3 （淡紅色）	外観	淡桃色	－	－	－	－	－
(ﾌｪﾉﾊﾞｰﾙﾋﾞﾀｰﾙ)			性状	細粒、流れ良好	－	－	－	－	－
藤永			重量増加率						2.1
プリミドン細粒 99.5%「日医工」	4	5 （白色）	外観	白色	－	－	－	－	－
(ﾌﾟﾘﾐﾄﾞﾝ)			性状	細粒、流れ良好	－	－	－	－	－
日医工			重量増加率						1.2
ベサコリン散 5%	4	1 （白色）	外観	白色	－	－	－	－	－
(ﾍﾞﾀﾈｺｰﾙ塩化物)			性状	細粒、流れ良好	－	－	－	－	－
サンノーバ			重量増加率						3.5
ベリチーム配合顆粒	2	5 （灰褐色～淡黄色）	外観	淡褐色	－	－	－	－	－
(膵臓性消化酵素配合剤)			性状	分級しやすい	－	－	－	－	－
共和薬品工業			重量増加率						3.5
ミオナール顆粒 10%	4	5 （白色～帯黄白色）	外観	白色	－	－	－	－	－
(ｴﾍﾟﾘｿﾞﾝ塩酸塩)			性状	細粒、流れ良好	－	－	－	－	－
エーザイ			重量増加率						2.9
ミノアレ散 66.7%	4	7 （白色）	外観	白色	－	－	－	－	－
(ﾄﾘﾒﾀｼﾞｵﾝ)			性状	細粒、ﾊﾞﾆﾗ様の臭い、やや流れ不良	－	－	－	－	－
日医工			重量増加率						0.9
メチコバール錠 500μg(粉砕)	0.4g	1 錠 （白色）	外観	淡桃色	－	－	－	－	－
(ﾒｺﾊﾞﾗﾐﾝ)			性状	付着性あり	－	－	－	－	－
エーザイ			重量増加率						2.8
ランドセン細粒 0.1%	2	5 （白色）	外観	白色	－	－	－	－	－
(ｸﾛﾅｾﾞﾊﾟﾑ)			性状	細粒、流れ良好	－	－	－	－	－
大日本住友			重量増加率						1.7
レキソタン細粒 1%	2	1 （白色）	外観	白色	－	－	－	－	－
(ﾌﾞﾛﾏｾﾞﾊﾟﾑ)			性状	細粒、流れ良好	－	－	－	－	－
エーザイ			重量増加率						2.6
レボトミン散 10%	4	1 （白色）	外観	白色	－	－	－	－	－
(ﾚﾎﾞﾒﾌﾟﾛﾏｼﾞﾝﾏﾚｲﾝ酸塩)			性状	細粒、流れ良好	－	－	－	－	－
田辺三菱			重量増加率						2.9

*テグレトール細粒 配合変化試験成績 1988 年 8 月（社内資料）より

製造販売元：　サンファーマ株式会社
東京都港区芝公園 1-7-6