

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体作動型片頭痛治療剤劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

ナラトリプタン塩酸塩錠

## ナラトリプタン錠 2.5mg [KO]

## Naratriptan Tablets 2.5mg [KO]

剤形	フィルムコーティング錠	
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意：医師等の処方箋により使用すること）	
規格・含量	1錠中 ナラトリプタン塩酸塩 2.78mg（ナラトリプタンとして 2.5mg）	
一般名	和名：ナラトリプタン塩酸塩（JAN） 洋名：Naratriptan Hydrochloride（JAN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日	2020年2月17日
	薬価基準収載年月日	2020年6月19日
	販売開始年月日	2020年6月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：寿製薬株式会社	
医薬品情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	寿製薬株式会社 くすり相談窓口 フリーコール：0120-996-156 FAX：0268-82-2215 受付時間：9時～12時、13時～17時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） ホームページ URL: <a href="https://www.kotobuki-pharm.co.jp/">https://www.kotobuki-pharm.co.jp/</a>	

本IFは2023年9月改訂の電子化された添付文書（第1版）の記載に基づき作成した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適性使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬品情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1988年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適性使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

## 目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	13
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	13
3. 製品の製剤学的特性	1	VII. 薬物動態に関する項目	14
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 血中濃度の推移	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 薬物速度論的パラメータ	15
6. RMP の概要	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	16
II. 名称に関する項目	2	4. 吸収	16
1. 販売名	2	5. 分布	16
2. 一般名	2	6. 代謝	16
3. 構造式又は示性式	2	7. 排泄	17
4. 分子式及び分子量	2	8. トランスポーターに関する情報	17
5. 化学名（命名法）又は本質	2	9. 透析等による除去率	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	10. 特定の背景を有する患者	17
III. 有効成分に関する項目	3	11. その他	18
1. 物理化学的性質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	1. 警告内容とその理由	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	2. 禁忌内容とその理由	19
IV. 製剤に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19
1. 剤形	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19
2. 製剤の組成	4	5. 重要な基本的注意とその理由	20
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20
4. 力価	4	7. 相互作用	22
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	8. 副作用	22
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	10. 過量投与	23
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	11. 適用上の注意	23
9. 溶出性	6	12. その他の注意	23
10. 容器・包装	8	IX. 非臨床試験に関する項目	25
11. 別途提供される資材類	8	1. 薬理試験	25
12. その他	9	2. 毒性試験	25
V. 治療に関する項目	10	X. 管理的事項に関する項目	26
1. 効能又は効果	10	1. 規制区分	26
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. 有効期間	26
3. 用法及び用量	10	3. 包装状態での貯法	26
4. 用法及び用量に関連する注意	10	4. 取扱い上の注意	26
5. 臨床成績	10	5. 患者向け資材	26
		6. 同一成分・同効薬	26

---

7. 国際誕生年月日 .....	26
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 掲載年月日、販売開始年月日.....	26
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容 .....	26
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 .....	26
11. 再審査期間 .....	27
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	27
13. 各種コード .....	27
14. 保険給付上の注意 .....	27
XI. 文献.....	28
1. 引用文献 .....	28
2. その他の参考資料 .....	28
XII. 参考資料.....	29
1. 主な外国での発売状況 .....	29
2. 海外における臨床支援情報 .....	29
XIII. 備考 .....	30
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報 .....	30
2. その他の関連資料 .....	31

## 略語一覧

略語	省略していない名称: 日本語名
5-HT	5-hydroxytryptamine (serotonin): 5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン)
AUC <sub>t</sub>	area under the plasma concentration-time curve to the time of last observation: 最終サンプリング時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CL/F	total clearance: 全身クリアランス
CL <sub>r</sub>	renal clearance: 腎クリアランス
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration: 最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450: (肝薬物代謝酵素) チトクローム P450
INN	International nonproprietary name: 医薬品国際一般名称
JAN	Japanese accepted names: 日本医薬品一般名称
k <sub>el</sub>	terminal elimination rate constant: 終末相消失速度定数
PTP	press-through package: プレススルー包装
RH	relative humidity: 相対湿度
RMP	risk management plan: 医薬品リスク管理計画
rpm	revolutions per minute: 毎分回転数
S.D.	standard deviation: 標準偏差
t <sub>1/2</sub>	terminal elimination half-life: 終末相消失半減期
TLC 法	thin-layer chromatographic method: 薄層クロマトグラフィー法
T <sub>max</sub>	time to reach maximum plasma concentration: 最高血漿中濃度到達時間

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ナラトリプタン塩酸塩製剤は、セロトニン（5-hydroxytryptamine；以下 5-HT）受容体のサブタイプである 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体に選択的に作用するトリプタン系の経口片頭痛治療薬であり、本邦では 2008 年 1 月に製造販売承認されている。

1錠中にナラトリプタン塩酸塩を 2.78mg（ナラトリプタンとして 2.5mg）含有するナラトリプタン錠 2.5mg「KO」は、寿製薬株式会社が初の後発医薬品として開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき規格及び試験方法を設定、安定性試験（加速試験）、アマージ錠 2.5mg を標準製剤として生物学的同等性試験を実施し、2020 年 2 月に製造販売承認を取得、2020 年 6 月に販売を開始した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) バイオアベイラビリティが高く、半減期の長いトリプタン系片頭痛治療剤である。（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）
- (2) 24 時間にわたって頭痛を改善する。（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）
- (3) 片頭痛の随伴症状を改善する。（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）
- (4) 24 時間後の頭痛再発はプラセボ群に比べて約半数に減少した。（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）
- (5) 重大な副作用として、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー、虚血性心疾患様症状、薬剤の使用過多による頭痛が報告されている。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 錠剤形状は服用しやすい円形錠とし、小型化した。
- (2) 個装箱は、調剤棚に利用可能な切り取りタグ付きとした。
- (3) 携帯しやすく服薬管理が可能な「患者さん用パッケージ」を個装箱に同梱した。

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	なし
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	なし
最適使用推進ガイドライン	なし
保険適用上の留意事項通知	なし

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1) 和名

ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」

## (2) 洋名

Naratriptan Tablets 2.5mg 「KO」

## (3) 名称の由来

一般名+剤形+規格(含量)+「KO」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づく命名〕

## 2. 一般名

## (1) 和名(命名法)

ナラトリプタン塩酸塩 (JAN)

## (2) 洋名(命名法)

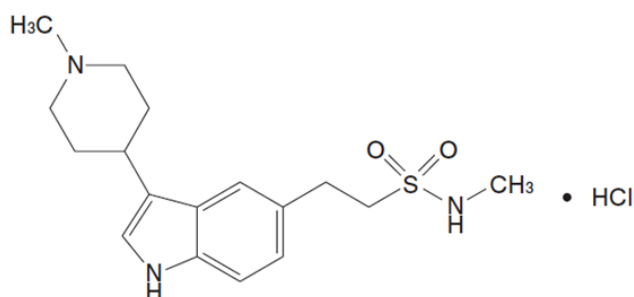
Naratriptan Hydrochloride (JAN)

naratriptan (INN)

## (3) ステム

セロトニン (5-HT<sub>1</sub>) 受容体作動薬、スマトリプタン誘導体: -triptan

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 化学名(命名法)又は本質

*N*-Methyl-2-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1*H*-indol-5-yl] ethanesulfonamide monohydrochloride

## 5. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S · HCl

分子量: 371.93

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし



## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

白色～微黄色の粉末

#### (2) 溶解性

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、アセトニトリル、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、2-プロパノールにほとんど溶けない。

#### (3) 吸湿性

吸湿性はない。

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 246℃（分解を伴わない）

#### (5) 酸塩基解離定数

pKa＝約 9.7（ピペリジニル基の窒素）

#### (6) 分配係数

log P：1.95（1-オクタノール／水系）

#### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）

定量法：液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

## (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」		
製剤の色	緑色		
形状・剤形	フィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
直径 (mm)	7		
厚さ (mm)	約 3.4		
重量 (mg)	約 134		
識別コード	KO83		

## (3) 識別コード

KO83

## (4) 製剤の物性

該当資料なし

## (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」
有効成分	1錠中 ナラトリプタン塩酸塩 2.78mg (ナラトリプタンとして 2.5mg)
添加剤	結晶セルロース、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、黄色三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400、酸化チタン、食用青色二号アルミニウムレーキ

## (2) 電解質等の濃度

該当しない

## (3) 熱量

該当資料なし

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

## (1) 加速試験

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」は、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された<sup>1)</sup>。

包装形態：PTP 包装をアルミピロー包装したもの

試験条件：40℃、75%RH

測定項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状（緑色のフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験（紫外吸収スペクトル、TLC 法）	適合	適合	適合	適合
製剤均一性（含量均一性試験）	適合	適合	適合	適合
溶出性（15 分間の溶出率 80%以上）	適合	適合	適合	適合
類縁物質	適合	適合	適合	適合
定量（95.0%～105.0%）	適合	適合	適合	適合

1 ロット n=3、3 ロット

## (2) 長期保存試験

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、36 ヶ月）の結果、ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された<sup>1)</sup>。

包装形態：PTP 包装をアルミピロー包装したもの

試験条件：25℃、60%RH

測定項目	開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状（緑色のフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験（紫外吸収スペクトル、TLC 法）	適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性（含量均一性試験）	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性（15 分間の溶出率 80%以上）	適合	適合	適合	適合	適合
類縁物質	適合	適合	適合	適合	適合
定量（95.0%～105.0%）	適合	適合	適合	適合	適合

1 ロット n=3、3 ロット

## (3) 無包装状態での安定性

ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」の無包装状態での安定性試験を「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法」に準じて実施・評価した。その結果、温度に対する安定性試験では変化は認められず安定であったが、湿度に対する安定性試験では、性状、溶出試験及び硬度に変化がみられた。また、光に対する安定性試験では、曝光後の性状に変化が見られた<sup>2)</sup>。

保存条件	試験項目	規格	結果		
			開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
温度	40℃ 遮光・ 気密容器	性状	緑色のフィルムコーティング錠	適合	適合
		溶出試験	15 分：80%以上	88.6～95.7%	91.5～94.8%
		含量	95.0%～105.0%	100.1%	100.6%
		硬度	参考値	11.6kg	14.0kg
湿度	25℃/ 75%RH 遮光・ 開放容器	性状	緑色のフィルムコーティング錠	適合	黄緑色のフィルムコーティング錠 内容膨張によりフィルム破損
		溶出試験	15 分：80%以上	88.6～95.7%	86.5～91.5%
		含量	95.0%～105.0%	100.1%	101.5%
		硬度	参考値	11.6kg	6.1kg

IV. 製剤に関する項目

保存条件	試験項目	規格	対照	曝光後
光 25℃ 120万Lux・hr後 200W・hr/m <sup>2</sup> 密閉容器	性状	緑色のフィルム コーティング錠	適合	黄緑色のフィルム コーティング錠
	溶出試験	15分：80%以上	94.8～98.0%	90.6～92.9%
	含量	95.0%～105.0%	101.2%	101.3%
	硬度	参考値	12.9kg	11.7kg

1ロットn=3、1ロット

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

ナラトリプタン錠 2.5mg「KO」の溶出挙動におけるアマージ錠 2.5mg との類似性

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日薬食審査発0229第10号別紙1)」に準じ、ナラトリプタン錠 2.5mg「KO」と標準製剤(アマージ錠 2.5mg)の溶出挙動の類似性を検討した。

1) 試験方法

試験法：日局一般試験法 溶出試験法 第2法（パドル法）

試験液：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

検体数：各製剤ともに12ベッセル

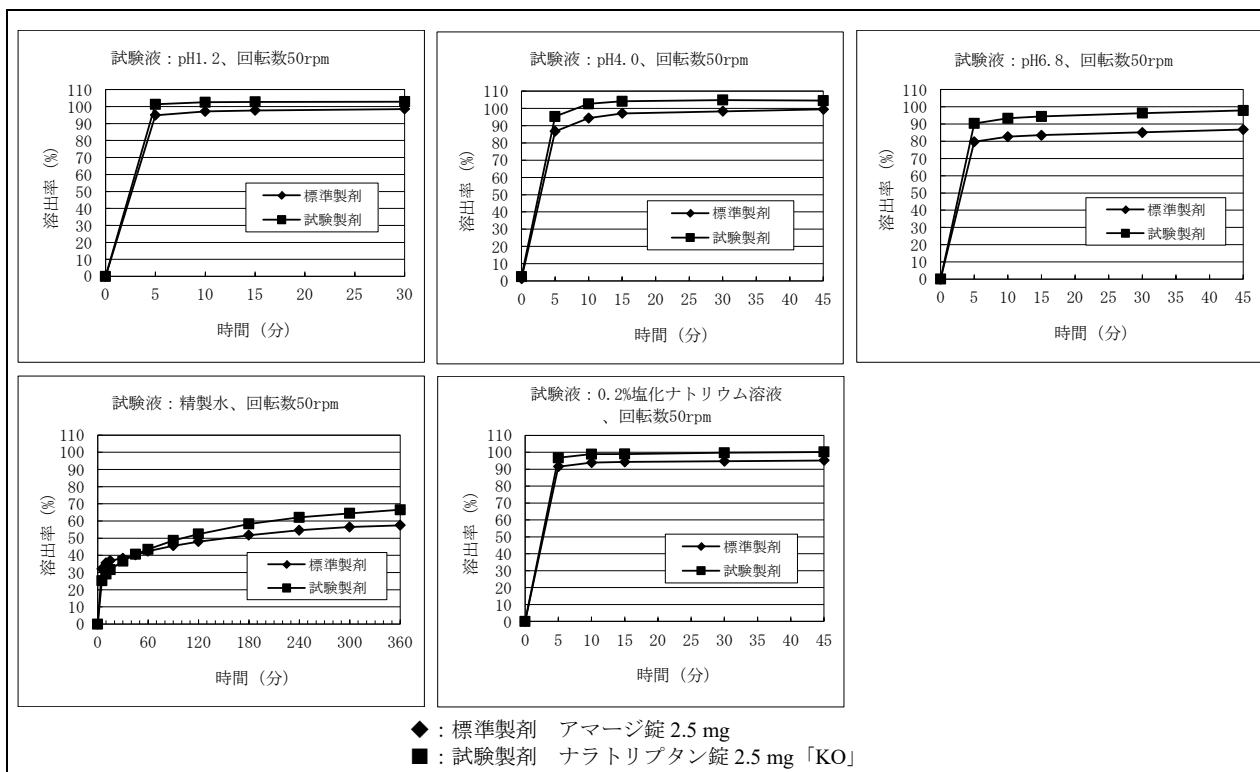
溶出試験条件

	試験液	回転数 (rpm)
pH1.2	日局 溶出試験第1液	50
pH4.0	薄めた McIlvaine 緩衝液※	50
pH6.8	日局 溶出試験第2液	50
水	日局 精製水	50
—	0.2%塩化ナトリウム溶液	50

※ 薄めた McIlvaine 緩衝液 pH3.0、pH4.0 及び pH5.0 の試験液を用いて試験液の選定を実施し、最も溶出の遅い試験液（薄めた McIlvaine 緩衝液 pH4.0）を選定した。

注) パドル法 100回転での試験については、パドル法 50回転の溶出試験で pH1.2、pH4.0、pH6.8 が 30分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したことから、試験は省略した。

2) 試験結果



標準製剤と試験製剤の溶出曲線

溶出挙動の類似性判定結果

<p>試験液① (pH1.2)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">時間 (分)</th> <th colspan="2">溶出率 (%)</th> <th rowspan="2">溶出率の差 (%)</th> </tr> <tr> <th>標準製剤</th> <th>試験製剤</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5</td> <td>94.9</td> <td>101.4</td> <td>6.5</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>97.1</td> <td>102.6</td> <td>5.4</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>97.7</td> <td>102.7</td> <td>5.0</td> </tr> </tbody> </table>	時間 (分)	溶出率 (%)		溶出率の差 (%)	標準製剤	試験製剤	5	94.9	101.4	6.5	10	97.1	102.6	5.4	15	97.7	102.7	5.0	<p>判定基準：試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。</p> <p>結果：試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出した。</p>						
時間 (分)		溶出率 (%)			溶出率の差 (%)																				
	標準製剤	試験製剤																							
5	94.9	101.4	6.5																						
10	97.1	102.6	5.4																						
15	97.7	102.7	5.0																						
<p>試験液② (pH4.0)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">時間 (分)</th> <th colspan="2">溶出率 (%)</th> <th rowspan="2">溶出率の差 (%)</th> </tr> <tr> <th>標準製剤</th> <th>試験製剤</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5</td> <td>86.7</td> <td>95.4</td> <td>8.7</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>94.4</td> <td>102.7</td> <td>8.3</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>97.1</td> <td>104.1</td> <td>7.0</td> </tr> </tbody> </table>	時間 (分)	溶出率 (%)		溶出率の差 (%)	標準製剤	試験製剤	5	86.7	95.4	8.7	10	94.4	102.7	8.3	15	97.1	104.1	7.0	<p>判定基準：試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。</p> <p>結果：試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出した。</p>						
時間 (分)		溶出率 (%)			溶出率の差 (%)																				
	標準製剤	試験製剤																							
5	86.7	95.4	8.7																						
10	94.4	102.7	8.3																						
15	97.1	104.1	7.0																						
<p>試験液③ (pH6.8)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>時間 (分)</th> <th>標準製剤</th> <th>試験製剤</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15</td> <td>83.6</td> <td>94.4</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>85.2</td> <td>96.4</td> </tr> <tr> <td>45</td> <td>86.8</td> <td>97.9</td> </tr> <tr> <td>f2 関数</td> <td colspan="2">47.8</td> </tr> <tr> <td>判定基準</td> <td colspan="2">42以上</td> </tr> <tr> <td>判定</td> <td colspan="2">適合</td> </tr> </tbody> </table>	時間 (分)	標準製剤	試験製剤	15	83.6	94.4	30	85.2	96.4	45	86.8	97.9	f2 関数	47.8		判定基準	42以上		判定	適合		<p>判定基準：15 分、30 分、45 分の時点で平均溶出率を比較するとき、f2 関数の値が 42 以上である。</p> <p>結果：f2 関数の値が 42 以上であった。</p>			
時間 (分)	標準製剤	試験製剤																							
15	83.6	94.4																							
30	85.2	96.4																							
45	86.8	97.9																							
f2 関数	47.8																								
判定基準	42以上																								
判定	適合																								
<p>試験液④ (精製水)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>時間 (分)</th> <th>標準製剤</th> <th>試験製剤</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30 Ta/4</td> <td>38.2</td> <td>36.6</td> </tr> <tr> <td>60 2Ta/4</td> <td>42.4</td> <td>43.5</td> </tr> <tr> <td>90 3Ta/4</td> <td>45.6</td> <td>48.7</td> </tr> <tr> <td>120 Ta</td> <td>48.0</td> <td>52.4</td> </tr> <tr> <td>f2 関数</td> <td colspan="2">75.9</td> </tr> <tr> <td>判定基準</td> <td colspan="2">46以上</td> </tr> <tr> <td>判定</td> <td colspan="2">適合</td> </tr> </tbody> </table> <p>標準溶液の 360 分の平均溶出率は 57.5%でありこの値の 85%は、<math>57.5 \times 0.85 = 48.9\%</math>となる。この値に最も近い 120 分を Ta とした。</p>	時間 (分)	標準製剤	試験製剤	30 Ta/4	38.2	36.6	60 2Ta/4	42.4	43.5	90 3Ta/4	45.6	48.7	120 Ta	48.0	52.4	f2 関数	75.9		判定基準	46以上		判定	適合		<p>判定基準：規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率の約 85%となる適当な時点を Ta とするとき、Ta/4, 2Ta/4, 3Ta/4, Ta の時点で平均溶出率を比較するとき、f2 関数の値が 46 以上である。</p> <p>結果：f2 関数の値が 46 以上であった。</p>
時間 (分)	標準製剤	試験製剤																							
30 Ta/4	38.2	36.6																							
60 2Ta/4	42.4	43.5																							
90 3Ta/4	45.6	48.7																							
120 Ta	48.0	52.4																							
f2 関数	75.9																								
判定基準	46以上																								
判定	適合																								

試験液⑤ (0.2%塩化ナトリウム溶液)				判定基準：試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
時間(分)	溶出率(%)		溶出率の差(%)	
5	標準製剤	試験製剤		結果：試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出した。
	91.5	96.7	5.2	
10	93.9	98.9	5.0	
15	94.3	99.0	4.7	

ナラトリプタン錠 2.5mg「KO」と標準製剤（アマージ錠 2.5mg）の溶出挙動を検討したところ、すべての溶出条件において溶出挙動の類似性の判定基準に適合したことから、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した<sup>3)</sup>。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

20錠 [10錠 (PTP) × 2]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

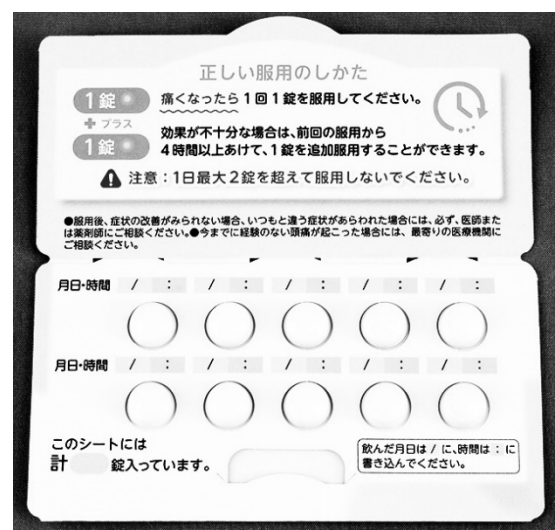
PTP：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデンからなるフィルム、アルミニウム箔

アルミピロー：ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレン・アルミニウムからなる多層フィルム

11. 別途提供される資材類

「患者さん用パッケージ」

服用方法が記載され、服用日時の記入が可能な携帯用の専用パッケージで、台紙に PTP シートをはさみ込み、患者に提供する。個装箱に2セットが同梱されている。



## ナロトリプタン錠の専用パッケージ



錠剤の持ち運びや服用  
間隔の確認に便利な  
フォルダーです。



開いて中央の切込みから  
PTPシートをはさみ込  
みます。



PTPシートをセットした  
状態。



服用の際は、そのまま  
錠剤を押し出し裏から  
取り出します。

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

4. 効能又は効果  
片頭痛

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準<sup>4)</sup>により、「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。特に次のような患者は、くも膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるため、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。

- ・今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
- ・片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者

5.2 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

通常、成人にはナラトリプタンとして1回2.5mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。

なお、効果が不十分な場合には、追加投与することができるが、前回の投与から4時間以上あけること。ただし、1日の総投与量を5mg以内とする。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、頭痛発現時のみに使用し、予防的には使用しないこと。

7.2 本剤投与により全く効果が認められない場合は、その発作に対して追加投与しないこと。このような場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認すること。

7.3 肝機能障害患者又は腎機能障害患者では、血中濃度が上昇するおそれがあるので、1日の総投与量を2.5mgとすること。[9.2.2、9.3.2、16.6.1、16.6.2 参照]

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし



## (2) 臨床薬理試験

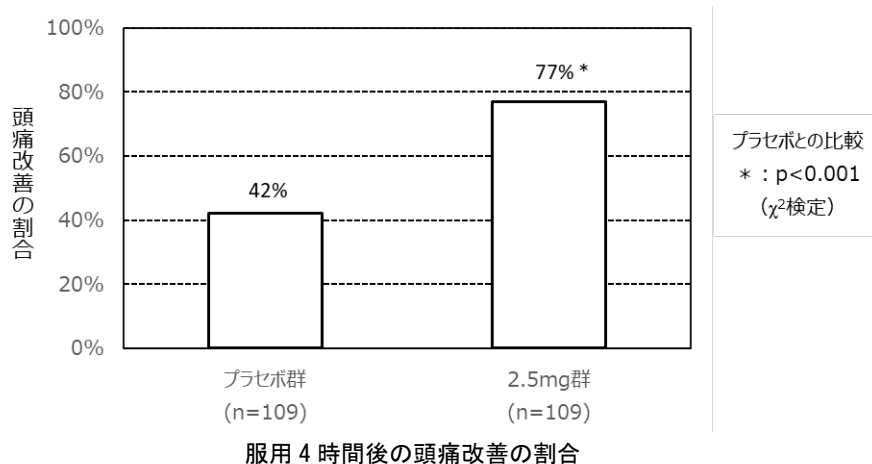
該当資料なし

## (3) 用量反応探索試験

## 国内第Ⅱ相用量反応性試験

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照、用量反応、二重盲検比較試験において、服用4時間後の頭痛改善の割合<sup>注)</sup>は、プラセボ群及びナラトリプタン2.5mg群でそれぞれ42% (46/109例) 及び77% (84/109例) であり、ナラトリプタン2.5mg群では、プラセボ群に比し有意に高い頭痛改善効果を示した ( $p < 0.001$ 、 $\chi^2$ 検定)。

投与4時間後から24時間後まで効果持続を得た患者割合は、プラセボ群で27% (29/109例)、2.5mg群で61% (67/109例) であり、用量の増加に伴って増加した。投与4時間後から24時間後までの頭痛再発率はプラセボ群24% (11/46例)、2.5mg群では12% (10/84例) と半数に減少した。投与4時間後に随伴症状 (悪心、嘔吐、光過敏、音過敏) が認められた患者割合は、2.5mg群ではプラセボ群に比べて有意に低かった ( $p < 0.01$ 、 $\chi^2$ 検定)<sup>5)</sup>。



副作用発現頻度は、ナラトリプタン2.5mg群で13% (14/109例)、プラセボ群で25% (28/110例) であった。主な副作用は、ナラトリプタン2.5mg群で悪心5% (5/109例) 及び嘔吐2% (2/109例) であり、いずれもプラセボ群でより多く見られた。その他の副作用はプラセボ群とナラトリプタン群と比較して同様であった。なお、いずれの副作用も軽度もしくは中等度であった。

## (4) 検証的試験

## 1) 有効性検証試験

## 海外第Ⅲ相試験 (プラセボ対照試験)

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、服用4時間後の頭痛改善の割合<sup>注)</sup>は、プラセボ群及びナラトリプタン2.5mg群でそれぞれ34% (42/122例) 及び60% (76/127例) であり、ナラトリプタン2.5mg群では、プラセボ群に比し有意に高い頭痛改善効果を示した ( $p < 0.001$ )<sup>6) 7)</sup>。

副作用発現頻度は、ナラトリプタン2.5mg群で、1回目の投与時は23% (22/97例)、2回目の投与時は20% (6/30例) であった。主な副作用は、悪心及び嘔吐であり、それぞれ1回目の投与時は3% (3/97例) 及び5% (5/97例)、2回目の投与時は7% (2/30例) 及び3% (1/30例) であった。

## 海外第Ⅲ相試験 (スマトリプタン対照試験)

片頭痛患者を対象としたプラセボ及びスマトリプタン対照二重盲検比較試験において、服用4時間後の

頭痛改善の割合<sup>注)</sup>は、プラセボ群及びナラトリプタン 2.5mg 群でそれぞれ 27% (28/104 例) 及び 66% (132/199 例) であり、ナラトリプタン 2.5mg 群では、プラセボ群に比し有意に高い頭痛改善効果を示した ( $p < 0.001$ )<sup>8)</sup>。

副作用発現頻度は、ナラトリプタン 2.5mg 群で、1 回目の投与時は 24% (47/199 例)、2 回目の投与時は 15% (12/78 例) であった。

#### 海外第Ⅲ相試験（プラセボ対照クロスオーバー試験）

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照クロスオーバー二重盲検比較試験において、服用 4 時間後の頭痛改善の割合<sup>注)</sup>は、プラセボ群及びナラトリプタン 2.5mg 群でそれぞれ 33% (197/602 例) 及び 68% (396/586 例) であり、ナラトリプタン 2.5mg 群では、プラセボ群に比し有意に高い頭痛改善効果を示した ( $p < 0.001$ )<sup>9)、10)</sup>。

副作用発現頻度は、ナラトリプタン 2.5mg 群で、1 回目の投与時は 14% (63/440 例)、2 回目の投与時は 13% (20/150 例) であった。

## 2) 安全性試験

#### 海外第Ⅲ相試験（長期投与試験）

片頭痛患者を対象とした長期投与試験において、服用 4 時間後の頭痛改善の割合<sup>注)</sup>は、ナラトリプタン 2.5mg 群で 70% (改善件数/発現件数：9016/12930 件) であった<sup>11)</sup>。

副作用発現頻度は、ナラトリプタン 2.5mg 群で、1 回目の投与時は 39% (159/409 例)、2 回目の投与時は 29% (105/360 例) であった。主な副作用は、悪心及び傾眠であり、それぞれ 1 回目の投与時は 10% (39/409 例) 及び 8% (31/409 例)、2 回目の投与時は 8% (30/360 例) 及び 4% (13/360 例) であった。

注) 頭痛の程度が「重度」又は「中等度」から「軽度」又は「なし」に改善した割合

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

スマトリプタンコハク酸塩、ゾルミトリプタン、エレトリプタン臭化水素酸塩、リザトリプタン安息香酸塩等のトリプタン系化合物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ナラトリプタン塩酸塩は、頭蓋血管平滑筋に存在する 5-HT<sub>1B</sub> 受容体、頭蓋血管周辺の三叉神経終末に存在する 5-HT<sub>1D</sub> 受容体に対して選択的に作用し、片頭痛の発生機序である、頭蓋血管の拡張、三叉神経の活性化及びそれにともなう頭蓋血管透過性亢進を抑制することにより、片頭痛を改善すると考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 5-HT<sub>1B</sub> 及び 5-HT<sub>1D</sub> 受容体に対する選択的親和性

*In vitro* において、ナラトリプタン塩酸塩は 5-HT<sub>1B</sub> 及び 5-HT<sub>1D</sub> 受容体に対して選択的かつ高い親和性を示した<sup>12)</sup>。

##### 2) 脳血管に対する選択的な収縮作用

*In vitro* において、ナラトリプタン塩酸塩はイヌ摘出脳底動脈及び中大脳動脈に対して濃度依存的な収縮作用を示した。一方、ヒト摘出冠動脈に対する収縮作用は弱かった (*in vitro*)。麻酔イヌにおいてナラトリプタン塩酸塩は静脈内投与により、頸動脈血管抵抗を用量依存的に増加させた。また、大腿動脈、椎骨動脈及び冠動脈に対する血管抵抗増加作用は、頸動脈に対する作用に比較して弱かった<sup>12)</sup>。

##### 3) 三叉神経刺激誘発血漿蛋白漏出の抑制作用

麻酔ラットにおいてナラトリプタン塩酸塩は静脈内投与により、三叉神経刺激によって誘発される硬膜血管外への血漿蛋白漏出を抑制した<sup>12)</sup>。

##### 4) 三叉神経活動の抑制作用

麻酔ネコにおいてナラトリプタン塩酸塩は静脈内投与により、上矢状静脈洞刺激による第二頸髄における誘発電位及び発火確率を低下させた<sup>12)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

- ① 健康成人男性に、ナラトリプタン 1mg<sup>注)</sup>、2.5mg 及び 5mg<sup>注)</sup> を空腹時に単回経口投与した時の薬物動態パラメータを以下に示す。C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> は用量に対して線形性が認められた。t<sub>1/2</sub> は約 5 時間であった<sup>13)</sup>。

表 VII-1 健康成人男性における単回経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
1mg	2.12±0.58	16.50±5.46	2.17±0.86	4.47±1.73
2.5mg	5.62±1.31	48.59±14.43	2.68±1.34	5.05±1.71
5mg	12.74±4.15	111.91±25.90	2.42±1.52	5.36±0.89

平均値±標準偏差、18 例

- ② 健康成人女性にナラトリプタン 1mg<sup>注)</sup>、2.5mg 及び 5mg<sup>注)</sup> を空腹時に単回経口投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、健康成人男性と比較して C<sub>max</sub> は 0.99~1.39 倍、AUC<sub>0-t</sub> は 1.19~1.33 倍であった。t<sub>1/2</sub> はほぼ同様であった<sup>14)</sup>。
- ③ 女性片頭痛患者の片頭痛発作発現時にナラトリプタン 2.5mg を単回経口投与した時の薬物動態は、片頭痛発作のない時と比べて C<sub>max</sub> がやや低下したが、AUC<sub>0-∞</sub> に変化はみられなかった (外国人データ)<sup>15)</sup>。

##### 2) 反復投与

健康成人男性にナラトリプタン 5mg<sup>注)</sup> を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した時、反復投与による薬物動態への影響及び蓄積性は認められなかった<sup>16)</sup>。

##### 3) 生物学的同等性試験

ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」とアマージ錠 2.5mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (ナラトリプタンとして 2.5mg) 健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>17)</sup>。

表 VII-2 ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」及びアマージ錠 2.5mg 経口投与時の薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」	97.27±22.58	9.83±3.13	2.3±1.3	7.8±1.2
アマージ錠 2.5mg	90.55±20.05	8.70±2.48	2.8±1.5	8.0±1.5

平均値±標準偏差、20 例

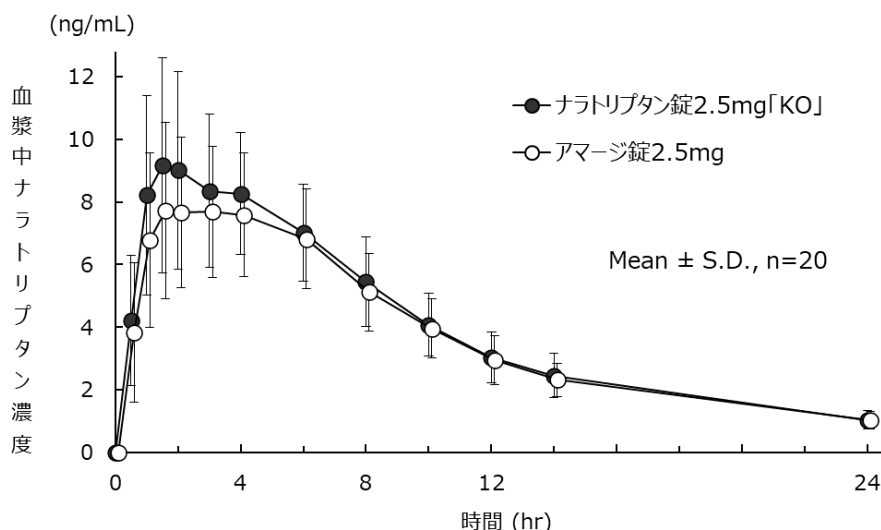


図 VII-1 ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」 及びアマージ錠 2.5mg 経口投与後の平均血漿中濃度推移

表 VII-3 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> の平均値の差とその 90%信頼区間

同等性評価パラメータ	平均値の差	
	点推定値	90%信頼区間
AUC <sub>t</sub> (対数変換値)	log (1.0733)	log (1.0286) ~ log (1.1199)
C <sub>max</sub> (対数変換値)	log (1.1199)	log (1.0420) ~ log (1.2035)

血漿中濃度並びに AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

健康成人男性にナラトリプタン 2.5mg を空腹時及び食後に単回経口投与した時の薬物動態はほぼ同様であり、食事による顕著な影響は受けなかった<sup>18)</sup>。

#### 2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

〈ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」〉

$k_{el} = 0.0907 \pm 0.0135 \text{ hr}^{-1}$ <sup>17)</sup> (健康成人男性 20 例、2.5mg 空腹時単回経口投与、平均値±標準偏差)

## (4) クリアランス

該当資料なし

## (5) 分布容積

該当資料なし

## (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

## (1) 解析方法

該当資料なし

## (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

## バイオアベイラビリティ

（参考：外国人データ）

健康成人にナラトリプタン 5mg<sup>注</sup>を単回経口投与した時の生物学的利用率は70%であった（外国人データ）<sup>19</sup>。

## 5. 分布

## (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

## (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

## 血球移行

*In vitro*でのナラトリプタン（50～1000ng/mL）の血球移行率は52%であった<sup>20</sup>。

## (6) 血漿蛋白結合率

*In vitro*でのナラトリプタン（50～1000ng/mL）のヒト血漿蛋白結合率は29%であった<sup>20</sup>。

## 6. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓

代謝経路：

<参考>

マウス及びラットに  $^{14}\text{C}$ -ナラトリプタン塩酸塩の 10mg/kg、ウサギ及びイヌに 1mg/kg、ヒトにナラトリプタン塩酸塩の 2.5mg 又は  $^{14}\text{C}$ -ナラトリプタン塩酸塩の 10mg をそれぞれ単回経口投与した時の血漿及び尿中代謝物を検討した。動物及びヒトでの投与 8 時間までの血漿中の主な成分は未変化体であり、その他にウサギでは  $\alpha$ -水酸化体、イヌでは N-酸化体、ヒトでは N-酸化体及びピペリジノン体が確認された。また、動物及びヒトでの投与 24 時間後までの尿中の主な成分も未変化体であり、その他に  $\alpha$ -水酸化体、N-酸化体、N-脱メチル体、ピペリジノン体が少量確認された。以上のことから、ナラトリプタンは N-酸化、 $\alpha$ -水酸化、N-脱メチル化などの複数の経路で代謝されるが、動物及びヒトでの血漿及び尿中の主な成分は未変化体であったことから、ナラトリプタンの代謝クリアランスは低いと考えられた<sup>21)</sup>。

ナラトリプタンはモノアミノキシダーゼ (A 型及び B 型) の代謝活性を阻害しない。また各 CYP 分子種 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5) の代謝活性も阻害しない<sup>22)</sup>。

## (2) 代謝に關与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ナラトリプタンは CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 などの複数の CYP 分子種で代謝された<sup>21)</sup>。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

健康成人男性にナラトリプタン 2.5mg を空腹時に単回経口投与した時、投与後 24 時間までに投与量の約 50%が未変化体として尿中に排泄された<sup>23)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者

(参考：外国人データ)

軽度腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス; 40~75mL/min) にナラトリプタン 5mg<sup>註)</sup>、中等度腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス; 15~39mL/min) にナラトリプタン 2.5mg を単回経口投与した時の薬物動態は、健康成人と比べて 2.5mg 投与量に換算した  $C_{\max}$  がそれぞれ 39、43%上昇し、 $t_{1/2}$  が 86、62%延長した。また全身クリアランスは 46、50%低下した (外国人データ)<sup>24)</sup>。

表 VII-4 腎機能の異なる患者の薬物動態パラメータ (2.5mg に補正)

	健康成人 (8例)	軽度腎機能障害患者 (8例)	中等度腎機能障害患者 (7例)
クレアチニンクリアランス	>75mL/min	40~75mL/min	15~39mL/min
投与量	5mg	5mg	2.5mg
C <sub>max</sub> (ng/mL) (2.5mg 投与量換算)	9.8±3.27	14.9±10.12	14.3±4.31
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL) (2.5mg 投与量換算)	92.5±31.26	185.2±85.80	208.8±110.25
t <sub>1/2</sub> (hr)	6.3±1.69	12.1±4.16	11.3±3.72
CL/F (mL/min)	510.7±213.05	275.3±129.19	238.8±99.69
CLr (mL/min)	173.7±78.40	85.3±46.53	47.7±14.95

平均値±標準偏差

注) 腎機能障害患者への本剤の投与については、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由」の項 7.3、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項 2.6、「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (2) 腎機能障害患者」の項参照。

## (2) 肝機能障害患者

(参考：外国人データ)

肝機能障害患者 (Child-Pugh グレード A 又は B) にナラトリプタン 2.5mg を単回経口投与した時の薬物動態は、健康成人と比べて AUC<sub>0-∞</sub>が 48%増加し t<sub>1/2</sub>が 42%延長した。また全身クリアランスは 33%低下した。C<sub>max</sub> はほぼ同様であった (外国人データ)<sup>25)</sup>。

注) 肝機能障害患者への本剤の投与については、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由」の項 7.3、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項 2.6、「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (3) 肝機能障害患者」の項参照。

## (3) 高齢者

(参考：外国人データ)

高齢者にナラトリプタンを 1 日量として 2mg<sup>注)</sup> 又は 5mg を経口投与 (1 又は 2.5mg 投与 4 時間後にそれぞれ同量を追加投与) した時、若年者と比べて C<sub>max</sub> はそれぞれ 28、15%上昇し、AUC<sub>0-∞</sub>は 38、32%増加した。t<sub>1/2</sub>はそれぞれ 18、14%延長し、全身クリアランスは 28、24%低下した (外国人データ)<sup>26)</sup>。

注) 高齢者への本剤の投与については、「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (8) 高齢者」の項参照。

## 11. その他

該当資料なし

注) 本剤の承認用量は 1 回 2.5mg を経口投与、1 日 5mg 以内である。



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症（冠動脈攣縮）のある患者 [不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれることがある。]
- 2.3 脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者 [脳血管障害や一過性脳虚血性発作があらわれることがある。]
- 2.4 末梢血管障害を有する患者 [症状を悪化させる可能性が考えられる。]
- 2.5 コントロールされていない高血圧症の患者 [一過性の血圧上昇を引き起こすことがある。]
- 2.6 重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者 [9.2.1、9.3.1 参照]
- 2.7 エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、あるいは他の 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬を投与中の患者 [10.1 参照]

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準<sup>4)</sup>により、「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。特に次のような患者は、くも膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるため、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。
  - ・今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
  - ・片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者
- 5.2 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は、頭痛発現時のみに使用し、予防的には使用しないこと。
- 7.2 本剤投与により全く効果が認められない場合は、その発作に対して追加投与しないこと。このような場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認すること。
- 7.3 肝機能障害患者又は腎機能障害患者では、血中濃度が上昇するおそれがあるので、1日の総投与量を2.5mgとすること。[9.2.2、9.3.2、16.6.1、16.6.2 参照]

## 5. 重要な基本的注意とその理由

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 心血管系の疾患が認められない患者においても、重篤な心疾患が極めてまれに発生することがある。[9.1.1、11.1.2 参照]
- 8.2 片頭痛あるいは本剤投与により眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事させないよう十分注意すること。
- 8.3 本剤を含むトリプタン系薬剤により、頭痛が悪化することがあるので、頭痛の改善を認めない場合には、「薬剤の使用過多による頭痛」<sup>4)</sup>の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[11.1.3 参照]

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

## (1) 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1.1 虚血性心疾患の可能性のある患者

例えば、以下のような患者では不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれるおそれがある。[8.1、11.1.2 参照]

- ・虚血性心疾患を疑わせる重篤な不整脈のある患者
- ・閉経後の女性
- ・40歳以上の男性
- ・冠動脈疾患の危険因子を有する患者

## 9.1.2 スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者

本剤はスルホンアミド基を有するため、交叉過敏症（皮膚の過敏症からアナフィラキシーまで）があらわれる可能性がある。[11.1.1 参照]

## 9.1.3 脳血管障害の可能性のある患者

脳血管障害があらわれるおそれがある。

## 9.1.4 てんかんあるいは痙攣を起こしやすい器質的脳疾患のある患者

てんかん様発作が発現したとの報告がある。

## 9.1.5 コントロールされている高血圧症患者

一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇がみられたとの報告がある。

## (2) 腎機能障害患者

## 9.2 腎機能障害患者

## 9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

投与しないこと。本剤は腎臓から排泄されるので、血中濃度が上昇するおそれがある。[2.6 参照]

## 9.2.2 腎機能障害のある患者（重度の腎機能障害のある患者を除く）

軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者に本剤を投与したとき、健康成人と比較して血中濃度が上昇した。[7.3、16.6.1 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。本剤は肝臓で代謝されるので、血中濃度が上昇するおそれがある。[2.6 参照]

9.3.2 肝機能障害のある患者（重度の肝機能障害のある患者を除く）

肝機能障害患者に本剤を投与したとき、健康成人と比較して血中濃度が上昇した。[7.3、16.6.2 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で経口投与後乳汁中への移行が認められている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

高い血中濃度が持続する可能性がある。本剤は肝臓で代謝されるとともに、腎臓から排泄されるが、高齢者では肝機能あるいは腎機能が低下していることが多い。[16.6.3 参照]

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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
エルゴタミン エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン（クリアミン） エルゴタミン誘導体含有製剤 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 エルゴメトリンマレイン酸塩（エルゴメトリンF） メチルエルゴメトリンマレイン酸塩（パルタンM） [2.7 参照]	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 本剤投与後にエルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以上の間隔をあけて投与すること。	5-HT <sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬との薬理的相加作用により、相互に作用（血管収縮作用）を増強させる。
5-HT <sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬 スマトリプタンコハク酸塩（イミグラン） ズルミトリプタン（ゾーミッグ） エレトリプタン臭化水素酸塩（レルパックス） リザトリプタン安息香酸塩（マクサルト） [2.7 参照]	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。本剤投与後に他の 5-HT <sub>1B/1D</sub> 受容体作動型の片頭痛薬を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以内に投与しないこと。	併用により相互に作用を増強させる。

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 フルボキサミンマレイン酸塩 パロキセチン塩酸塩水和物 セルトラリン塩酸塩 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 ミルナシブラン塩酸塩 デュロキセチン塩酸塩	セロトニン症候群（不安、焦燥、興奮、頻脈、発熱、反射亢進、協調運動障害、下痢等）があらわれることがある。	セロトニンの再取り込みを阻害し、セロトニン濃度を上昇させる。よって本剤との併用により、セロトニン作用が増強する可能性が考えられる。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

[9.1.2 参照]

11.1.2 虚血性心疾患様症状（頻度不明）

狭心症あるいは心筋梗塞があらわれることがある。本剤投与後、胸痛、胸部圧迫感等の一過性

の症状（強度で咽喉頭部に及ぶ場合がある）があらわれ、このような症状が虚血性心疾患によると思われる場合には、以後の投与を中止し、虚血性心疾患の有無を調べるための適切な検査を行うこと。[8.1、9.1.1 参照]

11.1.3 薬剤の使用過多による頭痛（頻度不明）  
[8.3 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症			蕁麻疹、発疹等の皮膚症状
循環器			末梢性虚血
消化器	悪心、嘔吐		虚血性大腸炎
精神神経系		眠気、めまい	
その他	痛み（胸痛、咽喉頭痛、頭痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、頸部痛等） <sup>注)</sup>	倦怠感	重感 <sup>注)</sup> 、熱感 <sup>注)</sup> 、圧迫感 <sup>注)</sup> 、絞扼感 <sup>注)</sup>

注) これらの症状は通常一過性であるが、ときに激しい場合があり、身体各部で起こる可能性がある。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

健康成人男性にナラトリプタン 25mg を単回経口投与した際に、頭部ふらふら感、頸部緊張、疲労、協調運動障害及び血圧上昇が認められた（外国人データ）。

13.1 処置

本剤の消失半減期は約 5 時間であり、少なくとも 24 時間、あるいは症状・兆候が持続する限り患者をモニターすること。[16.1.1 参照]

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

- (2) 非臨床試験に基づく情報  
設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験  
「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照
- (2) 安全性薬理試験  
該当資料なし
- (3) その他の薬理試験  
該当資料なし

### 2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験  
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験  
該当資料なし
- (3) 遺伝毒性試験  
該当資料なし
- (4) がん原性試験  
該当資料なし
- (5) 生殖発生毒性試験  
該当資料なし
- (6) 局所刺激性試験  
該当資料なし
- (7) その他の特殊毒性  
該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

<sup>注)</sup> 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ナラトリプタン塩酸塩：劇薬

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

遮光・室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：あり

患者指導箋「ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」をお飲みになる患者さんへ」  
 (「XIII.2. その他の関連資料」の項参照)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アマージ錠 2.5mg (グラクソ・スミスクライン株式会社)

同効薬：スマトリプタンコハク酸塩、ゾルミトリプタン、エレトリプタン臭化水素酸塩、リザトリプタン  
 安息香酸塩等のトリプタン系化合物

### 7. 国際誕生年月日

1997年3月10日(英国)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」	2020年2月17日	30200AMX00158000	2020年6月19日	2020年6月19日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない



## 11. 再審査期間

該当しない

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」	2160007F1039	2160007F1039	127942901	622794201

## 14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料：ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」の安定性試験
- 2) 社内資料：ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」の無包装状態での安定性試験
- 3) 社内資料：ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」とアマーシ錠 2.5mg との生物学的同等性試験  
－溶出試験－
- 4) International Headache Society : Cephalalgia. 2018; 38: 1-211.
- 5) ブリッジング試験（アマーシ錠：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.26）
- 6) Klassen A, et al. : Headache. 1997; 37: 640-645.
- 7) プラセボ対照試験（アマーシ錠：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.29）
- 8) スマトリプタン対照試験（アマーシ錠：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.30）
- 9) Mathew NT, et al. : Neurology. 1997; 49: 1485-1490.
- 10) プラセボ対照クロスオーバー試験（アマーシ錠：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.31）
- 11) 長期投与試験（アマーシ錠：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.35）
- 12) 効力を裏付ける試験（アマーシ錠：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
- 13) 人種差比較試験（アマーシ錠：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.15）
- 14) 日本人女性単回投与試験（アマーシ錠：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.7）
- 15) 片頭痛患者での薬物動態試験（アマーシ錠：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.13）
- 16) 日本人男性での反復投与試験（アマーシ錠：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.6）
- 17) 佐藤ゆずり他：新薬と臨牀. 2020; 69: 519-529.
- 18) 日本人健康男性での食事の影響試験（アマーシ錠：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
- 19) バイオアベイラビリティ算出試験（アマーシ錠：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
- 20) 分布（アマーシ錠：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.6.4.4）
- 21) 代謝（アマーシ錠：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.6.4.5）
- 22) 薬物動態学的薬物相互作用（アマーシ錠：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.6.4.7）
- 23) 日本人男性単回食事の影響試験（アマーシ錠：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.5）
- 24) 腎機能障害患者での薬物動態試験（アマーシ錠：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.16）
- 25) 肝機能障害患者での薬物動態試験（アマーシ錠：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.17）
- 26) 高齢者での薬物動態試験（アマーシ錠：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.14）
- 27) 社内資料：ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」の粉碎時の安定性試験
- 28) 社内資料：ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」の崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

## 2. その他の参考資料

### [片頭痛の診断基準]

International Headache Society : Cephalalgia. 2018; 38: 1-211.

### [薬剤の使用過多による頭痛の診断基準]

International Headache Society : Cephalalgia. 2018; 38: 1-211.

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### 本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

#### (1) 粉碎

##### 1) 試験目的

ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」について、粉碎時の安定性を確認する。

##### 2) 保存条件

保存条件	保存期間	保存形態
25°C、光 1,000 Lux	4 週間	シャーレ開放

##### 3) 試験項目

性状 (外観)、定量試験

##### 4) 試験結果

試験項目	規格	開始時	2週間	4週間
性状	— <sup>※1</sup>	黄色の粉末 <sup>※2</sup>	黄色の粉末 <sup>※2</sup>	黄色の粉末 <sup>※2</sup>
含量	95.0~105.0 %	100.1 %	100.6 %	100.3 %

※1<参考>粉碎前の性状：緑色のフィルムコーティング錠

※2 原薬に由来する色

##### 5) 結論

ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」の粉碎時の安定性試験を実施した結果、4 週間目まで性状と含量に変化は認められず安定であった<sup>27)</sup>。

本剤の粉碎投与は承認外使用であり、また粉碎投与した場合の有効性、安全性、体内動態等の確認は行なっておりませんので、本データのご提供は粉碎投与を推奨するものではありません。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

##### 1) 試験目的

ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」の崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性を確認する。

##### 2) 試験検体

ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」

##### 3) 試験方法

###### ① 崩壊簡易懸濁試験

錠剤をそのまま約 55°Cの温湯 20mL に入れて軽く振り混ぜ、5 分及び 10 分間常温で自然放冷したときの崩壊状態を観察した。

## ② 通過性試験

①の崩壊簡易懸濁試験で使用した液を経管栄養チューブ（8 フレンチ）に約 2～3mL/秒の速度で注入して通過性を確認した。

## 4) 試験結果

## ① 崩壊簡易懸濁試験

試験室温度：20.5℃、約 500 Lux で曝光状態

	投入直後	5 分後	10 分後
2.5 mg 錠	崩壊せず	完全に崩壊	完全に崩壊

## ② 通過性試験

8 フレンチの経管栄養チューブを通過し、チューブ内に残留物を認めなかった。

## 5) 結論

本製剤は、崩壊簡易懸濁試験において 5 分間放置後に振り混ぜると完全に崩壊していた。

また、経管栄養チューブ（8 フレンチ）の通過性にも問題がないことから、経管投与における簡易懸濁法の実施に問題は認められなかった。

しかしながら、簡易懸濁法は承認された用法ではなく承認外用法であり、溶液/懸濁液の安定性、臨床的な有用性・安全性について評価不能な投与方法である<sup>28)</sup>。

## 2. その他の関連資料

## その他の患者向け資料

患者指導箋「ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」をお飲みになる患者さんへ」（A6 版）

**ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」を  
お飲みになる患者さんへ**

## 服用する時の注意

以下の注意事項を守って正しく服用してください。

- このくすりは、片頭痛を改善するくすりです。  
医師に決められた服用量を必ず守ってください。
- 頭痛発作が起きた時にのみ服用してください。  
予防を目的として服用しないでください。
- このくすりは1回1錠服用します。  
効果不十分の場合には、1錠追加できますが、  
必ず4時間以上間隔をあけてください。  
なお、1日の服用量は2錠以内としてください。
- 肝臓または腎臓に障害がある人は、  
1日の服用量が1錠と決められていますので  
注意してください。
- このくすりを服用しても全く効果がない場合には、  
他の原因による頭痛の可能性がありますので、  
服用を中止し医師に相談してください。

必ずお読みください

**ナラトリプタン錠 2.5mg 「KO」を  
お飲みになる患者さんへ**

以下のような症状が出た時は、すぐに服用を中止して、  
医師または薬剤師に相談してください。

- ぶらつき、冷や汗が出る
- めまい、頭痛
- 顔が青白い
- のどがかゆい
- 動悸、息苦しさ、胸の痛み
- 手足が冷たくなる
- 全身のかゆみ、じんま疹

※上記以外にも気になる症状が出た場合は、医師または薬剤師に相談してください。

医師欄名

製造販売元 | 寿製薬株式会社  
北野保健科薬政院大学上五明字東川原 198

2020年6月作成

寿製薬株式会社 製品情報ホームページ  
<https://www.kotobuki-pharm.co.jp/iryō>

製造販売元 **寿製薬株式会社**  
長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原198