

## 再審査報告書

平成 29 年 5 月 17 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アマージ錠 2.5 mg
有 効 成 分 名	ナラトリプタン塩酸塩
申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認の効能・効果	片頭痛
承認の用法・用量	通常、成人にはナラトリプタンとして 1 回 2.5 mg 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 5 mg 以内とする。
承 認 年 月 日	平成 20 年 1 月 25 日
再 審 査 期 間	8 年

### 1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、アマージ錠 2.5 mg（以下、「本剤」）の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的とし、中央登録方式により、調査予定症例数 500 例（特定使用成績調査の登録予定症例と合計して 800 例）、標準的な観察期間 2 カ月として、平成 21 年 4 月から平成 23 年 7 月まで実施され、国内 112 施設から 745 例が収集された。

特定使用成績調査は、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を確認するとともに、長期使用時の安全性及び有効性に関する情報を収集、評価することを目的とし、中央登録方式により、調査予定症例数 300 例、標準的な観察期間 6 カ月として、平成 21 年 4 月から平成 25 年 11 月まで実施され、国内 57 施設から 791 例が収集された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

### 2. 使用成績調査の概要

使用成績調査は、並行して実施する特定使用成績調査の登録症例と合計して 800 例の予定で実施されたことから、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関しては、使用成績調査の情報と特定使用成績調査における本剤投与開始から 2 カ月までの観察期間に収集された情報を統合して検討された。

#### 2-1 安全性

##### 2-1-1 副作用発現状況

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。安全性解析対象症例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 6.3%（72/1,135 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ相試験）における副作用発現率 14.6%（31/213 例）と比較して高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率（副作用発現症例数、主な副作用の発現件数）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」2.3%（26 例、胸部不快感 10 件、倦怠感 10 件等）、「神経系障害」2.3%（26 例、傾眠 11 件、セロトニン症候群 7 件、浮動性めまい 5 件等）及び「胃腸障害」1.7%（19 例、悪心 13 件等）であった。なお、安

全性解析対象除外症例に副作用は認められなかった。

### 2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

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 カ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 ( $\chi^2$  検定、Fisher の直接確率法、有意水準両側 5%)。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

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) に比べ高かったが、男性患者数及び副作用を発現した症例数が少なかったことが影響した可能性も考えられた。男性患者で発現した副作用は 3 例 8 件 (悪心 2 件、会話障害、筋骨格硬直、傾眠、倦怠感、注意力障害及び浮動性めまい 各 1 件) と少なく、副作用の種類等に特徴的な傾向は認められなかった。

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) に比べ高かったが、随伴症状「有」及び「無」の各集団において、発現した副作用の種類等に特徴的な傾向は認められなかった。

平均1回使用量が「2.5 mg 未満」及び「2.5 mg」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。「2.5 mg 未満」の患者のうち副作用を発現した症例は 3 例 5 件 (傾眠 2 件、倦怠感、熱感及び不快感 各 1 件) と少なく、副作用の種類等に特徴的な傾向は認められなかった。

### 2-1-3 重点調査項目

本調査では、心血管系の有害事象、脳血管障害及びセロトニン症候群の発現が重点調査項目とされ、これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

調査担当医師が心血管系の有害事象に該当すると判断した事象は 5 例 6 件 (動悸 4 件、胸部不快感 2 件) 報告され、発現率は 0.4% (5/1,135 例) であった。いずれも本剤との関連性は否定されなかったが、非重篤の事象であり、転帰は不明 1 件 (胸部不快感) を除いて回復であった。これに加え、MedDRA SMQ の「心筋梗塞」又は「その他の虚血性心疾患」(いずれも狭域及び広域) に該当する基本語の有害事象も抽出したが、該当事象は認められなかった。なお、本調査では他に動悸が 2 例 2 件、胸部不快感が 5 例 8 件報告されたが、これらは調査担当医師により心血管系の有害事象には該当しないと判断された。本調査で心血管系の有害事象と判断された事象 (動悸及び胸部不快感) の発現率は、承認時までの臨床試験における動悸の副作用発現率 1.4% (3/213 例) (胸部不快感は報告されなかった) と比較して高くなかった。

調査担当医師が脳血管障害関連の有害事象に該当すると判断した事象は 1 例 1 件 (頭痛) であり、発現率は 0.1% (1/1,135 例) であった。当該頭痛は非重篤で、転帰は回復であり、本剤の使用は継続しているが、同様の症状は認められていない。これに加え、MedDRA SMQ の「虚血性中枢神経系血管障害」(狭域) に該当する基本語の有害事象も抽出したが、該当事象は認められなかった。なお、本調査では他に頭痛が 3 例 3 件報告されたが、これらは調査担当医師により脳血管障害には該当しないと判断された。本調査で脳血管障害関連の副作用とされた事象 (頭痛) の発現率は、承認時までの臨床試験における頭痛の副作用発現率 0.5% (1/213 例)

(MedDRA SMQ の「虚血性中枢神経系血管障害」(狭域)に該当する基本語の副作用の報告はなかった)と比較して高くなかった。

調査担当医師がセロトニン症候群と判断した事象は4例7件(うち1例1件は重篤)であり、発現率は0.4%(4/1,135例)であった。4例のうち1例でアミトリプチリン塩酸塩、1例でロキソプロフェンナトリウム水和物を併用していたが、他の2例において併用薬はなかった。また、本調査で報告されたセロトニン症候群のうち、セロトニン症候群の診断基準として汎用されている Sternbach の診断基準<sup>1)</sup>を満たす副作用はなく、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

以上より、申請者は、「2-1 安全性」の項で示された調査結果から、本剤の安全性について、現時点で新たな対応が必要となるような問題点はなかったと説明し、医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)はこれを了承した。

## 2-2 有効性

### 2-2-1 初回使用時の有効性

初回使用時の有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例から計153例(本剤初回使用時の有効性評価が得られていないか「判定不能」とされた症例148例、適応外使用4例、登録違反1例)を除く982例とされた。有効性は、頭痛記録用紙の記載及び患者からの聴取をもとに、調査担当医師により総合的に評価され、「軽減」、「不変」の2段階、「判定不能」を含む3区分で判定された。初回使用時の有効率(「軽減」と判定された症例の割合、以下同様)は、87.6%(860/982例)であった。申請者は、有効性の評価時点や評価方法が異なることから、直接的な比較は困難であるものの、本調査における有効率は、承認時まで実施した本剤単回使用時の臨床試験(国内第Ⅱ相試験)における服用4時間後の頭痛改善の割合(以下、「改善率」)(77.1%(84/109例))に比べ低くなかったと説明した。

### 2-2-2 初回使用時の有効性に影響を及ぼす背景因子

初回使用時の有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性の項と同じ因子(使用理由、総使用回数、総使用量を除く)が検討され、頭痛の程度により本剤初回使用時の有効率に有意差が認められた( $\chi^2$ 検定、Fisherの直接確率法、有意水準両側5%)。

本剤使用時の頭痛の程度が「軽度」、「中等度」及び「重度」の患者における有効率はそれぞれ90.3%(290/321例)、87.7%(469/535例)及び78.8%(78/99例)であった。申請者は、頭痛の程度が重症になるほど、有効率は低下する傾向であったが、重度の患者においても78.8%の有効率が示されており、当該有効率は、国内第Ⅱ相試験における中等度及び重度の患者での改善率(それぞれ76.5%(62/81例)及び78.6%(22/28例))と同程度であることから、問題ないものと考えたと説明した。

### 2-2-3 反復使用時の有効性

本剤反復使用時の有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例から、計155例(1日目の本

---

<sup>1)</sup> A: セロトニン作動薬の追加投与や投薬の増加と一致して次の症状の少なくとも3つを認める。①精神症状の変化(錯乱、軽躁状態)、②興奮、③ミオクローヌス、④反射亢進、⑤発汗、⑥悪寒、⑦振戦、⑧下痢、⑨協調運動障害、⑩発熱  
B: 他の疾患(例えば感染、代謝疾患、物質乱用やその離脱)が否定されること。  
C: 上に挙げた臨床症状の出現前に抗精神病薬が投与されたり、その用量が増量されていないこと。

剤初回使用時の有効性評価が得られていないか「判定不能」とされた症例 148 例、1 日目の本剤初回使用時の有効性評価は得られているが、1 日目の追加使用時の評価ができない症例 2 例、適応外使用 4 例、登録違反 1 例)を除く 980 例とされた。反復使用時の有効性について、申請者は以下のように説明した。

本剤使用 16 日目まで(本調査において、有効性評価が得られている最大使用日数)の初回使用時における有効率及び頭痛軽減までの時間(平均値±標準偏差)、並びに追加使用の割合及び追加使用時の有効率は下表のとおりであり、使用日数が増えるにつれて有効率が低下したり、頭痛軽減までの時間が延長したりする傾向は認められなかった。また、追加使用の割合及びその際の実効率について、症例数が少なく検討が十分にできない使用日もあったが、使用日数が増えるにつれて追加使用の割合が増加したり、有効率が低下したりする傾向は認められなかった。

使用日(日目)	1	2	4	8	12	16
初回使用時の有効率(%)	87.7 (859/980 例)	89.1 (671/753 例)	88.9 (385/433 例)	94.9 (169/178 例)	100 (12/12 例)	100 (3/3 例)
初回使用時の頭痛軽減までの時間(分)	76.7±66.4	74.0±54.6	78.8±69.2	84.3±68.2	53.6±26.2	100.0±34.6
追加使用の割合(%)	4.5 (44/980 例)	4.1 (31/753 例)	5.3 (23/433 例)	5.1 (9/178 例)	16.7 (2/12 例)	33.3 (1/3 例)
追加使用時の有効率(%)	68.2 (30/44 例)	77.4 (24/31 例)	82.6 (19/23 例)	100 (9/9 例)	100 (2/2 例)	100 (1/1 例)

以上より、申請者は、「2-2 有効性」の項で示された調査結果から、本剤の有効性について、現時点で新たな対応が必要となるような問題点はなかったと説明し、機構はこれを了承した。

### 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者(小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者)については、本調査において収集された症例より抽出された。申請者は、それぞれの患者における安全性及び有効性について、以下のように説明した。

**小児(15歳未満):**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。有効性解析対象症例として5例が収集され、初回使用時の有効性評価は「軽減」3例及び「不変」2例で、有効率は60.0%(3/5例)であった。小児における有効率は、15歳以上65歳未満の患者における有効率87.8%(835/951例)、65歳以上の高齢者における有効率84.6%(22/26例)に比べ低かったものの、有意差は認められなかった( $\chi^2$ 検定、有意水準両側5%)。

**高齢者(65歳以上):**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。有効性解析対象症例として26例が収集され、初回使用時の有効性評価は「軽減」22例及び「不変」4例で、有効率は84.6%(22/26例)であった。高齢者における有効率は、15歳以上65歳未満の患者における有効率87.8%(835/951例)と比較して低かったが、有意差は認められなかった(Fisherの直接確率法、有意水準両側5%)。

**妊産婦:**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。有効性解析対象症例として4例が収集され、いずれも初回使用時の有効性評価は「軽減」であった。

**腎機能障害を有する患者:**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。有効性解析対象症例として1例が収集され、本剤初回使用時の有効性評価は「軽減」

であった。

**肝機能障害を有する患者：**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。有効性解析対象症例として 12 例収集され、本剤初回使用時の有効性評価は「軽減」11 例及び「不変」1 例であった。

以上より、申請者は、「2-3 特別な背景を有する患者」の項で示された調査結果から、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）について、現時点で新たな対応が必要となるような問題点はなかったと説明し、機構はこれを了承した。

### 3. 特定使用成績調査の概要

#### 3-1 安全性

収集された 791 例から計 208 例（追跡調査不可能症例 137 例、本剤の使用なし症例 67 例、登録違反 2 例、再調査不能症例 1 例、重複症例 1 例）を除く 583 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現率は 7.2%（42/583 例）、本剤使用開始から 3 カ月以降も本剤の使用を継続していた 268 例における副作用発現率は 1.1%（3/268 例）であった。

反復使用時の安全性について、申請者は以下のように説明した。本剤使用開始日（1 日目）から 90 日目（本調査における最大使用日数）までの各使用日における副作用発現率は、1 日目で最も高く（2.7%（16/583 例））、本剤の使用日数が増えるにつれて副作用発現率が上昇する傾向は認められなかった。また、本調査で収集された副作用 64 件のうち、発現時期不明の 20 件を除く 44 件について、副作用発現までの本剤の使用日数を検討したところ、大部分の副作用は 1 日目（20 件：45.5%）又は 2 日目（13 件：29.5%）に発現しており、17 日目以降での副作用は認められなかった。

長期使用例（本剤を 10 回以上繰り返し使用した症例）は 177 例であり、当該症例の安全性について、申請者は以下のように説明した。本剤を長期使用した患者では、安全性解析対象症例全体（583 例）と比べて、本剤初回使用時の頭痛の程度が軽度の症例の割合（全体：29.7%、長期使用例：40.7%）及び併用薬剤ありの症例の割合（全体：68.4%、長期使用例：78.5%）が高い傾向があったものの、他に患者背景に特徴的な違いはなかった。長期使用例における副作用発現率は 3.4%（6/177 例）であり、主な副作用は傾眠 3 件、倦怠感 2 件であった。

#### 3-2 有効性

初回使用時の有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例から計 88 例（本剤初回使用時の有効性評価が得られていないか「判定不能」とされた症例 84 例、適応外使用 3 例、登録違反 1 例）を除く 495 例とされ、反復使用時の有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例から計 89 例（本剤使用時の有効性評価が 1 度も得られていない症例又は追加使用時の有効性が得られていない症例 85 例、適応外使用 3 例、登録違反 1 例）を除く 494 例とされた。有効性は、頭痛記録用紙の記載及び患者からの聴取をもとに、調査担当医師により総合的に評価され、「軽減」、「不変」の 2 段階、「判定不能」を含む 3 区分で判定された。初回使用時及び反復使用時の有効性について、申請者は以下のように説明した。

本剤使用 1 日目から 39 日目（本調査において、有効性評価が得られている最大使用日数）

の初回使用時における有効率及び頭痛軽減までの時間（平均値±標準偏差）、並びに追加使用の割合及び追加使用時の有効率は下表のとおりであり、使用日数が増えるにつれて有効率が低下したり、頭痛軽減までの時間が延長したりする傾向は認められなかった。また、追加使用の割合及びその際の有効性について、症例数が少なく検討が十分にできない使用日もあったが、使用日数が増えるにつれて追加使用の割合が増加したり、有効率が低下したりする傾向は認められなかった。

使用日（日目）	1	2	10	20	30	39
初回使用時の有効率（%）	89.5 (442/494 例)	92.2 (391/424 例)	95.2 (139/146 例)	96.3 (26/27 例)	88.9 (8/9 例)	100 (1/1 例)
初回使用時の頭痛軽減までの時間(分)	75.9±55.0	74.3±55.4	77.6±60.9	102.9±63.1	79.4±61.6	120.0
追加使用の割合（%）	3.9 (19/494 例)	2.8 (12/424 例)	6.2 (9/146 例)	3.7 (1/27 例)	0 (0/9 例)	0 (0/1 例)
追加使用時の有効率（%）	73.7 (14/19 例)	41.7 (5/12 例)	88.9 (8/9 例)	100 (1/1 例)	0 (0/0 例)	0 (0/0 例)

申請者は、以上の 6 カ月の観察期間で実施した特定使用成績調査における本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要となるような問題点は認められなかったと説明し、機構はこれを了承した。

#### 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構へ報告された重篤な副作用は 14 例 26 件（特定使用成績調査 1 例 1 件、自発報告及び文献報告 13 例 25 件）であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 6 例 13 件であり、これらの転帰は回復 11 件<sup>2)</sup>、未回復 1 件及び不明 1 件であった。2 件以上発現した副作用は、胸部不快感（2 例 4 件）及びプリンツメタル狭心症（2 例 2 件）であった。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 10 例 13 件報告された。これらの転帰は回復 5 件、軽快 1 件、未回復 1 件、回復したが後遺症あり 1 件、死亡 1 件及び不明 4 件であり、申請者は以下のように説明した。転帰死亡の 1 例は、44 歳の男性が車中にて薬物大量内服後に死亡しているのが確認され、ニトラゼパム製剤 50 錠と本剤 6 錠を内服したと考えられるとのことで、本剤の致死量及び病状について問い合わせがあった症例である。問い合わせ情報のみで、合併症、既往歴等の情報は得られず、本剤との関連性を明確にすることはできなかったが、自殺既遂として報告した。その他の副作用は、脳症、セロトニン症候群、白内障、羞明、急性冠動脈症候群、ストレス心筋症、低酸素症、縦隔障害、肝機能異常、ビリルビン尿、指節骨欠損、低体温（各 1 件）であった。本剤との関連性が明確である症例が十分に集積されていないことから、現時点で新たな安全確保措置を講ずる必要はないものとする。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は 169 例 241 件であり、主な事象は動悸 21 例 22 件、異常感 16 例 17 件であった。申請者は、詳細情報が得られていない症例も多く、本剤との因果関係が明確である症例が十分に集積されていないことから、現時点で新たな対応は必要ないと考えたと説明した。

<sup>2)</sup> このうち 1 件（狭心症）は、追加情報により狭心症発作は発現していなかったことが判明したため、再審査期間終了後に取り下げた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 5. 相互作用

再審査期間中に、本剤の相互作用によると考えられる副作用は報告されなかった。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間中に、国内において緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施されていない。

平成 29 年 4 月現在、本剤は英国、米国等 40 カ国以上で承認されている。再審査期間中に機構へ報告された国外の措置報告は 1 件であり、申請者は以下のように説明した。

ニュージーランドの医薬品副作用委員会（MARC : Medicines Adverse Reactions Committee）が、2012 年 3 月に選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitors、以下「SSRI」）及び又はトリプタンの使用と可逆性脳血管収縮症候群（RCVS）との関連性についてレビューを行い、因果関係に関するエビデンスが不十分であるため、SSRI 及び又はトリプタンと RCVS 及びサンダークラップ頭痛を Medsafe のモニタリングスキームに位置付けることを推奨したが、その後 6 カ月間のモニタリングで重度頭痛又はサンダークラップ頭痛が 3 件報告されたことから、MARC はすべての SSRI 及びトリプタンのデータシートの「副作用」の項にサンダークラップ頭痛及び又は RCVS を追記するよう勧告したとの報告である。国内添付文書では、「その他の副作用」の項に「痛み」（頭痛等を含む）を記載しているが、今後ともサンダークラップ頭痛、RCVS 等の関連する情報を収集し、海外における状況も考慮して対処する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 7. 研究報告

再審査期間中に機構へ報告された研究報告は 1 件であり、申請者は以下のように説明した。

ノルウェーの研究データベースより薬剤使用及び妊娠転帰の情報が得られた 69,929 例の妊婦及びその新生児の調査において、妊娠中のトリプタン系薬剤の使用は、全体としては先天異常のリスク増加に寄与していないが、妊娠第 2、3 三半期での使用では弛緩子宮及び出血のわずかなリスク上昇が認められたとの報告であった。本研究においてスマトリプタン及びナラトリプタンを使用した患者数はそれぞれ 723 例及び 36 例と少なく、本情報のみからではトリプタン系薬剤との関連性を判断することは困難と考えるが、今後も同様の報告の収集状況をみて対処する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1（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。）と判断した。

以上