

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2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

5-HT_{1B/1D}受容体作動型片頭痛治療剤
ナラトリプタン塩酸塩錠

アマージ錠2.5mg
Amerge Tablets

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 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含有 (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・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2008年1月25日 薬価基準収載年月日：2008年4月18日 発売年月日：2008年4月18日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2021年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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正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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準準拠にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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、医薬品の適正使用のための情報、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式】

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材でありインターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	8
1. 開発の経緯	1	14. その他	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1		
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	9
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	9
(1) 和名	2	2. 用法及び用量	9
(2) 洋名	2	3. 臨床成績	10
(3) 名称の由来	2	(1) 臨床データパッケージ	10
2. 一般名	2	(2) 臨床効果	12
(1) 和名(命名法)	2	(3) 臨床薬理試験	13
(2) 洋名(命名法)	2	(4) 探索的試験	14
(3) ステム	2	(5) 検証的試験	14
3. 構造式又は示性式	2	(6) 治療的使用	17
4. 分子式及び分子量	2		
5. 化学名(命名法)	2	VI. 薬効薬理に関する項目	18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	18
7. CAS登録番号	3	2. 薬理作用	18
		(1) 作用部位・作用機序	18
III. 有効成分に関する項目	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	18
1. 物理化学的性質	4	(3) 作用発現時間・持続時間	22
(1) 外観・性状	4		
(2) 溶解性	4	VII. 薬物動態に関する項目	23
(3) 吸湿性	4	1. 血中濃度の推移・測定法	23
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(1) 治療上有効な血中濃度	23
(5) 酸塩基解離定数	4	(2) 最高血中濃度到達時間	23
(6) 分配係数	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	23
(7) その他の主な示性値	5	(4) 中毒域	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(5) 食事・併用薬の影響	25
3. 有効成分の確認試験法	5	(6) 母集団(ポピュレーション)解析 により判明した薬物体内動態変動 要因	25
4. 有効成分の定量法	5	2. 薬物速度論的パラメータ	25
		(1) 解析方法	25
IV. 製剤に関する項目	6	(2) 吸収速度定数	25
1. 剤形	6	(3) バイオアベイラビリティ	25
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(4) 消失速度定数	26
(2) 製剤の物性	6	(5) クリアランス	26
(3) 識別コード	6	(6) 分布容積	26
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	6	(7) 血漿蛋白結合率	26
2. 製剤の組成	6	3. 吸収	26
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	4. 分布	26
(2) 添加物	6	(1) 血液-脳関門通過性	26
(3) その他	6	(2) 血液-胎盤関門通過性	26
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(3) 乳汁への移行性	27
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	(4) 髄液への移行性	27
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	(5) その他の組織への移行性	27
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	5. 代謝	27
7. 溶出性	7	(1) 代謝部位及び代謝経路	27
8. 生物学的試験法	7	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等) の分子種	28
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	28
10. 製剤中の有効成分の定量法	7		
11. 力価	7		
12. 混入する可能性のある夾雑物	8		

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	28	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	42
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	28	(2) 薬剤交付時の取扱いについて	42
6. 排泄	28	(患者等に留意すべき必須事項等)	42
(1) 排泄部位及び経路	28	(3) 調剤時の留意点について	42
(2) 排泄率	28	5. 承認条件等	43
(3) 排泄速度	28	6. 包装	43
7. トランスポーターに関する情報	28	7. 容器の材質	43
8. 透析等による除去率	28	8. 同一成分・同効薬	43
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	29	9. 国際誕生年月日	43
1. 警告内容とその理由	29	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
2. 禁忌内容とその理由	29	11. 薬価基準収載年月日	43
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30	12. 効能又は効果追加、用法及び用量	43
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30	変更追加等の年月日及びその内容	43
5. 重要な基本的注意とその理由	30	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日	43
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31	及びその内容	43
(1) 合併症・既往歴等のある患者	31	14. 再審査期間	43
(2) 腎機能障害患者	32	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	44
(3) 肝機能障害患者	33	16. 各種コード	44
(4) 生殖能を有する者	33	17. 保険給付上の注意	44
(5) 妊婦	33	X I. 文献	45
(6) 授乳婦	33	1. 引用文献	45
(7) 小児等	33	2. その他の参考文献	45
(8) 高齢者	34	X II. 参考資料	46
7. 相互作用	34	1. 主な外国での発売状況	46
(1) 併用禁忌とその理由	34	2. 海外における臨床支援情報	47
(2) 併用注意とその理由	34	(1) 妊婦に関する海外情報	47
8. 副作用	35	(2) 小児等に関する記載	48
(1) 重大な副作用と初期症状	35	X III. 備考	49
(2) その他の副作用	36	その他の関連資料	49
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37		
10. 過量投与	37		
11. 適用上の注意	37		
12. その他の注意	38		
(1) 臨床使用に基づく情報	38		
(2) 非臨床試験に基づく情報	38		
IX. 非臨床試験に関する項目	39		
1. 薬理試験	39		
(1) 薬効薬理試験	39		
(2) 副次的薬理試験	39		
(3) 安全性薬理試験	39		
(4) その他の薬理試験	39		
2. 毒性試験	40		
(1) 単回投与毒性試験	40		
(2) 反復投与毒性試験	40		
(3) 生殖発生毒性試験	40		
(4) その他の特殊毒性	41		
X. 管理的事項に関する項目	42		
1. 規制区分	42		
2. 有効期間又は使用期限	42		
3. 貯法・保存条件	42		
4. 薬剤取扱い上の注意点	42		

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（以下ナラトリプタン）は、英国グラクソ・スミスクライン社で開発されたセロトニン（5-hydroxytryptamine；以下 5-HT）受容体のサブタイプである 5-HT_{1B/1D} 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る。

トリプタン系薬剤は、片頭痛発作時に過度に拡張した血管を収縮させ、さらに三叉神経終末からの神経ペプチドの遊離を抑制することで片頭痛を寛解する、片頭痛の病態を極めて効果的に治療する薬剤と考えられている。

ナラトリプタンは、バイオアベイラビリティが高く、半減期が長い特性を有し、忍容性も良好であることから、片頭痛の急性期治療における選択肢として期待されている。本剤は欧米にて臨床開発が開始され、英国で 1997 年、米国では 1998 年に承認され、2007 年 9 月現在、世界 70 カ国以上で承認されている。わが国では 1994 年より臨床開発が行われ、2008 年 1 月にナラトリプタン錠 2.5mg が片頭痛に対して承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (4) 探索的試験」の項参照

3. 片頭痛の随伴症状を改善する。

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (4) 探索的試験」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. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (4) 探索的試験」の項参照

5. 臨床検査値異常を含む副作用の発現頻度は、213 例中 31 例（14.6%）であった。[承認時]

主なものは、悪心 8 例（3.8%）、嘔吐 5 例（2.3%）、痛み 4 例（1.9%）であった。

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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アマーヅ錠 2.5mg

(2) 洋名

Amerge Tablets

(3) 名称の由来

特になし

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）

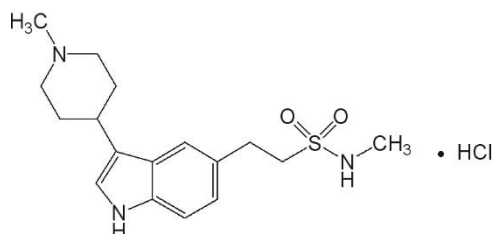
Naratriptan Hydrochloride（JAN）

naratriptan（INN）

(3) ステム

セロトニン（5-HT₁）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. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₂₅N₃O₂S・HCl

分子量：371.93

5. 化学名（命名法）

（和名）：*N*-メチル-2-[3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1*H*-インドール-5-イル]エタンスルホンアミド一塩酸塩

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：GR85548A、SMP-948

7. CAS 登録番号

143388-64-1

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

1) 各種溶媒に対する溶解性

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性
ジメチルスルホキシド	106	溶けやすい
水	36.7	やや溶けやすい
アセトニトリル	0.2	極めて溶けにくい
エタノール (99.5)	0.7	極めて溶けにくい
2-プロパノール	0.1	ほとんど溶けない

測定温度：水 25℃、その他の溶媒 21.3～22.3℃

2) 各種 pH 溶液に対する溶解性

酢酸ナトリウム緩衝液	溶解度 (mg/mL) ^{a)}	溶解性 ^{b)}
pH 7.9	39.2	やや溶けやすい
pH 6.9	41.7	やや溶けやすい
pH 5.5	42.6	やや溶けやすい
pH 4.1	14.1	やや溶けにくい
pH 2.6	9.5	やや溶けにくい
pH 1.0	7.2	溶けにくい

測定温度：25℃

a) ナラトリプタンとしての濃度を示した。

b) ナラトリプタン塩酸塩の溶解性

(3) 吸湿性

認められない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：246℃（分解を伴わない）

(5) 酸塩基解離定数

pKa（ピペリジニル基の窒素）：約 9.7

(6) 分配係数

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

1) 吸光度

ナラトリプタン塩酸塩溶液 (0.005mg/mL) の紫外吸収スペクトルを測定した結果、波長 224nm ($\epsilon = 41100$) 及び 284nm ($\epsilon = 9700$) に極大吸収を示した。

2) pH

約 6.3 (1w/v%水溶液)

3) 立体化学

ナラトリプタンは不斉中心及びオレフィン二重結合を含んでいないことから、光学異性又は立体異性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間 (ヵ月)	結果
長期保存試験	30℃	60%RH 又は 65%RH ^{a)}	暗所	二重のポリエチレン袋+ポリプロピレン容器	0、1、3、6、9、12、18、24、36、48、60	安定
加速試験	40℃	75%RH	暗所	二重のポリエチレン袋+ポリプロピレン容器	0、1、3、6	安定
苛酷試験	温度	60℃	調節せず	透明ガラスバイアル (密栓)	0、1	安定
		2℃	調節せず	透明ガラスバイアル (密栓)	0、1、3	安定
		-20℃	調節せず	透明ガラスバイアル (密栓)	0、1	安定
	湿度	40℃	75%RH	透明ガラスバイアル (開栓)	0、1、3	安定
	光	25℃	調節せず	総照度：約 840 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー：約 860W・h/m ²	透明ガラスバイアル (密栓)	-

a) ICHQ1A (R2) ガイドラインに従って、2003 年 7 月 (試験開始から 28 ヶ月) より保存条件 (湿度) を 30℃/60%RH から 30℃/65%RH に変更した。

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法 (ペースト法)

4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

販売名	表（長径×短径）	裏	側面（厚さ）	質量	色/剤形
アマージ錠 2.5mg	 (13.5mm×7.5mm)		 (3.9mm)	309mg	緑色/ D形フィルムコーティング錠

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

GX CE5

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

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。

(2) 添加物

結晶セルロース、無水乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、青色二号アルミニウムレーキ

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間 (ヵ月)	結果	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	両面アルミ PTP	3、6、9、12、18、24、30、36	36 ヶ月まで安定	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	両面アルミ PTP	1、3、6	6 ヶ月まで安定	
苛酷試験	温度	50℃	調節せず	暗所	褐色ガラス瓶 (密栓)	1、3	3 ヶ月まで安定
	湿度	40℃	75%RH	暗所	褐色ガラス瓶 (開栓)	1、3	類縁物質増加、含量低下
	光	25℃	調節せず	25、50 日*	シャーレ (開放)	25、50 日	50 日まで安定

*総照度：約 121.1 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー：308.9W・h/m²

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当資料なし

7. 溶出性

(方法) 日局溶出試験法 回転バスケット法により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液：溶出試験法第 1 液 (pH 1.2)

(結果) 15 分後の平均溶出率は 94.7~100.8% (3 回、3 ロット)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. 混入する可能性のある夾雑物

ナラトリプタン塩酸塩の合成由来類縁物質の混在が予想される。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

アマージ錠 2.5mg は乳幼児誤飲防止包装*を採用している。

PTP シート：プッシュスルータイプ

プッシュスルータイプ（PTP シート）の取り出し方

- ・通常より強い力を加え押し出す。

*乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

片頭痛

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¹⁾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。

(解説)

5.1 本剤は脳血管障害等の器質的疾患に起因する頭痛や緊張型頭痛には無効であり、片頭痛の確定診断をせずに本剤を投与することは、効果がないばかりか、頭痛の原因となる器質的疾患に対する治療を遅らせることになり、非常に危険である。したがって、今までに片頭痛との診断が確定したことのない患者や、片頭痛と診断されたことはあるものの、片頭痛に通常み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では、本剤の投与前に問診、診察、検査を十分に行い、必ず片頭痛であることを確認してから投与すること。

5.2 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛は、国際頭痛学会では「前兆のある片頭痛」に分類されているが、脳虚血によると考えられる局所神経徴候を伴う片頭痛で、「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」とは病態が異なっており、本剤を投与しても効果は期待できない。また、これらの片頭痛に本剤を投与した場合の安全性についても確立していない。したがって、これらの片頭痛には本剤の投与は推奨できない。

また、眼筋麻痺性片頭痛は頭痛に眼筋麻痺による複視を伴う片頭痛で、「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」には分類されていない。したがって、本剤の投与は推奨できない。

2. 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。

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]

V. 治療に関する項目

(解説)

- 7.1 本剤は片頭痛の痛みを改善する薬剤であり、頭痛の始まる前（片頭痛の前兆期を含む）に投与しても効果が期待できないため、本剤を予防的に使用しないこと。
- 7.2 本剤投与により頭痛が全く軽減しない場合は、片頭痛ではない可能性が考えられる。このような場合に本剤を追加投与することは、原疾患に対する治療を遅らせることになり、非常に危険であるため、再度問診、診察、検査を行い、頭痛の再診断と適切な治療を行うこと。
- 7.3 本剤は主に肝臓で代謝されるとともに腎臓から排泄されるので、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し、本剤の薬理作用が強く発現する可能性がある。したがって、血中濃度が上昇するおそれがあるので、これらの患者に対して本剤を投与する場合には、1日総投与量を2.5mgにすること。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 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、(3) 肝機能障害患者」の項参照）
- なお、重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者への本剤の投与は禁忌である。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 2. 禁忌内容とその理由」の項 2.6 参照）

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

Phase	試験名	対象と症例数	試験デザイン	本邦における申請利用データ		
				有効性	安全性	薬物動態
第I相	日本人男性単回食事の影響試験	日本人健康成人男性 16例	単盲検、プラセボ対照	—	○	○
第I相	日本人男性での反復投与試験	日本人健康成人男性 8例	単盲検、プラセボ対照、反復投与	—	○	○
第I相	日本人女性単回投与試験	日本人健康成人女性 22例	二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	—	○	○
第I相	人種差比較試験	日本人健康成人男性及び在日白人健康成人男性 日本人18例、白人18例	二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	—	○	○
第I相	日本人健康男性での食事の影響試験	日本人健康成人男性 16例	非盲検、クロスオーバー	—	○	○
第I相	生物学的同等性試験	日本人健康成人男性 24例	非盲検、クロスオーバー	—	○	○
第I相	バイオアベイラビリティ算出試験	外国人健康成人男女 24例	非盲検、クロスオーバー	—	○	○
第I相	健康女性での食事の影響試験	外国人健康成人女性 20例	非盲検、クロスオーバー	—	○	○
第I相	女性単回投与試験	外国人健康成人女性 26例	非盲検、クロスオーバー	—	○	○
第I相	女性反復投与試験	外国人健康成人女性 12例	二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	—	○	○
第I相	ヒト ¹⁴ C標識体投与時の体内動態試験	外国人健康成人男性 2例	非盲検	—	○	○
第I相	1日2回投与（4時間間隔）試験	外国人健康成人男性 8例	二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	—	○	○
第I相	1日2回投与（2時間間隔）試験	外国人健康成人男性 12例	二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	—	○	○

Phase	試験名	対象と症例数	試験デザイン	本邦における申請利用データ		
				有効性	安全性	薬物動態
第 I 相	片頭痛患者での薬物動態試験	外国人片頭痛患者 第 1 部 15 例、 第 2 部 127 例	第 1 部：非盲検、クロスオーバー 第 2 部：二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	—	○	○
第 I 相	高齢者での薬物動態試験	外国人健康成人男女 (若年及び高齢者) 若年者 12 例、 高齢者 12 例	二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	—	○	○
第 I 相	腎機能障害患者での薬物動態試験	外国人健康成人男女、腎機能障害患者 健康 8 例、軽度腎機能障害 8 例、中等度腎機能障害 7 例	非盲検、並行群間比較	—	○	○
第 I 相	肝機能障害患者での薬物動態試験	外国人健康成人男女、肝機能障害患者 健康 8 例、肝障害 8 例	非盲検、並行群間比較	—	○	○
第 I 相	スマトリプタンとの相互作用試験	外国人健康成人女性 12 例	二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	—	○	○
第 I 相	ジヒドロエルゴタミンとの相互作用試験	外国人健康成人女性 12 例	二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	—	○	○
第 I 相	エルゴタミンとの相互作用試験	外国人健康成人女性 12 例	二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	—	○	○
第 I 相	アルコールとの相互作用試験	外国人健康成人女性 16 例	二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	—	○	○
第 I 相	眼への影響試験	外国人健康成人女性 8 例	二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	—	○	—
第 I 相	精神運動評価試験	外国人健康成人女性 16 例	二重盲検、プラセボ・実薬対照、クロスオーバー	—	○	—
第 I 相	依存性評価試験	外国人健康成人男性 及び女性 12 例	二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	—	○	—
第 I 相	高血圧症患者での血圧への影響試験	外国人健康成人男女、高血圧症患者 健康 12 例、高血圧 12 例	二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	—	○	—
第 II 相	第 II 相用量反応性試験 (ブリッジング試験)	日本人片頭痛患者 368 例	二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	○	○	—
第 II 相	探索的試験	外国人片頭痛患者 80 例*	二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	○	○	—
第 II 相	用量設定試験	外国人片頭痛患者 643 例*	二重盲検、プラセボ・実薬対照、並行群間比較	○	○	—
第 III 相	プラセボ対照試験	外国人片頭痛患者 694 例*	二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	○	○	—

V. 治療に関する項目

Phase	試験名	対象と症例数	試験デザイン	本邦における申請利用データ		
				有効性	安全性	薬物動態
第Ⅲ相	スマトリプタン対照試験	外国人片頭痛患者 1,400 例*	二重盲検、プラセボ・実薬対照、並行群間比較	○	○	—
第Ⅲ相	プラセボ対照クロスオーバー試験	外国人片頭痛患者 740 例*	二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	○	○	—
第Ⅲ相	スマトリプタン対照クロスオーバー試験	外国人片頭痛患者 264 例*	二重盲検、実薬対照、クロスオーバー	○	○	—
長期投与	長期投与試験	外国人片頭痛患者 451 例	非盲検、非対照、長期投与	○	○	—

*長期投与試験を除く海外臨床試験では無作為割付例数

(2) 臨床効果

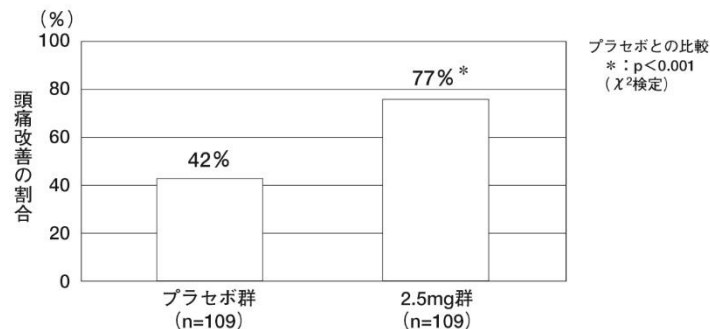
本剤は試験当時の国際頭痛学会による片頭痛診断基準により「前兆を伴わない片頭痛」あるいは「前兆を伴う片頭痛」と診断された患者を対象に試験を実施した。

国内で実施された第Ⅱ相用量反応性試験及び海外で実施された臨床試験における成績の概要は以下のとおりである。片頭痛患者を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験により、本剤の有用性が認められている。また、長期投与試験により、服用回数の増加に伴う効果の減弱は認められていない。

1) 国内で実施された第Ⅱ相用量反応性試験成績²⁾

a) 服用4時間後の頭痛改善の割合^{注)}

服用4時間後の頭痛改善の割合は、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。



服用4時間後の頭痛改善の割合 (国内第Ⅱ相用量反応性試験)

b) 服用4時間後の頭痛改善の割合^{注)} (服用時の頭痛程度別サブグループ解析)

服用時の頭痛程度が中等度の場合も重度の場合も同程度の頭痛改善効果があった。

服用時の頭痛程度	プラセボ群	ナラトリプタン 2.5mg 群
中等度	44% (38/86 例)	77% (62/81 例)
重度	35% (8/23 例)	79% (22/28 例)

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

c) 副作用

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。

2) 平田幸一ほか：臨床医薬. 2008 ; 24 : 217-231

2) 海外で実施された臨床試験成績

<外国人のデータ>

臨床試験	服用 4 時間後の頭痛改善の割合 ^{注1)} (改善例数/症例数)	
	プラセボ群	ナラトリプタン 2.5mg 群
プラセボ対照試験 ³⁾	34% (42/122)	60%*, ^{注2)} (76/127)
スマトリプタン 対照試験 ⁴⁾	27% (28/104)	66%* (132/199)
プラセボ対照 クロスオーバー試験 ⁵⁾	33% (197/602)	68%*, ^{注3)} (396/586)
長期投与試験 ^{6),注4)}	-	70% (9,016/12,930)

プラセボとの比較 * : p<0.001

注 1) 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

注 2) Cochran-Mantel-Haenszel test (有意水準、両側 5%)

注 3) logistic regression crossover models

注 4) 頭痛改善の回数及び割合を、「改善件数/発現件数」で示した。

3) Klassen A, et al : Headache. 1997 ; 37 : 640-645

4) 社内資料：スマトリプタン対照試験 (S2WB3002)

5) Mathew NT, et al. : Neurology. 1997 ; 49 : 1485-1490

6) Heywood J, et al. : Cephalalgia. 2000 ; 20 (5) : 470-474

(3) 臨床薬理試験

第 I 相試験

健康成人男性 16 例を対象に、ナラトリプタン 1mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg もしくはプラセボの単回投与試験⁷⁾、及び健康成人男性 8 例を対象にナラトリプタン 5mg もしくはプラセボを 1 日 1 回 5 日間の反復投与試験⁸⁾を行い、安全性等について検討した。

その結果、単回経口投与試験においては 10mg 投与まで臨床上問題となる所見は認められなかった。

反復投与試験においては、投与群の血圧 (収縮期及び拡張期) において、有意な変動が認められたが、いずれの変動も特に臨床上問題となるものではなかった。

以上の結果から、ナラトリプタン 10mg までの単回及び 5mg の 5 日間反復経口投与の安全性に特に問題はないことが確認された。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 2.5mg を経口投与、1 日 5mg 以内である。

7) 社内資料：日本人男性単回食事の影響試験 (548-01)

8) 社内資料：日本人男性での反復投与試験 (548-02)

(4) 探索的試験

第Ⅱ相用量反応性試験（ブリッジング試験：D3801008）²⁾

片頭痛患者を対象に、ナラトリプタン 1mg と 2.5mg の単回経口投与時における有効性及び安全性をプラセボ対照二重盲検法により検討した。

本試験の結果、主要評価項目である投与 4 時間後の有効率（頭痛改善率）は、プラセボ群で 42%（46/109 例）、ナラトリプタン 1mg 群で 71%（74/104 例）、2.5mg 群で 77%（84/109 例）であり、本剤の用量反応性が認められた。また、1mg、2.5mg 群の有効率は、プラセボ群に比べて有意に高かった（各々 $p < 0.001$ 、 χ^2 検定）。副次評価項目である投与 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）、1mg 群で 40%（42/104 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）、1mg 群 24%（18/74 例）と同程度であったが、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、1mg 群、2.5mg 群ともにプラセボ群に比べて有意に低かった（ $p < 0.01$ 、 χ^2 検定）。

副作用発現率は、プラセボ群は 25%（28/110 例）、1mg 群は 16%（17/104 例）、2.5mg 群は 13%（14/109 例）であった。なお、いずれかの群で副作用の割合が 3%以上であったものの中では、悪心や嘔吐がプラセボ群で多くみられた。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ほぼ同様であった。なお、いずれの副作用も軽度もしくは中等度であった。

以上の結果から、ナラトリプタンは中等度以上の片頭痛症状の軽減あるいは消失に対して有効性を有するとともに、安全性に関して臨床使用上特に問題はないものと考えられた。また 2.5mg 群は 1mg 群に対し、投与 4 時間後から 24 時間後までの頭痛改善の持続率が高く、頭痛再発率が低かったことから、本剤 2.5mg がより有用であると考えられた。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 2.5mg を経口投与、1 日 5mg 以内である。

2) 平田幸一ほか：臨床医薬．2008；24：217-231

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

＜外国人のデータ＞⁹⁾

用量設定試験（S2WB2004）

欧州等で実施された用量設定試験では、片頭痛に対するナラトリプタン（1mg、2.5mg、5mg、7.5mg 及び 10mg）単回経口投与時における有効性、安全性及び忍容性をプラセボ対照二重盲検法により検討した。本試験の結果、主要評価項目である投与 4 時間後の有効率は、プラセボ群で 39%（35/90 例）、ナラトリプタン 1mg 群で 64%（53/83 例）、2.5mg 群で 63%（54/86 例）、5mg 群で 65%（60/93 例）、7.5mg 群で 80%（74/92 例）、10mg 群で 80%（76/95 例）であり、いずれの用量でも有効率はプラセボ群に比べて高かった。一方、副作用発現率はプラセボ群で 14%（13/91 例）、ナラトリプタン 1mg 群で 12%（10/85 例）、2.5mg 群で 15%（13/87 例）、5mg 群で 26%（24/93 例）、7.5mg 群で 31%（29/93 例）、10mg 群で 26%（25/96 例）であり、1mg 及び 2.5mg 群はプラセボ群と同等であった。

以上の結果から、本剤についてはリスク・ベネフィットが最も優れた 1mg 及び 2.5mg を臨床開発の中心に据えた。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 2.5mg を経口投与、1 日 5mg 以内である。

9) Havanka H, et al. : Clin Ther. 2000 ; 22 : 970-980

2) 比較試験

<外国人のデータ>³⁾

海外第Ⅲ相試験：プラセボ対照試験（S2WA3001）

米国で実施されたプラセボ対照試験は、片頭痛に対するナラトリプタン（0.1mg、0.25mg、1mg 及び 2.5mg）単回経口投与時における有効性及び安全性をプラセボ対照二重盲検法により検討した。

本試験の結果、主要評価項目である投与 4 時間後の有効率は、プラセボ群で 34%（42/122 例）、ナラトリプタン 0.1mg 群で 32%（41/128 例）、0.25mg 群で 35%（42/119 例）、1mg 群で 50%（59/117 例）、2.5mg 群で 60%（76/127 例）であり、1mg 群、2.5mg 群の有効率は、プラセボ群に比べ有意に高かった（各々 $p \leq 0.022$ 、Cochran-Mantel-Haenszel test）。

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。

以上の結果から、本剤 1mg 及び 2.5mg は、急性期の片頭痛患者に対して有効かつ忍容性のある治療薬であることが示された。

注）本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 2.5mg を経口投与、1 日 5mg 以内である。

3) Klassen A, et al. : Headache. 1997 ; 37 : 640-645

<外国人のデータ>⁴⁾

海外第Ⅲ相試験：プラセボ及び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^{注)}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（ $p < 0.001$ ）。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。

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

4) 社内資料：スマトリプタン対照試験（S2WB3002）

<外国人のデータ>⁵⁾

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^{注)}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（ $p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析）。

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。

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) Mathew NT, et al. : Neurology. 1997 ; 49 : 1485-1490

3) 安全性試験

<外国人のデータ>⁶⁾

海外第Ⅲ相試験：長期投与試験

欧州等で実施された長期投与試験では、片頭痛患者 451 例において 12 ヶ月間で発生した計 15,218 回の片頭痛発作に対しナラトリプタン 2.5mg を経口投与し、安全性・忍容性及び有効性を検討した。その結果、本剤 2.5mg は 12 ヶ月間にわたる片頭痛の急性期治療として、忍容性が高く極めて効果的であった。また有害事象の発現率は前半 6 ヶ月に比べ後半 6 ヶ月で増加することはなかった。

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^{注)}は、ナラトリプタン 2.5mg 群で 70% (改善件数/発現件数：9,016/12,930 件) であり、服用回数の増加に伴う効果の減弱は認められなかった。

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

6) Heywood J, et al. : Cephalalgia. 2000 ; 20 (5) : 470-474

4) 患者・病態別試験

a) 高齢者¹⁰⁾

<外国人のデータ>

健康高齢者 (65~77 歳) 及び若年者 (24~44 歳) 各 12 例にナラトリプタン 1 回 1mg 又は 2.5mg を 4 時間間隔で 2 回経口投与し、薬物動態、忍容性を比較した。その結果、若年者に比べて高齢者では、ナラトリプタンの曝露量が増加し、 $t_{1/2}$ が延長したが、 t_{max} の中央値は変化しなかった。また 2.5mg 群では、プラセボ群に比べ高齢者及び若年者の拡張期血圧、高齢者の収縮期血圧の上昇が認められたが、臨床上問題となるものではなかった。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 2.5mg を経口投与、1 日 5mg 以内である。

10) 社内資料：高齢者での薬物動態試験 (S2WB1002)

b) 腎機能障害患者¹¹⁾

<外国人のデータ>

軽度腎機能障害患者 8 例 (クレアチニンクリアランス ; 40~75mL/min) 及び中等度腎機能障害患者 7 例 (クレアチニンクリアランス ; 15~39mL/min) にナラトリプタン 5mg 及び 2.5mg を単回経口投与した時の薬物動態は、健康成人 8 例に比べて $t_{1/2}$ が有意に延長し、全身クリアランス及び腎クリアランスが有意に減少して、ナラトリプタンの曝露量増加が認められた。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 2.5mg を経口投与、1 日 5mg 以内である。腎機能障害患者への本剤の投与については、「2. 用法及び用量」の項 7.3、「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 2. 禁忌内容とその理由」の項 2.6、「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 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。

11) 社内資料：腎機能障害患者での薬物動態試験 (C93-081)

c) 肝機能障害患者¹²⁾

＜外国人のデータ＞

肝機能障害患者 8 例 (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 8 例に比べて $t_{1/2}$ が有意に延長し、 $AUC_{0-\infty}$ が有意に増加した。また全身クリアランスが有意に低下した。

注) 肝機能障害患者への本剤の投与については、「2. 用法及び用量」の項 7.3、「VIII. 安全性 (使用上の注意等)」に関する項目 2. 禁忌内容とその理由」の項 2.6、「VIII. 安全性 (使用上の注意等)」に関する項目 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。

12) 社内資料：肝機能障害患者での薬物動態試験 (C95-036)

d) 高血圧患者¹³⁾

＜外国人のデータ＞

高血圧治療薬により血圧がコントロールされている高血圧症患者 12 例にナラトリプタン 1 回 1mg、2.5mg 及び 5mg を 2 時間間隔で 2 回経口投与した時の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、2.5mg を投与した場合から有意に上昇したが、本剤の血圧上昇効果は、治療薬によりコントロールされている高血圧症患者においても健康成人 12 例と同程度であった。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 2.5mg を経口投与、1 日 5mg 以内である。高血圧症患者への本剤の投与については、「VIII. 安全性 (使用上の注意等)」に関する項目 2. 禁忌内容とその理由」の項 2.5、「VIII. 安全性 (使用上の注意等)」に関する項目 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」の項 9.1.5 参照。

13) 社内資料：高血圧症患者での血圧への影響試験 (C94-036)

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

片頭痛患者を対象とした使用成績調査¹⁴⁾において、安全性解析対象症例 552 例における副作用発現率は 5.4% (30/552 例) であり、主な副作用は胸部不快感 7 件、悪心及びセロトニン症候群各 6 件であった。重篤な副作用は報告されなかった。有効性解析対象症例 487 例における有効率 (「軽減」「不変」「判定不能」のいずれかで評価し、「軽減」とされた有効例の割合) は 85.6% (417/487 例) であった。

片頭痛患者を対象とした長期使用時の安全性及び有効性の評価を目的とした特定使用成績調査¹⁵⁾において、安全性解析対象症例 583 例における副作用発現率は 7.2% (42/583 例) であった。主な副作用は、傾眠 8 件、倦怠感 6 件、悪心 5 件、重篤な副作用はセロトニン症候群 1 例 1 件であった。有効性解析対象症例 495 例におけるナラトリプタン処方後の初回使用時の頭痛改善率 (「軽減」「不変」「判定不能」のいずれかで評価し、「軽減」とされた改善例の割合) は 89.5% (443/495 例) であった。またナラトリプタン使用回数 1~9 回目の延べ使用例数に対する頭痛改善率は 90.9% (2,398/2,639 例)、10~19 回目 94.8% (697/735 例)、20~29 回目 88.5% (162/183 例)、30~39 回目 94.7% (18/19 例) であった。

14) 竹島多賀夫ほか：Prog Med. 2012 ; 32 : 1681-1691

15) 竹島多賀夫ほか：Prog Med. 2014 ; 34 : 1817-1826

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

トリプタン系化合物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

片頭痛は、発作性・反復性に出現する非器質性の慢性頭痛であり、発作時には激しい頭痛の他に悪心・嘔吐などの随伴症状を伴うことも多く、患者は日常生活に多大な支障を被っている。片頭痛の発生機序として、頭蓋内外の血管の収縮・拡張と 5-HT との関連を病因とする「血管説」、大脳皮質の神経の変化が原因であるとする「神経説」が提唱されたが、現在では、三叉神経と三叉神経が支配する血管の関係を重視した「三叉神経血管説」も支持されている¹⁶⁾。いずれの学説においても 5-HT が重要な役割を果たすとしている点は共通である。

5-HT 受容体は 5-HT₁ から 5-HT₇ の 7 種類に大別され、5-HT₁ 受容体が比較的選択的に脳血管部位に存在することが知られている。現在、5-HT₁ 受容体は更にサブタイプに細分されている。このうち 5-HT_{1B} 受容体は頭蓋血管平滑筋に存在し、その活性化により頭蓋血管を収縮させることが、また、5-HT_{1D} 受容体は頭蓋血管周辺の三叉神経終末に存在し、その活性化により神経ペプチドの遊離を抑制することが知られており、両受容体を活性化することにより片頭痛の発生を抑制できると考えられた¹⁷⁾。

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_{1B} 受容体、頭蓋血管周辺の三叉神経終末に存在する 5-HT_{1D} 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_{1B} 及び 5-HT_{1D} 受容体に対する選択性 (*in vitro*)

モルモット線条体膜標品とラット海馬膜標品を用いて、各種受容体に対する親和性を検討したところ、5-HT_{1D} 受容体 (5-HT_{1B} 及び 5-HT_{1D} 受容体を含む) に対して高い親和性を示した。5-HT_{1A} に対する親和性はやや低く、5-HT₃ 受容体に対する親和性は低かった。これらの受容体に対するナラトリプタン塩酸塩の親和性はいずれもスマトリプタンコハク酸塩よりも高かった。

また、CHO 細胞及び HEK-293 細胞の膜標品を用いて各種ヒト型受容体への親和性を検討したところ、ヒト型 5-HT_{1B} 及び 5-HT_{1D} 受容体に対して高い親和性を示し、ヒト型 5-HT_{1A} 受容体に対してもやや低い親和性を示したが、5-HT₃ 受容体に対する親和性はさらに低かった。

5-HT 受容体に対する親和性

受容体	親和性 (pKi 値)	
	ナラトリプタン塩酸塩	スマトリプタンコハク酸塩
5-HT _{1D}	8.1	7.4
5-HT _{1A}	7.1 [#]	5.9 [#]
5-HT ₃	5.9	< 5.0

: pIC₅₀ 値

pKi 値 : 受容体への見かけ上の親和定数 (Ki 値) の負の常用対数

pIC₅₀ 値 : 受容体への結合を 50%抑制する濃度 IC₅₀ の負の常用対数

ヒト型 5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{1A} 及び 5-HT₃ 受容体に対する親和性

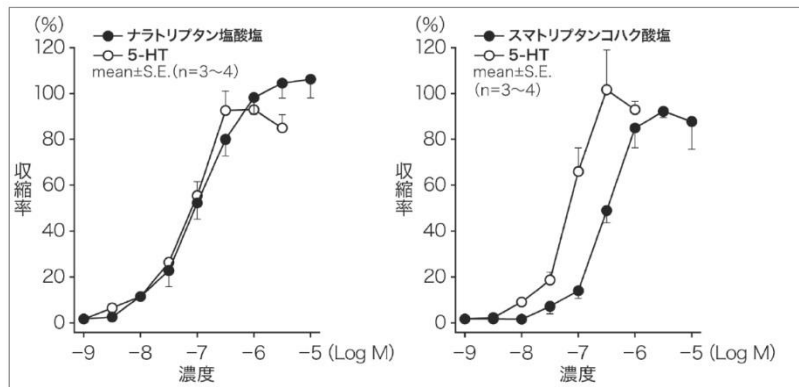
受容体	親和性 (pKi 値)
	ナラトリプタン塩酸塩
5-HT _{1B}	8.65
5-HT _{1D}	8.64
5-HT _{1A}	7.64 [#]
5-HT ₃	4.92 [#]

: Ki 値より算出

2) イヌ摘出脳底動脈、中大脳動脈に対する作用 (*in vitro*)

イヌ摘出脳底動脈標本あるいはイヌ摘出中大脳動脈標本にナラトリプタン塩酸塩又はスマトリプタンコハク酸塩 (10⁻⁹M~10⁻⁵M) を累積的に添加し、収縮変化を測定した。イヌ摘出脳底動脈に対してナラトリプタン塩酸塩は 10⁻⁸M より濃度依存的な収縮作用を示した。ナラトリプタン塩酸塩の最大収縮反応は 5-HT と同程度であり、相対活性比は 1/1.5 であることから、ナラトリプタン塩酸塩は 5-HT と同程度の収縮活性を示すと考えられた。スマトリプタンコハク酸塩の最大収縮反応は 5-HT と同程度であり、相対活性比は 1/4.9 であったことから、ナラトリプタン塩酸塩はスマトリプタンコハク酸塩の約 3 倍の収縮活性を示すと考えられた。

イヌ摘出中大脳動脈に対してナラトリプタン塩酸塩は 10⁻⁸M より濃度依存的な収縮作用を示した。ナラトリプタン塩酸塩及びスマトリプタンコハク酸塩の最大収縮反応は 5-HT と同程度であり、相対活性比はそれぞれ 1/1.7 及び 1/4.5 であることから、イヌ摘出脳底動脈に対する収縮作用と同様に、ナラトリプタン塩酸塩はスマトリプタンコハク酸塩の約 3 倍の収縮活性を示すと考えられた。



イヌ摘出脳底動脈収縮作用

イヌ摘出脳底動脈及び中大脳動脈における収縮作用

	イヌ脳底動脈収縮作用		イヌ中大脳動脈収縮作用	
	相対活性比 ^{#1}	最大反応率 ^{#2} (%)	相対活性比 ^{#1}	最大反応率 ^{#2} (%)
5-HT	1	100	1	100
ナラトリプタン塩酸塩	1/1.5 (0.6~4.1)	105.3±7.5	1/1.7 (0.8~4.2)	113.7±13.2
スマトリプタンコハク酸塩	1/4.9 (1.9~12.7)	99.4±16.6	1/4.5 (2.6~7.6)	129.0±8.6

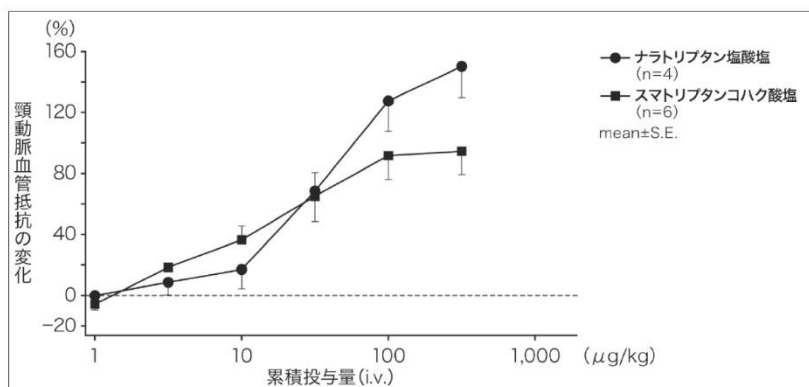
#1 : 同一の標本での被験物質と 5-HT の EC₅₀ 値の比、データは幾何平均値 (95%信頼区間) (n=3~4)

#2 : 5-HT の最大反応に対する被験物質の最大反応の割合、データは mean (算術平均値) ±S.E. (n=3~4)

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 麻酔イヌ頸動脈血管床に対する作用

麻酔イヌの静脈内にナラトリプタン塩酸塩又はスマトリプタンコハク酸塩 (1~300 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を累積的に投与し、血管抵抗を測定したところ、ナラトリプタン塩酸塩は3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で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。拡張期動脈血圧及び気道内圧に対してはほとんど影響を示さなかったが、心拍数に対しては用量依存的かつ軽度に低下させた。



麻酔イヌの頸動脈血管床における血管抵抗増加作用

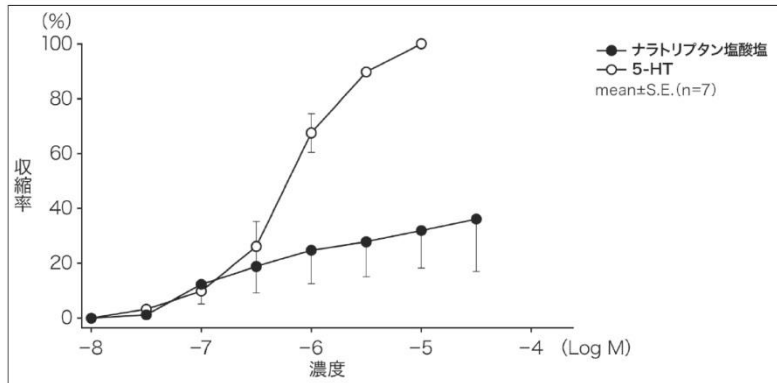
麻酔イヌの拡張期動脈血圧、気道内圧及び心拍数に及ぼす影響

ナラトリプタン塩酸塩の累積投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.)	拡張期動脈血圧の変化量 (mmHg)	気道内圧の変化量 (mmHg)	心拍数の変化量 (回/分)
1	-10 \pm 2	0	-3 \pm 2
3	-12 \pm 2	0	-8 \pm 2
10	-9 \pm 4	0	-16 \pm 2
30	-6 \pm 5	0	-22 \pm 4
100	-6 \pm 7	0	-26 \pm 4
300	-4 \pm 8	0	-26 \pm 4

mean \pm S.E. (n=4~6)

4) ヒト摘出冠動脈に対する作用 (*in vitro*)

ヒト摘出心外膜冠動脈にナラトリプタン塩酸塩 ($10^{-8} \sim 3 \times 10^{-5} \text{M}$) を累積的に投与し、収縮反応を比較したところ、ナラトリプタン塩酸塩は 100nM 以上の濃度で収縮作用を示し、最大収縮反応は 5-HT の 33% と収縮作用は弱かった。

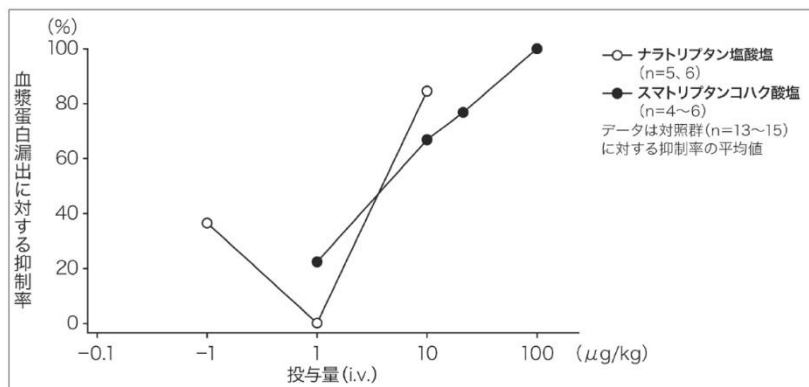


ヒト摘出冠動脈収縮作用

5) 三叉神経に対する作用

a) 三叉神経刺激により誘発される血漿蛋白漏出に対する作用 (ラット)

麻酔ラットの大腿静脈にナラトリプタン塩酸塩 (0.1~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 又はスマトリプタンコハク酸塩 (1~100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を投与し、電気刺激による血漿蛋白漏出に対する抑制率を比較したところ、ナラトリプタン塩酸塩は 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で三叉神経刺激による硬膜血管外への血漿蛋白漏出を抑制し、スマトリプタンコハク酸塩と同程度の血漿蛋白漏出抑制作用を有することが示唆された。

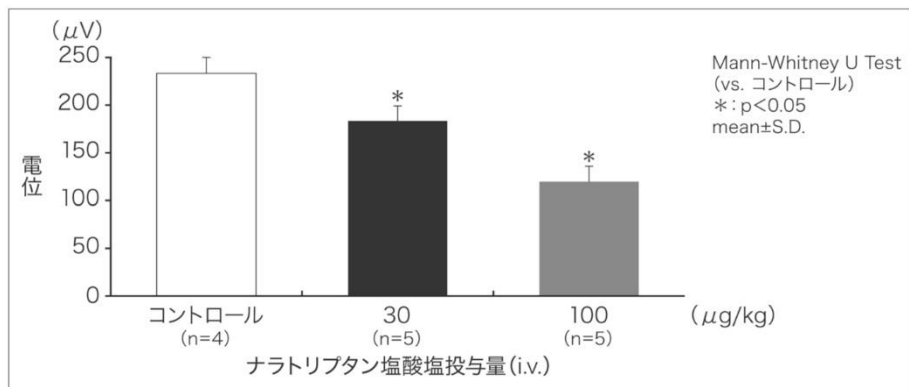


血漿蛋白漏出抑制作用

b) 三叉神経活動の抑制作用 (ネコ)

麻酔ネコの大腿静脈にナラトリプタン塩酸塩 (30、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を投与し、三叉神経核の神経細胞の誘発電位に対する抑制作用を検討したところ、ナラトリプタン塩酸塩は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用量依存的に抑制した¹⁸⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目



誘発電位抑制作用

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

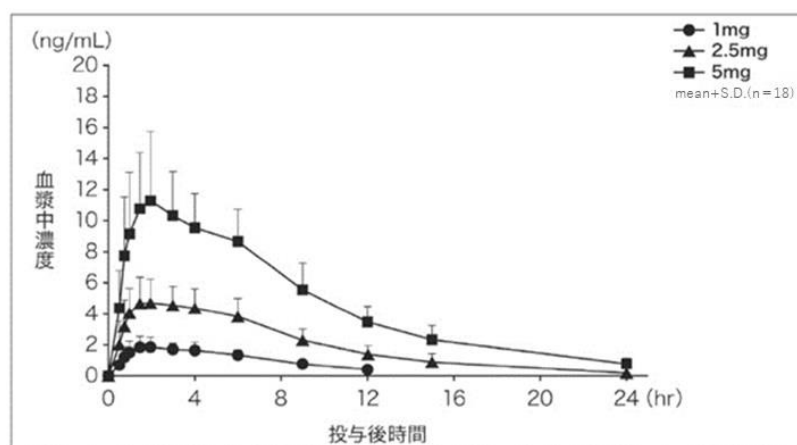
(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人男性 18 例にナラトリプタン 1mg、2.5mg 及び 5mg 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下記のとおりである。C_{max} 及び AUC_{0-t} は用量に対して線形性が認められ、t_{1/2} は約 5 時間であった。また投与 24 時間後の血漿中ナラトリプタン濃度は C_{max} の 1/10 以下に低下していた。同様に健康成人女性 6 例にナラトリプタン 1mg、2.5mg 及び 5mg 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、健康成人男性に比べ C_{max} は 0.99~1.39 倍、AUC_{0-t} は 1.19~1.33 倍と男性より女性で曝露量が高い傾向を示した。その他のパラメータは男女でほぼ同様であった。



健康成人男性における単回投与時の血漿中ナラトリプタン濃度
(平均値+標準偏差)

薬物動態パラメータ (単回投与)

投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (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

mean±S.D. (n=18)

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 2.5mg を経口投与、1 日 5mg 以内である。

<外国人のデータ>

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_{max} がやや低下したが、AUC_{0-∞} に変化はみられなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与

健康成人男性 8 例にナラトリプタン 5mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与（1、5 日目は空腹時投与）した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。投与第 1 日目と第 5 日目で血漿ナラトリプタン濃度は同様の推移を示し、薬物動態パラメータの間に有意差がなかったことから、反復投与による薬物動態への影響及び血漿中への蓄積性は認められなかった。

薬物動態パラメータ（反復投与）

投与日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ^{※1} (ng·hr/mL)
1 日目	13.2±3.0	1.8±0.3	5.9±0.7	114.2±25.4
5 日目	13.4±4.0	2.0±0.6	6.4±1.5	126.7±25.6
検定結果 ^{※2}	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

mean±S.D.

※1 AUC : 1 日目=AUC_{0-∞}、5 日目=AUC₀₋₂₄

※2 N.S. : not significant（有意差なし）、paired t-test

注）本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 2.5mg を経口投与、1 日 5mg 以内である。

3) 食事の影響

健康成人男性 16 例にナラトリプタン 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。

4) 腎機能障害患者

<外国人のデータ>

軽度腎機能障害患者（クレアチンクリアランス；40～75mL/min）8 例にナラトリプタン 5mg、中等度腎機能障害患者（クレアチンクリアランス；15～39mL/min）7 例に 2.5mg を単回経口投与した時の薬物動態は、健康成人 8 例と比べて 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それぞれ 46%、50%低下した。

腎機能の異なる患者の薬物動態パラメータ（2.5mg に補正）

グループ	健康成人 (n=8)	軽度腎機能障害患者 (n=8)	中等度腎機能障害患者 (n=7)
クレアチンクリアランス	>75mL/min	40～75mL/min	15～39mL/min
投与量	5mg	5mg	2.5mg
C _{max} (ng/mL) (2.5mg 投与量換算)	9.8±3.27	14.9±10.12	14.3±4.31
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) (2.5mg 投与量換算)	92.5±31.26	185.2±85.80	208.8±110.25
t _{1/2} (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
CL _r (mL/min)	173.7±78.40	85.3±46.53	47.7±14.95

mean±S.D.

注）本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 2.5mg を経口投与、1 日 5mg 以内である。腎機能障害患者への本剤の投与については、「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項 7.3、「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 2. 禁忌内容とその理由」の項 2.6、「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 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。

5) 肝機能障害患者における血中濃度

＜外国人のデータ＞

肝機能障害患者（Child-Pugh グレード A 又は B）8 例にナラトリプタン 2.5mg を単回経口投与した時の薬物動態は、健康成人 8 例と比べて $AUC_{0-\infty}$ は 48% 増加し、 $t_{1/2}$ は 42% 延長した。また全身クリアランスは 33% 低下した。 C_{max} はほぼ同様であった。

注) 肝機能障害患者への本剤の投与については、「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項 7.3、「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 2. 禁忌内容とその理由」の項 2.6、「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 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。

6) 高齢者における血中濃度

＜外国人のデータ＞

高齢者 12 例（65～77 歳）にナラトリプタンを 1 日量として 2mg 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 12 例（24～44 歳）と比べて C_{max} はそれぞれ 28%、15% 上昇し、 $AUC_{0-\infty}$ は 38%、32% 増加した。 $t_{1/2}$ 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。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 2.5mg を経口投与、1 日 5mg 以内である。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度 3) 食事の影響」の項参照

2) 併用薬の影響

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

＜外国人のデータ＞

健康成人 24 例に、ナラトリプタン 5mg を単回経口投与した時の静脈内投与に対するバイオアベイラビリティは、70%であった。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 2.5mg を経口投与、1 日 5mg 以内である。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 消失速度定数

(健康成人男性、空腹時単回経口投与)

0.149±0.043 (/hr)

(5) クリアランス

健康成人男性 6 例に、ナラトリプタン 2.5mg を単回経口投与した時の全身クリアランスは平均 36.1L/hr であった。

(6) 分布容積

健康成人男性 16 例に、ナラトリプタン 2.5mg を空腹時単回経口投与した時の分布容積は、平均 427.26L であった。

(7) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿に ^{14}C -ナラトリプタン塩酸塩の 50~1,000ng/mL を添加した時の *in vitro* 血漿蛋白結合率は 29% であった。

3. 吸収

(1) 吸収部位

該当資料なし

(2) 吸収率

<外国人のデータ>

健康成人男性 2 例に ^{14}C -ナラトリプタン塩酸塩 10mg を単回経口投与した時の吸収率は約 80% であった。

(3) 腸肝循環

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

ほとんど通過しない

<参考>

ラットに ^{14}C -ナラトリプタン塩酸塩 10mg/kg を単回経口投与した時の組織内放射能を全身オートラジオグラフィで検討したところ、脳内放射能はいずれの時点でも定量下限未満であったことから、ナラトリプタンの中枢移行性は低いと考えられた。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠 12 及び 19 日のラットに ^{14}C -ナラトリプタン塩酸塩の 1mg/kg を単回経口投与した時の放射能の胎盤・胎児移行を検討したところ、妊娠 12 日の投与 30 分後の胎児内放射能は母動物の血漿中放射能よりも高かった。また、妊娠 19 日の胎児内放射能は投与 2 時間後に最大となったが、母動物の血漿中放射能よりも低かった。投与 24 時間後の胎児内放射能は、母動物の血漿中放射能と同程度であった。以上のことから、ナラトリプタンは胎盤を通過し、胎児に移行することが示された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

分娩後 10 日の授乳ラットに ^{14}C -ナラトリプタン塩酸塩の 10mg/kg を単回経口投与した時の放射能の乳汁移行を検討したところ、乳汁中放射能は投与 2 時間後に最高濃度を示し、血漿中放射能よりも高かった。その後、乳汁中放射能は経時的に減少し、投与 24 時間後には最高濃度の約 1/24 となった。以上のことから、ナラトリプタンは乳汁中へ移行することが示された。

(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

ヒト血液に ^{14}C -ナラトリプタン塩酸塩の 50~1,000ng/mL を添加した時の *in vitro* 血球移行率は 52% であった。

5. 代謝

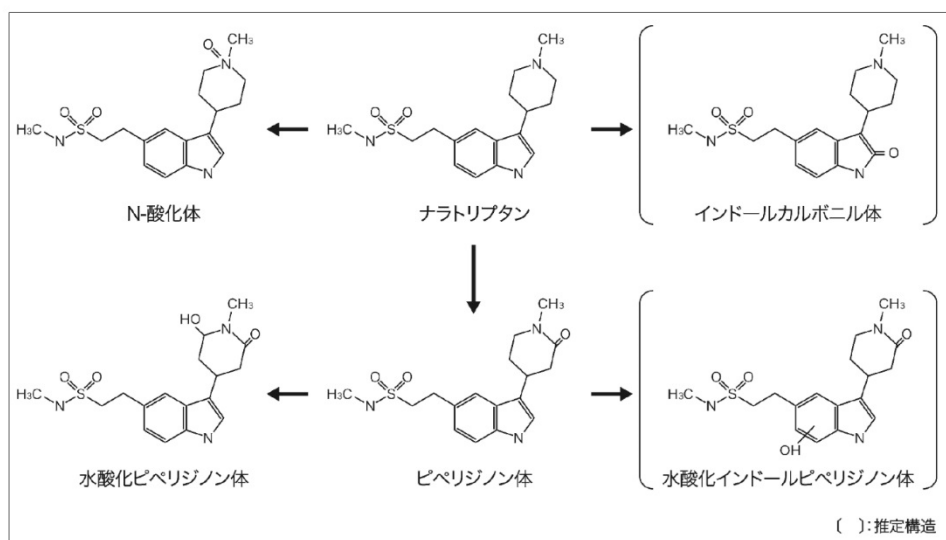
(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓

代謝経路：

<参考>

マウス及びラットに ^{14}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}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 α -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 α -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、 α -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。



ヒトにおける推定代謝経路

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 2.5mg を経口投与、1 日 5mg 以内である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

ナラトリプタンはモノアミンオキシダーゼ（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。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

ナラトリプタンはCYP1A2、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5などの複数のCYP分子種で代謝されると考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

＜外国人のデータ＞

初回通過効果を受ける。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

*in vitro*において、ナラトリプタンの主代謝物であるN-酸化体、ピペリジノン体、水酸化ピペリジノン体及びα-水酸化N-脱メチル体は、5-HT₁受容体を介した血管収縮作用をほとんど示さなかった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に腎

(2) 排泄率

健康成人男性6例にナラトリプタン2.5mgを空腹時に単回経口投与した時のナラトリプタンの投与後24時間までの累積尿中排泄率は約50%（未変化体として）であった。

＜外国人のデータ＞

健康成人男性に¹⁴C-ナラトリプタン塩酸塩10mgを単回経口投与した時、投与後96時間までに総放射能の77.0%が尿中に、20.2%が糞中に排泄された。

注）本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は1回2.5mgを経口投与、1日5mg以内である。

(3) 排泄速度

「(2) 排泄率」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

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

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、さらに重篤な過敏症状を発現するおそれがある。本剤に含まれる成分は、「Ⅳ. 製剤に関する項目 2. 製剤の組成」を参照すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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。]

（解説）

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、異型狭心症のある患者においては、本剤の血管収縮作用により不整脈、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可能性があるため、これらの患者には本剤を投与しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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。]

（解説）

脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者では、本剤の血管収縮作用により脳血管障害があらわれる可能性があるため、本剤を投与しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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。]

（解説）

末梢の血管障害によってみられる病態としては、虚血性大腸炎、レイノー現象、Buerger 病、閉塞性動脈硬化症等が考えられるが、末梢血管障害のある患者においては、本剤の血管収縮作用により症状を悪化させる可能性が考えられるため、本剤を投与しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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。]

（解説）

本剤の血管収縮作用により一過性の血圧上昇が起こる可能性があるため、コントロールされていない高血圧症の患者には本剤を投与しないこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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]

（解説）

本剤は主に肝臓で代謝されるとともに腎臓から排泄されるため、特に「重度の肝機能障害患者又は重度の腎機能障害患者」では血中濃度が高くなり、本剤の薬理作用が強くと発現する可能性があるため、本剤を投与しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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_{1B/1D} 受容体作動薬を投与中の患者 [10.1 参照]

（解説）

セロトニン受容体に作用するエルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤投与中の患者に本剤を投与した場合、薬理的な相加作用により血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。また、他の 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬を投与中の患者に本剤を投与した場合にも同様に、血管収縮作用を相互に増強させるおそれがある。したがって、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、並びに他の 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬を投与して 24 時間以内の患者へ本剤を投与しないこと。（「7. 相互作用（1）併用禁忌とその理由」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

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]

（解説）

心血管系の基礎疾患が認められない患者においても、本剤投与後に心血管系疾患が疑われる症状が発現した場合には、以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8. 重要な基本的注意

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。

（解説）

本剤投与により眠気を催すことがある。また、眠気は片頭痛発作の回復過程にみられる症状として知られている¹⁹⁾。本剤投与後には、自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事することのないよう患者に対して十分注意喚起すること。

8. 重要な基本的注意

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」¹⁾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]

（解説）

トリプタン系薬剤（スマトリプタンコハク酸塩、スマトリプタン、ナラトリプタン塩酸塩、エレトリプタン臭化水素酸塩、ゾルミトリプタン及びリザトリプタン安息香酸塩に係る薬剤）の使用過多による頭痛について、厚生労働省にて検討された結果、添付文書の使用上の注意において当該事象に関する注意喚起を行うべきであるとの結論が示された。この結果を踏まえ、重要な基本的注意における注意喚起と重大な副作用の項への追記を実施した。

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

（解説）

虚血性心疾患は、さまざまな病因によって起こる心筋の酸素需要と供給の不均衡によって引き起こされた心機能障害をもたらす疾患と定義される。心筋虚血の最も多い原因は冠動脈の粥状硬化による狭窄である²⁰⁾。一般に冠動脈疾患の危険因子としては、脂質代謝異常、喫煙、高血圧、糖尿病、肥満、ストレス等が挙げられている。また、女性ホルモン（エストロゲン）は動脈硬化を抑制することから、虚血性心疾患は閉経前の女性には少なく、中年以降の男性、閉経後の女性に多いといわれている。

以上のことから、胸痛、胸部不快感が随伴する等の虚血性心疾患を疑わせるような重篤な不整脈がみられる患者、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等に本剤を投与する場合には、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。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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]

（解説）

本剤はスルホンアミド基を有しているため、理論的にスルホンアミド系薬剤との交叉過敏が推測される。したがって、本剤投与前には問診を十分に行うこと。

また、発疹、そう痒等の過敏症状、ショックの前駆症状（不快感、口内異常感、めまい、発汗等）があらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<参考>

スルホンアミド系薬剤（化学構造上スルホンアミド基（ $-SO_2NR_2$ ）を有する薬剤）

サルファ剤：スルフイソキサゾール、サルファモノメトキシシ等

チアジド系降圧利尿剤：ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド等

スルホニル尿素系血糖降下剤：トルブタミド、クロルプロパミド、グリベンクラミド等

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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。

（解説）

脳血管障害、一過性脳虚血性発作と診断されたことはないが、問診（家族歴、危険因子等を含む）や現存する症状等にて脳血管障害の既往・発症が疑われる患者においては、本剤投与前に、より詳細な診察、検査を行うこと。

なお、脳血管障害が認められた場合には、本剤の投与は避けること。（「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.3 参照）

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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。

（解説）

てんかん様発作がみられたという報告がある。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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。

（解説）

一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇が起こることが報告されている²¹⁾。

なお、コントロールされていない高血圧症患者への本剤の投与は禁忌である。（「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.5 参照）

(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]

（解説）

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者への本剤の投与は禁忌である。（「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.6 参照）

9.2.2 本剤は主に腎臓から排泄されるので、腎機能障害患者では血中濃度が上昇し、本剤の薬理作用が強く発現する可能性がある。再審査期間中に実施した使用成績調査において、腎機能障害を有する患者は安全性解析対象症例として2例が収集され、副作用は認められなかった。

(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]

（解説）

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者への本剤の投与は禁忌である。（「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.6 参照）

9.3.2 本剤は主に肝臓で代謝されるので、肝機能障害患者では血中濃度が上昇し、本剤の薬理作用が強く発現する可能性がある。再審査期間中に実施した使用成績調査において、肝機能障害を有する患者は安全性解析対象症例として 17 例が収集され、3 例に 4 件（頭痛、悪心、蕁麻疹及び腹部不快感各 1 件）の副作用が報告された。いずれも非重篤な副作用であり、転帰は不明 1 件（腹部不快感）を除いて回復であった。

(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。

（解説）

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、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。再審査期間中に実施した使用成績調査において、妊産婦は、安全性解析対象症例として 5 例が収集され、副作用は認められなかった。出生状況が追跡可能であった 1 例では、正常出生児が確認された。

(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。

（解説）

ラットを用いた動物実験において、¹⁴C-ナラトリプタン塩酸塩の 10mg/kg を単回経口投与したところ、本剤の乳汁中への移行が認められた。

(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。

（解説）

小児等に対する国内での使用経験が少ない。再審査期間中に実施した使用成績調査において、小児（15 歳未満）は安全性解析対象症例として 5 例が収集され、1 例に 1 件（上腹部痛）の副作用が報告されたが、非重篤な事象であり、転帰は回復であった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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]

(解説)

本剤は肝臓で代謝されるとともに、腎臓から排泄されるため、一般に生理機能が低下している高齢者では高い血中濃度が持続する可能性があるため、患者の状態を観察しながら本剤を投与すること。再審査期間中に実施した使用成績調査において、高齢者（65歳以上）は安全性解析対象症例として32例が収集され、副作用は認められなかった。

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 _{1B/1D} 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 _{1B/1D} 受容体作動薬 スマトリプタンコハク酸塩（イミグラン） ゾルミトリプタン（ゾーミック） 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（マクスルト） [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 _{1B/1D} 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。

(解説)

「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.7（解説）参照

(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。

（解説）

国内及び海外の臨床試験において、本剤と選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）の併用によるセロトニン症候群は認められていない。しかし、SSRI 及び SNRI は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ため、セロトニン作動薬である本剤との併用によりセロトニンの作用が増強し、セロトニン症候群を発現させる可能性が薬理的に考えられる。したがって、本剤と SSRI 及び SNRI の併用には、十分注意すること。

なお、セロトニン症候群があらわれた場合には、原因薬剤の速やかな中断と、補液や体温冷却等の保存的治療、シプロヘプタジン（非特異的なセロトニン受容体拮抗薬）等のセロトニン受容体拮抗薬での薬物治療等の適切な処置を行うこと²²⁾。

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]

（解説）

11.1.1 一般にアナフィラキシーは初期症状として口唇や手足のしびれ感、四肢冷感、心悸亢進、胸部苦悶感、咽頭部違和感、悪心、嘔吐、腹痛等を認めることがあり、理化学所見として全身の紅潮、蕁麻疹、唝声や喘鳴、下痢等が比較的多く認められ、重篤な場合には呼吸困難、意識消失、血圧低下等のショック症状を呈する。したがって、アナフィラキシーショック、アナフィラキシーが疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。

なお、国内臨床試験ではアナフィラキシーショック、アナフィラキシーの報告はない。

11.1.2 片頭痛患者を対象とした海外臨床試験において、無症候性の虚血性変化が報告されている⁹⁾。

本剤投与後、患者が胸痛、胸部圧迫感等の狭心症様症状を訴えた場合には、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（心電図等）を実施すること。また、虚血性心疾患が強く疑われた場合には、本剤の再投与を避けること。

なお、国内臨床試験では虚血性心疾患の報告はない。

11.1.3 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.3（解説）参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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） ^{注)}	倦怠感	重感 ^{注)} 、熱感 ^{注)} 、圧迫感 ^{注)} 、絞扼感 ^{注)}

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。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの調査症例 213 例中、31 例（14.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、悪心 8 例（3.8%）、嘔吐 5 例（2.3%）、痛み 4 例（1.9%）であった（承認時）。承認時までの調査結果を下表に示す。

国内臨床試験で認められた副作用一覧

安全性評価対象例数	213 例
副作用発現例数（発現率）	31 例（14.6%）

副作用名	発現例数 (発現率)
胃腸障害	16 (7.5%)
悪心	8 (3.8%)
下痢	1 (0.47%)
口の感覚鈍麻	1 (0.47%)
口腔内痛	1 (0.47%)
上腹部痛	1 (0.47%)
嘔吐	5 (2.3%)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (0.47%)
筋痛	1 (0.47%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (0.47%)
息詰まり感	1 (0.47%)
耳及び迷路障害	1 (0.47%)
聴覚過敏	1 (0.47%)
心臓障害	3 (1.4%)
動悸	3 (1.4%)
神経系障害	6 (2.8%)
傾眠	2 (0.94%)
視野欠損	1 (0.47%)
頭痛	1 (0.47%)
浮動性めまい	2 (0.94%)

副作用名	発現例数 (発現率)
腎及び尿路障害	1 (0.47%)
頻尿	1 (0.47%)
全身障害及び投与局所様態	2 (0.94%)
倦怠感	2 (0.94%)
口渇	1 (0.47%)
臨床検査	8 (3.8%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.47%)
リンパ球形態異常	1 (0.47%)
リンパ球数減少	1 (0.47%)
リンパ球百分率増加	1 (0.47%)
血小板数増加	1 (0.47%)
血中クレアチニン増加	1 (0.47%)
血中ビリルビン増加	1 (0.47%)
血中尿素増加	1 (0.47%)
好酸球百分率増加	1 (0.47%)
好中球数減少	1 (0.47%)
好中球数増加	1 (0.47%)
尿蛋白	1 (0.47%)
白血球数減少	1 (0.47%)
白血球数増加	1 (0.47%)

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

使用成績調査で収集された 1,536 例から計 401 例（追跡調査不可能症例 264 例、本剤未使用症例 127 例、登録違反症例 5 例、再調査不能症例 4 例、重複症例 1 例）を除く 1,135 例が安全性解析対象症例とされた。安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、入院・外来区分、使用理由、本剤初回使用時の頭痛の程度、罹病期間、1 ヶ月当たりの平均発作回数、合併症の有無、腎機能障害合併の有無、肝機能障害合併の有無、既往歴の有無、前兆の有無、随伴症状の有無、特記すべき体質・過敏性素因等の有無、併用薬剤の有無、平均 1 回使用量、総使用回数、総使用量が検討され、性別、随伴症状の有無及び平均 1 回使用量により副作用発現率に有意差が認められた（ χ^2 検定、Fisher の直接確率法、有意水準両側 5%）。女性患者における副作用発現率は 6.9%（69/994 例）であり、男性患者の 2.1%（3/141 例）に比べ高かった。随伴症状「有」の患者の副作用発現率は 7.2%（63/869 例）であり、「無」の患者の 3.4%（9/265 例）に比べ高かった。平均 1 回使用量が「2.5mg 未満」及び「2.5mg」の患者における副作用発現率は、それぞれ 33.3%（3/9 例）及び 6.6%（65/990 例）であった。

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）。

13.2 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]

（解説）

海外の臨床薬理試験において、健康成人男性に本剤を 25mg 単回経口投与したところ、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（本剤投与前：120/67mmHg、本剤投与約 6 時間後：191/113mmHg）が認められた。血圧上昇は、薬剤による処置なく投与 8 時間後にベースライン近くに回復した²³⁾。

本剤を過量に投与した際には、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観察し、必要に応じて対症療法を行うこと。

注）本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 2.5mg を経口投与、1 日 5mg 以内である。

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。

（解説）

PTP 包装の誤飲対策として、薬剤交付時の注意を記載した。

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般薬理作用として中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を検討し、その結果の概略を下表に示した。呼吸系には影響はなかった。

ナラトリプタン塩酸塩の一般薬理作用一覧（作用を示した項目のみ記載）

試験の種類	試験方法	動物種	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験成績
中枢神経系	一般症状及び行動 ・多次元の行動観察法 ・血液生化学的検査（イヌ）	ラット	経口	25、50、100	50mg/kg 以上で反応性低下及び自発運動低下、腹臥位などの行動抑制、受動性増加、100mg/kg で眼瞼下垂、常同行動
			静脈内	6、12、24	24mg/kg で反応性低下、自発運動低下、腹臥位、歩行緩徐
		イヌ	経口	0.3、1.0、3.0	0.3mg/kg 以上で散瞳、1.0mg/kg 以上で咆哮の増加、後肢の硬直、後肢の脱力、3.0mg/kg で後肢の運動失調、放屁、脱糞数の増加、皮膚の紅潮、易刺激性、角膜斑点
			静脈内	0.3、1.0	0.3mg/kg 以上で散瞳、咆哮の増加、後肢の硬直、1.0mg/kg で協調運動障害、放屁、下痢、放尿数の増加、皮膚の紅潮
		マーモセット	経口	3、10、30	10mg/kg 以上で散瞳、後肢の運動失調、自発運動低下、30mg/kg で鎮静
			静脈内	0.3、1.0、3.0	1.0mg/kg 以上で後肢の運動失調、自発運動低下、3.0mg/kg で嘔吐、散瞳
心血管系	循環動態試験 ・テレメトリー法	イヌ	経口	0.1、0.3、1.0	0.1mg/kg 以上で動脈血圧上昇、脈圧上昇、0.3mg/kg 以上で心拍数増加
	hERG 電流 ・ホールセルパッチクランプ法	hERG.T.HEK 細胞	<i>in vitro</i>	19.1、60.4、191、604µM	hERG 電流を抑制 (IC ₂₅ 値：85.6µM、IC ₅₀ 値：320µM)
	プルキンエ線維の活動電位 ・細胞内記録法	イヌ プルキンエ線維	<i>in vitro</i>	1、10、100µM	10µM 以上で APD ₆₀ 短縮、100µM で APD ₉₀ 短縮、MRD 低下、UA 低下

APD：活動電位持続時間、MRD：最大脱分極速度、UA：活動電位高

(4) 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

試験項目	動物種	投与（処置）経路	投与量（mg/kg/日）又は 処置濃度	試験結果 （mg/kg/日）	
単回投与毒性	ラット	経口	90、170、340、750、 1000	概略の致死量	1,000
	イヌ	経口	1、1.5、3、4、5、6		6

(2) 反復投与毒性試験

本薬の 340mg/kg/日までをラットに 6 ヶ月間まで、5mg/kg/日までをイヌに 12 ヶ月間まで反復経口投与した結果、未変化体の曝露量（ C_{max} 及び AUC）は投与量増加に伴い増加し、性差及び反復投与による蓄積はないと考えられた。

本薬に起因すると考えられる死亡（切迫屠殺含む）は、ラットの 340mg/kg/日群、イヌの 5mg/kg/日群に認められた。ラットの 40mg/kg/日以上、イヌの 1mg/kg/日以上での投与群では、主に本薬の薬理作用によると考えられる行動抑制（鎮静）、中枢神経系への影響を示す症状（散瞳、啼鳴、咆哮、歩行障害あるいは攻撃性/興奮など）及び流涎（ラット）が認められた。ラットでは 170mg/kg/日以上の雌雄に組織学的変化を伴わない肝及び腎機能への影響を示唆する可逆的な臨床検査値の変動（肝酵素の軽度上昇、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、アルブミン及び尿量の高値、血清中・尿中電解質の軽度な変動）が認められた。イヌでは 1mg/kg/日以上での投与群で角膜及びその周囲組織の組織学的変化を伴わない一過性の角膜斑点がみられ、1 ヶ月間投与試験でのみ 2.25mg/kg/日以上の雄の投与群で心拍数の増加が観察された。角膜に対する影響に関して検討試験を実施した結果、一過性の角膜斑点（角膜前涙液層の変化）は本薬の薬理作用により涙液分泌が変化したことが原因と考えられた。以上のすべての変化は、休薬により回復性を示した。また、ラットでは 1 ヶ月間投与試験で精巣及び精巣上体に萎縮性的変化がみられ、6 ヶ月間投与試験では更に卵巣、膣及び顎下腺の萎縮性変化も観察された。1 ヶ月間投与試験でみられた雄性生殖器の変化は回復性を示したが、6 ヶ月間投与試験でみられた卵巣及び顎下腺の萎縮性変化を除く雌雄生殖器の変化に明らかな回復性は認められなかった。

長期反復経口投与毒性試験における無毒性量は、ラットで 10mg/kg/日、イヌでは 2.25mg/kg/日と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

受胎能及び一般生殖能に関する試験（受胎能、胚・胎児発生、出生後の発生及び母体の機能に関する試験、雌受胎能及び胚発生に関する試験）、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施した。

受胎能、胚・胎児発生、出生後の発生及び母体の機能に関する試験では、着床前（ ≥ 60 mg/kg/日）及び着床後死亡率（340mg/kg/日群）の高値並びに母体毒性に関連すると考えられる胎児の発育遅延（体重低値及び骨化遅延、 ≥ 60 mg/kg/日）、出生率の低値（ ≥ 170 mg/kg/日）及び出生児の生存性の低下（340mg/kg/日）が認められた。着床前死亡率の高値は、投与雄と無処置雌との追加交配によっても観察された。性周期に対する影響が 170mg/kg/日以上の投与群にみられたが、交尾率、交尾所要日数及び受胎率に影響がみられなかったことから、性周期の異常は雌の交尾及び受胎能に影響を及ぼさないと判断された。雄では精巣、精巣上体及び前立腺に萎縮性的変化が 340mg/kg/日群に観察された。離乳以降の出生児の発育、行動機能、記憶・学習能、生殖能及び F_2 出生児に対する影響は 170mg/kg/日まで認められなかった。生殖能及び次世代の発生に関する無毒性量はともに 10mg/kg/日と推定された。なお、雌受胎能及び胚発生に関する試験では、340mg/kg/日まで受胎能に影響はみられず、着床前及び着床後死亡率の高値も認められなかった。

胚・胎児発生に関する試験において催奇形性は認められなかったが、ラットでは母体毒性に関連すると考えられる着床後死亡率の高値及び骨化遅延（340mg/kg/日）がみられ、ウサギにおいても、母体毒性に関連すると考えられる雄胎児の体重低値、骨化遅延あるいは骨格変異発現率の増加（ ≥ 5 mg/kg/日）が認められた。ラット及びウサギの生殖能に関する無毒性量は各々 340 及び 30mg/kg/日と推定され、次世代の発生に関する無毒性量は各々 60 及び 1mg/kg/日と推定された。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する

試験では、母体毒性に関連し、本薬の乳汁移行による影響と考えられる離乳前の出生児の発育遅延（ $\geq 60\text{mg/kg/日}$ ）及び生存性の低下（ 340mg/kg/日 ）が認められた。離乳以降の出生児の発育、行動機能、記憶・学習能、生殖能及び F_2 胎児に対する影響は認められなかった。母動物の生殖能及び次世代の発生に関する無毒性量は、各々 340 及び 10mg/kg/日 と推定された。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びマウスを用いた小核試験によりナラトリプタン塩酸塩の遺伝毒性を検討した。いずれの試験においても、結果は陰性で遺伝毒性は認められなかった。

2) がん原性

マウス及びラットを用いて、104 週間経口投与によるがん原性を検討したところ、マウスでは本薬に起因する過形成性及び腫瘍性病変の発現頻度の増加は認められなかった。ラットでは 90mg/kg/日 群で甲状腺のび慢性濾胞肥大/過形成（雄）、嚢胞状濾胞過形成（雌雄）及び濾胞腺腫（雄）の発現頻度の増加が認められたが、ラットにおけるホルモンに関連した良性甲状腺腫瘍の発現は、発がん性を示唆するものではないことから²⁴⁾、ヒトの安全性に対して危惧すべき所見ではないと考えられた。

また、復帰突然変異試験において、亜硝酸存在下で遺伝毒性を示す N-ニトロソ誘導体の生成が示唆されたため、 0.1% の濃度で亜硝酸ナトリウムを飼料中に添加して実施した 104 週間ラットがん原性試験の結果、胃腸管に発がん性を示す所見はみられず、N-ニトロソ誘導体生成に関連する影響は認められなかった。

3) 抗原性

モルモットを用いて ASA 反応及び同種 PCA 反応試験によりナラトリプタン塩酸塩の抗原性を検討した結果、いずれの試験も陰性であり、抗原性は認められなかった。

4) 角膜に対する影響

イヌを用いてナラトリプタン塩酸塩の単回経口投与又は点眼による角膜に対する影響を検討したところ、単回経口投与では角膜前涙液層の変化が認められたものの角膜上皮の損傷はないものと考えられた。また点眼では、角膜に本薬の影響と考えられる変化は認められなかった。

5) 甲状腺ホルモンに対する影響

ラットを用いて 3 週間経口投与によるナラトリプタン塩酸塩の甲状腺ホルモンに対する影響を検討したところ、血清中の甲状腺刺激ホルモン（TSH）、トリヨードサイロニン（T3）及びサイロキシニン（T4）濃度に影響はみられず、甲状腺重量及び剖検においても異常は認められなかった。

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^{注)}

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. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年（包装に使用期限を表示）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

特になし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

8. 重要な基本的注意

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。

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。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.2、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照

アマージ錠 2.5mg は乳幼児誤飲防止包装*を採用している。

PTPシート：プッシュスルータイプ

プッシュスルータイプ（PTPシート）の取り出し方（患者への指導）

・通常より強い力を加え押し出します。

*乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

20錠 [10錠 (PTP) ×2]

7. 容器の材質

PTP：アルミニウムシート、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

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

9. 国際誕生年月日

1997年3月10日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
アマージ錠 2.5mg	2008年1月25日	22000AMX00024000

11. 薬価基準収載年月日

2008年4月18日

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 2017年6月29日

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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

2016年1月24日終了

X. 管理的事項に関する項目

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販 売 名	HOT (9 桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アマージ錠 2.5mg	118244601	2160007F1020	620006771

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) International Headache Society 2018 : Cephalalgia. 2018 ; 38 : 1-211
- 2) 平田幸一ほか：臨床医薬. 2008 ; 24 : 217-231
- 3) Klassen A, et al. : Headache. 1997 ; 37 : 640-645
- 4) 社内資料：スマトリプタン対照試験 (S2WB3002)
- 5) Mathew NT, et al. : Neurology. 1997 ; 49 : 1485-1490
- 6) Heywood J, et al. : Cephalalgia. 2000 ; 20 (5) : 470-474
- 7) 社内資料：日本人男性単回食事の影響試験 (548-01)
- 8) 社内資料：日本人男性での反復投与試験 (548-02)
- 9) Havanka H, et al. : Clin Ther. 2000 ; 22 : 970-980
- 10) 社内資料：高齢者での薬物動態試験 (S2WB1002)
- 11) 社内資料：腎機能障害患者での薬物動態試験 (C93-081)
- 12) 社内資料：肝機能障害患者での薬物動態試験 (C95-036)
- 13) 社内資料：高血圧症患者での血圧への影響試験 (C94-036)
- 14) 竹島多賀夫ほか：Prog Med. 2012 ; 32 : 1681-1691
- 15) 竹島多賀夫ほか：Prog Med. 2014 ; 34 : 1817-1826
- 16) Moskowitz MA : Trends Pharmacol Sci. 1992 ; 13 : 307-311
- 17) Goadsby PJ : Prog Neurobiol. 2000 ; 62 : 509-525
- 18) Goadsby PJ : British J Pharmacol. 1997 ; 122 : 918-922
- 19) Brown EG, et al. Eur Neurol. 1991 ; 31 : 339-344
- 20) 高久史磨 ほか監修：新臨床内科学 第8版 I. 医学書院 2002; p.485
- 21) Fowler PA, et al. Eur Neurol. 1991 ; 31 : 291-294
- 22) 西嶋康一：臨床精神学. 1997 ; 26 : 339-348
- 23) 米国添付文書：RL-2360 April 2007 版
- 24) Thomas GA, et al. : Mutat Res. 1991 ; 248 : 357-370

2. その他の参考文献

[片頭痛の診断基準]

International Headache Society : Cephalalgia. 1988 ; 8 (Suppl 7) . , Cephalalgia. 2004 ; 24 (Suppl 11) . , Cephalalgia. 2018 ; 38.

[薬剤の使用過多による頭痛の診断基準]

International Headache Society : Cephalalgia. 2018 ; 38.

X II . 参 考 資 料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、1997年4月に英国で承認を取得して以来、現在までにその他の国や地域で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

片頭痛

6. 用法及び用量

通常、成人にはナラトリブタンとして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。

国名	販売名	許可年月	含量	効能・効果	用法・用量
英国	Naramig Tablets 2.5mg	1997年4月	2.5mg	migraine attacks with or without aura	<p>Naramig tablets should be taken as early as possible after the onset of a migraine headache but they are effective if taken at a later stage.</p> <p>Naramig Tablets are recommended as monotherapy for the acute treatment of a migraine attack.</p> <p>Naramig Tablets should not be used prophylactically.</p> <p>Adults (18-65 years of age)</p> <p>The recommended dose of Naramig Tablets is a single 2.5mg tablet.</p> <p>The total dose should not exceed two 2.5mg tablets in any 24 hour period.</p> <p>If symptoms of migraine should recur, following an initial response, a second dose may be taken provided that there is a minimum interval of four hours between the two doses.</p> <p>If a patient does not respond to a first dose of Naramig Tablets a second dose should not be taken for the same attack, as it is unlikely to be of benefit. However Naramig Tablets may be used for subsequent migraine attacks.</p> <p>Method of administration</p> <p>Naramig Tablets should be swallowed whole with water.</p>
米国	AMERGE Tablets	1998年2月	1mg, 2.5mg	migraine with or without aura in adults	<p>The recommended dose of AMERGE is 1 mg or 2.5 mg.</p> <p>If the migraine returns or if the patient has only partial response, the dose may be repeated once after 4 hours, for a maximum dose of 5 mg in a 24-hour period.</p> <p>The safety of treating an average of more than 4 migraine attacks in a 30-day period has not been established.</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、英国の SPC 及びオーストラリア分類とは異なる。

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。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年10月)	<p>Pregnancy (Risk Summary) There are no adequate data on the developmental risk associated with use of AMERGE in pregnant women. Data from a prospective pregnancy exposure registry and epidemiological studies of pregnant women have documented outcomes in women exposed to naratriptan during pregnancy; however, due to small sample sizes, no definitive conclusions can be drawn regarding the risk of birth defects following exposure to naratriptan. In animal studies, naratriptan produced developmental toxicity (including embryoletality and fetal abnormalities) when administered to pregnant rats and rabbits. The lowest doses producing evidence of developmental toxicity in animals were associated with plasma exposures 2.5 (rabbit) to 11 (rat) times that in humans at the maximum recommended daily dose (MRDD). In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and of miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The reported rate of major birth defects among deliveries to women with migraine ranged from 2.2% to 2.9% and of miscarriage was 17%, which were similar to rates reported in women without migraine.</p> <p>Lactation (Risk Summary) There are no data on the presence of naratriptan in human milk, the effects of naratriptan on the breastfed infant, or the effects of naratriptan on milk production. Naratriptan is present in rat milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for AMERGE and any potential adverse effects on the breastfed infant from naratriptan or from the underlying maternal condition.</p>

出典	記載内容
英国のSPC (2020年11月)	<p>Pregnancy Evaluation of experimental animal studies does not indicate any direct teratogenic effects or harmful effects on peri- and postnatal development. However, delays in foetal ossification and possible effects on embryo viability have been observed in the rabbit. Post-marketing data from prospective pregnancy registries have documented the pregnancy outcomes in less than 60 women exposed to naratriptan. Due to a small sample size no definitive conclusion can be drawn regarding the risk of birth defects following exposure to naratriptan. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, administration of naratriptan should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the foetus.</p> <p>Breast-feeding Naratriptan and/or drug related metabolites are secreted into the milk of lactating rats. Transient effects in the pre and post-natal development of neonatal rats were observed only at maternal exposures sufficiently in excess of maximum human exposure. No studies have been conducted to determine the level of transference of naratriptan into breast milk of nursing women. It is recommended that infant exposure be minimised by avoiding breast-feeding for 24 hours after treatment.</p>
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2021年4月)	<p>Category : B3 Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.</p>

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年10月)	<p>Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. Therefore, AMERGE is not recommended for use in patients younger than 18 years of age.</p>
英国の SPC (2020年11月)	<p>Adolescents (12-17 years of age) Efficacy of Naramig Tablets at single doses of 0.25, 1.0 and 2.5mg was not demonstrated to be greater than placebo in a placebo-controlled study in adolescents (12 to 17 years). Therefore, the use of Naramig Tablets in patients under 18 years of age is not recommended.</p> <p>Children (under 12 years of age) There are no data available on the use of naratriptan in children under 12 years of age therefore its use in this age group is not recommended.</p>

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1

AMXTIF01-D2109D
改訂年月2021年9月
(増刷年月2023年8月)