

テスミン[®]錠200mg・テスミン[®]細粒50% 適正使用のお願い

医師、薬剤師、医療関係者の皆様

2007年12月

田辺三菱製薬株式会社
吉富薬品株式会社

カルバマゼピンの米国添付文書改訂のお知らせ

謹啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品(製品名:テスミン錠・細粒、成分名:カルバマゼピン)につきまして格別のご高配を賜り、厚くお礼申し上げます。

このたび、カルバマゼピンにつきまして、2007年12月12日に米国食品医薬品局(FDA)により、FDA Alert¹⁾が発出され、同時に、米国添付文書の改訂が行われました。

カルバマゼピンの米国添付文書改訂は、米国で販売されている製品において実施された措置であり、改訂の根拠となったエビデンス等を以下にお示ししておりますが、本邦においてもカルバマゼピンの製造販売会社が、これまでに入手した情報を基に適正使用情報をお知らせすることになったものです。

Alert及び米国添付文書²⁾改訂の概略は以下のとおりです。なお、改訂の全文は次ページ以降に記載致しました。

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。

- ・ 中毒性表皮壊死症(TEN)及びスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)を含む重篤な皮膚反応は主に“Caucasian”の国では10,000人中、1～6人の割合で発現すると推定されるが、アジアの一部の国におけるリスクは約10倍高いと推定される。
- ・ 中国系の祖先をもつ患者における研究では、SJS/TENの発現のリスクと、HLA-B遺伝子座の変異型対立遺伝子であるHLA-B*1502との間に強い関連性が認められた。
- ・ HLA-B*1502の保有率には地域間で大きくばらつきがある。香港、タイ、マレーシア、フィリピンの一部では15%以上が陽性、台湾では10%、中国北部では4%、南アジアでは2～4%、日本と韓国では1%未満と報告されている。アジア系以外ではほとんど認められていない。
- ・ 遺伝子的にリスクのある祖先を持つ患者は、カルバマゼピンによる治療開始前にHLA-B*1502の存在を検査すべきである。この対立遺伝子が陽性であった患者は、治療上の有益性が危険性を明らかに上回らない限り投与すべきではない。

日本人における、SJS/TENの発現のリスクとHLA-B*1502の関連性については不明ですが、2例のSJSを含む重篤な皮膚症状が発現した計22例の患者の遺伝子を調べたところ、HLA-B*1502を保有する患者はなかったとの報告があります。³⁾

また、日本人のHLA-B*1502の保有率は1%未満であるとの報告もあります。⁴⁾

SJS/TENの発現時期は、90%以上がカルバマゼピン投与開始から数ヶ月以内であり、これらの重篤な皮膚反応を発現することなく、それ以上の期間カルバマゼピンの継続投与を受けている患者におけるSJS/TENの発現リスクは、一般的に低いと考えられます。

テスミン錠・細粒のご使用に際しましては、特に投与初期には観察を十分に行い、皮膚症状の徴候が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってくださいますよう、何卒よろしくようお願い申し上げます。

謹白

■カルバマゼピン 米国添付文書の改訂内容

●枠組み警告 (Boxed Warning)

【重篤な皮膚反応と対立遺伝子HLA-B*1502】

カルバマゼピン投与中の患者において、中毒性表皮壊死症(TEN)及びスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)を含む、重篤でまれではあるが死に至るおそれのある皮膚反応について報告されている。これらの皮膚反応は主に“Caucasian”の国では新たな使用患者10,000人中、1～6人の割合で発現すると推定されるが、アジアの一部の国におけるリスクは約10倍高いと推定される。

中国系の祖先をもつ患者における研究では、SJS/TENの発現のリスクと、HLA-B遺伝子座の変異型対立遺伝子であるHLA-B*1502との間に強い関連性が認められた。HLA-B*1502は、ほぼアジアの広範囲な地域に祖先を持つ患者に認められている。遺伝子的にリスクのある祖先を持つ患者はカルバマゼピンによる治療開始前にHLA-B*1502の存在を検査すべきである。この対立遺伝子が陽性であった患者は、治療上の有益性が危険性を明らかに上回らない限り投与すべきではない。(WARNINGS and PRECAUTIONS/Laboratory Tests 参照)

●警告 (Warning)

【重篤な皮膚反応】

カルバマゼピン投与中の患者において、中毒性表皮壊死症(TEN)及びスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)を含む、重篤でまれではあるが死に至るおそれのある皮膚反応について報告されている。これらの皮膚反応は主に“Caucasian”の国では新たな使用患者10,000人中、1～6人の割合で発現すると推定されるが、アジアの一部の国におけるリスクは約10倍高いと推定される。発疹の初期症状があらわれた場合には、発疹と薬剤との関連性がはっきりと否定できなければ、カルバマゼピンを中止すべきである。SJS/TENの症状又は徴候が見られた場合には本剤の使用を再開せずに、他の治療を考慮すべきである。

SJS/TENと対立遺伝子HLA-B*1502

中国系の祖先をもつ患者を対象としたレトロスペクティブな症例対照研究では、これら重度の皮膚反応の発現と、HLA-B遺伝子座の変異型対立遺伝子であるHLA-B*1502との間に強い関連性が認められた。この対立遺伝子が多い国々で皮膚反応の発現率が上昇するという事は、どの民族でもこの対立遺伝子を持つ人においてリスクが上昇することを示唆している。

アジア人において、HLA-B*1502の保有率には大きくばらつきがある。香港、タイ、マレーシア、及びフィリピンの一部では15%以上が陽性であると報告されているのに対し、台湾では10%、中国北部では4%である。インドを含む南アジアでは中間で、平均して2～4%だが、一部ではこれより高い。日本と韓国では1%未満である。

HLA-B*1502はアジア人以外(Caucasian、アフリカ系アメリカ人、ヒスパニック、アメリカ先住民など)においてはほとんど認められなかった。

HLA-B*1502を保有している可能性がある祖先をもつ患者にカルバマゼピンによる治療を開始する前には、HLA-B*1502テストを行うべきである。スクリーニングを実施する患者を判断する際、上述のHLA-B*1502保有率はおおまかな目安になると考えられるが、同じ人種内でもばらつきが大きいこと、祖先の特定は困難であること、混血の可能性もあることから、上記の数値には限界があることに留意する必要がある。HLA-B*1502陽性の患者に対しては、有益性が危険性を明らかに上回らない限りカルバマゼピンを投与すべきではない。対立遺伝子が陰性であった患者は、SJS/TENのリスクは低いと考えられる。(WARNINGS and PRECAUTIONS/Laboratory Tests 参照)

SJS/TENを発現するカルバマゼピン投与患者の90%以上は、治療開始から数ヶ月以内に発症する。現在カルバマゼピン投与中で遺伝学的リスクを持つ患者に対してスクリーニングの必要性を判断する際に、この情報を考慮してもよい。

HLA-B*1502対立遺伝子が、抗痙攣薬過敏症症候群や重篤でない発疹(斑状丘疹状発疹)等の重篤性のやや低い皮膚関連有害事象のリスクを予測できるという知見は得られていない。

根拠は限られているが、SJS/TEN発現と関連性のある他の抗てんかん薬を服薬している、中国系の祖先をもつ患者において、HLA-B*1502 はSJS/TEN発現のリスクファクターである可能性がある。HLA-B*1502 陽性の患者において、他の代替治療が等しく受け入れられる場合には、SJS/TEN発現と関連性のある他の抗てんかん薬の使用は避けるべきである。

スクリーニングのツールとしてHLA-B*1502 遺伝子タイピングを応用するには重大な制限があるため、適切な臨床監視及び患者管理の代用としてはならない。カルバマゼピンで治療されているHLA-B*1502陽性のアジア系の患者でSJS/TENが発現しない場合は多い。また、これらの皮膚反応はHLA-B*1502陰性のいかなる民族的背景の患者においてもまれに発現する可能性がある。SJS/TENの発現、及びSJS/TENによる死亡における他の潜在的因子(抗てんかん薬の用量、コンプライアンス、併用薬、合併症、及び皮膚のモニタリングレベル等)の関与については、検討されていない。

【参考文献等】

- 1) <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/carbamazepine/>
- 2) <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/016608s098lbl.pdf>(米国カルバマゼピン製剤Tegretolの添付文書)
- 3) Masaaki Muramatsu et al, : アレルギー ; 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会(2007. 11. 1, 2, 3), 56 (8, 9)951, 2007
- 4) S Saito et al, : Tissue Antigens, 56(6), 522-529, 2000

☆次頁からの「使用上の注意」全文も併せてご参照下さい。

■使用上の注意

【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) ポリコナゾールを投与中の患者〔ポリコナゾール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)	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。	本剤の代謝酵素誘導作用によりポリコナゾールの代謝が促進される。

(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。
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おそれがある。	
利尿剤(ナトリウム喪失性)	症候性低ナトリウム血症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。	本剤によりSIADHが引き起こされることがあり、併用によりその危険性が增大する。

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 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。また本剤の血中濃度が上昇又は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。バルプロ酸は本剤及び本剤代謝物の代謝を阻害する。また、バルプロ酸との併用により本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。
アセタゾラミド		機序は不明である。	プリミドン 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。
クエチアピン イトラコナゾール	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。	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。
クロバザム		本剤の代謝酵素誘導作用によりクロバザムの代謝が促進され、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。	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) アセトアミノフェン トラマドール 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 パロキセチン 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) ドネペジル	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。
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。			

<p>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) 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, 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) デラビルジン プラジカンテル</p>			<p>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。</p> <p>(1) 重大な副作用(頻度不明)</p> <p>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。</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, 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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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り ますので, 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。</p> <p>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</p>
<p>ジゴキシン 非脱分極性筋弛緩剤 (パンクロニウム等)</p>		<p>機序は不明である。</p>	
<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>セイヨウオトギリ ソウにより誘導さ れた肝薬物代謝酵 素(チトクローム P450)が本剤の代謝 を促進し, クリア ランスを上昇させ るためと考えられ ている。</p>	
<p>グレープフルーツ ジュース</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>	

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もある。

(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)，ALP， 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	膵炎 ^{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
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。

お問い合わせ先

信頼性保証本部

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

大阪市中央区道修町3-2-10

プロモーション提携

吉富薬品株式会社

大阪市中央区淡路町2-5-6