

資料 4 - 2

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 クロミプラミン塩酸塩
 ナルコレプシーに伴う情動脱力発作

1. 要望内容の概略について

要望された 医薬品	一般名：クロミプラミン塩酸塩	
	販売名：アナフラニール錠 10 mg、同錠 25 mg	
	会社名：アルフレッサ ファーマ株式会社	
要望者名	日本睡眠学会	
要望内容	効能・効果	ナルコレプシーに伴う情動脱力発作
	用法・用量	<p><英国> ナルコレプシーに伴うカタプレキシーの補助的治療 経口療法：10～75 mg/日。 治療は 10 mg/日のアナフラニールから開始し、十分な効果が得られるまで徐々に増量することが望ましい。情動脱力発作の抑制は最適用量に達した後 24 時間以内に得られるはずである。必要な場合、75 mg/日以下の用量でカプセルとシロップを併用してもよい。</p> <p><独国> ナルコレプシー症候群 25～75 mg/日のアナフラニールを投与する。</p> <p>※カタプレキシー：「情動脱力発作」と同義</p>
	効能・効果及び 用法・用量以外 の要望内容（剤 型追加等	なし
備考	なし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性について</p> <p>ナルコレプシーに伴う情動脱力発作は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性について</p> <p>クロミプラミン塩酸塩は、英国及び独国において「ナルコレプシーに伴う情動脱力発作」に係る効能・効果で承認されており、本邦においてナルコレプシーに伴う情動脱力発作に使用できる薬剤が承認されていないことから、「ア：既存の療法が国内にない」に該当すると考える。</p>
--

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁾	
効能・効果	<p>アナフラニールは、強迫性障害（OCD）の患者における強迫観念及び強迫行為の治療を適応とする。DSM-III-R（1989年）のOCD診断に合致する強迫観念又は強迫行為は、著しい苦痛を生じ、時間の浪費あるいは社会的又は職業的能力を大きく妨げるものである。</p>
用法・用量	<p>下記の用法は、強迫性障害の成人520例、小児及び青年91例を対象としたアナフラニールの比較対照臨床試験で使用された用法に基づいている。</p> <p>初期用量調整時には消化器系副作用を軽減するため食事とともに分服することが望ましい。患者が許容できる範囲の副作用とすること、又は許容できなければ適応できるまで時間をかけることにより、副作用の発現が最小となるよう投与初期用量を調節する。クロミプラミンも活性代謝物のデスメチルクロミプラミンも消失半減期が長いいため用量変更から2～3週間まで定常状態の血漿中濃度が得られないという事実を考慮して処方すべきである。したがって、初期用量調整から2～3週間後に用量調整を行うことが妥当である。</p> <p>初期治療/用量調整（成人）： アナフラニールによる治療は25 mg/日の用量で開始し、最初の2週間に忍容性に応じて約100 mg/日まで徐々に増量する。初期用量調整の際に、消化器系副作用を軽減するためアナフラニールは食事とともに分服すべきである。その後、数週間かけて最大250 mg/日まで徐々に増量してもよい。用量</p>

	<p>調整後の1日量は昼間の鎮静を軽減するため、1日1回就寝時に投与してもよい。</p> <p>初期治療/用量調整（小児及び青年）： 成人と同様に、初期量は25 mg/日であり、最初の2週間に忍容性に応じて3 mg/kg 又は100 mg のいずれか少ない方まで1日量を徐々に増量する（消化器系副作用を軽減するため食事とともに分服）。その後、数週間かけて3 mg/kg 又は200 mg のいずれか少ない方まで1日量を徐々に増量してもよい。 成人と同様に、用量調整後の1日量は昼間の鎮静を軽減するため、1日1回就寝時に投与してもよい。</p> <p>維持/継続療法（成人、小児及び青年）： アナフラニールの継続投与期間についての体系的試験はないが、強迫性障害は慢性疾患であり、有効例では治療継続を考慮するのは妥当である。比較対照試験では10週後のアナフラニールの有効性は記録されていないが、1年までの二重盲検条件で治療を継続した患者で有用性の低下が認められた例はなかった。しかし、用量調整を行って最小有効量を維持すべきであり、患者を定期的に評価して治療の必要性を判定する。維持療法では総1日量を1日1回就寝時に投与してもよい。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に関しては承認されていない〔開発を行っていない〕（2013年2月18日現在）
備考	
2) 英国 ²⁾	
効能・効果	<p>成人： 特に鎮静を必要とするうつ病症状。強迫状態及び病的恐怖状態。<u>ナルコレプシーに伴う情動脱力発作の補助的治療。</u></p> <p>小児及び青年： 小児及び青年において、うつ状態、恐怖症及びナルコレプシーに伴う情動脱力発作の治療に対するアナフラニールの安全性及び有効性の十分なエビデンスはない。そのため、これら疾患に対する小児及び青年（0-17歳）へのアナフラニールの使用は推奨しない。</p> <p style="text-align: right;">注）要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	成人： 経口-初期用量10 mg/日、必要な場合は徐々に30～150 mg/

	<p>日に増量し、分服又は就寝時に1日1回投与。多くの患者は30～50 mg/日で十分維持できる。一部の患者、特に強迫性障害又は恐怖症性障害の患者ではより高用量が必要なことがある。重症例では、この用量を1日250 mgまで増量してもよい。明瞭な改善が認められれば、1日量を25 mg 2～4 カプセル又は75 mg 1錠の維持量に調整してもよい。</p> <p>高齢者： 初期用量は10 mg/日とし、約10日後には綿密な監視下に慎重に30～75 mg/日までの増量が可能であり、治療終了時まで維持する。</p> <p>小児及び青年（0-17歳）： 推奨しない。</p> <p>強迫/恐怖症状態： 一般にアナフラニールの維持用量はうつ病で使用される用量より高い。重症度に応じて100～150 mg/日まで増量することが推奨される。25 mgの1日1回投与から開始して2週間以上かけて徐々にこの用量まで増量する。高齢患者や三環系抗うつ薬に対する過敏症の患者では、アナフラニールの初期用量は10 mgの1日1回投与が望ましい。やはり、高用量が必要な場合は75 mg 徐放製剤が望ましい。</p> <p><u>ナルコレプシーに伴う情動脱力発作の補助的治療：</u> <u>（経口療法）：10～75 mg/日。治療は10 mg/日のアナフラニールから開始し、十分な効果が得られるまで徐々に増量することが望ましい。情動脱力発作の抑制は最適用量に達した後24時間以内に得られるはずである。必要な場合、75 mg/日以下の用量でカプセルとシロップを併用してもよい。</u></p> <p>治療の中止 急な投与の中止は有害事象が発現する可能性があることから避けること。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	1976年10月25日 1996年8月（用量変更承認：10～50 mg/日→10～75 mg/日）
備考	

3) 独国 ^{3,4)}	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・うつ病 ・強迫性障害、恐怖症及びパニック障害 ・治療計画枠内の長期疼痛治療 ・睡眠麻痺 ・<u>突然の筋緊張消失（情動脱力発作）</u> ・日中の強迫的睡眠発作における幻覚（ナルコレプシーにおける入眠時幻覚） ・治療計画枠内の機能性夜尿症（5歳以上、器質性原因を除く）
用法・用量	<p>用量及び使用期間は、個々の症状、適応及び重症度に応じて調整しなければならない。</p> <p>最初に、患者が治療に反応するまで承認された用量範囲内で徐々に増量し、その後、維持用量を決定するまで徐々に減量する。この場合、有効である場合はできる限り少量を維持すること、逆に無効である場合は使用可能な用量範囲を用いることが重要である。治療終了時は徐々に減量する。</p> <p>セロトニン症候群を予防するため、アナフラニールの推奨用量を守ることが望ましい。他の直接的又は間接的セロトニン作動薬を併用している場合、増量は特に注意すべきである。</p> <p>アナフラニール 10 mg</p> <p>パニック症候群：</p> <p>治療は1日1錠のアナフラニール 10 mg コーティング錠（クロミプラミン塩酸塩 10 mg に相当）から開始し、場合によってはベンゾジアゼピン系薬を期限付きで併用する。1日量を 10 mg 間隔で増量し、その忍容性に応じてベンゾジアゼピン系薬の用量を漸減する。クロミプラミン塩酸塩の有効1日量は一般に 50～100 mg である。必要であればクロミプラミン塩酸塩の用量を 150 mg まで増量できる。有効量に達すれば、アナフラニール 25 mg 又はアナフラニール 75 mg 徐放剤に切り替えるのが賢明である。安定した治療効果が得られればアナフラニール 10 mg を用いて 10 mg 間隔で徐々に減量する。</p> <p>高齢者：</p> <p>治療は1日1錠のアナフラニール 10 mg コーティング錠（クロミプラミン塩酸塩 10 mg に相当）から開始する。1日3～5錠のアナフラニール 10 mg コーティング錠（クロミプラミン塩酸塩 30～50 mg に相当）までの漸増を約 10 日間で行う。</p>

この用量による治療を数週間～数カ月行う。

小児：

治療は1日1錠のアナフラニール 10 mg コーティング錠(クロミプラミン塩酸塩 10 mg に相当) から開始する。10 日間で1日量を増量し、5～7 歳の患者ではアナフラニール 10 mg コーティング錠 2 錠 (クロミプラミン塩酸塩 20 mg に相当) まで、8～14 歳の患者ではアナフラニール 10 mg コーティング錠 2～5 錠 (クロミプラミン塩酸塩 20～50 mg に相当) まで、14 歳以上の患者ではアナフラニール 10 mg コーティング錠 5 錠 (クロミプラミン塩酸塩 50 mg に相当) まで増量する。14 歳以上の患者では必要であれば成人の通常量まで増量できる。投与期間は一般に数カ月である。

1 日必要量はできるだけ均一に分割して食中又は食後に飲み物とともに投与する。

遺尿症 (5 歳以上の小児で器質性原因が否定された場合) では、最後の食事 (夕食) 後にコーティング錠を単回投与する。早期夜尿の小児では 16 時頃に一部を投与する。治療結果が得られた後に維持量まで徐々に減量して治療を 1～3 カ月続ける。あるいは、維持療法では、より高い用量の剤形としてアナフラニール 25 mg コーティング錠を 1～2 錠 (クロミプラミン塩酸塩 25～50 mg に相当) 使用できる。

5 歳未満の小児ではアナフラニール 10 mg による治療の経験はない。

アナフラニール 25 mg

うつ病、強迫性障害、恐怖症及びパニック障害：

治療は1日2～3錠のアナフラニール 25 mg コーティング錠 (クロミプラミン塩酸塩 50～75 mg に相当) から開始する。1 週間以内に、個々の忍容性に応じて1日量を4～6錠のアナフラニール 25 mg コーティング錠(クロミプラミン塩酸塩 100～150 mg に相当) に増量する。臨床条件から可能であれば1日量をクロミプラミン塩酸塩 225 mg (アナフラニール 25 mg コーティング錠 9 錠) に増量する。例外的に、高い用量 (250 mg を超えない) が臨床的に必要になることがある。

明らかな改善後に、1日2～4錠のアナフラニール 25 mg コーティング錠 (クロミプラミン塩酸塩 50～100 mg に相当) の維持量による数週間～数カ月間の治療を続ける。注意深く減量しながらうつ病の回復期を確認する。

ナルコレプシー症候群：

アナフラニール 25 mg コーティング錠 1 錠を 1 日 1～3 回(クロミプラミン塩酸塩 25～75 mg に相当)。

慢性疼痛状態：

1 日 1～6 錠のアナフラニール 25 mg コーティング錠 (クロミプラミン塩酸塩 25～150 mg に相当)。それより低い用量では低含量の剤形を使用する。場合によっては鎮痛薬との併用を考慮して、用量を個々に調整しなければならない。

必要量は等分して分割投与し、食中又は食後に投与する。

機能性夜尿症：

器質性原因排除後の 5 歳以上の小児の治療。

アナフラニール 25 mg コーティング錠 1 錠を 1 日 1～2 回(クロミプラミン塩酸塩 25～50 mg に相当)。このコーティング錠は最後の食事(夕食)後に単回投与する。早期夜尿の小児では 16 時頃に一部を投与する。治療結果が得られた後に維持量まで徐々に減量して治療を 1～3 カ月続ける。それより低量の単回投与が望ましい場合は、低含量の剤形を使用できる。5 歳未満の小児におけるアナフラニール 25 mg による治療の経験はない。

アナフラニール 75 mg 徐放錠

うつ病、強迫性障害、恐怖症及びパニック障害：

治療は 1 日 1 錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠 (クロミプラミン塩酸塩 75 mg に相当) から開始し、できれば夜に投与する。それより低量が望ましい場合、治療は 1 日 1/2 錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠 (クロミプラミン塩酸塩 37.5 mg に相当) によって行うことができる。重症例では、この用量は 1 週間以内に忍容性に応じて 1 日 2 錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠 (クロミプラミン塩酸塩 150 mg に相当) に増量できる。臨床条件によっては 3 錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠 (クロミプラミン塩酸塩 225 mg に相当) への増量も可能である。

明らかな改善後に、1 日 1 錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠 (クロミプラミン塩酸塩 75 mg に相当) の維持量による数週間の治療を続ける。注意深く減量しながらうつ病の回復期を確認する。これには 1/2 錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠 (クロミプラミン塩酸塩 37.5 mg に相当) 又はアナフラニール 25 mg を使用できる。

	<p>ナルコレプシー症候群：</p> <p>1日1回1錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠（クロミプラミン塩酸塩 75 mg に相当）をできれば夜に投与する。それより低量が望ましい場合、1/2 錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠（クロミプラミン塩酸塩 37.5 mg に相当）、アナフラニール 25 mg 又はアナフラニール 10 mg を使用できる。</p> <p>慢性疼痛状態：</p> <p>1日1回1錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠（クロミプラミン塩酸塩 75 mg に相当）をできれば夜に投与する。それより低量が望ましい場合、1/2 錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠（クロミプラミン塩酸塩 37.5 mg に相当）、アナフラニール 25 mg 又はアナフラニール 10 mg を使用できる。重症例では、この用量は1週間以内に忍容性に応じて1日2錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠（クロミプラミン塩酸塩 150 mg に相当）に増量できる。場合によっては鎮痛薬との併用を考慮して、用量を個々に調整しなければならない。徐放錠は2分割できる。</p> <p>注意</p> <p>初期療法は段階的増量によって行い、治療終了は段階的減量によって行う。不安、発汗、悪心、嘔吐及び睡眠障害などの離脱症状が予想されるため、長期高量アナフラニール療法の突然の中止は避けるべきである。</p>
承認年月（または独国における開発の有無）	1983年5月27日
備考	
4) 仏国 ^{5,6)}	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・大うつ病エピソード（特有症状） ・強迫性障害 ・広場恐怖症を伴う又は伴わないパニック発作 ・統合失調症の神経鎮痛薬による治療時に現れる抑うつ状態 ・器質的な原因によるもの以外の小児の夜尿症 ・成人の神経因性疼痛
用法・用量	<p>処方された1日量に応じて調整した用量を用いる</p> <p>うつ病：</p> <p>用量</p> <p>うつ病の治療のための通常用量は75～150 mg である。初期量は、ほとんどの場合、75 mg であるが、推奨用量範</p>

	<p> 囲内で個々に調整が可能である。この用量は有効量による3週間の治療後に再評価することができる。 </p> <p> 用法 本剤の薬物動態学的特性によって食中又は食間の1日1回投与が可能である。 </p> <p> 治療期間 抗うつ薬による治療は対症療法である。うつ病エピソードの再発リスクを予防するためのエピソード治療期間は数カ月である（一般に6カ月）。 </p> <p> 強迫性障害： 成人 通常量は75～150 mgである。ほとんどの場合、治療は低用量（25 mg/日）で開始し、忍容性に応じて75～150 mg/日まで徐々に増量する。無効であると判断できる十分な投与期間（数週間又は数カ月）の経過後に、最大用量250 mg/日まで増量してもよい。 </p> <p> 小児及び青年期 10歳以上の小児及び青年期を対象とした短期臨床試験からの限られたデータしか存在しない。必要であれば、忍容性に応じて25 mg/日の初期量を徐々に増量する。最大1日量は3 mg/kg/日である。最初の2週間は100 mg/日以下とし、その後は200 mg/日以下とする。治療効果を定期的に再評価する。 </p> <p> パニック発作予防： クロミプラミンはパニック発作（抗不安薬の適応）を治療できないが、その再発及びパニック障害（DSM-III-R）における合併症（広場恐怖症）を予防する。治療は漸増的に開始し、有効量は20～150 mgである。治療開始時に一時的に症状が再発することがある。これは発作消失後数週間続くことがあり、徐々に減少する。 </p> <p> 夜尿症（6歳以上）： 用量は必要に応じ、1日10～30 mg（0.5～1 mg/kg/日）の範囲で徐々に増量する。推奨用量は、うつ病で使われる用量より低い。就寝時の投与により、鎮静を誘導するとともに抗コリン作用はこの適応症に有用である。 </p> <p> 成人における神経障害性疼痛： 治療は低用量、すなわち10～25 mg/日の1週間投与から開始する。次いで、忍容性に応じて週あたり10～25 mgずつ徐々に </p>
--	---

	<p>に増量する。用量は個々の患者ごとに異なり（10～150 mg/日）、併用されている可能性がある鎮痛薬を考慮すること。維持療法は最小有効量で行わなければならない、治療を定期的に再評価する。</p> <p>高リスク集団 高年齢者： 薬物を代謝及び排泄する能力が低下している可能性があり、治療量の血漿中濃度が上昇する危険性がある。治療は低量、すなわち最低推奨量の半量で開始する。 増量が必要であれば臨床監視下で徐々に行う：高年齢者ではイミプラミン系薬物の副作用（特に抗コリン作用、神経・精神系に対する作用）によって重大な結果（転倒、錯乱）を招くことがある。 肝機能及び腎機能の低下が見られる患者： 減量が望ましい。</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に関しては承認されていない〔開発を行っていない〕（2013年2月18日現在）
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

EMBASE 及び医中誌 Web で、次の検索式により文献検索を行った。

(検索式)

EMBASE : (narcole* OR cataple* OR gelineau*) AND (clomipramine/exp OR clomipramine
OR anafranil/exp OR anafranil OR anticataple* OR anticataplexy)

医中誌 Web : ((脱力発作/TH or カタプレキシー/AL) or 情動脱力発作/AL) or
((clomipramine/TH or クロミプラミン/AL) and ナルコ/AL)

(検索時期 : 2012 年 10 月 5 日)

抽出された 640 報 (EMBASE : 364 報、医中誌 Web : 276 報) のうち用法・用量と有効性・安全性について記載のある以下の文献報告が得られた。

①無作為化試験 : 1 報⁷⁾

②無作為化試験ではないが、有効性、安全性について記載のあるもの : 7 報^{8~15)}

③その他の臨床試験 : 4 報^{16~20)}

④症例報告 : 23 報^{21~43)}

①、②及び欧州神経学会ガイドラインに引用された文献の要約を示す。

《海外公表論文》

1) Schachter M et al. Fluvoxamine and clomipramine in the treatment of cataplexy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43(2): 171-4.⁷⁾

情動脱力発作を有するナルコレプシー患者 18 例を対象に、フルボキサミンマレイン酸塩との無作為化交叉比較試験が実施された。用法・用量は、クロミプラミン塩酸塩 (以下、「クロミプラミン」) は 25~200 mg/日 (初回投与量 25 mg、その後 25~200 mg/日で用量調節、平均 60 mg/日) を就寝前、フルボキサミンマレイン酸塩は 25~200 mg/日 (初回投与量 50 mg、その後 25~200 mg/日で用量調節、平均 76 mg/日) を 1 日 2 回に分けて投与され、投与期間は各期 3 週間、各投与期間の休薬期間は 1 週間と設定された。

有効性は情動脱力発作の頻度の改善率で評価され、試験を完了した 12 例のうち、情動脱力発作はクロミプラミン投与により 4 例で消失、3 例で 50 % 以上減少した。フルボキサミンマレイン酸塩投与では 3 例で消失、2 例で 50 % 以上減少し、1 例で悪化がみられた。

副作用は、フルボキサミンマレイン酸塩投与で 18 例中 9 例に認められ (嘔気 2 例、心窩部痛などの消化器系症状 4 例、体重増加 1 例、頭痛 2 例)、うち 6 例が重度な副作用 (嘔気、上腹部痛などを伴う消化器系症状等) により投与を中止した。一方、クロミプラミン投与では 6 例 (体重増加 1 例、頭痛 1 例、口渇 2 例、射精遅延 2 例) に認められたが、重度のものはなく、いずれも試験を継続した。

2) Parkes JD. Clomipramine (Anafranil) in the Treatment of Cataplexy. J Int Med Res. 1973; 1: 427-31.⁸⁾

情動脱力発作を有するナルコレプシー患者 3 例にクロミプラミン 50 mg/日及びプ

ラセボを1日2回に分けて、単盲検クロスオーバー法で各4週間投与したところ、情動脱力発作はプラセボ投与期に発現したが、クロミプラミン投与期には発現しなかった。また、これに加えてオープンラベルでの投与も含め計7例にクロミプラミンを投与した結果、3例で情動脱力発作が消失し、4例では頻度が減少し、治療期間中（6カ月1例、12カ月6例）持続した。クロミプラミン投与により1例に体重増加（6カ月で6kg）がみられたが、他の症例で副作用はみられなかった。なお、5例はアンフェタミンを、1例はメチルフェニデートを併用した。

3) Parkes JD et al. Natural history, symptoms and treatment of the narcoleptic syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1975; 52(5): 337-53.⁹⁾

ナルコレプシーと診断されて通院中の患者100例を対象に調査が行われた。情動脱力発作を有するナルコレプシー患者93例のうち27例にクロミプラミンが平均28.7mg/日（10～75mg/日）、平均1年間（0.5～3年間）投与されており、6例にイミプラミンが平均27.5mg/日（25～40mg/日）、平均4年間（2～6年間）投与されていた。クロミプラミン又はイミプラミンを投与されていた33例のうち30例はアンフェタミンが平均20.8mg/日（5～40mg/日）併用投与されていた。有効性は3段階（Good、Moderate、Slight or NIL）で評価した。

クロミプラミン投与群ではGood：19例（70.4%）、Moderate：2例（7.4%）、Slight or NIL：6例（22.2%）であったのに対し、イミプラミン投与群ではGood、Moderate、Slight or NILが各2例（33.3%）であった。副作用はクロミプラミン投与群では7例（25.9%）に、イミプラミン投与群では1例（16.7%）に発現した。アンフェタミンとクロミプラミン又はイミプラミンの併用で射精遅延が4例、体重増加が3例にみられた。また、クロミプラミン投与群で慢性緑内障、湿疹、頭痛が各1例みられた。

4) Guilleminault C et al. Evaluation of short-term and long-term treatment of the narcolepsy syndrome with clomipramine hydrochloride. *Acta Neurol Scand.* 1976; 54(1): 71-87.¹⁰⁾

①短期投与試験

情動脱力発作を有するナルコレプシー患者11例を対象にクロミプラミン75mg/日（25mg、1日3回）が18週間投与された。評価は、前治療薬投与期（C1）、三環系抗うつ薬の中止期（C2：全ての三環系薬剤を少なくとも15日以上かけて中止した時点）、クロミプラミン投与期（C3：投与開始後6週間、C4：投与開始後18週間）の4期に分けて行われた。情動脱力発作の回数（平均 ± 標準偏差）は、C2（24.0回 ± 23.5）と比較して、C3（0.8回 ± 2.1）、C4（6.4回 ± 10.4）で有意に減少した（t検定、C3：p<0.01、C4：p<0.05）。C4ではC3に比べ、情動脱力発作が増加し、耐性の発現が示唆された。情動脱力発作を誘発させることを目的とした運動負荷時間を含む24時間のポリグラフ測定上の情動脱力発作回数の総数は、C2で68回であったのに対し、C3では完全に消失した。

副作用は、クロミプラミン投与によりC3で全例に口内乾燥、8例に消化器系の症状、7例に性機能に関する副作用がみられた。また、C4では3例に口内乾燥、2例に消化器系の症状、5例に性機能に関する副作用がみられた。

開始前に三環系薬剤を服用していなかった4例で、試験終了後クロミプラミンを

徐々に減量し中止した。中止後 2 日間では離脱症状はみられなかったが、中止後 3 日目にはすべての症例で情動脱力発作の再発がみられ、中止後 6 日目がピークとなり 10 日目までには投与前のレベルに戻った。

②長期投与試験

情動脱力発作を有するナルコレプシー患者 7 例を対象にクロミプラミンが 14～26 カ月投与された。投与開始から 1 年以上経過した 4 例で耐性が発現し、情動脱力発作が再発したため、クロミプラミンを増量した。他の 1 例においても情動脱力発作が再発したが、性機能に関する副作用を誘発しない用量 (25 mg/日) で継続投与できた。1 例ではレボドパを併用し、クロミプラミンによる性機能に関する副作用は軽減した。

5) Schrader H. Behandling av aksessoriske symptomer ved narkolepsi med klomipramin (Anafranil). Tidsskr Nor Laegeforen. 1981; 101(22): 1201-3.¹¹⁾

情動脱力発作を有するナルコレプシー患者 13 例を対象に、クロミプラミン 25～175 mg/日が 1 日 1～3 回に分けて平均 19 カ月 (4～45 カ月) 投与された。うち 6 例はアンフェタミン 10～50 mg/日を、4 例はメチルフェニデート 15～20 mg/日が併用された。情動脱力発作は 7 例で消失し、残りの症例も発作頻度が減少した。睡眠麻痺を呈していた 8 例中 7 例、入眠時幻覚を呈していた 9 例中 8 例でそれぞれの症状が消失した。有害事象は、13 例全例に口内乾燥が、2 例に排尿困難が発現した。男性 7 例のうち 4 例に性機能障害が発現したが、うち 1 例は減量により消失した。他の男性 2 例では性的機能が向上し、その内の 1 例で不快感が改善した。

6) Parkes JD et al. Narcolepsy and Cataplexy. Clinical Features, Treatment and Cerebrospinal Fluid Findings. Q J Med. 1974; 43(172): 525-36.¹³⁾

情動脱力発作を有するナルコレプシー患者 17 例にクロミプラミン 10～50 mg/日が *l*-アンフェタミン又は *d*-アンフェタミンと併用投与された。情動脱力発作は 4 例で消失、13 例で発作頻度の大幅な減少が見られた。クロミプラミン投与により 1 年にわたり情動脱力発作は完全に又は良好にコントロールされ、その時の投与量は 10 mg/日が 1 例、25 mg/日が 8 例、50 mg/日が 8 例であった。有害事象は、体重増加が 2 例、性欲減退が 1 例にみられた。

7) Parkes JD et al. Clomipramine and clonazepam in cataplexy. Lancet 1979; 2(8151): 1085-6.¹⁴⁾

情動脱力発作を有するナルコレプシー患者 75 例に、クロミプラミン 10～150 mg/日が 4～7 年間投与された。有効性は、発作頻度を excellent (情動脱力発作の完全な消失)、good (情動脱力発作頻度の著しい減少)、poor (効果不十分) の 3 段階で評価された。情動脱力発作頻度は投与開始 24～48 時間以内に減少し、excellent : 18 例、good : 48 例、poor : 9 例であった。71 例においてクロミプラミンの効果は 4 年から 7 年間持続したが、4 例において投与開始から 2～4 週以降で効果が減弱した。22 例でクロミプラミンの投与を中止したところ、すぐに情動脱力発作の重症度と頻度が増加し、それらが 2～4 日間持続した。クロミプラミン単独投与ではナルコレプシーの重

症度に変化はみられなかったが、睡眠麻痺が減少した。副作用は 75 例中 18 例に発現した。5~25 kg の体重増加 14 例、光線過敏症を伴う発疹 1 例、悪心 1 例、射精遅延を伴う性欲の減退 5 例であった。

8) 欧州神経学会ガイドラインに引用されている文献

①Chen SY et al. Treatment in the narcoleptic syndrome: self assessment of the action of dexamphetamine and clomipramine. J Sleep Res. 1995; 4(2): 113-8.¹⁸⁾

ナルコレプシー患者 205 例に対して質問票を用いた調査が行われ、評価可能な回答が 124 例から得られた。124 例中 16 例にクロミプラミンが投与されており、平均投与量は 64 mg/日 (25~125 mg/日)、平均投与期間は 14 年 (1~24 年) であった。有効性は cataplexy postural atonia total score で評価した。クロミプラミン投与により cataplexy postural atonia total score は 335 ± 125 (平均 \pm 標準偏差) から 270 ± 139 へ有意に減少した (t 検定、 $p < 0.01$)。副作用は体重増加、口渇、便秘、食欲亢進等が、また、男性患者では性機能減少が見られた。

②Passouant P et al. Donnees actuelles sur le traitement de la narcolepsie action des imipraminiques. Concours Med. 1970; 92: 1967-70.^{19,20)}

ポリグラフ検査や継続的なテレメトリーにより日中の睡眠発作が明らかになったナルコレプシー患者 9 例にクロミプラミン 37.5 mg/日が投与された。9 例のうち情動脱力発作がみられた 5 例では、クロミプラミン投与により全例で情動脱力発作が消失した。また、1 例については一時的にクロミプラミンの投与を中断した際、情動脱力発作が再発した。副作用は嘔吐、多汗、食欲の変化による過食、体重増加、拒食及び体重減少等が認められた。1 例では忍容性の問題により投与が中止された。

③Shapiro WR. Treatment of cataplexy with clomipramine. Arch Neurol. 1975; 32(10): 653-6.²¹⁾

情動脱力発作を有するナルコレプシー患者 4 例にクロミプラミン 25~75 mg/日が投与され、4 例全例で投与開始から 48 時間以内に情動脱力発作、睡眠麻痺及び入眠時幻覚は完全に消失し、10~21 カ月の試験期間中も効果が持続した。

クロミプラミンが投与された 4 例全例で体重増加がみられ、うち 2 例は投与期間終了までに約 20 % 体重が増加した。また、口内乾燥、中等度の頻脈、男性被験者のインポテンスが見られた。男性被験者のインポテンスは用量依存的で、クロミプラミンの減量により情動脱力発作は再発傾向にあったが、性機能は改善した。血液、肝臓、循環器、腎臓に対する重篤な影響は見られなかった。

《国内公表論文》

9) 本多 裕, 高橋 康郎. ナルコレプシー患者におけるクロミプラミン長期投与の効果と問題点. 精神薬療基金研究年報. 1998; 29: 252-7.¹⁵⁾

1955~1995 年の間に初診したナルコレプシー患者 874 例を対象に、クロミプラミン (ごく少数のイミプラミン塩酸塩投与例を含む) を長期間投与した結果を後方視的

に検討した。

情動脱力発作に対する治療薬の服薬について回答の得られた 323 例中、調査時点にクロミプラミン又はイミプラミン塩酸塩を毎日服用している患者は 173 例 (53.6%)、服用していない患者は 131 例 (40.6%) であった。毎日クロミプラミンを服用している患者のうち 58 例について服用量を調べたところ、42 例 (72.4%) は 1 日 1~2 錠 (25~50 mg) で、1 日 4 錠 (100 mg) 以上の服用が必要な症例も 6 例 (10.3%) があった。また、6 例ではクロミプラミンを 1 日 4~9 錠 (100~225 mg) まで増量する必要があり、耐性の発現が示唆された。

クロミプラミン服薬時と非服薬時の情動脱力発作の頻度は、クロミプラミン服薬時では、改善例 (情動脱力発作が全くない、又はほとんどない) が 278 例中 138 例 (49.6%)、非改善例 (毎日 1 回以上情動脱力発作がある) は 34 例 (12.2%) であった。これに対して、クロミプラミン非服薬時では、改善例が 303 例中 98 例 (32.3%)、非改善例が 97 例 (32.0%) であった。

主な副作用としては、口渇 (36%)、動悸 (12%)、胃炎 (8%)、発汗 (5%) などがみられたが、全例で精神賦活剤と併用投与しており、クロミプラミン単独の副作用の頻度については明らかではなかった。

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

1) Nishino S et al. Emerging treatments for narcolepsy and its related disorders.

Expert Opin. Emerging Drugs. 2010; 15(1): 139-58. ⁴⁴⁾

三環系抗うつ薬である protryptiline (通常一日用量: 5~60 mg) とクロミプラミン (10~150 mg/日) は、情動脱力発作治療薬として一般的に使用されている。しかしながら、情動脱力発作の治療における三環系抗うつ薬の使用は抗コリン作用に基づく副作用 (口内乾燥、頻脈、尿閉、便秘、霧視) や、その他の副作用 (体重減少、性機能不全、振戦) の問題により制限される。

2) Zaharna M et al. Expert opinion on pharmacotherapy of narcolepsy. Expert Opin. Pharmacother. 2010; 11(10): 1633-45. ⁴⁵⁾

クロミプラミンは、日本と欧州で情動脱力発作に対する治療薬として最も一般的に使用されている。通常有効用量は 1 日 25~75 mg だが、1 日 10~20 mg の低用量でも有効であり、副作用を考慮し低用量の投与が推奨される。

3) Dauvilliers Y et al. Narcolepsy with cataplexy. Lancet 2007; 369(9560): 499-511. ⁴⁶⁾

クロミプラミンの情動脱力発作に対する薬効を評価する無作為化試験は実施されていないが、クロミプラミンは広く使用されており、情動脱力発作に対して有効である。クロミプラミンの通常用量は 10~25 mg であり、情動脱力発作に対して耐性がある稀な場合には 75 mg が使用される。

4) Mignot E et al. Emerging Therapies in Narcolepsy-Cataplexy. Sleep 2005; 28(6): 754-63. ⁴⁷⁾

情動脱力発作を有するナルコレプシーの治療にあたっては、アンフェタミンやメチルフェニデートとともに、クロミプラミンや protriptyline などの古い三環系抗う

つ薬が第一選択薬として頻繁に用いられている。これらの薬剤は効果があり安価ではあるが、最近開発された薬剤であるモダフィニル、sodium oxybate (GHB)、新しい再取り込み阻害剤の使用も考慮しなければならない。

(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) Harrison's Principles of Internal Medicine (第17版、2008年)⁴⁸⁾

情動脱力発作に対しては、三環系抗うつ薬 (protriptyline (10~40 mg/日)、クロミプラミン (25~50 mg/日) 等)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRIs) (fluoxetine (10~20 mg/日) 等) が一般的に使用される。Sodium oxybate (GHB) は代替的に使用する。

2) Oxford Textbook of Medicine (第4版、2003年)⁴⁹⁾

クロミプラミン (1日1回夜間に投与、10~150 mg/日) は最も効果のある情動脱力発作の治療薬として知られている。長期間の治療上の問題点は体重増加である。Fluoxetine (1日1回朝に投与、20 mg/日) についてはクロミプラミンより効果が弱く、代替的であるが、副作用は少ない。

3) Davidson's Principles and Practice of Medicine (第20版、2006年)⁵⁰⁾

情動脱力発作には、クロミプラミン (25~50 mg/8時間) 又は fluoxetine (20 mg/日) が効果を示す。

4) Principles and Practice of Sleep Medicine (第4版、2005年)⁵¹⁾

一般的に使用する薬剤はクロミプラミン (25~200 mg/日) や fluoxetine (20~60 mg/日) 等である。著者は自身の治療経験から、クロミプラミンは就寝前の 50 mg 投与から始め、最大 200 mg を 1日2回に分けて投与することを推奨している。

<国内における教科書等>

5) 睡眠学 (2009年)⁵²⁾

カタプレキシーに対しては中枢刺激薬は効果はほとんどなく、三環系抗うつ薬が有効であることが知られている。

【処方例】脱力発作にはクロミプラミン (アナフラニール[®]) (10~25 mg) 2錠、分1~2、朝食後、夕食後。クロミプラミンで副作用が辛い場合はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) であるミルナシプラン (トレドミン[®]) (25 mg) 2錠、分2、朝食後、夕食後。入眠時幻覚、睡眠麻痺にはクロミプラミン (10~25 mg) 1~2錠、分1、夕食後。

6) 内科学II (2006年)⁵³⁾

睡眠発作以外の3徴候（レム睡眠期関連）には、レム睡眠抑制作用を有する三環系抗うつ薬を使用する。

【処方例】クロミプラミン（アナフラニール®） 25～75 mg 就寝前

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外のガイドライン＞

- 1) Guidelines on the diagnosis and management of narcolepsy in adults and children; Evidence-based guidelines for the UK with graded recommendations. Taylor Patten Communications Ltd. 2002.⁵⁴⁾

クロミプラミン（通常用量：30～150 mg/日）は情動脱力発作に対する治療薬として承認された唯一の薬剤である。

- 2) EFNS guidelines on management of narcolepsy. Eur J Neurol 2006; 13(10): 1035-48.⁵⁵⁾

欧州神経学会のガイドラインには以下のように記載されている。

三環系抗うつ薬、特にクロミプラミン（10～75 mg）は、最も一般的に用いられる情動脱力発作の治療薬である。しかしながら、抗コリン作用を有するため、初期治療は出来るだけ低用量から開始すること。

- 3) Practice Parameters for the Treatment of Narcolepsy and other Hypersomnias of Central Origin. Standards of Practice Committee of the AASM. Sleep 2007; 30(12): 1705-11.⁵⁶⁾

米国神経学会の診療指針には、中等度の医学的妥当性のある治療方法として以下の記載がある。

三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRIs）、venlafaxine 及び reboxetine はナルコレプシーに伴う情動脱力発作におそらく有効である。

＜国内のガイドライン＞

- 4) 睡眠障害の対応と治療ガイドライン（編集：内山真 発行所：株式会社 じほう、厚生労働省・精神・神経疾患研究委託費「睡眠障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究班」2002年）⁵⁷⁾

レム睡眠関連症状（情動性脱力発作、睡眠麻痺、入眠時幻覚）に対してはレム睡眠を抑制する作用のある三環系抗うつ薬（クロミプラミン、イミプラミンなど 10～25 mg）が有効である。

- 5) 吉田祥, 本多真, 井上雄一, 神林崇. 過眠症の診断・治療・連携ガイドライン. 睡眠医療. 2008; 2: 311-23⁵⁸⁾

「ナルコレプシー治療のアルゴリズム」においてクロミプラミン（10～50 mg/（朝）夕・眠前）はイミプラミンとともにレム睡眠関連症状（情動脱力発作、睡眠麻痺、入眠時幻覚）の治療において第一選択薬として記載されている。

6) ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン（日本睡眠学会編、会員専用ページ用、2009年10月）⁵⁹⁾

【VI-3.情動脱力発作を含めた REM 睡眠関連症状に対する治療】

- ・治療薬の候補となるのは、少量の三環系抗うつ薬（クロミプラミン [アナフラニール]、イミプラミン [トフラニール] いずれも 10～75 mg/日程度）、セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）（パロキセチン [パキシル] 10～30 mg/日、フルボキサミン [ルボックス、デジレル] 25～100 mg/日程度）、セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）（ミルナシプラン [トレドミン] 25～75 mg/日程度）などである。
- ・過去の治療経験では、三環系抗うつ薬の効果が最も安定しているようだが、便秘や口渇などの副作用が多いこと、連用により効果が減弱する可能性がある点が弱点となる。

7) ナルコレプシーの臨床的・クエスチョン（日本睡眠学会編、会員専用ページ用、2009年10月）⁶⁰⁾

【No.66】

Q：情動脱力発作（カタプレキシー）に対する第1選択薬は何でしょうか？

A：クロミプラミンまたはイミプラミン（10～50 mg/day）が第一選択と考えられます。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本剤は2006年1月にノバルティスファーマ株式会社よりアルフレッサ ファーマ株式会社が承継した品目である。

いずれの企業においても、本邦において、要望内容に関連する開発は行われていない。

（2）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について

本邦において実施された臨床試験はないが、公表文献及び公表文献以外の情報に基づく国内臨床使用実態を以下に示す。

《公表文献に基づく臨床使用実態》

後方視的研究1報¹⁵⁾及び症例報告9報^{33~41)}で、合計288例の日本人における使用実績が公表されている。

有効性は、後方視的研究では服薬時の発作頻度について回答が得られた278例中138例（49.6%）に改善がみられた。症例報告では10例中6例に消失、2例に減少がみられた。

投与量は、後方視的研究では25～225 mg/日で用いられていたが、多くの患者は25～75 mg/日であった。症例報告では10～75 mg/日の範囲であった。

有害事象は、後方視的研究では主な副作用として口渇、動悸、胃炎、発汗がみられた。症例報告では、動悸、口渇、嘔気が認められ、10例のうち中止を要したのは2例（口渇と動悸の各1例）、減量（30 mg/日から20 mg/日へ）を要したのは1例（嘔気）であった。また、クロミプラミン75 mg/日とイミプラミン75 mg/日を長期間にわたって服薬した患者で、断薬後1週目頃より、毎日、数十回の脱力発作を起こす status cataplecticus がみられた。⁴¹⁾

公表文献の要約を下表に示す。

参考文献番号	対象 (診断名)	年齢 平均±SD (min~max)	用法・用量 投与期間	有効性	安全性	備考
15	329例 (ナルコレプシー)	51.5±13.4歳 (11~85歳)	25~150mg/日 (錠剤1~6錠/日) 25~50mg/日が全体の72.4%	改善 ¹⁾ : 49.6% 非改善 ¹⁾ : 12.2%	口渇 (36%) 動悸 (12%) 胃炎 (8%) 発汗 (5%)	精神賦活剤と併用投与
33	男性 (ナルコレプシー)	58歳	50 mg/日	消失	—	
34	女性 (ナルコレプシー)	24歳	20 mg/日 就寝前投与	消失	動悸	・レム睡眠関連症状: 消失 ・動悸のため中止
35	男性 (ナルコレプシー)	60歳	①25 mg/日 1年間 ②50 mg/日 3ヶ月間	投与前: 30~50回/日 投与後①: 消失 投与後②: 消失	—	25mg/日投与1年後に再発, 50mg/日に増量し消失
36	女性 (ナルコレプシー)	14歳	10 mg/日 就寝前投与	ほぼコントロールされた	口渇	口渇発現のため中止
37	男性 (ナルコレプシー)	10歳	10~30 mg/日 就寝前投与 約1年間	投与前: 1~11回/日 投与後: 0~1回/月	嘔気	・9歳2ヵ月から服薬開始 ・嘔気のため30mg/日から 20mg/日に減量
38	女性 (ナルコレプシー)	53歳	25~75 mg/日 19ヶ月間 (うち1ヵ 月間イミプラミンに 変更)	消失	—	睡眠麻痺: 消失 入眠時幻覚: 消失
39	女性 (ナルコレプシー)	15歳	20~40 mg/日 7.5歳~12歳まで服 用	消失	—	
40	男性 (ナルコレプシー)	29歳	75 mg/日 (25mg×3/日)	消失	—	睡眠麻痺: 消失
41	女性 (ナルコレプシー)	59歳	75 mg/日 (イミプラミン 75mg/日と併用) 長期間	投与前: 2+ 投与後: 2+ 断薬1日後: 3+ 断薬11日後: 4+	—	断薬後1週目頃より、毎日数 十回もの脱力発作を起こす status cataplecticusの状態
	女性 (ナルコレプシー)	33歳	40 mg/日	服薬中: 1+ 断薬10日後: 2+	—	

※: 特に記載のある場合を除き、投与経路は経口、剤型は錠剤。

1) 情動脱力発作に対する治療薬（クロミプラミン、ごく少数例のイミプラミンを含む）服薬時の発作頻度の有効回答例（278例）のうち、「情動脱力発作が全くない、あるいはほとんどない」を「改善」、「情動脱力発作が毎日1回以上ある」を「非改善」とした。

—: 記載なし

《公表文献ではないが国内における使用実態》

1) ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対するクロミプラミン塩酸塩の使用実態調査⁶¹⁾

本要望にあたり、クロミプラミン塩酸塩の日本人における用法・用量の実態把握、有効性及び安全性に関する情報の収集を目的とするナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対するクロミプラミン塩酸塩の使用実態調査（後方視的調査）が2012年6月～11月にかけて日本睡眠学会により実施された。

調査実施施設は、以下の選定条件のいずれかを満たす施設のうち、日本睡眠学会から指名された「クロミプラミン使用実態調査委員会」により選定された。

＜選定条件＞

1. クロミプラミン使用実態調査委員会を構成する医師が所属する医療機関
2. 日本睡眠学会の睡眠医療認定医療機関（A型）のうち、特に過眠症の診断及び治療を専門とする医療機関

調査対象患者は、睡眠障害国際分類 第2版の診断基準において情動脱力発作を伴うナルコレプシーと診断され、2008年1月以降に情動脱力発作の治療を目的にクロミプラミン塩酸塩の投与が開始された後、2012年5月までの間に少なくとも1回以上評価されている患者全例を調査対象とした。

調査実施施設全13施設から214例の使用成績が報告された。

①クロミプラミン塩酸塩の開始用量、維持用量及び最終投与量

クロミプラミン塩酸塩の開始用量、維持用量、最終投与量は表1のとおりであった。

開始用量は、 16.0 ± 10.1 mg/日、維持用量は 24.1 ± 19.8 mg/日、最終投与量は 22.9 ± 18.8 mg/日であった。

表1 クロミプラミン塩酸塩の開始用量、維持用量及び最終投与量

用量	例数 ^a	投与量(mg/日)		
		平均値±SD	中央値	最小値～最大値
開始用量	214	16.0 ± 10.1	10.0	5～75
維持用量	185	24.1 ± 19.8	20.0	10～110
最終投与量	214	22.9 ± 18.8	20.0	5～110

a：それぞれの評価時期の用量が不明のものを除く

開始用量は、「10 mg/日以上 25 mg/日未満」が172例（80.4%）と多くの症例で25 mg/日未満であった。また、開始用量が低用量（10 mg/日）であった症例は135例（63.1%）であり、その多くが安全性を考慮して低用量から開始されていた。

維持用量及び最終投与量においては、「10～75 mg/日」がそれぞれ179例（83.6%）及び206例（96.3%）で多数を占めた。一方、少数ではあるものの、維持用量及び最終投与量において「100 mg/日以上」が必要とされたのは、いずれも6例（2.8%）であった。なお、耐性発現を理由として増量された症例は、認められなかった。

②有効性（情動脱力発作回数、全般改善度）

本剤投与前後の記録が確認できた患者における情動脱力発作回数の要約統計量及び変化量は表2のとおりであり、投与前値に比し有意な減少（ $p < 0.001$ 、対応のあるt検定）が認められた。

表2 投与前と最終評価時の情動脱力発作回数（回/週）

	投与前	最終評価時	投与前からの変化量	対応のあるt検定	
				t値	p値
例数	47	41	32	-3.682	$p < 0.001$
平均値±SD	15.10 ± 41.76	3.89 ± 7.06	-8.23 ± 12.65		
最小値～最大値	0.0 ~ 280.0	0.0 ~ 31.5	-52.5 ~ 6.8		
95%CI	-	-	-12.79 ~ -3.67		

開始用量投与期、維持用量投与期及び最終評価時における全般改善度は表3のとおりであり、最終評価時における全般改善度は、中等度改善以上159例（74.3%）、軽度改善以上188例（87.9%）であった。

表3 開始用量投与期、維持用量投与期及び最終評価時における全般改善度

時期	例数 ^a	全般改善度カテゴリー							中等度改善以上	軽度改善以上
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	例数 (%)	例数 (%)
開始用量投与期	214	56	73	44	40	1	0	0	129 (60.3)	173 (80.8)
維持用量投与期	185	80	70	23	12	0	0	0	150 (81.1)	173 (93.5)
最終評価時	214	81	78	29	26	0	0	0	159 (74.3)	188 (87.9)

a: 評価時期の用量及び全般改善度が不明のものを除く

③安全性

有害事象は、57.9%（124/214例）に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、自殺企図、カタプレキシー、腸炎、関節脱臼、椎間板突出、末梢性ニューロパチー、糖尿病、剥離骨折、交通事故、四肢手術、肝機能異常、背部痛、蜂巣炎、肺炎、膀胱脱、意識消失各1例が認められたが、肝機能異常及び意識消失以外については、本剤との因果関係は否定されている。

副作用は、44.9%（96/214例）に認められ、主な事象は、口渇24例（11.2%）、悪心17例（7.9%）、倦怠感及び頭痛各15例（7.0%）、動悸13例（6.1%）、浮動性めまい12例（5.6%）、食欲不振9例（4.2%）、傾眠8例（3.7%）、腹部不快感及び便秘各6例（2.8%）、感覚鈍麻5例（2.3%）、異常感4例（1.9%）、排尿困難及び発疹各3例（1.4%）であった。

クロミプラミン投与の減量もしくは中止に伴う反跳性情動脱力発作及び離脱症状はそれぞれ1例（0.5%）及び2例（0.9%）に認められた。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

クロミプラミンのナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対する有効性については、5. (1) に示した海外での臨床試験等の結果が報告されている。Schachter ら⁷⁾は、情動脱力発作を有するナルコレプシー患者を対象とする無作為化比較試験において、クロミプラミン (25~200 mg/日) を3週間投与した患者において情動脱力発作が消失又は50%以上減少したことを報告している。また、その他の海外報告9報^{8~14,18~21)}のうち7報で複数の患者において情動脱力発作の消失が認められたことが報告されている。また、9報全てにおいて、患者の多くで情動脱力発作が改善したことが報告されている。これらの海外報告は、その多くが、比較対照をおかない試験であることや、後ろ向き研究であること、他剤との併用がなされていること、実施時期が古いこと等から、エビデンスとしての有用性については限界があると考えられるが、10~200 mg/日の用量範囲で情動脱力発作の消失及び改善が報告されており、ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対する一定の効果を期待できると考えられる。

また、要望されたクロミプラミンの効能は、英国及び独国でそれぞれ1976年、1983年に承認されており、承認用量はそれぞれ10~75 mg/日と25~75 mg/日である。

さらに、欧州神経学会ガイドラインではクロミプラミン10~75 mg/日が標準的な治療法の一つとして記載されているのに加えて、海外の他のガイドラインや複数の教科書にも標準的な治療法の一つとして、10~200 mg/日の範囲でクロミプラミンが記載されている。

これらのことから、要望内容に係る外国人におけるエビデンスは、これまでに蓄積された使用経験等も含めて総合的に判断して、確立しているものと考えられる。

本邦においては、臨床試験によるエビデンスはないものの、国内の教科書や診療ガイドライン等にクロミプラミン10~75 mg/日の用量範囲が標準的な治療法の一つとして記載されている。

また、限られた結果ではあるが、6. (2) に記載した使用実態調査の結果から、本邦においても情動脱力発作の治療に主に10~75 mg/日の用量範囲で使用されていることが確認され、クロミプラミン投与前後で発作回数の減少が認められた。

さらに、国内の症例報告等でも多くの症例で有効性が認められたと報告されていること、既承認の「うつ病・うつ状態」の国内外の承認用法・用量には大きな違いがないこと等を踏まえて総合的に判断すると、クロミプラミンは10~75 mg/日の用量範囲で日本人でのナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対して一定の有効性が期待できる薬剤であると考えられる。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

要望内容に係る外国人における安全性のエビデンスに関して、5. (1) で示している海外での臨床試験等の報告のうち、Schachter ら⁷⁾による報告では、クロミプラミンを投与した時期において、体重増加、頭痛、口渇、射精遅延の副作用が認められたが、いずれも重度のものではなかったとされている。また、その他の9報^{8~14,18~21)}においても安全性に関する情報の記載があり、クロミプラミンを投与している間、口渇、排尿困難、緑内障、消化器系の症状、体重増加、湿疹、発疹、頭痛、悪心、便秘、嘔吐、多汗、過食、拒食、体重減少、射精遅延、性機能障害、性欲減退、頻脈が生じたことが報告されている。前述のとおり、これらの臨床試験等の報告は、その多くが比較対照をおかない試験であるなど、エビデンスとしての有用性には限界があると考えられるが、いずれもクロミプラミンの既知の副作用と同様であり、情動脱力発作を伴うナルコレプシー患者にクロミプラミンを使用した場合にも、他の疾患と安全性プロファイルに大きな差異はないと考えられること、要望されたクロミプラミンの効能について、英国及び独国でそれぞれ1976年、1983年に承認されていること、海外のガイドラインや教科書に標準的な治療法として記載されていることを踏まえると、副作用の発現に留意しながらクロミプラミンを適切な用法・用量で使用する場合には、要望内容に係る外国人における安全性のエビデンスは既に確立していると考えられた。

本邦においては、ナルコレプシー患者329例を対象とした後方視的研究において、主な副作用として口渇、動悸、胃炎、発汗などが認められたこと、その他の国内症例報告において、動悸、口渇、嘔気が認められたことが報告されている。また、日本睡眠学会が実施した使用実態調査において、副作用は44.9% (96/214例) に認められ、主な副作用として、口渇、悪心、倦怠感、頭痛、動悸、浮動性めまい、食欲不振、傾眠、便秘、下痢、感覚鈍麻、異常感、排尿困難及び発疹が、重篤な副作用として、肝機能異常1例、意識消失1例が認められたこと、また反跳性情動脱力発作が1例で認められたことが報告されている。

上記の日本睡眠学会が実施した使用実態調査は後方視的な調査であり、安全性の評価には限界があるが、クロミプラミンをナルコレプシーに伴う情動脱力発作に使用したときに報告された副作用において、既知の副作用を除き、特に注意すべき事象は認められていないと考えられた。また、クロミプラミンの既承認の適応における安全性について、民族差・人種差を示唆する報告は見当たらないこと、海外における本剤の安全性においてナルコレプシーに伴う情動脱力発作に特有の副作用が生じるおそれが示されていないこと等からも、クロミプラミンをナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対して使用した時には、既知の副作用を除いて、特に注意すべき事象は認められないと考えられた。

以上を踏まえて、本邦においてクロミプラミンをナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対して、副作用の発現に留意しながら適切な用法・用量で投与した時の安全性は許容可能と考えられた。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

- (1) クロミプラミンは、英国及び独国で約 30～40 年前に「ナルコレプシーに伴う情動脱力発作」に係る効能・効果で承認されており、それぞれの承認用量は 10～75 mg/日、25～75 mg/日である。
- (2) 海外で実施された臨床試験等で、ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対して主に 10～200 mg/日の用量範囲でクロミプラミンの有効性及び安全性が報告されている。
- (3) 海外の睡眠学に関する教科書やガイドラインにおいて、ナルコレプシーに伴う情動脱力発作の治療に関してクロミプラミンが標準的な治療法の一つとして、10～200 mg/日の範囲で記載されている。
- (4) 国内の教科書や診療ガイドライン等にクロミプラミン 10～75 mg/日の用量範囲が標準的な治療法の一つとして記載されている。
- (5) 使用実態調査の結果、ほとんどの症例で 10～75 mg/日の範囲で使用していることが明らかとなった。
- (6) 国内症例報告等の公表文献においても、多くの症例で有効性が認められたことが報告されている。
- (7) 既承認の「うつ病・うつ状態」の国内外の承認用法・用量には大きな違いがない。
- (8) 国内外で報告されている副作用から、情動脱力発作を伴うナルコレプシー患者にクロミプラミンを使用した場合にも、他の疾患と安全性プロファイルに大きな差異はないと考えられ、日本人においてクロミプラミンをナルコレプシーに伴う情動脱力発作に、既に知られている副作用の発現に留意しながら適切な用法・用量で用いた場合には安全性は許容可能と考えられる。

以上のことから、検討会議は、ナルコレプシーに伴う情動脱力発作の治療を目的にクロミプラミンを投与した時の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると考えます。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

7. (1) 及び (2) において検討したとおり、ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に関して、クロミプラミンの有効性は期待でき、及び安全性は許容可能と考えられるため、「ナルコレプシーに伴う情動脱力発作」を追加効能・効果とすることが妥当と判断した。

【効能・効果】(追加)

ナルコレプシーに伴う情動脱力発作

(2) 用法・用量について

5. (1) に記載したとおり、海外で実施された無作為化比較試験では、本剤 10～200 mg/

日の範囲で有効性が認められたことが報告されている。また、英国及び独国ではそれぞれ 10～75 mg/日、25～75 mg/日の用量で承認されており、承認されている最高用量はいずれも 75 mg/日である。また、5. (3)、(4) に記載したとおり、ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対する用量範囲は、欧州神経学会等の海外ガイドラインや国内外の教科書では 10～200 mg/日の範囲で推奨されている。

一方、国内ガイドラインでは 10～75 mg/日の範囲が推奨用量とされている。また、国内における情動脱力発作に対するクロミプラミンの使用実態調査の結果、6. (2) に記載したとおり、開始用量が「10 mg/日以上 25 mg/日未満」の患者が 80.4 %、最終投与量が「10～75 mg/日」の患者が 96.3 %であった。これらの結果等を踏まえ、本邦においては、通常、10～75mg/日の用量で効果が得られると考えられる。

以上を踏まえ、本邦においては、「ナルコレプシーに伴う情動脱力発作には、通常、成人にはクロミプラミン塩酸塩として 1 日 10～75 mg を 1～3 回に分割経口投与する。」を追加用法・用量とすることが妥当であると考ええる。

なお、本剤を急速に中断すると、反跳現象により症状が急速に増悪する可能性がある点に留意が必要と考える。

【用法・用量】（追加）

[アナフラニール錠 10 mg、同錠 25 mg]

ナルコレプシーに伴う情動脱力発作には、通常、成人にはクロミプラミン塩酸塩として 1 日 10～75 mg を 1～3 回に分割経口投与する。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

なし

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

1 1. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書：Anafranil®
- 2) 英国添付文書：Anafranil® 10 mg, 25 mg, and 50 mg Capsules
- 3) 独国添付文書：Anafranil
- 4) 独国添付文書：和訳
- 5) 仏国添付文書：Anafranil 25 mg
- 6) 仏国添付文書：和訳
- 7) Schachter M, Parkes JD. Fluvoxamine and clomipramine in the treatment of cataplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980; 43 (2): 171-174.
- 8) Parkes JD. Clomipramine (Anafranil) in the Treatment of Cataplexy. *J Int Med Res*. 1973; 1: 427-431.
- 9) Parkes JD, Baraitser M, Marsden CD, Asselman P. NATURAL HISTORY, SYMPTOMS AND TREATMENT OF THE NARCOLEPTIC SYNDROME. *Acta Neurol Scand*. 1975; 52(5): 337-353.
- 10) Guilleminault C, Raynal D, Takahashi S, Carskadon M, Dement W. EVALUATION OF SHORT-TERM AND LONG-TERM TREATMENT OF THE NARCOLEPSY SYNDROME WITH CLOMIPRAMINE HYDROCHLORIDE. *Acta Neurol Scand*. 1976; 54(1): 71-87.
- 11) Schrader H. Behandling av aksessoriske symptomer ved narkolepsi med klomipramin (Anafranil). *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1981; 101(22): 1201-1203.
- 12) 上記文献 11) の和訳
- 13) Parkes JD, Fenton G, Struthers G, Curzon G, Kantamaneni BD, Buxton BH, et al. Narcolepsy and Cataplexy. Clinical Features, Treatment and Cerebrospinal Fluid Findings. *Q J Med*. 1974; 43(172): 525-536.
- 14) Parkes JD, Schachter M. CLOMIPRAMINE AND CLONAZEPAM IN CATAPLEXY. *Lancet*. 1979; 2(8151): 1085-1086.
- 15) 本多 裕, 高橋 康郎. ナルコレプシー患者におけるクロミプラミン長期投与の効果と問題点. *精神薬療基金研究年報*. 1998; 29: 252-257.
- 16) Parkes D. Introduction to the Mechanism of Action of Different Treatments of Narcolepsy. *Sleep*. 1994; 17(Suppl.8): S93-S96.
- 17) Guilleminault C, Pelayo R. Narcolepsy in Prepubertal Children. *Ann Neurol*. 1998; 43(1): 135-142.
- 18) Chen SY, Clift SJ, Dahlitz MJ, Dunn G, Parkes JD. Treatment in the narcoleptic syndrome: self assessment of the action of dexamphetamine and clomipramine. *J Sleep Res*. 1995; 4(2): 113-118.
- 19) Passouant P, Baldy-Moulinier M. Donnees actuelles sur le traitement de la narcolepsie action des imipraminiques. *Concours Med*. 1970; 92: 1967-1970.
- 20) 上記文献 19) の和訳
- 21) Shapiro WR. Treatment of Cataplexy With Clomipramine. *Arch Neurol*. 1975; 32(10): 653-656.

- 22) Schrader H, Gotlibsen OB, Skomedal GN. Multiple sclerosis and narcolepsy/cataplexy in a monozygotic twin. *Neurology*. 1980; 30(1): 105-108.
- 23) Chen CN. The use of clomipramine as an REM sleep suppressant in narcolepsy. *Postgrad Med J*. 1980; 56(Suppl.1): 86-89.
- 24) Passouant P, Baldy-Moulinier M, Aussilloux C. État de mal cataplectique au cours d'une maladie de Gélineau; influence de la clomipramine. *Revue Neurologique*. 1970; 123(1): 56-60.
- 25) Guilleminault C, Wilson RA, Dement WC. A study on Cataplexy. *Arch Neurol*. 1974; 31(4): 255-261.
- 26) Plazzi G, Montagna P, Provini F, Bizzi A, Cohen M, Lugaresi E. Pontine lesions in idiopathic narcolepsy. *Neurology*. 1996; 46(5): 1250-1254.
- 27) Van Dijk JG, Lammers GJ, Blansjaar BA. Isolated Cataplexy of more than 40 Years' Duration. *Br J Psychiatry*. 1991; 159: 719-721.
- 28) Calabrò RS, Savica R, Laganà A, Magaudda A, Imbesi D, Gallitto G, et al. Status cataplecticus misdiagnosed as recurrent syncope. *Neurol Sci*. 2007; 28(6): 336-338.
- 29) Grözinger M, Härter S, Hiemke C, Griese EU, Röschke J. Interaction of Modafinil and Clomipramine as Comedication in a Narcoleptic Patient. *Clin Neuropharmacol*. 1998; 21(2): 127-129.
- 30) Bental E, Lavie P, Sharf B. SEVERE HYPERMOTILITY DURING SLEEP IN TREATMENT OF CATAPLEXY WITH CLOMIPRAMINE. *Isr J Med Sci*. 1979; 15(7): 607-609.
- 31) Martínez-Rodríguez JE, Iranzo A, Santamaría J, Genís D, Molins A, Silva Y, et al. Estado de mal catapléjico inducido por la retirada brusca de clomipramina. *Neurologia*. 2002; 17(2): 113-116.
- 32) Parkes JD, Fenton GW. Levo(-) amphetamine and dextro(+) amphetamine in the treatment of narcolepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973; 36(6): 1076-1081.
- 33) 住吉 秀律, 山下 英尚, 萬谷 昭夫, 山脇 成人. 長期間難治性てんかんとして治療されていたナルコレプシーの 1 例. *精神医学*. 2008; 50(10): 997-1000.
- 34) 三津谷 秀芳, 元村 英史, 中川 雅紀, 小森 照久, 城山 隆, 浜中 健二, ほか. Paroxetine 単剤投与が有効であったナルコレプシーの 1 例. *精神科治療学*. 2004; 19(11): 1355-1357.
- 35) 渥美 正彦, 山崎 功次, 杉本 佳苗, 神林 崇, 清水 徹男. 髄液オレキシン A(ヒポクレチン 1)定量が診断に有用であったナルコレプシー. *神経内科*. 2004; 60(2): 198-201.
- 36) 谷口 充孝, 中井 直治, 原田 優人, 大倉 睦美, 大井 元晴. 睡眠障害症例カンファレンス 2.日中過眠 1) ナルコレプシー. *Prog Med*. 2002; 22(10): 2366-2369.
- 37) 塚本 東子, 石川 達也, 張 尚美, 水野 久美子. 8 歳で発症したナルコレプシーの 1 例. *脳と発達*. 2001; 33: 523-527.
- 38) Takeuchi N, Mukai M, Uchimura N, Satomura T, Sakamoto T, Maeda H. A narcoleptic patient exhibiting hallucinations and delusion. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2000; 54(3):

- 321-322.
- 39) 東條 恵. 脳・神経疾患 4歳10ヵ月発症のナルコレプシー女児例. 小児科臨床. 1997; 50: 427-430.
 - 40) 原 實. 名を呼ばれると停止する情動性脱力発作を有するナルコレプシーの一例. 神奈川県精神医学会誌. 1995; 45: 112.
 - 41) 菱川 泰夫, 手島愛雄. 薬物治療と睡眠. 精神医学. 1983; 25(2): 189-96.
 - 42) Zhixian Yang, Xiaoyan Liu, Xiaosong Dong, Jiong Qin, Jing Li, Fang Han. Epilepsy and narcolepsy-cataplexy in a child. J Child Neurology. 2012; 27(6):807-810.
 - 43) Ajayi S, Kinagi R, Haslett E. Management of narcolepsy and cataplexy in pregnancy – a case report. BJOG Int Obstetrics Gynaecology. 2012; 119(Supple 1):84-85.
 - 44) Nishino S, Okuro M. Emerging treatments for narcolepsy and its related disorders. Expert Opin. Emerging Drugs. 2010; 15(1):139-58.
 - 45) Zaharna M, Dimitriu A, Guilleminault C. Expert opinion on pharmacotherapy of narcolepsy. Expert Opin. Pharmacother. 2010; 11(10):1633-45.
 - 46) Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. Lancet. 2007; 369(9560): 499-511.
 - 47) Mignot E, Nishino S. Emerging Therapies in Narcolepsy-Cataplexy. Sleep. 2005; 28(6): 754-763.
 - 48) Sleep Disorders. Rx: Narcolepsy. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper OL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p.177-178.
 - 49) Parkes D. NEUROLOGY. Narcolepsy. In: Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ Jr, editors. Oxford Textbook of Medicine. 4th ed. New York: Oxford University Press Inc.; 2003. p.1014-1016.
 - 50) PRESENTING PROBLEMS IN NERVOUS SYSTEM DISEASE. NARCOLEPSY. In: Boon NA, Colledge NR, Walker BR, Hunter JAA, editors. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 20th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006. p.1177.
 - 51) Neurologic Disorders. Narcolepsy: Diagnosis and Management. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.784-790.
 - 52) 第Ⅲ部 睡眠医歯薬学. 23 過眠症. In: 日本睡眠学会編. 睡眠学. 初版. 東京: 朝倉書店; 2009. p.505-511.
 - 53) 14.発作性神経疾患. 14.4.ナルコレプシー. In: 金澤 一郎, 北原 光夫, 山口 徹, 小俣政男編. 内科学Ⅱ. 第1版. 東京: 医学書院; 2006. p.2794-2795.
 - 54) Britton T, Hansen A, Hicks J, Howard R, Meredith A, Stores G, et al. Guidelines on the diagnosis and management of narcolepsy in adults and children: Evidence-based guidelines for the UK with graded recommendations. Taylor Patten Communications Ltd.; 2002.
 - 55) Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers J, Mayer G, et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. Eur J Neurol. 2006; 13(10): 1035-1048.
 - 56) Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora RN, et al. Practice

Parameters for the Treatment of Narcolepsy and other Hypersomnias of Central Origin. Standards of Practice Committee of the AASM. Sleep. 2007; 30(12): 1705-1711.

- 57) 各論Ⅲ 睡眠障害. ナルコレプシー. In: 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会 内山 真編. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン. 第 1 版. 東京.株式会社 じほう; 2002. p.173-175.
- 58) 吉田 祥, 本多 真, 井上 雄一, 神林 崇. 過眠症の診断・治療・連携ガイドライン. 睡眠医療. 2008; 2: 311-323.
- 59) 日本睡眠学会 ナルコレプシーガイドライン作成班特別委員会 2009 年報告書 (Ⅰ). ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン.; 2009.
- 60) 日本睡眠学会 ナルコレプシーガイドライン作成班特別委員会 2009 年報告書 (Ⅱ). ナルコレプシーの臨床的・クエスチョン.; 2009.
- 61) ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対するクロミプラミン塩酸塩の使用実態調査報告書.; 2013.