

審査報告書

平成 25 年 9 月 27 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	アナフラニール錠 10 mg、同錠 25 mg
[一 般 名]	クロミプラミン塩酸塩
[申 請 者 名]	アルフレッサ ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 17 日
[剤形・含量]	1 錠中にクロミプラミン塩酸塩 10 又は 25 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 25 年 4 月 26 日付薬食審査発 0426 第 4 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 25 年 9 月 27 日

[販 売 名] アナフラニール錠 10 mg、同錠 25 mg

[一 般 名] クロミプラミン塩酸塩

[申 請 者 名] アルフレッサ ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 5 月 17 日

[審査結果]

平成 25 年 4 月 26 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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：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）」に関する事前評価及び提出された資料から本剤のナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 精神科領域におけるうつ病・うつ状態
遺尿症
ナルコレプシーに伴う情動脱力発作

(下線部追加)

[用法・用量] ・精神科領域におけるうつ病・うつ状態の場合
通常、成人にはクロミプラミン塩酸塩として 1 日 50～100 mgを 1～3 回に分割経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 225 mg までとする。
・遺尿症の場合
通常、6 歳未満の幼児にはクロミプラミン塩酸塩として 1 日 10～25 mgを、また 6 歳以上の小児には 1 日 20～50 mgを 1～2 回に分割経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。
・ナルコレプシーに伴う情動脱力発作の場合
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。

(二重下線部変更)

(下線部追加)

審査報告

平成 25 年 9 月 26 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アナフラニール錠 10 mg、同錠 25 mg
[一 般 名]	クロミプラミン塩酸塩
[申 請 者 名]	アルフレッサ ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 25 年 5 月 17 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中にクロミプラミン塩酸塩 10 又は 25 mg を含有する錠剤
[申 請 時 効 能 ・ 効 果]	精神科領域におけるうつ病・うつ状態 遺尿症 <u>ナルコレプシーに伴う情動脱力発作</u>

(下線部追加)

[申 請 時 用 法 ・ 用 量]	<u>・精神科領域におけるうつ病・うつ状態の場合</u> 通常、成人には <u>クロミプラミン塩酸塩</u> として 1 日 <u>50~100 mg</u> を 1~3 回に分割経口投与する。ただし、 <u>年齢</u> 、 <u>症状</u> により適宜増減するが、1 日最高投与量は <u>225 mg</u> までとする。 <u>・遺尿症の場合</u> 通常、6 歳未満の幼児は <u>クロミプラミン塩酸塩</u> として 1 日 <u>10~25 mg</u> を、また 6 歳以上の学童は 1 日 <u>20~50 mg</u> を 1~2 回に分割経口投与する。ただし、 <u>年齢</u> 、 <u>症状</u> により適宜増減する。 <u>・ナルコレプシーに伴う情動脱力発作の場合</u> 通常、成人には <u>クロミプラミン塩酸塩</u> として 1 日 <u>10~75 mg</u> を 1~3 回に分割経口投与する。
-------------------	--

(二重下線部変更)

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ナルコレプシーの症状は日中の過度の眠気に加え、情動脱力発作を伴うことがある。ナルコレプシーに伴う情動脱力発作は、笑い・驚きなど、急激な情動的刺激があった場合に、全身又は身体の一部（両膝、顔面、顎など）に生ずる筋緊張の突然の喪失であり、患者の QOL を大きく損ない、機械操作や自動車の運転中に発現した場合には、重大な事故に繋がるものと警告されており、このような症状を呈するナルコレプシー患者は、定職に就けないなどの多大な不利益を被っている（日本睡眠学会,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)。

クロミプラミン塩酸塩（以下、「本薬」）はスイスの Geigy 社（現 Novartis 社）で開発された三環系抗うつ薬であり、1966年にスイスで発売されたのをはじめとして、欧米各国で承認されている。

本邦においては、本薬は藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）により開発され、1973年1月にうつ病・うつ状態を効能・効果として承認され、さらに、1974年9月に遺尿症の効能・効果が追加承認された。その後、日本チバガイギー株式会社（現ノバルティス ファーマ株式会社）に承継された後、2006年1月に申請者であるアルフレッサ ファーマ株式会社に承継されている。

また、本薬は国内外でナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対する標準的な治療法の一つとして位置付けられており、海外では、英国及び独国でそれぞれ1976年及び1983年に承認されているが、本邦では未承認であり、適応外使用されてきた。なお、現在、本邦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・効果を有する薬剤は承認されていない。

2013年3月25日に開催された厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）」において、本薬の既存データの収集及び評価が行われ、以下の(1)～(8)の内容からナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対して本薬を投与したときの有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断可能とされ、「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：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）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取りまとめられた。

- (1) 本薬は、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/日及び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/日の用量範囲で本薬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本薬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本薬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本薬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、日本人において本薬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。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成25年4月26日に開催された薬事・食品衛生審議会医

薬品第一部会において、本薬のナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対する有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量において、本薬の製造販売承認事項一部変更承認申請が可能であると判断されたことから、今般申請者は、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 4 月 26 日付薬食審査発 0426 第 4 号）、「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付 厚生労働省医薬食品局総務課、審査管理課及び安全対策課事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取りまとめられた報告書「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：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）」、添付文書（案）等が提出された。

<審査の概略>

(1) 用法・用量の記載について

機構は、ナルコレプシーに伴う情動脱力発作の効能追加に合わせて、既承認効能・効果の用法・用量の記載が「錠」表記から「mg」表記に変更されているが、一部、これまでの用法・用量と異なる設定とされていることから、その適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対する用量が「mg」表記であることから、効能により用量の単位が異なる場合、処方上の混乱を来す可能性が否定できないことから、用法・用量の記載を「mg」表記に統一することとしたことを説明した。そして申請者は、うつ病・うつ状態の用法・用量案について、変更後の用法・用量案では本剤 10 mg 錠において、最高用量が 22 錠（220 mg/日）から 225 mg/日に変更されていることを説明した。その上で申請者は、当該効能・効果の承認申請の根拠となった臨床試験成績のうち、アミトリプチリン又はイミプラミンを対照とした二重盲検比較試験では、用法・用量は 60 又は 120 mg/日から開始し、医師の判断及び経過により適宜増減すると設定されており、最高用量の規定はなかったが、実際に投与された最高用量は、それぞれ 240 及び 200 mg/日であったことを説明した。また申請者は、経口投与で実施された本薬の一般臨床試験 21 試験のうち本薬単独経口投与時の最高用量が確認可能な 96 例中 56 例は、全投与期間を通じて 50～100 mg/日が投与されており、60.7 %（34/56 例）が有効であったこと、125～225 mg/日が投与された症例では 56.3 %（18/32 例）であったこと、副作用は高頻度に認められたものの、重篤な事象は認められず、安全性に大きな問題はなかったことを説明した。以上より申請者は、本剤の「精神科領域におけるうつ病・うつ状態」の承認時には、本剤 50～225 mg/日を投与したときの有効性及び安全性に基づき 25 mg 錠では 225 mg/日の最高用量が承認されて

おり、10 mg 錠については錠数表記の観点から最高用量 22 錠 (220 mg/日) の記載とされていることから、現時点において 10 mg 錠のうつ病・うつ状態に対する最高用量を 225 mg/日と設定することは適切と考えることを説明した。

次に申請者は、遺尿症の用法・用量案について、変更後の用法・用量案では 6 歳未満の幼児における用量が本剤 10 mg 錠で 1~2 錠 (10~20 mg/日) から 10~25 mg/日に、6 歳以上の学童における用量が本剤 25 mg 錠で 1~2 錠 (25~50 mg/日) から 20~50 mg/日に変更されていることを説明した。その上で申請者は、当該効能追加に関する承認申請資料は承継元から入手していないが、うつ病・うつ状態の承認申請時に添付されていた遺尿症に関する臨床研究では 3~26 歳の遺尿症患者 86 例を対象に本薬の有効性及び安全性が検討されていること、当該臨床研究において 6 歳未満の幼児に 25 mg/日を投与したときの有効例の割合は 60.0 % (3/5 例) 及び 6 歳以上の学童に 20 mg/日を投与したときの有効例の割合は 64.7 % (11/17 例) であり、有効性が確認されていることを説明した。また申請者は、副作用は 86 例中 6 例に認められ、そのうち 2 例が投与中止したが、全般的に安全性に大きな問題はなかったことを説明した。以上も踏まえ申請者は、本剤の「遺尿症」の承認時には、6 歳未満の幼児では 10~25 mg/日、6 歳以上の学童では 20~50 mg/日の用法・用量が承認されており、錠数表記の観点から 10 mg 錠と 25 mg 錠の記載が異なるものと考えられることから、現時点における「mg」表記への変更内容は適切と考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、用法・用量の記載を整備し、以下のとおりとすることが適切と考える。

[用法・用量] (下線部: 申請用法・用量からの変更点)

・精神科領域におけるうつ病・うつ状態の場合

通常、成人にはクロミプラミン塩酸塩として 1 日 50~100 mg を 1~3 回に分割経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 225 mg までとする。

・遺尿症の場合

通常、6 歳未満の幼児にはクロミプラミン塩酸塩として 1 日 10~25 mg を、また 6 歳以上の小児には 1 日 20~50 mg を 1~2 回に分割経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

・ナルコレプシーに伴う情動脱力発作の場合

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。

(2) 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の適応症における安全性プロファイルと比べて新たに注意すべき重大な安全性上の問題はないと考えており、本薬の安全性プロファイルを理解した上で患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本薬の使用に特段の問題が生じる可能性は低いと考える。

したがって機構は、現時点では、製造販売後調査等を行って迅速かつ重点的に情報を収集する必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見出

された場合には、速やかに適切な製造販売後調査等を実施することで差し支えないと判断した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 4 月 26 日付薬食審査発 0426 第 4 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

IV. 総合評価

平成 25 年 4 月 26 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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：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）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおり整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]	精神科領域におけるうつ病・うつ状態 遺尿症 <u>ナルコレプシーに伴う情動脱力発作</u>	(下線部追加)
[用法・用量]	<u>・精神科領域におけるうつ病・うつ状態の場合</u> 通常、成人には <u>クロミプラミン塩酸塩</u> として 1 日 <u>50~100 mg</u> を 1~3 回に分割経口投与する。ただし、 <u>年齢</u> 、 <u>症状</u> により適宜増減するが、1 日最高投与量は <u>225 mg</u> までとする。 <u>・遺尿症の場合</u> 通常、6 歳未満の <u>幼児</u> には <u>クロミプラミン塩酸塩</u> として 1 日 <u>10~25 mg</u> を、また 6 歳以上の <u>小児</u> には 1 日 <u>20~50 mg</u> を 1~2 回に分割経口投与する。ただし、 <u>年齢</u> 、 <u>症状</u> により適宜増減する。 <u>・ナルコレプシーに伴う情動脱力発作の場合</u> <u>通常、成人にはクロミプラミン塩酸塩</u> として 1 日 <u>10~75 mg</u> を 1~3 回に分割経口投与する。	(二重下線部変更) (下線部追加)