

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 使用上の注意改訂のお知らせ

抗てんかん剤・躁状態治療剤
三叉神経痛治療剤

テスミン[®]錠 200mg
テスミン[®]細粒 50%

カルバマゼピン錠・細粒

TELESMIN[®] TABLETS 200mg & FINE GRANULES 50%

2011年9月

田辺三菱製薬株式会社
吉富薬品株式会社

このたび、標記製品につきまして、「使用上の注意」を改訂しましたのでお知らせ致します。

今後のご使用に際しましてご留意下さいますようお願い致します。

今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用・感染症等をご経験の際には、弊社MRまでできるだけ速やかにご連絡下さいますようお願い申し上げます。

なお、このたびの改訂添付文書を封入した製品をお届けするには若干の日時を要しますので、既にお手元にある製品のご使用に際しましては、ここにご案内致します改訂内容をご参照下さいますようお願い致します。

また、ここでお知らせした内容は弊社ホームページ (<http://di.mt-pharma.co.jp/di/>) 「医療関係者向け情報」でもご覧いただけます。

さらに、「医薬品安全対策情報(Drug Safety Update)」No. 203号(10月中旬発行)に掲載されます。

■改訂内容 (6～11頁に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、併せてご参照下さい。)

改訂後(下線部：追記改訂箇所)	改訂前(下線部：削除箇所)												
<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと) (1)～(3)省略(変更なし) (4) <u>ポリコナゾール</u>、<u>タダラフィル(アドシルカ)</u>を投与中の患者[<u>これらの薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。</u>](「相互作用」の項参照) (5)省略(変更なし)</p>	<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと) (1)～(3)省略 (4) <u>ポリコナゾール</u>を投与中の患者[<u>ポリコナゾールの血中濃度が減少するおそれがある。</u>](「相互作用」の項参照) (5)省略</p>												
<p>【使用上の注意】 3. 相互作用<抜粋> (1) 併用禁忌(併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>ポリコナゾール(ブイフェンド)</u> <u>タダラフィル(アドシルカ)</u></td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<u>ポリコナゾール(ブイフェンド)</u> <u>タダラフィル(アドシルカ)</u>	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。	<p>【使用上の注意】 3. 相互作用<抜粋> (1) 併用禁忌(併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>ポリコナゾール(ブイフェンド)</u></td> <td><u>ポリコナゾールの血中濃度が減少し作用が減弱するおそれがある。</u></td> <td>本剤の代謝酵素誘導作用により<u>ポリコナゾールの代謝が促進される。</u></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<u>ポリコナゾール(ブイフェンド)</u>	<u>ポリコナゾールの血中濃度が減少し作用が減弱するおそれがある。</u>	本剤の代謝酵素誘導作用により <u>ポリコナゾールの代謝が促進される。</u>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
<u>ポリコナゾール(ブイフェンド)</u> <u>タダラフィル(アドシルカ)</u>	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。											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
<u>ポリコナゾール(ブイフェンド)</u>	<u>ポリコナゾールの血中濃度が減少し作用が減弱するおそれがある。</u>	本剤の代謝酵素誘導作用により <u>ポリコナゾールの代謝が促進される。</u>											

改訂後(下線部：追記改訂箇所)			改訂前		
(2)併用注意(併用に注意すること)〈抜粋〉			(2)併用注意(併用に注意すること)〈抜粋〉		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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) トラマドール ブプレノルフィン 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、プロナンセリン、クロザピン、 <u>パリペリドン</u>) 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) 黄体・卵胞ホルモン剤 ソリフェナシン クマリン系抗凝血剤 (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これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する。	抗不安・睡眠導入剤 (アルプラゾラム、ミダゾラム) 抗てんかん剤 (ゾニサミド、クロナゼパム、エトスクシミド、トピラマート) トラマドール ブプレノルフィン 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、プロナンセリン、クロザピン) 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) 黄体・卵胞ホルモン剤 ソリフェナシン クマリン系抗凝血剤 (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これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する。

改訂後(下線部：追記改訂箇所)			改訂前		
<つづき>			<つづき>		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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, タミパロテン, <u>テムシロリムス</u>) ドキシサイクリン HIVプロテアーゼ阻害剤 (サキナビル, インジナビル, ネルフィナビル, ロピナビル等) 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 <u>タダラフィル</u> (シアリス) ジェノゲスト <u>アプレピタント</u>	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。	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, タミパロテン) ドキシサイクリン HIVプロテアーゼ阻害剤 (サキナビル, インジナビル, ネルフィナビル, ロピナビル等) 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 ジェノゲスト	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。
ジゴキシン 非脱分極性筋弛緩剤 (パンクロニウム等) <u>アルベンダゾール</u>		機序は不明である。	ジゴキシン 非脱分極性筋弛緩剤 (パンクロニウム等)		機序は不明である。
<u>ダビガトランエテキシラート</u>	<u>ダビガトランの作用を減弱することがある。</u>	<u>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。</u>			

改訂後(下線部：追記改訂箇所)	改訂前(下線部：削除箇所)								
<p>4. 副作用〈抜粋〉</p> <p>(1) 重大な副作用(頻度不明)</p> <p>1) 省略(変更なし)</p> <p>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), 紅皮症(剥脱性皮膚炎): 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, 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。</p> <p>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。</p> <p>3)~13) 省略(変更なし)</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">種類 \ 頻度</th> <th style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">内分泌, 代謝系</td> <td>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(T₄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, <u>高血糖</u></td> </tr> </tbody> </table>	種類 \ 頻度	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 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, <u>高血糖</u>	<p>4. 副作用〈抜粋〉</p> <p>(1) 重大な副作用(頻度不明)</p> <p>1) 省略</p> <p>2) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群), 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群), 紅皮症(剥脱性皮膚炎): 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, 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。</p> <p>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。</p> <p>3)~13) 省略</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">種類 \ 頻度</th> <th style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">内分泌, 代謝系</td> <td>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(T₄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</td> </tr> </tbody> </table>	種類 \ 頻度	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 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
種類 \ 頻度	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 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, <u>高血糖</u>								
種類 \ 頻度	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 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								
<p>9. その他の注意</p> <p>(1)~(5) 省略(変更なし)</p> <p>(6) <u>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¹¹⁾.</u></p> <p><u>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^{12), 13)}. 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¹¹⁾.</u></p> <p><u>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¹⁴⁾.</u></p> <p>(7) 省略(変更なし)</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>(1)~(5) 省略</p> <p>(6) <u>漢民族(Han-Chinese)を祖先にもつ患者を対象としたレトロスペクティブな研究において, カルバマゼピンによる皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)及び中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)発症例のHLA型を解析した結果, ほぼ全例がHLA-B*1502保有者であったとの報告がある。</u></p> <p><u>なお, HLA-B*1502の保有率はフィリピン, タイ, 香港, マレーシアでは15%以上, 台湾では約10%, 日本と韓国では1%未満である。また, 日本人における皮膚粘膜眼症候群, 中毒性表皮壊死症とHLA-B*1502保有の関連性については不明である。</u></p> <p>(7) 省略</p>								

改訂後(下線部：追記改訂箇所)	改訂前
<p>【主要文献】</p> <p>11) <u>Ozeki, T. et al. : Hum. Mol. Genet. 2011 ; 20 (5): 1034-1041</u></p> <p>12) Chung, W. H. et al.: Nature 2004 ; 428 (6982): 486-486</p> <p>13) Hung, S. I. et al.: Pharmacogenet. Genomics 2006 ; 16 (4): 297-306</p> <p>14) <u>Middleton, D. et al.: Tissue Antigens 2003 ; 61 (5): 403-407 (2011年8月25日現在)</u></p>	

■改訂理由

1. 「禁忌」及び「併用禁忌」、「併用注意」の項の改訂について(自主改訂)
先発医薬品が、相手薬剤の記載状況を考慮して追記したことから、同様の内容を追記しました。
2. 「重大な副作用」及び「その他の注意」の項の改訂について(自主改訂)
先発医薬品が、「中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)」の表記を「中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)」に変更し記載整備を行ったことから、同様に変更しました。
3. 「その他の副作用」の項の改訂について(自主改訂)
先発医薬品が、関連性が否定できない「高血糖」の症例の集積に伴い追記したことから、同様の内容を追記しました。
4. 「その他の注意」の項の改訂について(平成23年9月20日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡)
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HLA-A*3101保有者の比率が、重症薬疹を発症しなかった集団のHLA-A*3101保有者より高かったこと、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等の報告があることから、これらを追記しました。

■使用上の注意（下線部追記改訂箇所）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤又は三環系抗うつ剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重篤な血液障害のある患者〔副作用として血液障害が報告されており、血液の異常を更に悪化させるおそれがある。〕
- (3) 第2度以上の房室ブロック、高度の徐脈（50拍/分未満）のある患者〔刺激伝導を抑制し、更に高度の房室ブロックを起こすことがある。〕
- (4) ポリコナゾール、タダラフィル（アドシルカ）を投与中の患者〔これらの薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。〕〔相互作用〕の項参照
- (5) ポルフィリン症の患者〔ポルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

2. 重要な基本的注意

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

3. 相互作用

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

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（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） <u>タダラフィル（アドシルカ）</u>	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 <u>これらの薬剤の代謝</u> が促進される。

(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。
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。

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。	ともに中枢神経抑制作用を有するため。	イトラコナゾール	イトラコナゾール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イトラコナゾールの代謝が促進され、血中濃度が低下する。また、イトラコナゾールが本剤の代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する。
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。		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。
利尿剤(ナトリウム喪失性)	症候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。	ともに血清中のナトリウムを低下させることがある。	フェノバルビタール リファンピシン	本剤の血中濃度が低下することがある。	これらの薬剤の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。
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。
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)	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。	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。
アセタゾラミド		機序は不明である。	プリミドン	相互に血中濃度が低下することがある。また、本剤の代謝物の血中濃度が上昇することがある。	両剤の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。
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。			

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。	免疫抑制剤 (シクロスポリン, タクロリムス, エベロリムス)		
テオフィリン アミノフィリン		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。	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, タミパロテン, テムシロリムス)		
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) トラマドール ブプレノルフィン 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, プロナンセリン, クロザピン, パリペリドン) ドネペジル フレカイニド エレクトリプタン 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) 黄体・卵胞ホルモン剤 ソリフェナシン クマリン系抗凝血剤 (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これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する。	ドキシサイクリン HIVプロテアーゼ阻害剤 (サキナビル, インジナビル, ネルフィナビル, ロピナビル等) マラビロク デラビルジン エトラビルン プラジカンテル エプレレノン シルデナフィル タダラフィル (シアリス) ジェノゲスト アプレピタント		機序は不明である。
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			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-ベンゾキノニイミンへの代謝が促進される。
ラモトリギン			ラモトリギン	ラモトリギンの血中濃度を低下させることがある。	肝におけるラモトリギンのグルクロン酸抱合が促進される。
ダビガトランエテキシラート			ダビガトランエテキシラート	ダビガトランの作用を減弱することがある。	本剤のP糖蛋白誘導作用により、 ダビガトランの血中濃度が低下することがある。

セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウ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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

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: 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**), 紅皮症 (剥脱性皮膚炎): 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, 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。

3) SLE様症状: 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: 初期症状として発熱, 発疹がみられ、さらにリンパ節腫脹, 関節痛, 白血球増加, 好酸球増多, 異型リンパ球出現, 肝脾腫, 肝機能障害等の臓器障害を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。また、発疹, 発熱, 肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。なお、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 等のウイルス再活性化を伴うことが多い。このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 肝機能障害, 黄疸: 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) 急性腎不全 (間質性腎炎等): 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: 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: 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) アナフィラキシー反応: 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反応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: 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): 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: 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: 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

種類	頻度	頻度不明
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
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)}		AST(GOT), ALT(GPT), AI-P, γ -GTPの上昇
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, 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
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
消化器		膣炎 ^{注1)} , 口内炎, 舌炎, 腹痛, 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), 血清尿酸値低下, 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。

5. 高齢者への投与

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。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず本剤を妊娠中に投与する場合には, 可能な限り他の抗てんかん剤との併用は避けることが望ましい。〔妊娠中に本剤が投与された患者の中に, 奇形(二分脊椎を含む)を有する児や発育障害の児を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。また, 本剤の単独投与に比べ, 本剤と他の抗てんかん剤(特にバルプロ酸ナトリウム)の併用では口蓋裂, 口唇裂, 心室中隔欠損等の奇形を有する児の出産例が多いとの疫学的

調査報告がある。なお, 尿道下裂の報告もある。〕

(2) 分娩前に本剤又は他の抗てんかん剤と併用し連用した場合, 出産後新生児に禁断症状(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。

(3) 妊娠中の投与により, 新生児に出血傾向があらわれることがある。

(4) 妊娠中の投与により, 葉酸低下が生じるとの報告がある。

(5) 授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 過量投与

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。

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, 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。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により, 硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し, 更には穿孔を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。〕

9. その他の注意

(1) 他の抗てんかん剤に投与変更する場合には, 増悪を防止するため, 通常, ジアゼパム又はバルビツール酸系化合物の併用を行うことが望ましい。

(2) ラットにカルバマゼピンを長期間経口投与した実験(25, 75及び250mg/kg, 2年間)で雌に肝腫瘍の発生が用量依存性をもって有意に認められたとの報告がある。

(3) 血清免疫グロブリン(IgA, IgG等)の異常があらわれることがある。

(4) 男性の生殖能力障害と精子形成異常の報告がある。

- (5) 本剤と他の抗てんかん薬(フェニトイン, フェノバルビタール)との間に交差過敏症(過敏症症候群を含む皮膚過敏症)を起こしたとの報告がある.
- (6) 日本人を対象としたレトロスペクティブなゲノムワイド関連解析において, 本剤による皮膚粘膜眼症候群, 中毒性表皮壊死融解症及び過敏症症候群等の重症薬疹発症例のうち, *HLA-A*3101*保有者は58%(45/77)であり, 重症薬疹を発症しなかった集団の*HLA-A*3101*保有者は13%(54/420)であったとの報告がある¹¹⁾.
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^{12),13)}.
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¹¹⁾.
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¹⁴⁾.
- (7) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における, てんかん, 精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において, 自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが, 抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群:0.43%, プラセボ群:0.24%), 抗てんかん薬の服用群では, プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間:0.6-3.9). また, てんかん患者のサブグループでは, プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている.

【主要文献】

- 11) Ozeki, T. et al.: Hum. Mol. Genet. 2011 ; 20 (5): 1034-1041
- 12) Chung, W. H. et al.: Nature 2004 ; 428 (6982): 486-486
- 13) Hung, S. I. et al.: Pharmacogenet. Genomics 2006 ; 16 (4): 297-306
- 14) Middleton, D. et al.: Tissue Antigens 2003 ; 61 (5): 403-407 (2011年8月25日現在)

お問い合わせ先
田辺三菱製薬株式会社
くすり相談センター
専用ダイヤル 0120-753-280
(弊社営業日の 9:00~17:30)

製造販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪府中央区北浜 2-6-18

プロモーション提携
吉富薬品株式会社
大阪府中央区北浜 2-6-18