

(別添様式)

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	ノバルティス ファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-64
	成分名 (一般名)	カルバマゼピン
	販売名	テグレトール錠 100mg, 同錠 200mg, 同細粒 50%
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	各種神経痛
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	経口・100mg～300mg/日。年齢，症状に応じて適宜減量する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 ] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [ <input checked="" type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし ] (特記事項等) 各種神経痛のうち，三叉神経痛は既承認である。 また，神経因性疼痛，各種神経原性疼痛，多発性硬化症に伴う異常感覚・疼痛，頭部神経痛，頸部神経痛に対して処方された場合は原則保険適用されている。	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり，カルバマゼピンの神経痛に対する有効性及び安全性を評価した臨床試験は，その報告の質が十分に高いものではないと考えられる。また，「4. 実施すべき試験の種類とその方法案」に記載したとおり，日本で臨床試験を実施	

	<p>する場合、末梢性神経障害性疼痛として「糖尿病性神経障害性疼痛」若しくは「帯状疱疹後疼痛」を対象とした臨床試験を実施することとなると考えるが、この場合の追加される効能・効果は「末梢性神経障害性疼痛」又は「糖尿病性神経障害性疼痛」若しくは「帯状疱疹後疼痛」となり、日本神経学会が要望する効能・効果である「各種神経痛」の患者集団すべてを網羅することは極めて困難と考える。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>日本神経学会の要望のとおり、神経痛は全身の神経組織どこにでも発生し、慢性の耐えられない不快な痛みを生じるため、「ウ」と判断した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>日本神経学会の要望の「各種神経痛」には、糖尿病性神経障害性疼痛、帯状疱疹後疼痛、坐骨神経痛、肋間神経痛、顔面神経痛、三叉神経痛、舌咽神経痛、がん性疼痛、脊椎損傷に伴う疼痛、脳卒中後の疼痛、HIVに伴う疼痛、幻肢痛などさまざまな神経痛が含まれる。神経痛の治療に抗うつ薬あるいは抗てんかん薬が使用されることがあり、一部の抗うつ薬や抗てんかん薬には神経痛に関連した効能・効果（デュロキセチン：糖尿病性神経障害性疼痛、ガバペンチン：帯状疱疹後疼痛、カルバマゼピン：三叉神経痛など）を有しているものもあり、プレガバリンのようにうつやてんかんの効能・効果を持たず、神経痛の効能・効果のみを取得している薬剤もある。</p> <p>カルバマゼピンは欧米、日本ともに三叉神経痛（一部の国では、舌咽神経痛、多発性硬化症に伴う神経痛、神経障害性疼痛などを含む）の効能・効果を取得している。国内外ともに、この効能・効果はカルバマゼピンの三叉神経痛を対象とした臨床試験成績に基づいているが、三叉神経痛以外の神経痛については、十分な症例数の客観的な臨床試験結果によりサポートされたものではないと考えられることから、「エ」に該当すると判断した。</p>

備考	
----	--

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)
	効能・効果	<p><b>てんかん</b></p> <p>テグレトールは、抗痙攣剤としての使用を適応とする。テグレトールの抗痙攣剤としての有効性を支持する根拠は、以下の発作タイプの患者を対象とした実薬対照試験結果によるものである：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 複合の症状を伴う部分発作(精神運動, 側頭葉)。これらの発作を伴う患者は、ほかの発作タイプの患者よりもより改善を示すと考えられる。</li> <li>2. 全身性の 強直間代性発作 (大発作)。</li> <li>3. 上記の発作を含めたさまざまな発作型, その他の部分発作, 全身性発作。失神発作 (小発作) は、テグレトールの対象とは考えられない。</li> </ol> <p><b>三叉神経痛</b></p> <p><u>テグレトールは真の三叉神経痛に関連する痛みの治療を適応とする。</u></p> <p><u>有益な結果は舌咽神経痛でも報告されている。</u></p> <p>本剤は単純な鎮痛剤ではなく、ささいなうずきや痛みの緩和に使用すべきではない。</p>
	用法・用量	<p><b>てんかん</b></p> <p>成人及び 12 歳を超えた小児：</p> <p>開始用量：錠剤または XR 錠では 200mg を一日 2</p>

		<p>回、懸濁液ではティースプーン一杯を一日4回(400mg/日)から開始する。XR錠では一日2回、その他の剤型では一日3回または4回投与で、一週間ごとに一日あたり200mgまでの用量を追加して、至適効果が得られるまで増量する。通常、12歳から15歳の小児では一日1000mg、15歳を超えた患者では一日1200mgを超えてはいけない。まれに成人において一日1600mgまで増量することがある。</p> <p><i>維持用量</i>：最小有効用量に調節する。通常一日800-1200mg。</p> <p><b>6-12歳までの小児：</b></p> <p><i>開始用量</i>：錠剤またはXR錠では100mgを一日2回、懸濁液ではティースプーン半分を一日4回(200mg/日)から開始する。XR錠では一日2回、その他の剤型では一日3回または4回投与で、一週間ごとに一日あたり100mgまでの用量を追加して、至適効果が得られるまで増量する。通常、一日1000mgを超えてはいけない。</p> <p><i>維持用量</i>：最小有効用量に調節する。通常一日400-800mg。</p> <p><b>6歳未満の小児：</b></p> <p><i>開始用量</i>：錠剤では一日2回もしくは3回、懸濁液では一日4回で、10-20mg/日から開始する。一日3回または4回投与で至適臨床効果を得るために毎週増量する。</p> <p><i>維持用量</i>：通常、至適臨床効果は一日35mg/kg未満で得られる。十分な臨床効果が得られない場合には、血漿中濃度を測定し治療域内かどうか確認する。35mg/kg/24 hourを超える使用はカルバマゼピンの安全性の観点から推奨できない。</p> <p><b>併用療法：</b></p> <p>テグレトールは単独もしくは他の抗けいれん剤と使用されることがある。抗けいれん剤に上乘せる場合には、他の抗けいれん剤を維持または漸減し本剤を徐々に追加する。フェニトインの場合は増量すること。</p> <p><b>三叉神経痛</b></p>
--	--	---

		<p><u>開始用量</u>：初日は 一日合計 200mg を錠剤もしくは XR 錠では 100mg 一日 2 回，懸濁液ではティースプーンの半分を一日 4 回投与する。必要に応じて，痛みがなくなるまで錠剤もしくは XR 錠では 12 時間毎に 100mg，懸濁液では 50mg (ティースプーンの半分) を一日 4 回の増量で，一日あたり最大 200mg の用量まで増加する。一日 1200mg を超えてはならない。</p> <p><u>維持用量</u>：ほとんどの患者で一日 400-800mg の用量で痛みがコントロールできる。しかしながら，一日 200mg でメンテナンスできる患者もいる。一方で一日 1200mg を必要とする場合もある。治療期間を通して少なくとも 3 ヶ月に一回は最小有効用量への減量もしくは薬剤の中断を試みること。</p>
	備考	
英国	販売名 (企業名)	<p>①Tegretol 100mg, 200mg, 400mg tablets Tegretol chewtabs 100mg, 200mg</p> <p>②Tegretol Liquid 100mg/5mL</p> <p>③Tegretol Prolonged Release 200mg, 400mg tablets (Novartis Pharmaceuticals UK Ltd)</p>
	効能・効果	<p>①, ②</p> <p>てんかん—全身性の強直間代性発作および部分発作</p> <p>注意：テグレトールは通常，失神発作（小発作）やミオクロニー発作には有効でない。さらに，事例報告では，非定型失神の患者では発作の悪化が発現する可能性が示唆されている。</p> <p><u>三叉神経痛による発作性の痛み</u></p> <p>リチウム療法不応例における躁鬱病の予防</p> <p>③</p> <p>てんかん—全身性の強直間代性発作および部分発作。テグレトール Prolonged Release は，新規にてんかんと診断された患者，コントロールの悪い患者もしくは現在行っている抗痙攣療法に不耐用の患者に用いる。</p> <p>注意：カルバマゼピンは通常，失神発作（小発作）やミオクロニー発作には有効でない。さらに，事例報告では，非定型失神の患者では発作の悪化が</p>

			<p>発現する可能性が示唆されている。  <u>三叉神経痛による発作性の痛み</u>  リチウム療法不応例における躁鬱病の予防</p>
		<p>用法・用量</p>	<p><b>てんかん</b>  <b>成人</b>：テグレトールのすべての剤型で 個々の患者に応じて 徐々に増量することを推奨する。カルバマゼピンの血漿中濃度をモニターすることは至適用量を確立するに有用である。投与開始時は 100-200mg を一日 1 回もしくは 2 回に分けての服用が推奨されるが、その後は、数回に分けて服用すること。至適効果を得るまでは徐々に増量する。指摘用量は、通常一日 800-1200mg。場合によっては、一日 1600mg または 2000mg 必要な場合もある。  <b>高齢者</b>：薬物相互作用の可能性があるため、高齢者では注意してテグレトールの用量を選択すること。  <b>小児</b>：テグレトールのすべての剤型で 個々の患者に応じて 徐々に増量することを推奨する。カルバマゼピンの血漿中濃度をモニターすることは至適用量を確立するに有用である。通常一日 10－20mg/kg を数回に分けて服用する。  (①錠もしくはチュアブル錠)  テグレトール錠の非常に年齢の低い小児への投与は推奨されない。  1-5 歳：適切であれば、一日に 100mg チュアブル錠を 2-4 回。  5-10 歳：一日に 200mg 錠を 2-3 回。分割して服用。  10-15 歳：一日に 200mg 錠を 3-5 回。複数回に分けて服用。  (②液剤)  1 歳まで：一日に液剤を 5-10mL。  1-5 歳：一日に液剤を 10-20mL。  5-10 歳：一日に液剤を 20-30mL。分割して服用。  10-15 歳：一日に液剤を 30-50mL。複数回に分けて服用。  (③Prolonged Release 錠)  -5 歳：推奨されない。  5-10 歳：一日 400-600mg  10-15 歳：一日 600-1000mg</p>

		<p>可能な限り抗てんかん薬は単独で処方されることが望ましい。複合治療を行う場合でも同様な増量パターンが推奨される。テグレトールが抗てんかん薬に上乘せされる場合には、他の抗てんかん薬の用量を必要に応じて変更もしくは維持させながら、テグレトールを徐々に増量すること。</p> <p><b>三叉神経痛</b></p> <p><u>初回の 200-400mg の一日投与量(高齢者では 100mg を一日 2 回)を痛みがなくなるまで徐々に増量する(通常 200mg を一日 3-4 回)。ほとんどの患者で 200mg を一日 3-4 回での投与量で痛みがない状態を維持するのに十分である。場合によっては、一日 1600mg のテグレトールが必要な場合もある。しかしながら、一度痛みが緩解すれば、最小のメンテナンス用量まで徐々に減量すること。</u></p> <p><b>リチウム療法不応例における躁鬱病の予防</b> (①錠もしくはチュアブル錠, ②Prolonged Release 錠)</p> <p>一日 400mg を分割投与で開始し、症状がコントロールされるか、分割投与で一日合計 1600mg に到達するまで徐々に増量する。一日 400-600mg 分割投与が通常投与範囲である。</p> <p>(②液剤)</p> <p>一日 100-200mg を分割投与で開始し、症状がコントロールされるか、分割投与で一日合計 1600mg に到達するまで徐々に増量する。一日 400-600mg 分割投与が通常投与範囲である。</p>
	備考	
独国	販売名(企業名)	<p>Tegretol CR Modified-release film-coated tablet 200, 400, 600 mg</p> <p>Tegretol tablet 200mg</p> <p>Tegretol oral suspension 100/5mg</p> <p>(Novartis Pharma GmbH)</p>
	効能・効果	てんかん：単純部分発作(局所けいれん)；複合部分発作(精神運動発作)；大発作，特に巣状大発作(睡眠大発作，汎発性大発作)；混合型てんかん

		<p><u>三叉神経痛</u></p> <p><u>疼痛を伴う糖尿病性神経障害</u></p> <p><u>発作性感覚異常，疼痛発作および三叉神経痛，強直性発作，発作性構音障害および運動失調などの多発性硬化症による非てんかん性発作</u></p> <p>アルコール離脱症候群の発作予防</p> <p>リチウム療法不応例もしくはリチウム治療下で急激な phase 変化が認められた患者およびリチウム治療が不可能な患者における躁鬱期への予防</p>
	用法・用量	<p><b>てんかん：</b> 成人では，通常テグレトール 200mg 錠を 1-2 錠（カルバマゼピンとして一日 200-400mg に相当）を開始一日投与量とし，テグレトール錠 200mg を 4-6 錠（カルバマゼピンとして一日 800-1200mg に相当）の維持用量まで徐々に増量する。通常小児の維持用量は平均 10-20mg/kg/day である。</p> <p><b>三叉神経痛，真性舌咽神経痛：</b> <u>テグレトール 200mg 錠を 1-2 錠（カルバマゼピンとして一日 200-400mg に相当）を開始一日投与量とし，1-2 回に分割投与し，テグレトール錠 200mg を 2-4 錠（カルバマゼピンとして一日 400-800mg に相当）まで痛みがなくなるまで増量する。テグレトール錠 200mg を 1 錠（カルバマゼピンとして一日 200mg に相当）の低維持用量で治療を継続できる場合がある。</u> 高齢者及び反応のよい患者では，テグレトール錠 200mg の半錠を一日 2 回（カルバマゼピンとして一日 200mg に相当）で十分である。</p> <p><b>疼痛を伴う糖尿病性神経障害：</b> 平均一日投与量は，テグレトール 200mg 錠 1 錠を 3 回（カルバマゼピンとして一日 600mg に相当）。例外として テグレトール 200mg 錠 2 錠を 3 回（カ</p>



		<p>ルバマゼピンとして一日 1200mg に相当)。</p> <p><b>多発性硬化症による非てんかん性発作：</b>  平均一日投与量は <u>テグレトール 200mg 錠 1 錠を 2-4 回 (カルバマゼピンとして一日 400-800mg に相当)。</u></p> <p><b>アルコール離脱症候群の発作予防：</b>  平均一日投与量は テグレトール 200mg 錠 1 錠を 3 回 (カルバマゼピンとして一日 600mg に相当)。重度の場合には、初日に テグレトール 200mg 錠 2 錠を 3 回 (カルバマゼピンとして一日 1200mg に相当) まで増量できる。  鎮静剤または睡眠薬との併用は推奨できない。しかしながら、必要な場合にアルコール離脱のための薬剤との併用は臨床経験がある。  カルバマゼピン濃度は定期的に確認すること。  中枢神経及び自立神経系に影響をおよぼす副作用のために、綿密な臨床観察が推奨される。</p> <p><b>躁鬱期への予防：</b>  通常維持用量としても十分な開始用量は、テグレトール 200mg 錠 1 錠を 3 回 (カルバマゼピンとして一日 600mg に相当)。必要であれば、3-4 回に分割投与しテグレトール 200mg 錠 4 錠 (カルバマゼピンとして一日 800mg に相当) まで増量できる。</p>
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	<p>Tegretol tablet scored 200mg,  Tegretol Oral suspension 20/1 mg/ml,  Tegretol LP slow release scored film-coated tablet 200, 400mg  (Novartis Pharma SAS)</p>
	効能・効果	<p><b>てんかん：</b>  <b>成人；</b>  単独投与，もしくは，抗てんかん薬との併用：  ・部分性てんかん（二次性全般化の有無を問わない）の治療  ・全般化てんかん：強直間代性発作  <b>小児：</b></p>

		<p>単独投与，もしくは，抗てんかん薬との併用：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 部分性てんかん（二次性全般化の有無を問わない）の治療</li> <li>・ 全般化てんかん：強直間代性発作</li> </ul> <p><b>精神疾患：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特に耐性が認められる患者の双極性障害の再発，副作用やリチウム不耐容の防止</li> <li>・ 躁的興奮や軽躁的興奮の治療</li> </ul> <p><b>痛み：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>三叉神経痛や舌咽神経痛の治療</u></li> <li>・ <u>成人の神経障害性疼痛の治療</u></li> </ul>
	用法・用量	<p><b>てんかん：</b></p> <p>破砕しやすい錠剤及び内服液により，2日から5日間の段階的な治療を行うことができる。この場合，約2週間かけて最適な用量に達するようにする。</p> <p><b>成人：</b></p> <p>平均 10～15mg/kg/日（遅溶性錠剤は2回服用，その他は2～3回服用）</p> <p><b>小児：</b></p> <p>平均 10～20mg/kg/日（遅溶性錠剤は2回服用，その他は2～3回服用）</p> <p>抗てんかん薬の代わりにカルバマゼピンを使用する場合，抗てんかん薬の用量を徐々に減らすこと。可能な限り，単独投与によるてんかん治療が望ましい。てんかん治療は，毎日継続的（もしくは永続的）に行うこと。カルバマゼピンの処方の際には，適切な監視を必要とする。用量や薬の変更は，徐々に行わなければならない（「注意事項/使用上の注意」の欄を参照）。</p> <p>カルバマゼピンの最適用量の特定は，特に複合治療をおこなう場合，血漿測定法によって行うと容易である。</p> <p><b>精神疾患：</b></p> <p>- 双極性障害の再発の防止：</p> <p>平均 400mg/日～800mg/日：</p>

		<p>- 200mg 錠剤を 2～4 錠。1 日 2～3 回に分けて服用。</p> <p>- 内服液を 1 日 2～3 回服用。</p> <p>- 200mg 遅溶性錠剤を 1～2 錠，もしくは，400mg 遅溶性錠剤を 0.5～1 錠。1 日 2 回服用。</p> <p>- 躁的興奮や軽躁的興奮の治療： 平均 600mg/日～1200mg/日：</p> <p>- 200mg 錠剤を 3～6 錠。1 日 2～3 回に分けて服用。</p> <p>- 内服液を 1 日 2～3 回服用。</p> <p>- 200mg 遅溶性錠剤を 1.5～3 錠。1 日 2 回服用。</p> <p>- 600mg/日～1200mg/日，1 日 2～3 回に分けて服用（400mg 遅溶性錠剤）</p> <p><b>痛み：</b> <u>初期用量は 200mg/日～400mg/日とする。遅溶性錠剤の場合は 1 日 2 回の服用，その他の場合は 1 日 2～3 回の服用とする。痛みがなくなるまで用量を増やした後，適切な効果が得られる最小量まで，徐々に量を減らすこと。</u></p>
	備考	
加国	販売名（企業名）	<p>Tegretol Tablets 200mg</p> <p>Tegretol Chewtabs 100mg, 200mg</p> <p>Tegretol CR 200mg, 400mg</p> <p>Tegretol Suspension 100mg/tsp(5mL)</p> <p>(Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)</p>
	効能・効果	<p><b>てんかん：</b> テグレトール（カルバマゼピン）は，単独もしくは他の抗痙攣剤との併用による，抗痙攣剤としての使用を適用とする。</p> <p>カルバマゼピンは，失神発作，ミオクロニー発作及び無緊張発作のコントロールには有効でない。また，てんかん発作の全般化を抑えない。非定型失神の患者では，時に発作の悪化が生じることがある。</p> <p><b>三叉神経痛：</b> <u>テグレトールは三叉神経痛による痛みの症状の軽減を適応とする。真性もしくは一時的の三叉神経痛（疼痛性チック）の悪化時にのみ使用し，緩和期に予防的に用いてはならない。</u></p> <p><u>一部の患者では，舌咽神経痛を軽減する。</u></p> <p>テグレトールに反応性の無い患者や過敏な患者で</p>

		<p>は、他の受け入れ可能な方法を取ることを検討しなければならない。カルバマゼピンは一般の鎮痛剤ではないため、些細な顔面痛や頭痛を緩和するために使用しないこと。</p> <p><b>急性躁病の治療及び双極性障害（躁鬱病）の予防：</b>  テグレートールは、急性躁病の治療及び双極性障害（躁鬱病）の予防のために、既存の抗躁病薬に抵抗性もしくは不耐用の患者において、単剤療法もしくはリチウム治療との併用として用いることがある。カルバマゼピンはこれらの患者に対し、精神安定剤の代用薬として有効な場合がある。リチウム治療に不応で、かつ、重症の躁病、不安定な躁病、あるいは急激な状態変化を繰り返す患者が、カルバマゼピン治療に反応する場合がある。重要な点は、これらの適用は、広範な臨床経験及びいくつかの実薬対照臨床試験を基に推奨されていることである。</p>
	<p>用法・用量</p>	<p><b>てんかん</b></p> <p>テグレートール（カルバマゼピン）は単独もしくは他の抗けいれん剤とともに用いる。低用量から投与を開始し、徐々に増量することが推奨される。個々の患者に合わせて用量を調整すること。可能な限り食事とともに服用すること。</p> <p>テグレートール錠、チュアブル錠及び懸濁液は、一日に2から4回に分けて服用すること。</p> <p>テグレートール懸濁液は服用前によく振ること。十分に再懸濁されていない場合、正しい用量が投与されない場合がある。テグレートール懸濁液では、同じ用量の錠剤よりカルバマゼピンの最高濃度が高くなるため、副作用を避けるため、低い用量から投与を開始し、ゆっくりと増量することが推奨される。</p> <p>テグレートール錠から懸濁液に切り替える場合には、同じ一日量を、より頻回に分けてより少量ずつ投与すること（つまり、錠剤で一日2回投与を懸濁液で一日3回投与）。</p> <p>テグレートールチュアブル錠及び懸濁液は、特に、錠剤の服用が困難な患者や投与初期に注意深く用</p>

		<p>量調整を行う必要がある患者に適している。</p> <p>放出制御特性を持つテグレトールCRは、血漿中カルバマゼピン濃度の日内変動を減少させる。テグレトールCR錠（そのままの状態、もしくは処方により半錠にした場合）は、食事中もしくは食後に少量の水とともにかまわずに飲み込むこと。CR錠は一日2回投与で処方し、必要であれば、3回投与とする。一部の患者では、錠剤からCR錠に切り替える際、用量を増やす必要があるとの報告がある。用量は、臨床での反応性や必要であれば血漿中カルバマゼピン濃度に従い、個別に調整すること。</p> <p><b>成人及び12歳を超えた小児：</b></p> <p>重症度及び治療歴により、100-200 mgを一日1回もしくは2回から開始する。初期用量から分割投与にて至適効果が得られるまで漸増する。通常、一日800-1200mgが至適用量である。まれではあるが、成人において1600mgが投与される患者がいる。発作の消失が得られたら、最小有効量までゆっくりと用量を漸減する。</p> <p><b>6-12歳までの小児：</b></p> <p>投与初日は100 mgを分割投与する。一日あたり100mgずつ追加し、至適効果が得られるまで漸増する。通常、一日用量は1000mgを超えないこと。発作の消失が得られ、維持されたら、最小有効量までゆっくりと用量を漸減する。</p> <p><b>併用療法：</b></p> <p>抗けいれん剤に上乗せする場合には、他の抗けいれん剤を維持または漸減し本剤を徐々に追加する。フェニトインの場合は増量すること。</p> <p><b><u>三叉神経痛</u></b></p> <p><u>開始用量は少量とすること：100mgずつ2回、200mg投与が推奨される。一日投与量は、痛みがなくなるまで、200mg/日ずつ漸増できる。通常、一日200-800mgの間に痛みの消失が得られるが、時に一日1200mgまで必要な場合がある。痛みが消失し、維持されたら、最小有効量まで用量を漸減する。三叉神経痛は、寛解期間に特徴があるため、個々の臨床経過により、3ヵ月を超えない間隔でテグレ</u></p>
--	--	---

		<p><u>トールの減量あるいは中断を試みること。</u> <u>三叉神経痛に対する予防的使用は推奨されない。</u></p> <p><b>躁病及び双極性障害（躁鬱病）</b> 低用量で開始すること：一日200-400mgの分割投与が推奨される。ただし，急性躁病では一日400-600mgとより高い開始用量が用いられることがある。 症状がコントロールされるか一日量が1600mgに達するまで，用量を漸増する。増量幅は患者の忍容性が最適となるように調整すること。 通常の用量は，分割投与で一日400-1200mgの間である。維持治療期においても，急性期に至適効果と忍容性が得られた用量を継続すること。 リチウム及び精神安定剤と併用する場合，一日100mgまたは200mgの低用量で開始し，その後漸増すること。精神安定剤，リチウム，あるいはベンゾジアゼピンのような他の向精神薬と併用する場合，一日800mgを超える高用量を必要とすることはまれである。双極性障害において，血漿中濃度はおそらく治療の目安とならない。</p>
	備考	
豪国	販売名（企業名）	<p>Tegretol tablets 100mg, 200mg Tegretol controlled release (CR) tablets 200mg, 400mg Tegretol liquid 100mg/5mL (NOVARTIS Pharmaceuticals Australia Pty Limited)</p>
	効能・効果	<p><b>てんかん</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 二次性全般化を伴うもしくは伴わない，複雑部分発作又は単純部分発作（意識消失の有無を問わない）</li> <li>• 全般化強直間代発作</li> <li>• 上記を含む混合発作</li> </ul> <p>テグレトールは単剤もしくは併用療法に用いる。一般的に，失神発作，無緊張発作及びミオクロニー発作には有効ではなく，てんかん重積状態には使用すべきでない。</p> <p><b><u>三叉神経痛</u></b> 突発性三叉神経痛，多発性硬化症による三叉神経</p>

		<p>痛及び突発性舌咽神経痛の疼痛緩和（テグレトールは単純な鎮痛剤ではなく、些細な顔面痛や頭痛に使用すべきではない。）</p> <p><b>躁病及び双極性障害</b> 躁病の治療，及び再発の予防もしくは減弱を目的とした双極性障害の維持療法</p>
	用法・用量	<p><b>錠及びCR錠：</b> テグレトール錠及びCR錠は，食事中もしくは食後に少量の水とともに服用する。CR錠（そのままの状態，もしくは処方により半錠にした場合）は，かまずに飲み込むこと。</p> <p><b>液剤：</b> 液剤（使用前に振とうする）は，食事中もしくは食後に服用する。液剤（100 mg/5 mL）は，特に，錠剤の服用が困難な患者や投与初期に注意深く用量調整を行う必要がある患者に適している。テグレトール液では，同じ用量の錠剤よりカルバマゼピンの最高濃度が高くなるため，副作用を避けるため，低い用量から投与を開始し，ゆっくりと増量することが推奨される。</p> <p><b>製剤の切り替え：</b> 普通錠からCR錠に切り替える際には，CR錠の用量を増やす必要があるかもしれない。ほとんどの場合，CR錠は一日2回で処方される。 テグレトール錠を液剤に切り替える場合，同じ一日量を，より頻回に分けて少量ずつ投与すること（例えば，錠剤の一日2回投与に変えて液剤を一日3回投与）。</p> <p><b>推奨用量</b> <b>てんかん：</b> 可能であれば，テグレトールは単剤療法に用いる。低用量で投与を開始し，至適効果が得られるまでゆっくりと用量を増加する。十分に発作がコントロールされたら，最小有効量までゆっくりと用量を漸減する。 血漿中濃度の測定が，至適用量の設定に役立つ場合がある。</p>

		<p>テグレトールを抗けいれん剤に上乗せする場合には、他の抗けいれん剤の用量を維持または必要であれば調整しながら本剤を徐々に追加する。</p> <p><b>成人及び15歳を超えた小児：</b>  100-200 mgを一日1回もしくは2回から開始する。至適効果が得られるまでゆっくりと漸増する。通常、一日用量は、400mgを2もしくは3回投与。まれではあるが、患者によっては、一日に1600mgあるいは2000mgの投与が必要である。</p> <p><b>6-15歳までの小児：</b>  6から12歳の小児では、一日100mg、2分割から開始し、一日あたり100mgを1週間隔で追加し、一日3-4回の分割投与で至適効果が得られるまで漸増する。通常、一日用量は1000mgを超えないこと。懸濁液が必要な場合、懸濁液は5mL中に100mgのカルバマゼピンを含んでいる。  13から15歳の小児の開始用量は成人と同じである。推奨維持用量は以下の通りである。  6-10歳：400-600 mg/日  11-15歳：600-1000 mg/日  一日用量は1000mgを超えないこと。</p> <p><b>6歳未満の小児：</b>  6歳未満の小児における安全性及び有効性のデータは限られている。5歳もしくはそれ以下の小児の開始用量は、一日20-60mgが推奨される。至適効果が得られるまで、3日から7日毎に一日あたり60mgまでを増量できる（定常状態は、通常、3日以内に得られる）。投与後の血清値の変動を抑えるため、分割投与が推奨される。最大一日用量は明確になっていないが、600mgを超えるべきではないだろう。特に治療の初期段階では血清中濃度のモニタリングが勧められる。</p> <p><b>三叉神経痛：</b>  <u>推奨開始用量は、一日200-400mgを2分割であり、痛みが無くなるまで一日200mgずつ増量する。通常、一日800mgまでの用量で痛みの消失が得られる。普通錠の高用量投与では3-4分割で投与する。最高用量は一日1200mgを超えないこと。痛みが十</u></p>
--	--	--



		<p>分にコントロールされたら，最小有効量まで漸減する。三叉神経痛は，寛解期間に特徴があるため，<u>3カ月を超えない間隔でカルバマゼピンの減量あるいは中断を試みること。</u></p> <p><b>躁病及び双極性障害の維持療法：</b></p> <p>投与量は一日400-1600mgの範囲である。躁病に対し，単独で使用する場合のカルバマゼピンの開始用量は一日200-400mg，2分割投与である。1日あたり200mgずつ増量し，最初の週のうちに用量を一日800-1000mgにまで増加させる。治療に対する反応が無い場合には，2週目以降に一日1600mgまで増量する。剤型ごとに薬物動態プロファイルが異なることや，速やかな用量漸増が必要であることから，躁病の治療開始時には，普通錠又は液剤の使用が適しているであろう。</p> <p>維持療法においては，カルバマゼピン一日200-400mgを2分割投与で治療を開始し，1週間ごとに100mgずつ増量する。自己誘導のため，2-3週間後に濃度が低下し，その後，用量の増加が必要になる場合がある。血漿中濃度の範囲については，抗けいれん治療におけるものと同じ範囲で十分であると考えられる（4-12 <math>\mu</math>g/mL；17-50 <math>\mu</math>mol/L）が，用量増加の際には，副作用の発現に対応して漸増すること。</p>
	備考	

<p>欧米等6か国での標準的使用状況  <u>（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州									
	<p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p>									
	<p>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>									
	米国	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="502 1579 710 1680">ガイドライン名</td> <td data-bbox="710 1579 1396 1680"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1680 710 1825">           効能・効果            （または効能・効果に関連のある記載箇所）         </td> <td data-bbox="710 1680 1396 1825"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1825 710 1960">           用法・用量            （または用法・用量に関連のある記載箇所）         </td> <td data-bbox="710 1825 1396 1960"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1960 710 2016">ガイドライン</td> <td data-bbox="710 1960 1396 2016"></td> </tr> </table>	ガイドライン名		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）		ガイドライン	
ガイドライン名										
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）										
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）										
ガイドライン										

		の根拠論文	
		備考	
英国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
独国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
仏国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効	

		能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) MEDLINE (1950～2011年) を用い, "Carbamazepine", "Neuralgia", "Neuropathic pain", "Glossopharyngeal neuralgia", "diabetic neuropathy" 及びこれらの類語を検索語として, 臨床論文を検索 (ただし, "Trigeminal Neuralgia" は除く)。検索の結果 12 報が該当し, そのうち, Carbamazepine を被験薬として行われた無作為化比較試験等に関する論文は 1 報であった。

2) JMED-Plus (1981～2011年) を用い, 上記 2) と同様に検索した (日本語も検索語

に含む)。検索の結果 4 報が該当し、そのうち、カルバマゼピンを被験薬として行われた無作為化比較試験等に関する論文はなかった。

#### < 海外における臨床試験等 >

##### 1) 神経障害性疼痛患者を対象としたプラセボ対象二重盲検比較試験<sup>1)</sup>

**対象及び例数:** 脊髄電気刺激法 (SCS) により痛みの減少がみられる末梢神経障害性疼痛の患者 43 名 (神経根障害 17 名, 末梢神経障害 7 名, ヘルペス後神経痛 6 名, 幻肢痛 3 名, 糖尿病性神経障害 3 名, 複合性局所疼痛症候群 7 名。男性 21 名, 女性 22 例, 年齢 24~81 歳)

**被験薬/対照薬及び用量等:** カルバマゼピン 600mg/日 (テグレート錠 100mg 1 回 2 錠 1 日 3 回) あるいはプラセボ錠, 8 日間, 経口投与。

**有効性評価:** 疼痛強度を 10 段階の NAS (numeric analog scale) で評価。

##### 結果:

**【有効性】** 投薬前には SCS 休止により疼痛が生じ, 95% の患者は 21~425 分で SCS を再開した。再開時の疼痛強度は NAS レベル 7 であった。投与を中止した被験者を除いた各群 19 名の被験者において, カルバマゼピン投与により, 2 名は SCS と同様の鎮痛が得られ (Responder), 12 名は SCS 休止後  $89.4 \pm 60.7$  (平均  $\pm$  SD) 時間に NAS レベル  $5.9 \pm 2.1$  で SCS を再開した (Partial responder)。プラセボ投与では responder はなく, 16 名が  $44.9 \pm 21.3$  時間後に NAS レベル  $7.7 \pm 1.6$  で再開した。Partial responder において, カルバマゼピン群は, NAS レベル ( $p=0.04$ ), SCS 再開時間 ( $p=0.03$ ) とともにプラセボ群に対して有意な差を示した。カルバマゼピン群 5 名, プラセボ群 3 名は, それぞれ SCS 休止後  $3.7 \pm 3.1$  時間及び  $4.0 \pm 2.7$  時間後に, NAS レベル  $7.2 \pm 1.5$  及び  $9.0 \pm 0.0$  の激痛により SCS を再開した (Non-responder)。

プラセボ群に対し, カルバマゼピン投与群では有意に痛みの上昇を遅延させた ( $p=0.038$ )。

**【安全性】** カルバマゼピン群で 4 名, プラセボ群で 5 名が, 有害事象によりそれぞれ 600 から 400mg/日あるいは 6 から 4 錠/日に減量した。カルバマゼピン群は約 40 件/日, プラセボ群では約 5 件/日の有害事象が発現し, それぞれ 3 名及び 2 名が投与を中断した。

#### < 日本における臨床試験等 >

##### 1) 該当なし

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Cochrane review<sup>2)</sup> において, カルバマゼピンの急性疼痛, 慢性疼痛及びがん性疼痛を対象としたランダム化コントロール試験を文献データベース (2010年6月まで) から抽出し, カルバマゼピンの鎮痛効果及び有害事象を評価している。

(報告の概要)

本 review の対象となった試験は, 15 試験 (クロスオーバー試験: 12 試験, 平行群間比較試験: 3 試験) で, 対象症例数は 629 例であった。

カルバマゼピンは帯状疱疹後疼痛の発現予防効果ではプレドニゾロンよりも低い結果であった（1試験/40例）。帯状疱疹後疼痛の鎮痛効果を評価した試験はなかった。残りの14試験は、すべて慢性の神経痛を対象とした試験であった。

15試験のうち、5試験は報告の質が低いと評価され、残りの10試験にも対象症例数が50例未満のものが含まれる。これら10試験の症例数の平均は34例、中央値は29例であった。

多くの臨床試験ではカルバマゼピン群の有効性はプラセボ群より高く、5試験/298例でカルバマゼピン群の改善率が70%であったのに対し、プラセボ群では12%であった。また、有害事象発現率は、カルバマゼピン群で66%であったのに対し、プラセボ群では27%であった。有害事象による中止はカルバマゼピン群で4%（12/323例）に対し、プラセボ群で0%（0/310例）であった。重篤な有害事象の報告はなかったが、カルバマゼピン群の1例で発疹が報告された。死亡例はカルバマゼピン群で5例、プラセボ群は0例であった。

2) Drug Class Review Neuropathic Pain<sup>3)</sup>において、神経痛の治療に用いられる可能性のある抗てんかん薬、三環系抗うつ薬、SNRI（セロトニン-ノルエピネフリン再取り込阻害薬）及びリドカインパッチの有効性及び安全性を比較検討している。

カルバマゼピンの有効性に関連する結果は以下のとおりである。

- カルバマゼピンの脳卒中後の疼痛に対する効果は、アミトリプチリンと差がない（アミトリプチリンは日本で脳卒中後の疼痛の効能・効果は取得していない）。
- カルバマゼピンの化学療法に伴う疼痛に対する効果は、プラセボと差がない
- カルバマゼピンの三叉神経痛に対する効果は4試験で確認されており、いずれもプラセボより高かったが、これらの臨床試験の報告は質が低い（報告年が古い：1966年及び1968年）
- カルバマゼピンの糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対する効果はvenlafaxineより低い（Venlafaxineは日本で承認されておらず、欧米でも、大うつ病性障害及び不安障害の効能・効果は取得しているが、糖尿病性神経障害性疼痛の効能・効果は取得していない）。

### （3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) 該当なし（三叉神経痛を除く）

<日本における教科書等>

- 1) 該当なし（三叉神経痛を除く）

### （4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) 該当なし（三叉神経痛を除く）

<日本におけるガイドライン等>

1) 該当なし (三叉神経痛を除く)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) 該当なし (三叉神経痛を除く)

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

1) 本企業見解の「2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況」に示すとおり、カルバマゼピンの神経痛に関連する承認効能・効果は「三叉神経痛」が基本であるが、一部の国では三叉神経痛以外の神経痛が承認効能・効果に含まれている。カルバマゼピンの承認は、1960年～70年代 (米国：1968年、英国：1972年、ドイツ：1964年、フランス：1961年) と古いことから、これらの三叉神経痛以外の神経痛が効能・効果に含まれた経緯は不明であるが、過去のカルバマゼピンの臨床試験を鑑みて、これらは客観的な臨床試験成績に基づいて承認効能・効果に含まれたと言うより、三叉神経痛と同様の機序でおこる神経痛にも、薬理作用から三叉神経痛と同様に有効と判断され、三叉神経痛とともに効能・効果に加えられ承認されたものと思われる。

したがって、有効性及び安全性の根拠となり得ると考えられた臨床試験成績に基づいて1978年に国内で承認された三叉神経痛のみを承認効能・効果とし、十分な客観的な有効性及び安全性の根拠はないが、薬理作用から考えて三叉神経痛と同様に有効と予測されるその他の神経痛については、社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例に基づき保険償還するという現状の対応は妥当と考える。

< 要望用法・用量について >

1) 欧米の承認用法・用量においては、個々の神経痛の種類による用法・用量の区別はなされていない。国内ではすでに三叉神経痛の承認が得られており、要望のあった適応症は三叉神経痛を含むものであることから、国内で承認されている三叉神経痛の用法・用量を準用することが妥当であると考えられる。また、国内の以下の承認用法・用量は、欧米の各国での承認用法・用量の範囲内である。

【国内承認用法・用量】

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。

< 臨床的位置づけについて >

1) 日本神経学会の要望の通り、抗てんかん薬は神経興奮の抑制作用をもつことから、抗てんかん薬は神経興奮を伴う神経痛の治療に有効と考えられる。抗てんかん薬であるカルバマゼピンは三叉神経痛以外の神経痛にも有効であることは経験的に知られているが、その有効性及び安全性を科学的かつ客観的に検証した臨床試験デ

一タは確認できなかった。一方で、抗てんかん薬には、既に神経痛に対する有効性を科学的に検証し、その効能・効果を有する薬剤もあり、一部は日本でも利用可能である。なお、今回これら有効性が検証された薬剤では十分に治療できない神経痛に対してカルバマゼピンが有効である、あるいはこれら有効性が検証された薬剤よりもカルバマゼピンの有効性が優れているという科学的かつ客観的な情報は得られなかった。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 要望の効能・効果である「各種神経痛」にはさまざまな部位の神経痛が含まれるとともに、その疼痛発生のメカニズムも多岐にわたると思われる。部位ごとあるいは疼痛の原因ごとにそれぞれ異なる臨床試験を実施して、有効性及び安全性を確認する必要はないと考えるが、昨今の他の抗てんかん薬の神経痛を対象とした臨床開発を鑑みると、末梢性神経障害性疼痛（糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は帯状疱疹後疼痛のどちらか若しくは両方）を対象としたランダム化プラセボ対照試験を実施し、カルバマゼピンのプラセボに対する有効性の優越性を検証する必要があると考える。

なお、この場合には、追加効能・効果は「末梢性神経障害性疼痛」又は「糖尿病性神経障害性疼痛」若しくは「帯状疱疹後疼痛」となり、日本神経学会が要望する効能・効果である「各種神経症」の患者集団すべてを網羅することは極めて困難と考える。

#### 5. 備考

<その他>

1) 社会保険診療報酬支払基金の平成19年9月21日付けの審査情報提供事例<sup>4)</sup>により、「原則として「カルバマゼピン」を「抗痙攣薬の神経因性疼痛、各種神経原性疼痛、がん性疼痛」に対し処方した場合は、当該使用事例を審査上認める」とされており、平成23年9月26日付けの審査情報提供事例<sup>5)</sup>には、これに加えて、「原則としてカルバマゼピン【内服薬】を「多発性硬化症に伴う異常感覚・疼痛」、「頭部神経痛」、「頸部神経痛」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める。」とされている。これらのことから、カルバマゼピンは、現在、ほぼすべての神経痛に対して保険診療下で使用可能となっていると考えられる。

<http://www.ssk.or.jp/shinsajoho/teikyojirei/yakuzai.html>

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Harke H, Gretenkort P, Ladlief H, Rahman S, Harke Ole.  
The Response of Neuropathic Pain and Pain in Complex Regional Pain Syndrome I to Carbamazepine and Sustained-Release Morphine in Patients Pretreated with Spinal Cord Stimulation: A Double-Blinded Randomized Study.  
Anesthesia and Analgesia 2001;92:488-95.
- 2) Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, McQuay HJ.  
Carbamazepine for acute and chronic pain in adults (Review)  
Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 1. Art. No.: CD005451.

DOI: 10.1002/14651858.CD005451.pub2.

3) Selph S, Caeson S, Fu R, et al.

Drug Class Review Neuripathic Pain, Final Update 1 Report June 2011

Oregon Health & Science University

4) 社会保険診療報酬支払基金 審査情報提供事例

51 カルバマゼピン（麻酔科1）《平成19年9月21日新規》

5) 社会保険診療報酬支払基金 審査情報提供事例

158 カルバマゼピン②（神経3）《平成23年9月26日新規》