

リザトリプタン安息香酸塩、スマトリプタンコハク酸塩、 エレトリプタン臭化水素酸塩、ナラトリプタン塩酸塩、 ゾルミトリプタン

資料 9－1	成分情報等	
	・ リザトリプタン安息香酸塩	p. 3
	・ スマトリプタンコハク酸塩	p. 15
	・ エレトリプタン臭化水素酸塩	p. 27
	・ ナラトリプタン塩酸塩	p. 38
	・ ゾルミトリプタン	p. 49
資料 9－2	関係医学会・医会見解	p. 61
資料 9－3	日本 OTC 医薬品協会見解	p. 65
参考資料 1	医薬品インタビューフォーム	
	・ リザトリプタン安息香酸塩	p. 69
	・ スマトリプタンコハク酸塩	p. 101
	・ エレトリプタン臭化水素酸塩	p. 129
	・ ナラトリプタン塩酸塩	p. 185
	・ ゾルミトリプタン	p. 211
参考資料 2	慢性頭痛の診療ガイドライン 2013	p. 239
参考資料 3	PRACTICE GUIDANCE:OTC SUMATRIPTAN, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain	p. 249
	PRACTICE GUIDANCE (仮訳)	p. 251
<海外添付文書>		
	・ 英国添付文書 (スマトリプタンコハク酸塩)	p. 253
	・ 独国添付文書 (ナラトリプタン塩酸塩)	p. 259
	(仮訳)	p. 261

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

1. 要望内容に関連する事項

要望番号	H28-4	
要望内容	成分名 (一般名)	リザトリプタン安息香酸塩
	効能・効果	片頭痛
医療用医薬品の情報	販売名	1) マクサルト錠 10mg (投与経路：経口投与) (剤形：素錠) 2) マクサルト RPD 錠 10mg (投与経路：経口投与) (剤形：口腔内崩壊錠)
	効能・効果	片頭痛
	用法・用量	通常、成人にはリザトリプタンとして 1 回 10mg 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 2 時間以上あけること。 ただし、1 日の総投与量を 20mg 以内とする。
	会社名	杏林製薬株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	2003 年 7 月 17 日
	再審査期間	2003 年 7 月 17 日～2011 年 7 月 16 日（8 年間）
	再審査結果 通知日	2013 年 4 月 4 日
	再審査結果	薬事法第 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。
	開発の経緯 ¹⁾	マクサルト（一般名：リザトリプタン安息香酸塩）は、片頭痛に対する迅速な効果発現を目指して、米国メルク社が開発した経口片頭痛薬である。 片頭痛は、中等度から重度の片頭痛が 4－72 時間持続し、悪心、嘔吐、光過敏、音過敏等の症状などを伴うため日常生活や社会生活に支障をきたすことが多い疾患である。また、国際頭痛学会の診断基準に基づく疫学的調査の結果から、本邦の片頭痛患者数は約 840 万人にも上ると推定されている。 多くの患者さんは激しい症状に悩まされるだけでなく、片頭痛発作急性期を中心に仕事や学業を休むといったことを余儀なくされている。このような状況は多大な社会的損失に繋がることから、この疾患で苦しむ多くの患者さんの片頭痛からの開放とあわせて、有用性の高い片頭痛薬の開発が強く望まれていた。 本剤は、米国でのメルク社による非臨床試験および臨床試験の成績を受け、1995 年 5 月より本邦において臨床開発に着手し、2003 年 7 月片頭痛治療薬として承認された。 マクサルトでは錠剤のほかに、片頭痛発作時に場所を選ばずに水なしで服用できる「マクサルト RPD 錠 10mg（口腔内崩壊錠）」を開発した。
	治療学的・製剤学的特性 ¹⁾	(1) 5-HT_{1B/1D} 受容体に対し選択性の高い受容体作動型片頭痛治療薬である。 (2) 速やかに頭痛を改善する。 (3) 優れた頭痛消失率を示す。 (4) 日常生活を妨げる随伴症状を改善する。 (5) RPD 錠（口腔内崩壊錠）は片頭痛発作時に場所を選ばず、直ぐに服用できる。 (6) 国内で実施された臨床試験で副作用が報告されたのは 274 例中 51 例（18.6%）であり、主な副作用は傾眠 21 件（7.7%）、倦怠感 8 件（2.9%）、めまい 6 件（2.2%）、口渇 5 件（1.8%）、脱力 4 件（1.5%）、悪心 3 件（1.1%）、

		感覚減退 3 件 (1.1%) であった。また、臨床検査値異常は 12 例 (4.4%) に認められ、主なものは ALT (GPT) 上昇 6 件 (2.2%)、AST (GOT) 上昇 5 件 (1.8%)、CK (CPK) 上昇 3 件 (1.1%) であった。(承認時) 使用成績調査で副作用が報告されたのは 1,681 例中 71 例 (4.22%) であり、主な副作用は傾眠 16 件 (0.95%)、悪心 11 件 (0.65%)、めまい 10 件 (0.59%)、嘔吐 5 件 (0.30%)、倦怠感 5 件 (0.30%)、胸部不快感 4 件 (0.24%) であった。(再審査終了時) なお、重大な副作用 (頻度不明) としてアナフィラキシーショック、アナフィラキシー、不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状、頻脈 (WPW 症候群における)、てんかん様発作、血管浮腫、中毒性表皮壊死症、呼吸困難、失神が報告されている。
	安全性に関する情報 (添付文書より)	<警告・禁忌> 警告内容：該当なし 禁忌内容： (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (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 (3) 脳血管障害や一過性脳虚血発作の既往のある患者 (4) 末梢血管障害を有する患者 (5) コントロールされていない高血圧症の患者 (6) 重度の肝機能障害を有する患者 (7) 血液透析中の患者 (8) 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 (9) モノアミン酸化酵素阻害剤 (MAO 阻害剤) を投与中、あるいは投与中止 2 週間以内の患者 (10) プロプラノロール塩酸塩を投与中の患者 <相互作用> 併用禁忌：エルゴタミン及びエルゴタミン誘導体含有製剤、5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬、MAO 阻害剤、プロプラノロール塩酸塩 併用注意：選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤

		<副作用> <table><tr><th>重大な副作用</th><th>高頻度（5%以上）の副作用</th></tr><tr><td>1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー</td><td>[承認時] 傾眠 7.7%</td></tr><tr><td>2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状</td><td>[使用成績調査時] 該当なし</td></tr><tr><td>3) 頻脈（WPW 症候群における）</td><td></td></tr><tr><td>4) てんかん様発作</td><td></td></tr><tr><td>5) 血管浮腫</td><td></td></tr><tr><td>6) 中毒性表皮壊死症</td><td></td></tr><tr><td>7) 呼吸困難</td><td></td></tr><tr><td>8) 失神</td><td></td></tr></table>	重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用	1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー	[承認時] 傾眠 7.7%	2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状	[使用成績調査時] 該当なし	3) 頻脈（WPW 症候群における）		4) てんかん様発作		5) 血管浮腫		6) 中毒性表皮壊死症		7) 呼吸困難		8) 失神	
重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用																			
1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー	[承認時] 傾眠 7.7%																			
2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状	[使用成績調査時] 該当なし																			
3) 頻脈（WPW 症候群における）																				
4) てんかん様発作																				
5) 血管浮腫																				
6) 中毒性表皮壊死症																				
7) 呼吸困難																				
8) 失神																				
	習慣性、依存性、耽溺性について	該当なし																		
	毒薬、劇薬等への該当性について	劇薬																		
推定使用者数等	約 840 万人 <推定方法> 疫学調査（日本頭痛学会ホームページ）																			
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	鎮痛薬としてはイブプロフェン 1985 年（昭和 60 年）、ロキソプロフェン 2010 年（平成 22 年）、アルミノプロフェン 2014 年（平成 26 年）があるが、片頭痛薬としてはスイッチ OTC 化された成分はない。																			
関連するガイドライン等	① 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 ²⁾																			
その他																				

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

欧米等6か国 での承認状 況	☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔欧米等6か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

4. 医学会・医会の見解及び論点について

1. OTC とすることの可否について

- ・ OTC とすることは否（日本神経学会、日本脳神経外科学会）。
 - ✓ 患者自身が自身の症状が片頭痛によるものと判断することが容易ではないこと。
 - ✓ 諸外国においても、ほとんど OTC として承認されている実績がないこと。
 - ✓ 頭痛診療の場において、薬剤の使用過多による頭痛（MOH）患者が多く、その原因に市販の鎮痛薬とトリプタンがある。MOH の発症を避けるためにも、適切な服薬指導と規制が必要であり、OTC 化は現状ではリスクが高いこと。
- ・ OTC とすることは可（日本臨床内科医会）。
 - ✓ 多くの治療経験があること。

2. OTC とする際の留意事項について（薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患か等）

- ・ 将来的に片頭痛の疾患概念、診断、急性期治療、予防治療について、国民の理解と認知が進めば、「再発例に限る」「セルフチェックシートの活用」などの条件付きであれば、OTC 化の可能性を否定するものではないが、現状では時期尚早である（日本神経学会）。

3. その他

5. 参考資料一覧

- 1) マクサルト錠 10mg/マクサルト RPD 錠 10mg 医薬品インタビューフォーム
- 2) 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013, 日本神経学会・日本頭痛学会

5-HT_{1B/1D}受容体作動型片頭痛治療剤

マクサルト[®]錠10mg

マクサルト[®]RPD錠10mg

〈リザトリプタン安息香酸塩錠・口腔内崩壊錠〉

Maxalt[®]

〔貯 法〕 室温保存 (RPD錠は吸湿性のため服用直前まで外袋を開封しないこと。)

〔使用期限〕 外箱に表示

〔注〕 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	錠10mg	RPD錠10mg
承認番号	21500AMY00109000	21500AMY00110000
薬価収載	2003年9月	
販売開始	2003年9月	
再審査結果	2013年4月	
国際誕生	1998年1月	

【禁 忌】 (次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。〕
3. 脳血管障害や一過性脳虚血発作の既往のある患者
〔脳血管障害や一過性脳虚血発作があらわれることがある。〕
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。〕
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。〕
6. 重度の肝機能障害を有する患者
〔本剤は主に肝臓で代謝されるので、重度の肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある。〕
7. 血液透析中の患者
〔「薬物動態」の項参照〕
8. 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
〔「相互作用」の項参照〕
9. モノアミン酸化酵素阻害剤 (MAO阻害剤) を投与中、あるいは投与中止2週間以内の患者
〔「相互作用」の項参照〕
10. プロプラノロール塩酸塩を投与中の患者
〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

錠10mg : 本剤は、1錠中にリザトリプタン安息香酸塩14.53mg (リザトリプタンとして10mg) を含有する微帯赤色長円形の素錠である。

添加物として、乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、三酸化鉄、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

RPD錠10mg : 本剤は、1錠中にリザトリプタン安息香酸塩14.53mg (リザトリプタンとして10mg) を含有する白色円形の口腔内崩壊錠である。

添加物として、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、ゼラチン、D-マニトール、グリシン、香料を含有する。

2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外 形			性 状
		表	裏	側面	
マクスルト 錠10mg	素錠				長円形・ 微帯赤色
	MSD267	長径(mm)・短径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 11.9 4.8 190.0 3.8			
マクスルト RPD錠 10mg	口腔内 崩壊錠				円形・ 白色
		直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 12.0～13.8 64.0 5.1			

【効能・効果】

片頭痛

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 本剤は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準 (「参考」の項参照) により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と診断が確定された場合にのみ使用すること。特に次のような患者は、クモ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ので、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。
(1) 今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
(2) 片頭痛と診断されたことはあるが、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
2. 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、基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。

【用法・用量】

通常、成人にはリザトリプタンとして1回10mg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2時間以上あけること。

ただし、1日の総投与量を20mg以内とする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤は片頭痛の頭痛発現時に限り使用し、予防的に投与しないこと。
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をしないこと。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。

(裏面につづく)

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 虚血性心疾患の可能性のある患者（例えば、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）
〔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。〕
- (2) 肝機能障害を有する患者
〔外国において、健康成人と比較して中等度の肝機能障害患者では、本剤のAUCとC_{max}が増加する傾向が報告されている。〔薬物動態〕の項参照〕
- (3) 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。〕
- (4) 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。〕
- (5) ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（WPW症候群）又は他の心臓副伝導路と関連した不整脈のある患者
〔類薬（5-HT_{1B/1D}受容体作動薬）でWPW症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈が発現したとの報告がある。〕
- (6) 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. 重要な基本的注意

- (1) RPD錠は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。
- (2) 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）があらわれることがある。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。
- (3) 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。このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) 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。

3. 相互作用

(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
エルゴタミン製剤 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（ジヒデルゴット） エルゴメトリンマレイン酸塩（エルゴメトリンマレイン酸塩「F」） メチルエルゴメトリンマレイン酸塩（メテルギン）	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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（ゾーミッグ） エレクトリプタン臭化水素酸塩（レルバックス） ナラトリプタン塩酸塩（アマージ）	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。
MAO阻害剤	本剤及び活性代謝物の消失半減期（t _{1/2} ）が延長し、血中濃度－時間曲線下面積（AUC）が増加するので、MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止2週間以内の患者には本剤を投与しないこと。	A型MAO阻害剤により本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強される可能性が考えられる。
プロプラノロール塩酸塩（インデラル）	本剤の消失半減期（t _{1/2} ）が延長し、血中濃度－時間曲線下面積（AUC）が増加するので、プロプラノロールを投与中あるいは投与中止から次の期間が経過していない患者には本剤を投与しないこと。 錠剤：24時間、徐放製剤：48時間	両薬剤の代謝にはA型MAOが関与するため本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強される可能性が考えられる。

(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剤 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等 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 ミルナシプラン塩酸塩	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。5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬との併用により、セロトニン作用が増強する可能性が考えられる。

4. 副作用

- 国内で実施された臨床試験で副作用が報告されたのは274例中51例（18.6%）であり、主な副作用は傾眠21件（7.7%）、倦怠感8件（2.9%）、めまい6件（2.2%）、口渇5件（1.8%）、脱力4件（1.5%）、悪心3件（1.1%）、感覚減退3件（1.1%）であった。また、臨床検査値異常は12例（4.4%）に認められ、主なものはALT（GPT）上昇6件（2.2%）、AST（GOT）上昇5件（1.8%）、CK（CPK）上昇3件（1.1%）であった。（承認時）**
- 使用成績調査で副作用が報告されたのは1681例中71例（4.22%）であり、主な副作用は傾眠16件（0.95%）、悪心11件（0.65%）、めまい10件（0.59%）、嘔吐5件（0.30%）、倦怠感5件（0.30%）、胸部不快感4件（0.24%）であった。（再審査終了時）**

(1) 重大な副作用

- アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（頻度不明）：アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがまれに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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。**

2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状（頻度不明）：不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状を起こすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 頻脈（WPW症候群における）（頻度不明）：頻脈（5-HT_{1B/1D}受容体作動薬）でWPW症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈の報告がある。

4) てんかん様発作（頻度不明）：てんかん様発作を起こすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 血管浮腫（頻度不明）：顔面、舌、咽頭等の浮腫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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 中毒性表皮壊死症（頻度不明）：中毒性表皮壊死症を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 呼吸困難（頻度不明）：呼吸困難を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 失神（頻度不明）：失神を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**	頻度不明	1%以上	1%未満
全身症状	無力症・疲労		倦怠感、脱力、胸痛、冷感
循環器	頻脈、高血圧		動悸
消化器	消化不良		悪心、嘔吐、下痢、口内乾燥、口渇、腹痛
筋・骨格系	頸部痛、局所性重圧感、局所性絞扼感、筋力低下、顔面痛		硬直
**精神神経系	不眠症、振戦、運動失調、神経過敏、失見当識、多幸症	傾眠	めまい、感覚減退、錯覚、知覚過敏、頭痛、精神明瞭性の減退
呼吸器	咽頭不快感、喘鳴		鼻乾燥
**皮膚	潮紅、発汗、発疹		蕁麻疹、痒痒症
肝臓			肝機能異常（ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇等）
**その他	霧視、温感、味覚異常		CK（CPK）上昇、光視症、頻尿、食欲減退、ほてり

** 発現頻度は承認時までの国内臨床試験及び使用成績調査の結果を合計し、算出した。

5. 高齢者への投与

外国での試験では、高齢者と非高齢者との間で、薬物動態、有効性及び副作用発現率に明らかな差は認められていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意して投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。

〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。

〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

過量投与の主な症状は、傾眠、めまい、高血圧又は他の血管収縮の徴候を含む心・血管系の事象である。その他に、嘔吐、徐脈、失神、アトロピン反応性の3度房室ブロック、失禁が起きる可能性がある。

処置：本剤を過量投与した場合は、胃洗浄及び活性炭による吸着を行い、12時間以上は症状及び心電図のモニタリングを行うこと。

本剤の血清中濃度に対する血液透析又は腹膜透析の効果は不明である。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

(1) 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

(2) 口腔内崩壊錠：下記の点に注意するよう指導すること。

1) 服用直前まで外袋を開封しないこと。

2) 取り出したブリスターパックを乾いた手で剥がして、本剤を取り出し服用する。

3) 本剤を舌の上にのせ唾液を浸潤させ飲み込む。本剤は、水なしで服用することができる。また、水で服用することもできる。

【薬物動態】

1. 血中濃度

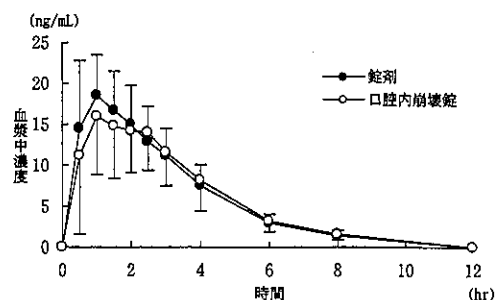
(1) 国内試験成績

1) 健康成人男子にリザトリブタン錠剤又は口腔内崩壊錠10mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体はそれぞれ投与後1.0及び1.3時間に最高血漿中濃度（C_{max}）に到達し、1.6及び1.7時間の半減期で消失した。N-脱メチル体のAUC_{0-∞}は、リザトリブタンの14%及び11%であった。

健康成人男子におけるリザトリブタン10mg
単回経口投与後の薬物動態パラメータ

剤形	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
錠剤	1.0±0.6	1.6±0.3	20.3±5.3	69.3±18.2
口腔内崩壊錠	1.3±0.7	1.7±0.3	19.3±6.7	68.0±22.0

平均±標準偏差、n=16



健康成人男子におけるリザトリブタン10mg
単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移
(平均±標準偏差、n=16)

2) 健康成人男女にリザトリブタン10mg錠を1日目に1回、3及び4日目に2時間間隔で1日3回^(*)及び5日目に1回空腹時経口投与したとき、未変化体のAUC_{0-24hr}は1日目（81.6±25.3ng・hr/mL）と5日目（79.5±20.1ng・hr/mL）で差はなく、蓄積性は認められなかった。

健康成人にリザトリブタン10mg錠を1日目に1回、3及び4日目に2時間間隔で1日3回^{a)}及び5日目に1回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与日	投与量 (mg)	T _{max} ^{a)} (hr)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
1日目	10	0.8±0.4	1.9±0.4	33.0±13.5	81.6±25.3
3日目	30	1.4±0.5	2.1±0.3	49.1±11.7	279.5±62.8
5日目	10	1.1±0.5	1.9±0.4	28.0±12.5	79.5±20.1

平均±標準偏差、n=22

a) : 3日目のT_{max}は3回目投与後の経過時間

- 3)健康成人男子にリザトリブタン5mg^{b)}カプセル剤を単回経口投与したとき、未変化体のT_{max}は空腹時で1.4±0.4時間、食後で2.7±1.0時間であった。AUC及びC_{max}は空腹時と比べ、いずれも有意に変化しなかった。

健康成人男子におけるリザトリブタン5mg^{b)}カプセル剤
空腹時及び食後単回経口投与後の薬物動態パラメータ

食事条件	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
空腹時	1.4±0.4	2.6±1.3	7.6±1.8	32.4±11.7
食後	2.7±1.0	2.1±0.8	8.9±6.1	37.1±11.9

平均±標準偏差、n=6

(2)外国人でのデータ

- 健康成人にリザトリブタン1～4mgを単回静脈内投与^{a)}したとき、血漿クリアランスは1062mL/min、定常状態分布容積は12Lであった。
- リザトリブタンは初回通過効果を受ける。健康成人に10mg錠を単回経口投与したときの生物学的利用率は45%であった。
- 健康高齢者(65～77歳)にリザトリブタン10mg錠を経口投与したときの薬物動態は健康非高齢者(18～45歳)と比べ、差はなかった。(①)
- 片頭痛患者にリザトリブタン5mg錠を単回経口投与^{a)}したとき、AUC、C_{max}及びT_{max}は発作時と非発作時に差はなく、片頭痛発作時の薬物動態は非発作時に比べて変化しなかった。
- 腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス10～60mL/min/1.73m²)にリザトリブタン5mg液剤を経口投与^{a)}したとき、未変化体のAUCは健康成人と比較して差が認められなかった。透析患者におけるAUCは健康成人に比べ44%増加した。
- 軽度から中等度の肝機能障害患者にリザトリブタン5mg錠を経口投与^{a)}した後の薬物動態を健康成人と比較した。経口投与後の未変化体の血漿中濃度は軽度の肝機能障害患者と健康成人とで差は認められなかった。中等度の肝機能障害患者では健康成人と比較して未変化体の血漿中濃度は約30%増加した。

2.代謝 (外国人でのデータ)

- 健康成人にリザトリブタン10mg錠を単回及び反復経口投与(1日3回^{a)}、2時間毎に4日間)したときのヒト血漿中代謝物としてN-脱メチル体、インドール酢酸体、6位水酸化体及びその硫酸抱合体が認められ、N-酸化体は微量代謝物であった。
- リザトリブタンの主要代謝経路は、A型モノアミン酸化酵素による酸化的脱アミノ化であり、薬理学的に不活性なインドール酢酸体を生成する。
- リザトリブタンは、各種ヒト肝チトクロームP450各分子種(CYP3A4/5、1A2、2C9、2C19、2E1)のマーカ活性を阻害しないが、CYP2D6に対しては、競合的に阻害する(K_i=1400nmol/L)。

3.排泄

(1)国内試験成績

健康成人にリザトリブタン錠10mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体及びN-脱メチル体の尿中排泄率は、それぞれ約14%及び1.3%であった。

(2)外国人でのデータ

健康成人に¹⁴C標識リザトリブタン10mgを単回経口投与したとき、投与後5日までに放射能の82.4%は尿中に、11.5%は糞便中に排泄された。また、投与量の約14%は未変化体として、51%はインドール酢酸代謝物として尿中に排泄された。

4.相互作用 (外国人でのデータ)

(1)A型MAO阻害薬であるモクロベミド150mgを健康成人に1日3回4日間反復経口投与し、4日目にリザトリブタン10mg錠を単回経口投与したとき、モクロベミド併用時のリザトリブタンのAUC及びC_{max}は非併用時のそれぞれ2.19倍及び1.41倍となった。(②)

(2)プロプラノロール塩酸塩120mgを健康成人に7.5日12時間毎に反復経口投与し、7及び8日目にリザトリブタン10mg錠を経口単回投与したとき、プロプラノロール塩酸塩併用時のリザトリブタンのAUC及びC_{max}は非併用時のそれぞれ1.67倍及び1.75倍となった。(③)

注)本剤の承認された1回の用法・用量は「10mgを経口投与」であり、1日の総投与量は「20mg以内」である。

【臨床成績】

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験において、リザトリブタン10mgが投与された片頭痛患者193例の臨床成績(服薬2時間後の頭痛改善率)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、リザトリブタン10mgの有用性が認められている。また最長21週の長期投与試験より、本剤の服薬回数の増加に伴う効果の減弱は認められていない。

		服薬2時間後の頭痛改善率 ^{a)}	
		プラセボ	10mg
国内	前期第Ⅱ相オープン試験		100.0% (8/8)
	後期第Ⅱ相二重盲検比較試験		75.8% (25/33)
	第Ⅲ相二重盲検比較試験	34.3% (24/70)	59.4% ^{b)} (41/69)
	第Ⅲ相オープン試験		80.0% (32/40)
	長期投与試験 ^{c)}	第1発作	73.8% (31/42)
		第2発作	77.8% (28/36)
		第3発作	69.0% (20/29)
		第4発作	70.8% (17/24)
		第5発作	90.9% (20/22)
	再発発作試験	35.1% (106/302)	70.8% ^{d)} (322/455)
海外	繰り返し発作試験	36.6% (30/82)	76.9% ^{d)} (246/320)
	比較試験	40.3% (64/159)	67.0% ^{d)} (258/385)

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) : 総症例42例

注3) : 片側p<0.025 (プラセボとの比較)

注4) : p<0.05 (プラセボとの比較)

(裏面につづく)

【薬効薬理】

作用機序

リザトリプタンは、頭蓋血管に存在する5-HT_{1B}受容体に作用し、片頭痛発作時に拡張すると考えられている脳外の頭蓋内動脈を選択的に収縮させる。また、三叉神経に存在する末梢及び中枢抑制性5-HT_{1B}受容体に作用し、各種ペプチド（サブスタンスP、カルシトニン遺伝子関連ペプチド等）の放出を妨げ、血管拡張、硬膜の炎症、中枢性疼痛の伝達を抑制すると思われる。リザトリプタンは、これらの作用により片頭痛を改善すると考えられている。

(4)(5)(6)(7)(8)(9)

(1)5-HT_{1B/1D}受容体に対する選択的結合

リザトリプタンは、受容体結合試験において、5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対し高い親和性を示したが、その他の5-HT受容体サブタイプやその他の受容体（ α 及び β -アドレナリン受容体、ドーパミン受容体、ヒスタミン受容体、ムスカリン受容体、ベンゾジアゼピン受容体等）に対しては、非常に弱い親和性しか示さなかった。

(2)ヒトクローン5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対する作用

リザトリプタンは、ヒトクローン5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体へのGTP γ S結合試験において、5-HTとはほぼ変わらない作動薬としての活性を示した。

(3)ヒト摘出血管に対する作用

リザトリプタンは、ヒトの摘出中脳硬膜動脈を濃度依存的（10⁻⁸～10⁻⁶M）に強く収縮させた。一方、ヒト摘出冠動脈に対しては、非常に弱い収縮活性しか持たなかった。

(4)(5)(6)(7)

(4)麻酔動物の血管床に対する作用

麻酔したフェレットに静脈内投与（0.3～1000 μ g/kg）すると、血圧には影響を与えずに、用量依存的な頸動脈血管抵抗の上昇が認められた。また麻酔したイヌに静脈内投与した場合も、頸動脈血流量の低下作用が認められたが、冠動脈血流には高用量300 μ g/kg以上でしか抑制作用はみられなかった。麻酔したイヌに十二指腸内投与（30～1000 μ g/kg）した場合も、同様の頸動脈血流減少作用がみられた。

(5)硬膜血管からの神経性血漿蛋白漏出に対する作用

麻酔したラットに静脈内投与（1～1000 μ g/kg）すると、三叉神経節電気刺激による硬膜血管からの血漿蛋白漏出を用量依存的に抑制した。

(8)

(6)神経刺激による硬膜血管拡張に対する作用

麻酔したラットに静脈内投与（1～10mg/kg）すると、血管周囲神経電気刺激による硬膜血管拡張を、3mg/kg以上で抑制した。

(8)

(7)硬膜血管（周囲神経）電気刺激による三叉神経核尾部の反応に対する作用

麻酔したラットに静脈内投与（0.3～3mg/kg）すると、硬膜血管（周囲神経）電気刺激による三叉神経核尾部の活動電位発生頻度を、1mg/kg以上で用量依存的に抑制した。

(9)

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リザトリプタン安息香酸塩

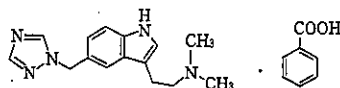
(Rizatriptan Benzoate) [JAN]

化学名：3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)indole monobenzoate

分子式：C₁₅H₁₉N₅・C₇H₆O₂

分子量：391.47

構造式：



物理化学的性状：白色の粉末である。水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

分配係数：

有機溶媒相	水相	分配係数
1-オクタノール	0.1mol/L酢酸塩緩衝液 (pH5.2)	0.0145±0.0002
	水 (pH7.4)	0.142±0.002
	0.1mol/Lトリス緩衝液 (pH8.7)	4.21±0.02

【包 装】

マクサルト錠10mg..... 6錠 (PTP6 T×1)・

18錠 (PTP6 T×3)

マクサルトRPD錠10mg..... 6錠 (3錠ケース×2)・

18錠 (3錠ケース×6)

【主要文献】

文献請求番号

- ① Musson, D. G., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Therapeutics, 39, 447 (2001) MAX-0001
- ② van Haarst, A. D., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 48, 190 (1999) MAX-0002
- ③ Goldberg, M. R., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 52, 69 (2001) MAX-0003
- ④ Longmore, J., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 46, 577 (1998) MAX-0004
- ⑤ Ferro, A., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 40, 245 (1995) MAX-0005
- ⑥ Longmore, J., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 42, 431 (1996) MAX-0006
- ⑦ Longmore, J., et al.: Funct. Neurol., 12, 3 (1997) MAX-0007
- ⑧ Williamson, D.J., et al.: Eur. J. Pharmacol., 328, 61 (1997) MAX-0008
- ⑨ Cumberbatch, M.J., et al.: Eur. J. Pharmacol., 328, 37 (1997) MAX-0009

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497

[参考]

国際頭痛学会による片頭痛の分類^{注)}

1.1 前兆のない片頭痛
1.2 前兆のある片頭痛
1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの
1.2.3 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの
1.2.4 家族性片麻痺性片頭痛
1.2.5 孤発性片麻痺性片頭痛
1.2.6 脳底型片頭痛
1.3 小児周期性症候群 (片頭痛に移行することが多いもの)
1.3.1 周期性嘔吐症
1.3.2 腹部片頭痛
1.3.3 小児良性発作性めまい
1.4 網膜片頭痛
1.5 片頭痛の合併症
1.5.1 慢性片頭痛
1.5.2 片頭痛発作重積
1.5.3 遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの
1.5.4 片頭痛性脳梗塞
1.5.5 片頭痛により誘発される痙攣
1.6 片頭痛の疑い
1.6.1 前兆のない片頭痛の疑い
1.6.2 前兆のある片頭痛の疑い
1.6.5 慢性片頭痛の疑い

国際頭痛学会による片頭痛診断基準^{注)}

1.1 前兆のない片頭痛
A. B～Dを満たす頭痛発作が5回以上ある
B. 頭痛の持続時間は4～72時間 (未治療もしくは治療が無効の場合)
C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす
1. 片側性
2. 拍動性
3. 中等度～重度の頭痛
4. 日常的な動作 (歩行や階段昇降などの) により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける
D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす
1. 悪心または嘔吐 (あるいはその両方)
2. 光過敏および音過敏
E. その他の疾患によらない
1.2 前兆のある片頭痛
A. Bを満たす頭痛が2回以上ある
B. 片頭痛の前兆がサブフォーム1.2.1～1.2.6のいずれかの診断基準項目BおよびCを満たす
C. その他の疾患によらない
1.2.1 典型的な前兆に片頭痛が伴うもの
A. B～Dを満たす頭痛発作が2回以上ある
B. 少なくとも以下の1項目を満たす前兆があるが、運動麻痺 (脱力) は伴わない
1. 陽性徴候 (例えばきらきらした光・点・線) および・または陰性徴候 (視覚消失) を含む完全可逆性の視覚症状
2. 陽性徴候 (チクチク感) および・または陰性徴候 (感覚鈍麻) を含む完全可逆性の感覚症状
3. 完全可逆性の失語性言語障害

C. 少なくとも以下の2項目を満たす

1. 同名性の視覚症状または片側性の感覚症状 (あるいはその両方)
2. 少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するかおよび・または異なる複数の前兆が引き続き5分以上かけて進展する
3. それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内

D. 1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準B～Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる

E. その他の疾患によらない

1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの

下記を除き1.2.1と同じ

D. 1.1「前兆のない片頭痛」のB～Dを満たさない頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる

1.2.3～1.2.6の診断基準については省略した

注) 国際頭痛分類 第2版 (ICHD-II): 日本頭痛学会 (新国際分類普及委員会)・厚生労働科学研究 (慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班) 共訳より抜粋

* 製造販売 (輸入) 元

杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

Registered Trademark of Merck Sharp & Dohme Corp.,
subsidiary of Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

CODE DI-T-MX114

0001A94KD

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

1. 要望内容に関連する事項

要望番号	H28-5	
要望内容	成分名 (一般名)	スマトリプタンコハク酸塩
	効能・効果	片頭痛
医療用医薬品の情報	販売名	イミグラン錠 50 他 (投与経路：経口投与) (剤形：フィルムコーティング錠)
	効能・効果	片頭痛
	用法・用量	通常、成人にはスマトリプタンとして 1 回 50mg 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、追加投与をすることができるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。 また、50mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 100mg を経口投与することができる。 ただし、1 日の総投与量は 200mg 以内とする。
	会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社 他

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	2001 年 6 月 20 日
	再審査期間	2001 年 6 月 20 日～2011 年 6 月 19 日
	再審査結果 通知日	2012 年 12 月 19 日
	再審査結果	薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。
	開発の経緯 ¹⁾	スマトリプタンコハク酸塩（以下スマトリプタン）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} 受容体に対して選択的なアゴニスト作用を有する片頭痛治療薬である。 片頭痛の病態生理には不明な点が多いが、頭痛の発現には頭蓋内外の血管拡張が大きく関与し、片頭痛において 5-HT の関与が重要視されてきた。片頭痛発作の発現機序として提唱されてきた血管説では、「片頭痛は何らかの誘因によって過剰に放出された 5-HT が、まず頭蓋血管を収縮し、その後、5-HT が代謝されて頭蓋血管が拡張して、血管壁に浮腫及び炎症が生じる結果起こる」と説明されている。また、近年になって提唱された三叉神経血管説では、「何らかの誘因により、三叉神経軸索から CGRP（calcitonin gene-related peptide）やサブスタンス P 等のニューロペプチドが遊離され、これらニューロペプチドが三叉神経周囲の血管の透過性亢進や肥満細胞の脱顆粒を誘発し、神経原性の炎症を引き起こされる」と考えられている。 スマトリプタンは、脳動脈に多く存在する 5-HT_{1B/1D} 受容体に作用し、脳血管系に対して選択的な収縮作用を示すが、末梢血管系に対しては、ほとんど作用を示さないため、血圧、心拍数に影響を及ぼさずに脳動脈を収縮させる。また、スマトリプタンは三叉神経終末からの CGRP の放出を抑制することから血管周囲の炎症を軽減しているとも考えられている。 このように、スマトリプタンは、脳血管収縮作用及び三叉神経終末からのニューロペプチド放出抑制作用を有し、片頭痛の新しい治療薬として高い臨床的有用性が期待されている。 スマトリプタン製剤の開発については、1980 年代半ばに英国において臨床試験が開始され、1990 年初めに世界で初めて皮下注射剤及び錠剤がニュージーランドで承認され

		た。現在スマトリプタン製剤は世界 100 ヶ国以上で使用されており、剤形も点鼻液、坐剤が追加され、片頭痛治療薬としては剤形がもっとも豊富である。本邦では、1989 年より臨床試験が開始され、まず皮下注射剤が片頭痛・群発頭痛を適応症として 2000 年 1 月に承認され臨床使用されている。錠剤については 2001 年 6 月に片頭痛を適応症として承認され、片頭痛治療に新たな選択肢を提供することとなった。スマトリプタン錠は携帯が可能のため、注射剤のように片頭痛発作の発現のたびに医療機関を受診することなく服用できる利点を持ち、片頭痛患者の QOL (Quality of Life) を向上させる製剤である。 また、イミグラン錠 50 については 2012 年 12 月 19 日に、薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。
	治療学的・製剤学的特性 ¹⁾	1. 頭痛発現後の片頭痛を速やかに改善させる。 2. 携帯できるため、タイムリーに服用できる剤形（錠剤）である。 3. 頭痛・随伴症状を抑制し、QOL を改善させる。 4. 世界 100 ヶ国以上で承認されている。 5. 5-HT_{1B/1D} 受容体に作用選択性の高い片頭痛治療薬である (in vitro)。 6. 頭蓋内外の血管に対し選択的収縮作用を示す (in vitro)。 7. スマトリプタン錠を経口投与した総症例 152 例中、臨床検査値の変動を含む副作用の発現頻度は、48 例 (31.6%) であった。〔承認時集計〕 その主なものは、身体各部の痛み 10 例 (6.6%)、悪心・嘔吐 10 例 (6.6%)、動悸 7 例 (4.6%)、倦怠感 7 例 (4.6%) であった。 使用成績調査 2878 例中、364 例 (12.6%) 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 89 例 (3.1%)、眠気 75 例 (2.6%)、痛み 73 例 (2.5%)、倦怠感 53 例 (1.8%) であった (再審査終了時)。 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、不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状、てんかん様発作がまれにあらわれることがある。

		<警告・禁忌> 警告内容：該当なし 禁忌内容： （1）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 （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 （3）脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者 （4）末梢血管障害を有する患者 （5）コントロールされていない高血圧症の患者 （6）重篤な肝機能障害を有する患者 （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 （8）モノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAO 阻害剤）を投与中、あるいは投与中止 2 週間以内の患者 <相互作用> 併用禁忌：エルゴタミン及びエルゴタミン誘導体含有製剤、5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬、MAO 阻害剤 併用注意：選択的セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、痙攣の閾値を低下させる薬剤 <副作用> <table><tr><th>重大な副作用</th><th>高頻度（5%以上）の副作用</th></tr><tr><td>1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー</td><td>[承認時] 身体各部の痛み（6.6%）、悪心・嘔吐（6.6%）</td></tr><tr><td>2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状</td><td>[使用成績調査時]</td></tr><tr><td>3) てんかん様発作</td><td>該当なし</td></tr></table>	重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用	1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー	[承認時] 身体各部の痛み（6.6%）、悪心・嘔吐（6.6%）	2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状	[使用成績調査時]	3) てんかん様発作	該当なし
重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用									
1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー	[承認時] 身体各部の痛み（6.6%）、悪心・嘔吐（6.6%）									
2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状	[使用成績調査時]									
3) てんかん様発作	該当なし									
安全性に関する情報（添付文書より）										
習慣性、依存性、耽溺性について	該当なし									
毒薬、劇薬等への該当性	劇薬									

	について	
推定使用者数等	約 840 万人 <推定方法> 疫学調査（日本頭痛学会ホームページ）	
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	鎮痛薬としてはイブプロフェン 1985 年（昭和 60 年）、ロキソプロフェン 2010 年（平成 22 年）、アルミノプロフェン 2014 年（平成 26 年）があるが、片頭痛薬としてはスイッチ OTC 化された成分はない。	
関連するガイドライン等	① 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 ²⁾ ② PRACTICE GUIDANCE ^{3) 4)}	
その他		

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

欧米等 6 か国での承認状況	☒ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州 [欧米等 6 か国での承認内容]	
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）
	英国	販売名（企業名） imigran recovery（GSK）
		効能・効果 片頭痛発作（前兆の有無を問わない）の急性治療
		用法・用量 18～65 歳の成人 1 錠片頭痛の最初の兆候の発現後直ちに服用すること。症状が解消し再度発現した場合、初回服用の 2 時間後に追加 1 錠を服用可能とする。24 時間以内に 2 錠を超えて服用しないこと。
		備考 2006 年 4 月承認 予防的使用不可 包装は 2 錠まで
	仏国	販売名（企業名） 承認なし
		効能・効果
		用法・用量
		備考
	独国	販売名（企業名） 承認なし
		効能・効果
		用法・用量
		備考
	米国	販売名（企業名） 承認なし
		効能・効果

		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

4. 医学会・医会の見解及び論点

1. OTC とすることの可否について

- ・ OTC とすることは否（日本神経学会、日本脳神経外科学会）。
 - ✓ 患者自身が自身の症状が片頭痛によるものと判断することが容易ではないこと。
 - ✓ 諸外国においても、ほとんど OTC として承認されている実績がないこと。
 - ✓ 頭痛診療の場において、薬剤の使用過多による頭痛（MOH）患者が多く、その原因に市販の鎮痛薬とトリプタンがある。MOH の発症を避けるためにも、適切な服薬指導と規制が必要であり、OTC 化は現状ではリスクが高いこと。
- ・ OTC とすることは可（日本臨床内科医会）。
 - ✓ 多くの治療経験があること。

2. OTC とする際の留意事項について（薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患か等）

- ・ 将来的に片頭痛の疾患概念、診断、急性期治療、予防治療について、国民の理解と認知が進めば、「再発例に限る」「セルフチェックシートの活用」などの条件付きであれば、OTC 化の可能性を否定するものではないが、現状では時期尚早である（日本神経学会）。

3. その他

5. 参考資料一覧

- 1) イミグラン錠 50 医薬品インタビューフォーム
- 2) 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013, 日本神経学会・日本頭痛学会
- 3) PRACTICE GUIDANCE:OTC SUMATRIPTAN, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain
- 4) PRACTICE GUIDANCE（日本語訳）

<海外添付文書>

1) 英国 Imigran Recovery 50mg Tablets (GSK)

5-HT_{1B/1D}受容体作動型片頭痛治療剤

イミグラン錠50

IMIGRAN® Tablets

スマトリブタンコハク酸塩錠



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)

貯 法: 室温保存

使用期限: 包装に表示

承認番号	21300AMZ00480
薬価収載	2001年8月
販売開始	2001年8月
※再審査結果	2012年12月
国際誕生	1991年4月

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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]
- (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]
- (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]
- (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]
- (6) 重篤な肝機能障害を有する患者[本剤は主に肝臓で代謝されるので、重篤な肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある]
- (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[「相互作用」の項参照]
- (8) モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAO阻害剤)を投与中、あるいは投与中止2週間以内の患者[「相互作用」の項参照]

管障害や他の原因による頭痛の可能性があるので、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。

- 1) 今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
- 2) 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
- (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。

【用法・用量】

通常、成人にはスマトリブタンとして1回50mg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、追加投与をすることができ、前回の投与から2時間以上あけること。

また、50mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から100mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を200mg以内とする。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は頭痛発現時にのみ使用し、予防的には使用しないこと。
- (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をしないこと。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。
- (3) スマトリブタン製剤を組み合わせる場合には少なくとも以下の間隔をあけて投与すること。
 - 1) 錠剤投与後に注射液あるいは点鼻液を追加投与する場合には2時間以上
 - 2) 注射液投与後に錠剤を追加投与する場合には1時間以上
 - 3) 点鼻液投与後に錠剤を追加投与する場合には2時間以上

【組成・性状】

1. 組成

成分・含量	1錠中にスマトリブタンコハク酸塩70mg (スマトリブタンとして50mg)
添加物	乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、トリアセチン、酸化チタン

2. 性状

白色のフィルムコート錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質量
イミグラン錠50	GX ES3	 7.6mm		 3.4mm	153mg

【効能・効果】

片頭痛

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準(「参考」の項参照)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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 虚血性心疾患の可能性のある患者(例えば、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)[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]
- (2) てんかん様発作の既往歴のある患者あるいはてんかん様発作発現を来す危険因子のある患者(脳炎等の脳疾患のある患者、痙攣の閾値を低下させる薬剤を使用している患者等)[てんかん様発作が発現したとの報告がある(「相互作用」の項参照)]
- (3) 肝機能障害のある患者[本剤は主に肝臓で代謝されるので、重篤な肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある]

- (4) 腎機能障害のある患者[本剤は腎臓を介して排泄されるので、重篤な腎機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある]
- (5) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- (6) 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]
- (7) 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少数の患者でみられたとの報告がある]
- (8) 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]

2. 重要な基本的注意

- (1) 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)があらわれることがある。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。
- (2) 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。このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 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。

※3. 相互作用

本剤は、主としてモノアミンオキシダーゼ(MAO)で代謝される(「薬物動態」の項参照)。

(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(ジヒデルゴット) エルゴメトリンマレイン酸塩(エルゴメトリン) メチルエルゴメトリンマレイン酸塩(メテルギン)	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 ゾルミトリプタン(ゾミッグ) エレク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) ナラトリプタン塩酸塩(アマージ)	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。
MAO阻害剤	本剤の消失半減期(t _{1/2})が延長し、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増加するおそれがあるため、MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止2週間以内の患者には本剤を投与しないこと。	MAO阻害剤により本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強される可能性が考えられる。

(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、セロトニン作用が増強する可能性が考えられる。
痙攣の閾値を低下させる薬剤	てんかん様発作がおこることがある(「慎重投与」の項参照)。	痙攣の閾値を低下させる可能性がある。

※4. 副作用

承認時までの調査症例152例中、48例(31.6%)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、身体各部の痛み10例(6.6%)、悪心・嘔吐10例(6.6%)、動悸7例(4.6%)、倦怠感7例(4.6%)であった(承認時)。
使用成績調査2878例中、364例(12.6%)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89例(3.1%)、眠気75例(2.6%)、痛み73例(2.5%)、倦怠感53例(1.8%)であった(再審査終了時)。

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー(頻度不明^{注1)})がまれに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し適切な処置を行うこと。
- 2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状(1%未満)をおこすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) てんかん様発作(頻度不明^{注1)})をおこすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}		蕁麻疹、発疹等の皮膚症状	
呼吸器	動悸	呼吸困難	
循環器	一過性の血圧上昇、頻脈、レイノー現象		徐脈、低血圧
消化器	悪心	嘔吐	虚血性大腸炎
眼		一過性の視力低下、暗点、ちつき	複視、眼振、視野狭窄
精神神経系	眠気、めまい、感覚障害(錯感覚、しびれなどの感覚鈍麻等)	振戦	ジストニア
肝臓		肝機能障害	
その他	痛み ^{注3)} 、倦怠感	圧迫感 ^{注3)} 、ひっ迫感 ^{注3)} 、脱力感、熱感 ^{注3)} 、重感 ^{注3)} 、潮紅、冷感 ^{注3)}	

発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) このような場合には投与を中止すること。

注3) 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、胸部、咽喉頭部を含む身体各部でおこる可能性がある(「重要な基本的注意」の項参照)。また、痛みは頭痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、頸部痛等を含む。

5. 高齢者への投与

本剤は主として肝臓で代謝され、腎臓で排泄されるが、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ため、高い血中濃度が持続するおそれがあるため慎重に投与すること（「慎重投与」の項参照）。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕。
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与後12時間は授乳を避けること〔皮下投与後にヒト母乳中へ移行することが認められている〕。

※ 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）（「臨床成績」の項参照）。

8. 過量投与

本剤の消失半減期は約2時間であり、過量投与時には、少なくとも12時間、あるいは症状・徴候が持続する限り患者をモニターすること。本剤に特異的な解毒薬はないので、重症中毒の場合、気道の確保・維持、適度の酸素負荷・換気、循環器系のモニタリング、対症療法を含む集中治療が望ましい。なお、血液透析・腹膜透析の効果は不明である。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：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炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている〕。

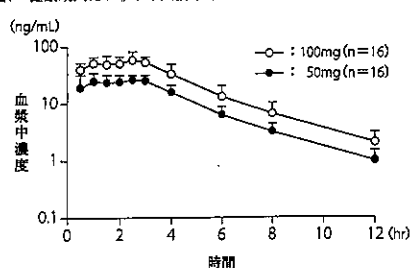
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

健康成人男性に50mg及び100mgを単回経口投与した時の血漿中スマトリブタン濃度は下記のとおりである。血漿中濃度推移は2峰性を示した。スマトリブタンは速やかに吸収され、1番目のピークは投与後1.5時間までに認められた。2番目のピークは投与後2～3時間の間に認められ、消失半減期は約2時間であった。C_{max}及びAUC_{0-∞}は投与量の増加と共に上昇した。また、C_{max}及びAUC_{0-∞}には個体間差が認められた²⁾（日本人のデータ）。なお、健康成人男性に50mg及び100mgを単回経口投与した時の薬物動態パラメータは下記のとおりであり、日本人の成績と大きな差は認められなかった²⁾（外国人のデータ）。

図1 健康成人における単回投与時の血漿中濃度（平均値±標準偏差）



対象	投与量	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
日本人	50mg (n=16)	1.8±0.9	2.2±0.3	32.6±8.4	117.8±23.7
	100mg (n=16)	2.0±0.9	2.4±0.5	58.2±17.2	234.7±56.4
外国人	50mg (n=19)	1.5±0.8	2.3±0.4	29.3±9.3	100.4±30.2
	100mg (n=18)	2.3±0.8	2.2±0.5	51.5±16.4	197.5±58.2

（平均値±標準偏差）

健康成人男性に200mgを空腹時及び食後単回経口投与したとき、食後投与では空腹時投与と比較してT_{max}は30分程度遅延したが、C_{max}、t_{1/2}及びAUC_{0-∞}は同様の値を示した³⁾（外国人のデータ）。健康成人男性に50mg及び100mgを1日1回5日間反復経口投与したとき、蓄積性は認められなかった⁴⁾（日本人のデータ）。

(2) 肝機能障害患者（外国人のデータ）

中等度の肝機能障害患者にスマトリブタン50mgを単回経口投与したとき、健康成人と比較してC_{max}及びAUC_{0-∞}は約1.8倍に上昇した⁵⁾。

2. 代謝・排泄

本剤は、主にモノアミンオキシダーゼAにより代謝されると考えられる^{6),7)}。

健康成人男性に50mg及び100mgを単回経口投与した時の投与後24時間までの未変化体及びインドール酢酸体の尿中排泄率は、それぞれ約2%及び約40%であった²⁾。

3. 相互作用（外国人のデータ）

モノアミンオキシダーゼA阻害薬（モクロロミド）を予め単回経口投与することにより、本剤経口投与時のAUCは約4.4倍に増加し、消失半減期が約1.4倍に延長した⁶⁾。

β遮断薬（プロプラノロール）、Ca拮抗薬（フルナリジン）あるいはアルコールとの併用投与において、本剤の薬物動態に変化は認められなかった^{8)~10)}。

4. その他の薬物速度論的パラメータ

血漿蛋白結合率：約34%（in vitro）¹¹⁾

皮下投与に対する相対的生物学的利用率：約14%¹²⁾

※【臨床成績】

＜承認時まで実施された臨床試験＞

国内で実施された臨床試験（用量反応試験）、及び海外で実施された臨床試験（用量反応試験、比較検証試験）において、50mgが投与された613例及び100mgが投与された325例の臨床成績（有効率：服薬4時間後）の概要は以下のとおりである^{13)~15)}。

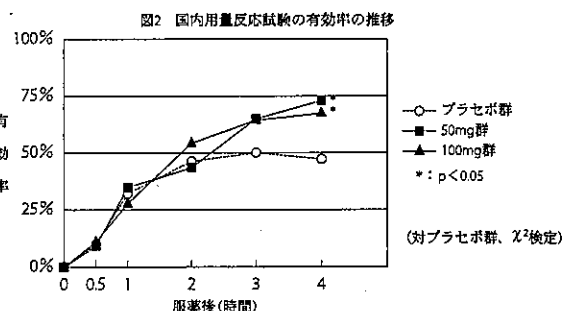
それぞれの試験において、片頭痛患者を対照としたプラセボとの二重盲検比較試験により、本剤の有効性が認められている。

		有効率	
臨床試験		50mg	100mg
国内	用量反応試験	71.4% (50例/70例)	66.7% (46例/69例)
	比較検証試験	77.1% (199例/258例)	76.6% (196例/256例)
海外	用量反応試験	62.5% (178例/285例)	—
	比較検証試験	—	—

また、国内及び海外で実施された臨床試験における治験薬服薬0.5～4時間後の有効率の推移を下記に示した。

1. 国内臨床試験

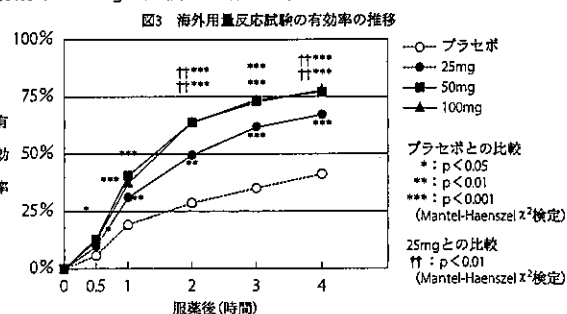
国内の用量反応試験の50mg、100mgの服薬後における有効率は、プラセボと比較し、2時間から3時間後より差がみられ、服薬4時間後においては有意に高い有効率を示した。



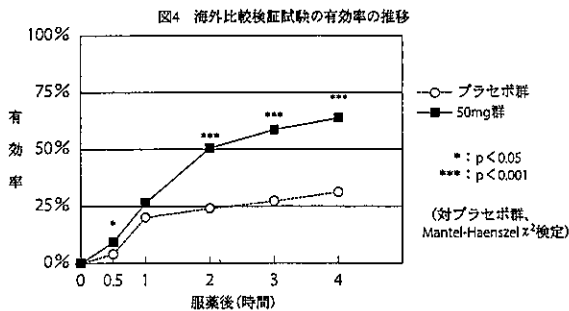
2. 海外臨床試験

海外の用量反応試験において、50mg及び100mgは服薬0.5時間以降、25mgでは1時間後以降、有効率はプラセボと比較して有意に高かった。

また、50mg及び100mgは、服薬2時間後及び4時間後において、有効率が25mgと比較して有意に高かった。



海外の比較検証試験においては、服薬1時間後を除いて50mgの有効率はプラセボと比較して有意に高かった。



<製造販売後に実施された臨床試験>

国内で実施された10歳以上17歳以下の片頭痛患者を対象とした二重盲検比較試験(プラセボ群70例、本剤25mg群33例、本剤50mg群41例)において、本剤投与2時間後の頭痛改善の割合は、本剤併合群(31.1%、23/74例)、プラセボ群(38.6%、27/70例)であり、統計学的に有意な差は認められなかった($p=0.345$ 、 χ^2 検定)。

【薬効薬理】

1. 5-HT₁受容体に対する作用^{16), 17)}

本薬は、レセプターバインディング試験において5-HT_{1B}、5-HT_{1D}受容体に対して選択的に高い親和性を示したが、5-HT₂、5-HT₃や他の受容体に対してはほとんど親和性を示さなかった。また、5-HT₁受容体を有する摘出イヌ伏在静脈に対して濃度依存的な収縮作用を示し、その収縮は、5-HT₁受容体拮抗薬メチオテンで抑制されたが、5-HT₂、5-HT₃受容体や他の受容体の拮抗薬によってはほとんど影響されなかった。

2. 各種摘出血管に対する作用^{18) ~ 23)}

イヌ及びヒトの摘出脳底動脈、ヒト摘出中硬膜動脈、ヒト側頭動脈、ヒト大脳動脈及びヒト摘出硬膜内の動脈を濃度依存的($1\mu\text{M} \sim 100\mu\text{M}$)に収縮させた。これらの収縮は、5-HT_{1B/D}受容体の選択的拮抗薬であるGR55562やこれより選択性の劣る5-HT₁受容体拮抗薬メチオテンで抑制された。一方、イヌ冠動脈や大腿動脈などの末梢血管に対してはほとんど作用を示さなかった。ヒト摘出冠動脈に対しては、TXA₂類似薬であるU-46619の $0.1\mu\text{M}$ に対して最大約10%程の弱い収縮作用を示した。

3. 麻酔動物の血管床に対する作用²⁴⁾

麻酔したイヌに十二指腸内投与($0.01 \sim 10\text{mg/kg}$)すると、血圧、心拍数にはほとんど影響をおよぼさず、用量依存的な頸動脈血管抵抗の上昇が認められた。静脈内投与($0.1 \sim 1000\mu\text{g/kg}$)によっても同様な頸動脈血管抵抗の上昇が認められたが、大動脈、冠動脈、腎動脈、上腸間膜動脈等に対しては、ほとんど作用を示さないか、示してもわずかであった。また、頸動脈血管抵抗上昇作用は、5-HT₁受容体拮抗薬で抑制された。同様の結果が、ネコでも得られている。

4. 脳循環に対する作用²⁵⁾

片頭痛発作時の成人患者に3mg又は6mgを皮下投与すると、臨床症状の改善と相関して、内頸動脈と中大脳動脈の血流速度が用量依存的に増加することが報告されている(外国人のデータ)。

5. 作用機序^{18) ~ 21), 24) ~ 26)}

スマトリプタンは5-HT₁受容体、特に5-HT_{1B}、5-HT_{1D}受容体に作用して、頭痛発作時に過度に拡張した頭蓋内外の血管を収縮させることにより片頭痛を改善すると考えられる。また、三叉神経に作用して、神経末端からのCGRP(calcitonin gene-related peptide)など起炎性ペプチドの放出を抑制することも、片頭痛の緩解に寄与していると考えられる。

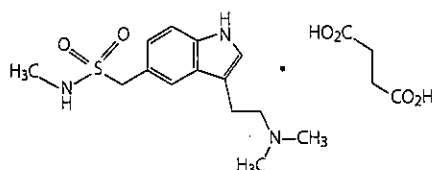
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：スマトリプタンコハク酸塩(Sumatriptan Succinate)

化学名：3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylindole-5-methanesulfonamide monosuccinate

分子式： $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$

分子量：413.49



性状：白色～帯黄白色の粉末である。水、ジメチルスルホキシド又はホルムアミドに溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：約166℃

分配係数(logP)：-0.86(pH7.41、1-オクタノール/水系)

1.04(pH10.7、1-オクタノール/水系)

【包装】

イミグラン錠50：12錠、60錠(PTP)

【主要文献】

- 1) Wojnar-Horton RE, et al. : Br J Clin Pharmacol, 41, 217-221 (1996)
- 2) 中川 力ほか：社内資料(2000)
- 3) Fowler PA, et al. : 社内資料(1990)
- 4) 海老原昭夫ほか：臨床医薬, 9, 757-765 (1993)
- 5) LAB GmbH & Co. : 社内資料(1992)
- 6) Williams P, et al. : Cephalalgia, 17, 408 (1997)
- 7) Williams PM, et al. : 社内資料(1994)
- 8) Scott AK, et al. : Br J Clin Pharmacol, 32, 581-584 (1991)
- 9) Van Hecken AM, et al. : Br J Clin Pharmacol, 34, 82-84 (1992)
- 10) Kempford RD, et al. : 社内資料(1990)
- 11) Barrow A, et al. : 社内資料(1993)
- 12) Duquesnoy C, et al. : Eur J Pharm Sci, 6, 99-104 (1998)
- 13) 坂井文彦ほか：臨床医薬, 17, 1163-1187 (2001)
- 14) Bertin L, et al. : 社内資料(1996)
- 15) Bertin L, et al. : 社内資料(1996)
- 16) 後藤好史ほか：基礎と臨床, 27, 3593-3607 (1993)
- 17) McCarthy BG, et al. : Headache, 29, 420-422 (1989)
- 18) Connor HE, et al. : Br J Pharmacol, 96, 379-387 (1989)
- 19) Parsons AA, et al. : Br J Pharmacol, 96, 434-449 (1989)
- 20) Humphrey PPA, et al. : Serotonin : Molecular Biology, Receptors and Functional Effects, Basel, Birkhauser Verlag, 421-429 (1991)
- 21) Jansen I, et al. : Cephalalgia, 12, 202-205 (1992)
- 22) Humphrey PPA, et al. : Br J Pharmacol, 94, 1123-1132 (1988)
- 23) Connor HE, et al. : Eur J Pharmacol, 161, 91-94 (1989)
- 24) 後藤好史ほか：基礎と臨床, 27, 3609-3630 (1993)
- 25) Caekebeke JFV, et al. : Neurology, 42, 1522-1526 (1992)
- 26) Goadsby PJ, et al. : Ann Neurol, 33, 48-56 (1993)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047(24時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル
http://jp.gsk.com

登録商標

参 考

国際頭痛学会による片頭痛の分類^(注)

1.1	前兆のない片頭痛
1.2	前兆のある片頭痛
1.2.1	典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
1.2.2	典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの
1.2.3	典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの
1.2.4	家族性片麻痺性片頭痛
1.2.5	孤発性片麻痺性片頭痛
1.2.6	脳底型片頭痛
1.3	小児周期性症候群(片頭痛に移行することが多いもの)
1.3.1	周期性嘔吐症
1.3.2	腹部片頭痛
1.3.3	小児良性発作性めまい
1.4	網膜片頭痛
1.5	片頭痛の合併症
1.5.1	慢性片頭痛
1.5.2	片頭痛発作重積
1.5.3	遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの
1.5.4	片頭痛性脳梗塞
1.5.5	片頭痛により誘発される痙攣
1.6	片頭痛の疑い
1.6.1	前兆のない片頭痛の疑い
1.6.2	前兆のある片頭痛の疑い
1.6.5	慢性片頭痛の疑い

国際頭痛学会による片頭痛診断基準^(注)

1.1	前兆のない片頭痛
A.	B～Dを満たす頭痛発作が5回以上ある
B.	頭痛の持続時間は4～72時間(未治療もしくは治療が無効の場合)
C.	頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす
1.	片側性
2.	拍動性
3.	中等度～重度の頭痛
4.	日常的な動作(歩行や階段昇降などの)により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける
D.	頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす
1.	悪心または嘔吐(あるいはその両方)
2.	光過敏および音過敏
E.	その他の疾患によらない
1.2	前兆のある片頭痛
A.	Bを満たす頭痛が2回以上ある
B.	片頭痛の前兆がサブフォーム1.2.1～1.2.6のいずれかの診断基準項目BおよびCを満たす
1.2.1	典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
A.	B～Dを満たす頭痛発作が2回以上ある
B.	少なくとも以下の1項目を満たす前兆があるが、運動麻痺(脱力)は伴わない
1.	陽性徴候(例えばきらきらした光・点・線)および・または陰性徴候(視覚消失)を含む完全可逆性の視覚症状
2.	陽性徴候(チクチク感)および・または陰性徴候(感覚鈍麻)を含む完全可逆性の感覚症状
3.	完全可逆性の失語性言語障害
C.	少なくとも以下の2項目を満たす
1.	同名性の視覚症状または片側性の感覚症状(あるいはその両方)
2.	少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するかおよび・または異なる複数の前兆が引き続き5分以上かけて進展する
3.	それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内
D.	1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準B～Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる
E.	その他の疾患によらない
1.2.2	典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの
	下記を除き1.2.1と同じ
D.	1.1「前兆のない片頭痛」のB～Dを満たさない頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる
C.	その他の疾患によらない
1.2.3～1.2.6	の診断基準については省略した

注) 国際頭痛分類 第2版(ICHD-II)：日本頭痛学会(新国際分類普及委員会)・厚生労働科学研究(慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班)共訳より抜粋

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

1. 要望内容に関連する事項

要望番号	H28-6	
要望内容	成分名 (一般名)	エレクトリプタン臭化水素酸塩
	効能・効果	片頭痛
医療用医薬 品の情報	販売名	レルパックス錠 20mg (投与経路：経口投与) (剤形：フィルムコート錠)
	効能・効果	片頭痛
	用法・用量	通常、成人にはエレクトリプタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができ るが、前回の投与から 2 時間以上あけること。 また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、 次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。 ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。
	会社名	ファイザー株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	2002 年 4 月 11 日
	再審査期間	2002 年 4 月 11 日～2010 年 4 月 10 日
	再審査結果 通知日	2011 年 9 月 29 日
	再審査結果	薬事法第 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。
	開発の経緯 ¹⁾	わが国の片頭痛の有病率は 15 歳以上では 6.0%～8.4%と報告されている。また、米国での有病率は 12.2%と報告され、一般的な疾患の一つと考えられている。 レルパックス（一般名：エレクトリプタン臭化水素酸塩）は、片頭痛治療剤として頭蓋内血管への高い選択性、5-HT（セロトニン）_{1B/1D} 受容体への高い親和性を有する化合物を目標として、ファイザー社中央研究所（英国）で新規に合成されたトリプタン系薬剤である。 レルパックスは 2001 年 7 月、まずスイスで上市され、世界で臨床使用され始めている。日本では 1998 年から用量反応試験が開始された。なお、海外での臨床試験を評価した結果、日本人に外挿可能であることが確認されたため、これらの国内、海外臨床試験の成績に基づき、2002 年 4 月、片頭痛の効能・効果で承認された。
	治療学的・製剤学的特性 ¹⁾	(1) 経口トリプタン系片頭痛治療薬 5-HT_{1B/1D} 受容体の選択的作動薬として片頭痛に効果を発揮し、頭痛発現後の服用で効果が得られる。 (2) すみやかな頭痛改善効果 服用 2 時間後に頭痛改善効果がみられた。 (3) 日常生活への支障度・随伴症状の改善（国際頭痛学会の評価基準） 片頭痛による随伴症状（嘔気、嘔吐、光過敏、音過敏）が改善された。また、仕事、勉強や家事などの日常生活への影響が改善された。 (4) 頭痛の再発抑制効果 服用 24 時間以内の頭痛再発率は 20mg で 10%、40mg で 17%であった。また、頭痛の再発までの時間は約 11 時間延長された。 (5) 複数回服用でも得られる安定した改善効果（海外データ） 複数回の発作に同一用量を使用しても、効果の変動は小さいものであった。

	(6) 国内及び外国第Ⅱ/Ⅲ相試験における副作用発現率は28.4% (672 例/2,365 例：承認時) 主な副作用は、浮動性めまい (4.14%)、傾眠・眠気 (4.06%)、嘔気 (3.25%)、口内乾燥 (2.58%)、疲労 (2.45%) 等であった。(承認時までの調査の集計) 重大な副作用として、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明)、不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状 (まれに)、てんかん様発作 (頻度不明) をおこすことがある。また、類薬で頻脈 (WPW 症候群における) (頻度不明) が報告されている。				
安全性に関する情報 (添付文書より)	<警告・禁忌> 警告内容：該当なし 禁忌内容： (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (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 (3) 脳血管障害や一過性脳虚血発作の既往のある患者 (4) 末梢血管障害を有する患者 (5) コントロールされていない高血圧症の患者 (6) 重度の肝機能障害を有する患者 (7) エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、他の 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬、あるいは HIV プロテアーゼ阻害薬 (リトナビル、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩) を投与中の患者 <相互作用> 併用禁忌：エルゴタミン及びエルゴタミン誘導体含有製剤、5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬、HIV プロテアーゼ阻害剤 併用注意：添付文書を参照 <副作用> <table><tr><th>重大な副作用</th><th>高頻度 (5%以上) の副作用</th></tr><tr><td>1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状</td><td>該当なし</td></tr></table>	重大な副作用	高頻度 (5%以上) の副作用	1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状	該当なし
重大な副作用	高頻度 (5%以上) の副作用				
1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状	該当なし				

		2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状 3) てんかん様発作 4) 頻脈 (WPW 症候群における)	
	習慣性、依存性、耽溺性について	該当なし	
	毒薬、劇薬等への該当性について	劇薬	
推定使用者数等	<u>約 840 万人</u> ＜推定方法＞ 疫学調査（日本頭痛学会ホームページ）		
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	鎮痛薬としてはイブプロフェン 1985 年（昭和 60 年）、ロキソプロフェン 2010 年（平成 22 年）、アルミノプロフェン 2014 年（平成 26 年）があるが、片頭痛薬としてはスイッチ OTC 化された成分はない。		
関連するガイドライン等	① 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 ²⁾		
その他			

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

欧米等6か国 での承認状 況	☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

4. 医学会・医会の見解及び論点

1. OTC とすることの可否について

- ・ OTC とすることは否（日本神経学会、日本脳神経外科学会）。
 - ✓ 患者自身が自身の症状が片頭痛によるものと判断することが容易ではないこと。
 - ✓ 諸外国においても、ほとんど OTC として承認されている実績がないこと。
 - ✓ 頭痛診療の場において、薬剤の使用過多による頭痛（MOH）患者が多く、その原因に市販の鎮痛薬とトリプタンがある。MOH の発症を避けるためにも、適切な服薬指導と規制が必要であり、OTC 化は現状ではリスクが高いこと。
- ・ OTC とすることは可（日本臨床内科医会）。
 - ✓ 多くの治療経験があること。

2. OTC とする際の留意事項について（薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患か等）

- ・ 将来的に片頭痛の疾患概念、診断、急性期治療、予防治療について、国民の理解と認知が進めば、「再発例に限る」「セルフチェックシートの活用」などの条件付きであれば、OTC 化の可能性を否定するものではないが、現状では時期尚早である（日本神経学会）。

3. その他

5. 参考資料一覧

- 1) レルパックス錠 20mg 医薬品インタビューフォーム
- 2) 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013, 日本神経学会・日本頭痛学会

レルパックス錠20mg

RELPAK[®] Tablets 20mg

エレトリプタン臭化水素酸塩錠

貯 法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21400AMZ00463
薬価収載	2002年6月
販売開始	2002年7月
再審査結果	2011年9月
国際誕生	2000年1月

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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。〕
- (3)脳血管障害や一過性脳虚血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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (6)重度の肝機能障害を有する患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるので、重度の肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。〕
- (7)エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬、あるいはHIVプロテアーゼ阻害薬（リトナビル、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

成分	販売名 レルパックス錠20mg
有効成分	エレトリプタン臭化水素酸塩24.242mg （エレトリプタンとして20mg）
添加物	結晶セルロース、乳糖水和物、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5号

2. 性状

外形	識別コード	色調等
上面	Päzer・REP20	だいたい色 フィルムコート錠
下面		
側面		
直径 6.3 mm	厚さ 3.0 mm	重量 103.500 mg

【効能・効果】

片頭痛

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1)本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準（「参考」の項参照）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ので、本剤投与前に問診、診察、検査を十分にを行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。
 - 1)今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
 - 2)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

- (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。

【用法・用量】

通常、成人にはエレトリプタンとして1回20mg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、追加投与をすることができるが、前回の投与から2時間以上あけること。
また、20mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から40mgを経口投与することができる。
ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1)本剤は頭痛発現時にのみ使用し、予防的には使用しないこと。
- (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をしないこと。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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)虚血性心疾患の可能性のある患者（例えば、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）〔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。〕
- (2)ウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群（WPW症候群）又は他の心臓副伝導路に関連した不整脈のある患者〔類薬（5-HT_{1B/1D}受容体作動薬）でWPW症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈が発現したとの報告がある。〕
- (3)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (4)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。〕
- (5)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〔てんかん様発作がおこるおそれがある。〕
- (6)肝機能障害を有する患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるので、血中濃度が上昇することがある（「薬物動態」の項参照）。〕
- (7)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を引き起こすことがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)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）があらわれることがある。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。
- (2)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。このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3)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に十分注意すること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素チトクロームP450 3A4により代謝される。〔薬物動態〕の項参照]

(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・インプロビルアンチピリン (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 (ジヒアルゴット) 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 (メテルギン)	血圧上昇又は血管収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 スマトリブタンコハク酸塩 (イミグラン) ゾルミトリブタン (ゾーミグ) リザトリブタン安息香酸塩 (マクスルト) ナラトリブタン塩酸塩 (アマージ)	血圧上昇又は血管収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} 受容体作動薬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。
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル、インジナビル 硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩	本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤は、主として肝代謝酵素チトクロームP450 3A4により代謝され、代謝酵素阻害薬によりクリアランスが減少する。

(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
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン、 ジョサマイシン、クラリスロマイシン	エリスロマイシンとの併用により、本剤の最高血漿中濃度 (C _{max}) は2倍、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は4倍に増大し、軽度血圧が上昇した。	本剤は、主として肝代謝酵素チトクロームP450 3A4により代謝され、代謝酵素阻害薬によりクリアランスが減少する。
抗真菌剤 イトラコナゾール	イトラコナゾールとの併用により、本剤のC _{max} 、AUCが増大し、血圧が上昇するおそれがある。	
カルシウム拮抗剤 ベラパミル	ベラパミルとの併用により、本剤のC _{max} 、AUCが増大した。	
飲食物 グレープフルーツジュース	本剤の作用が増強するおそれがある。	
副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン 抗てんかん剤 カルバマゼピン 抗結核薬 リファンピシン	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。	酵素誘導剤により本剤の代謝が促進されるおそれがある。
飲食物 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。	セイヨウオトギリソウにより本剤の代謝が促進されるおそれがある。
※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 塩酸セルトラン セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 ミルナシブタン塩酸塩 デロキセチン塩酸塩	セロトニン症候群 (不安、焦熱、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。

※4. 副作用

プラセボを対照とした国内及び外国第Ⅱ/Ⅲ相試験において、本剤20 mg及び40 mg投与例2,365例中672例 (28.4%) に副作用が認められた。その主な副作用は、浮動性めまい (4.14%)、傾眠・眠気 (4.06%)、嘔気 (3.25%)、口内乾燥 (2.58%)、疲労 (2.45%) 等であった。副作用のほとんどは軽度又は中等度であり、処置を必要とすることなく消失し、一過性のものではあった。(承認時までの調査の集計)

市販後の使用成績調査症例数1,072例中、副作用発現症例は76例 (7.09%) であり、副作用発現件数は延べ99件であった。その主な副作用は、傾眠・眠気 (2.15%)、嘔気 (1.03%)、倦怠感 (1.03%) 等であった。副作用のほとんどは軽度又は中等度であり、処置を必要とすることなく消失し、一過性のものではあった。(再審査終了時)

(1)重大な副作用

- 1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明)^{注1)}: アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状: 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状をおこすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) てんかん様発作 (頻度不明)^{注1)}: てんかん様発作をおこすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 頻脈 (WPW症候群における) (頻度不明)^{注2)}: 頻脈 (5-HT_{1B/1D}受容体作動薬) でWPW症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈の報告がある。

注1: 自発報告のため頻度不明。

注2: 頻脈の情報のため頻度不明。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
神経系	傾眠・眠気、浮動性めまい、異常感覚	頭痛、感覚減退、回転性眩暈、筋緊張亢進	
心・血管系		熱感、動悸、潮熱、頻脈、血圧上昇	
消化器系	嘔気、口内乾燥	嘔吐、腹痛、消化不良	
※皮膚		発疹、そう痒症	麻疹疹、血管浮腫
その他	疲労	胸部絞扼感 ^{注2)} 、咽喉絞扼感 ^{注2)} 、無力症、胸痛 ^{注2)} 、多汗、倦怠感、咽喉頭疼痛、疼痛、悪寒、筋痛、胸部圧迫感 ^{注2)} 、背部痛、筋無力症	

注1: 自発報告のため頻度不明。

注2: 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、胸部、咽喉頭部を含む身体各部で起こる可能性がある。〔重要な基本的注意〕の項参照。

※発現頻度は承認時の国内臨床試験、外国で実施された第Ⅱ相/第Ⅲ相試験、及び使用成績調査の結果に基づいている。

5. 高齢者への投与

血圧の上昇は、若年者よりも高齢者で大きいので慎重に投与すること (高齢者と若年者における収縮期血圧の最大上昇の差: 10.19 mmHg、拡張期血圧の最大上昇の差: 2.59 mmHg^{注1)}) [「慎重投与」の項参照]。臨床使用における高齢者に対する安全性が確立していない (使用経験が少ない)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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 (妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)。

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること [本剤は投与後24時間までにヒト母乳中に約0.02%の移行が認められている^{注2)}]。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

8. 過量投与

国内及び外国において、患者に本剤40 mgを超えて80 mgまでを単回経口投与した際、本剤20 mg、40 mg投与で報告されている以外の副作用はいずれも認められなかったが、副作用の発現頻度は用量とともに増加した。また、外国臨床試験において、重大な副作用として本剤80 mgが投与された患者1例において狭心症が認められた。過量投与時には以下の処置を考慮すること。

処置：本剤の消失半減期は約4時間であり、少なくとも20時間、あるいは症状・徴候が持続する限り患者をモニターすること。本剤に特異的な解毒薬はないので、重症中毒の場合、気道の確保・維持、適度の酸素負荷・換気、循環器系のモニタリング、対症療法を含む集中治療が望ましい。なお、血液透析・腹膜透析の効果は不明である。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている）。

【薬物動態】

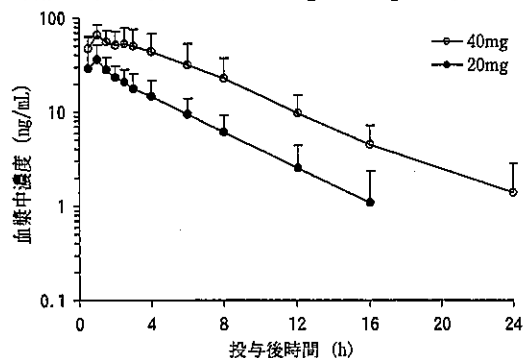
1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人にエレトリブタン20、40、80及び120mg（各6例）を単回経口投与した時の最高血漿中濃度（C_{max}）は、それぞれ38.9、69.7、134及び174 ng/mL、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は、それぞれ1.0、1.2、2.4及び3.1時間、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は、それぞれ146、416、916及び1,398 ng・h/mL、消失半減期（T_{1/2}）は、それぞれ3.2、3.9、4.1及び5.5時間であった⁵⁾。

また、健康成人にエレトリブタン6mg（24例）を単回静脈内投与した時の全身クリアランスは33.4 L/h、定常状態における分布容積は119 Lであった。静脈内投与時のAUCを基準にして求めたエレトリブタン80mg（24例）単回経口投与時の絶対生物学的利用率は36.4%であった⁶⁾。

（注：本剤の日本での承認用量は1回20mg又は40mgである）



(2) 反復投与

健康成人6例にエレトリブタン1回40mgを1日3回（投与間隔は1回目投与2時間後及び12時間後）7日間反復経口投与した時のAUC_{0-24h}は、1日目1,375 ng・h/mLから7日目1,894 ng・h/mLと38%増大し、各投与後のC_{max}は1日目にそれぞれ96、130及び92 ng/mLから、7日目にはそれぞれ178、157及び119 ng/mLとそれぞれ85、21及び29%上昇した。7日目のT_{1/2}は6.6時間であった。最小血漿中濃度（C_{min}）の推移から、投与2日目には定常状態に達していると考えられた⁵⁾。

2. 食事の影響

健康成人16例にエレトリブタン80mgを食後又は空腹時に単回経口投与し、血漿中濃度に及ぼす食事の影響を検討した。エレトリブタンの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は空腹時1.6時間から食後2.6時間に延長した。食後投与によりC_{max}及びAUCは空腹時に比べてそれぞれ27%及び30%増大した⁵⁾。

（注：本剤の日本での承認用量は1回20mg又は40mgである）

3. 分布・代謝・排泄

(1)健康成人6例にエレトリブタン40mgを1日3回7日間反復経口投与した時、血漿蛋白結合率は87%であった⁵⁾。

(2)本剤は、主にチトクロームP450 3A4により代謝されると考えられる⁷⁾。

(3)健康成人（外国人）3例に¹⁴C-エレトリブタン30mgを単回経口投与した時、尿中及び糞中に排泄された放射能は、投与量のそれぞれ44.5%及び45.0%であった。尿中に未変化体は投与量の6%、N-脱メチル体（活性代謝物）は2%認められた⁵⁾。

(4)健康成人にエレトリブタン20、40、80及び120mg（各6例）を単回経口投与した時の腎クリアランスは、それぞれ80.2、66.4、64.3及び85.0 mL/minであった³⁾。

(5)健康成人6例にエレトリブタン1回40mgを1日3回、あるいは1回80mgを1日2回7日間反復経口投与した時の腎クリアランスは、1日目（それぞれ90.8及び88.7 mL/min）と比較して7日目（それぞれ79.1及び63.4 mL/min）では減少傾向を示した⁵⁾。

（注：本剤の日本での承認用量は1回20mg又は40mgである）

4. 相互作用（外国人データ）

(1)健康成人18例にエリスロマイシン500mg又はプラセボを反復経口投与し、投与7日目にエレトリブタン80mgを単回経口投与した時、エリスロマイシン併用群ではプラセボ併用群と比較してエレトリブタンのC_{max}は約2倍、AUCが約4倍に増大し、T_{1/2}は4.6時間から7.1時間に延長した。同時に軽度の血圧上昇が認められた⁹⁾。

(2)健康成人18例にベラパミル240mg又はプラセボを反復経口投与し、投与6日目にエレトリブタン80mgを単回経口投与した時、ベラパミル併用群ではプラセボ併用群と比較してエレトリブタンのC_{max}は2.2倍、AUCが2.7倍に増大し、T_{1/2}は4.5時間から4.9時間となり、その差は小さかった。臨床的に問題となる血圧への影響は認められなかった¹⁰⁾。

(3)健康成人18例にフルコナゾール（1日目は200mg、2日目以降は100mg）又はプラセボを反復経口投与し、投与6日目にエレトリブタン80mgを単回経口投与した時、フルコナゾール併用群ではプラセボ併用群と比較してエレトリブタンのC_{max}は1.36倍、AUCが2.0倍に増大し、T_{1/2}は4.68時間から6.44時間に延長した。臨床的に問題となる血圧への影響は認められなかった¹¹⁾。

健康成人18例にケトコナゾール（本邦未承認）400mg又はプラセボを反復経口投与し、投与3日目にエレトリブタン80mgを単回経口投与した時、ケトコナゾール併用群ではプラセボ併用群と比較してエレトリブタンのC_{max}は約2.7倍、AUCが約5.9倍に増大し、T_{1/2}は4.8時間から8.3時間に延長した。同時に軽度の血圧上昇が認められた¹²⁾。

(4)健康成人12例にプロプラノロール80mg又はプラセボを反復経口投与し、投与7日目にエレトリブタン80mgを単回経口投与した時、プロプラノロール併用群ではプラセボ併用群と比較してエレトリブタンのC_{max}は1.1倍、AUCが1.3倍に増大し、T_{1/2}は4.9時間から5.2時間となり、その差は小さかった。臨床的に問題となる血圧への影響は認められなかった¹³⁾。

（注：本剤の日本での承認用量は1回20mg又は40mgである）

5. 高齢者（外国人データ）

高齢者（65～93歳）16例及び若年者（18～36歳）16例にエレトリブタン80mgを単回経口投与した時のT_{max}、C_{max}及びAUCに有意差は認められなかった。しかし、消失速度定数（kel）は、高齢者の方が若年者に比べ有意に小さく、また、高齢者のT_{1/2}（5.7時間）は若年者（4.4時間）と比較して延長した¹⁾。

（注：本剤の日本での承認用量は1回20mg又は40mgである）

6. 腎機能障害患者（外国人データ）

健康成人6例及び腎機能障害患者16例にエレトリブタン80mgを単回経口投与した時のC_{max}及びAUCに有意差は認められなかったが、重度腎機能障害患者のT_{max}（5.6時間）は健康成人（2.6時間）と比較して有意に延長した¹⁴⁾。

（注：本剤の日本での承認用量は1回20mg又は40mgである）

7. 肝機能障害患者（外国人データ）

健康成人10例及び軽度又は中等度の肝機能障害患者10例にエレトリブタン80mgを単回経口投与した時の肝機能障害患者のAUC（2,234 ng・h/mL）は、健康成人（1,661 ng・h/mL）と比較して有意に増大（35%）した。C_{max}は、有意ではないもののわずかに上昇した¹⁵⁾。

（注：本剤の日本での承認用量は1回20mg又は40mgである）

【臨床成績】

臨床効果

有効性を評価するために、国内用量反応試験及び外国第Ⅱ/Ⅲ相試験（7試験）を実施した¹⁶⁻²³⁾。

これらの試験は、プラセボ対照、二重盲検比較試験にて実施され、本剤のいずれの用量も服用2時間後の頭痛の改善率（頭痛の程度が「重度」又は「中等度」から、「軽度」又は「なし」に軽減した症例の割合）はプラセボと比較して統計的に有意に高かった。

また、エルゴタミン酒石酸塩2mg・無水カフェイン200mgを対照とした試験では、本剤のいずれの用量も服用2時間後の頭痛の改善率はエルゴタミン酒石酸塩・無水カフェインと比較して統計的に有意に高かった。

服用2時間後における頭痛の改善率(%) (ITT)

実施国	開発相 (治験No.)	頭痛の改善率(%)			
		エレクトリプタン		プラセボ	エルゴタミン酒石酸塩・ 無水カフェイン
		20 mg	40 mg		
国内	第Ⅱ相 ¹⁶⁾ (160-901)	64%* (51/80)	67%* (51/76)	51% (40/79)	
	第Ⅱ相 ¹⁷⁾ (160-314)	54%* (70/129)	65%* (76/117)	24% (30/126)	
外国	第Ⅲ相 ¹⁸⁾ (160-305)		62%* (265/430)	19% (44/232)	
	第Ⅲ相 ¹⁹⁾ (160-307)		54%* (111/206)	21% (21/102)	33% (65/197)
	第Ⅲ相 ²⁰⁾ (160-318)		64%* (108/169)	31% (25/80)	
	第Ⅲ相 ²¹⁾ (160-102)	47%* (129/273)	62%* (174/281)	22% (60/276)	
	第Ⅲ相 ²²⁾ (160-103)		58%* (283/492)	30% (36/122)	
	第Ⅲ相 ²³⁾ (160-104)		62%* (109/175)	40% (34/86)	
	計	50%* (199/402)	60%* (1126/1870)	24% (250/1024)	

*p<0.05: プラセボとの比較

+p<0.0001: エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェインとの比較

【薬効薬理】

1.5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対する親和性

エレクトリプタンは、ヒト5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対して選択的な親和性を示し、いずれの受容体に対しても作動薬として作用した^{24,25)}。

2.作用機序

(1)頭蓋内血管に対する収縮作用

エレクトリプタンは、ヒトから摘出した中硬膜動脈を濃度依存的に収縮させた。この作用は、冠動脈に対する収縮作用と比較して約80倍選択的であった^{26,27)}。また、脳動脈収縮の指標として測定した麻酔イヌの頸動脈血流量を、冠動脈血流量、大腿動脈血流量及び全身血圧に影響を及ぼさない用量で減少させた(ED₅₀値12 µg/kg、静脈内投与)^{28,29)}。

(2)硬膜での血管透過性の亢進に対する抑制作用

エレクトリプタンは、100 µg/kg (静脈内投与)以上の用量で、麻酔ラットの三叉神経節を電気刺激したときに硬膜に惹起される血漿蛋白の漏出を抑制した^{25,27)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エレクトリプタン臭化水素酸塩 (eletriptan hydrobromide)

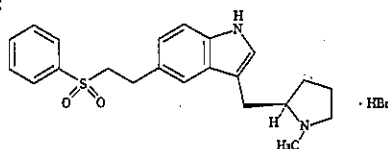
化学名: (+)-(R)-3-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-5-

(2-phenylsulfonyl-ethyl)-1H-indole monohydrobromide

分子式: C₂₂H₂₆N₂O₂S · HBr

分子量: 463.43

構造式:



性状: エレクトリプタン臭化水素酸塩は、白色又はわずかに着色した粉末であり、明らかに認められる異物を含まない。ジメチルアセトアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール (99.5) 又は水に溶けにくい。

融点: 173~176℃

分配係数 (LogD): 1.10 (pH7.4, 1-オクタノール/水系)

【包装】

20mg錠: 10錠 (PTP)

10錠、50錠 (患者さん用パッケージ入りPTP)

【主要文献】

- 社内資料: 健康成人における薬物動態(性差、高齢者) [L20020423059]
- 社内資料: 母乳中排泄 [L20020423063]
- 社内資料: 健康成人における単回投与時の安全性及び薬物動態 [L20020419161]
- 社内資料: 健康成人における単回投与及び単回静脈内投与時の薬物動態 [L20020419164]
- 社内資料: 健康成人における反復投与時の安全性及び薬物動態 [L20020419163]
- 社内資料: 健康成人における単回投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響 [L20020419162]
- 社内資料: 代謝に関与するチトクロムP450 [L20020508025]
- 社内資料: 健康成人における薬物動態 [L20020508021]
- 社内資料: エリスロマイシン併用時の薬物動態 [L20020423060]
- 社内資料: ベラパミル併用時の薬物動態 [L20020423062]
- 社内資料: フルコナゾール併用時の薬物動態 [L20020508032]
- 社内資料: ケトコナゾール併用時の薬物動態 [L20020508030]
- 社内資料: プロプラノロール併用時の薬物動態 [L20020508027]
- 社内資料: 腎機能障害患者における薬物動態 [L20020423058]
- 社内資料: 肝機能障害患者における薬物動態 [L20020423057]
- Eletriptan Steering Committee in Japan: Cephalgia 22(6): 416, 2002 [L20020726009]
- Goadsby, P. J. et al.: Neurology 54(1): 156, 2000 [L20010222052]
- Stark, R. et al.: Cephalgia 22(1): 23, 2002 [L20020322011]
- Diener, H.-C. et al.: Eur Neurol 47(2): 99, 2002 [L20020510002]
- Sandrini, G. et al.: Neurology 59(8): 1210, 2002 [L20021022140]
- Sheftell, F. et al.: Headache 43(3): 202, 2003 [L20030303020]
- 社内資料: 漸増投与による二重盲検比較試験 [L20020419171]
- 社内資料: スマトリプタンを対照とした二重盲検比較試験 [L20020419169]
- Napier, C. et al.: Eur J Pharmacol 368(2/3): 259, 1999 [L20010322065]
- 社内資料: 非臨床薬理 [L20020412023]
- Maassen VanDenBrink, A. et al.: Neurology 55(10): 1524, 2000 [L20010322072]
- Gupta, P. et al.: Eur J Pharmacol 398(1): 73, 2000 [L20010322054]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

参 考

国際頭痛学会による片頭痛の分類^(注)

1.1 前兆のない片頭痛
1.2 前兆のある片頭痛
1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの
1.2.3 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの
1.2.4 家族性片麻痺性片頭痛
1.2.5 孤発性片麻痺性片頭痛
1.2.6 脳底型片頭痛
1.3 小児周期性症候群（片頭痛に移行することが多いもの）
1.3.1 周期性嘔吐症
1.3.2 腹部片頭痛
1.3.3 小児良性発作性めまい
1.4 網膜片頭痛
1.5 片頭痛の合併症
1.5.1 慢性片頭痛
1.5.2 片頭痛発作重積
1.5.3 遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの
1.5.4 片頭痛性脳梗塞
1.5.5 片頭痛により誘発される痙攣
1.6 片頭痛の疑い
1.6.1 前兆のない片頭痛の疑い
1.6.2 前兆のある片頭痛の疑い
1.6.5 慢性片頭痛の疑い

国際頭痛学会による片頭痛診断基準^(注)

1.1 前兆のない片頭痛 A. B～Dを満たす頭痛発作が5回以上ある B. 頭痛の持続時間は4～72時間 （未治療もしくは治療が無効の場合） C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす 1. 片側性 2. 拍動性 3. 中等度～重度の頭痛 4. 日常的な動作（歩行や階段昇降などの）により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす 1. 悪心または嘔吐（あるいはその両方） 2. 光過敏および音過敏 E. その他の疾患によらない	1.2 前兆のある片頭痛 A. Bを満たす頭痛が2回以上ある B. 片頭痛の前兆がサブフォーム1.2.1～1.2.6のいずれかの診断基準項目BおよびCを満たす C. その他の疾患によらない 1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの A. B～Dを満たす頭痛発作が2回以上ある B. 少なくとも以下の1項目を満たす前兆があるが、運動麻痺（脱力）は伴わない 1. 陽性徴候（例えばきらきらした光・点・線）および・または陰性徴候（視覚消失）を含む完全可逆性の視覚症状 2. 陽性徴候（チクチク感）および・または陰性徴候（感覚鈍麻）を含む完全可逆性の感覚症状 3. 完全可逆性の失語性言語障害 C. 少なくとも以下の2項目を満たす 1. 同名性の視覚症状または片側性の感覚症状（あるいはその両方） 2. 少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するかおよび・または異なる複数の前兆が引き続き5分以上かけて進展する 3. それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内 D. 1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準B～Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる E. その他の疾患によらない 1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの 下記を除き1.2.1と同じ D. 1.1「前兆のない片頭痛」のB～Dを満たさない頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる 1.2.3～1.2.6の診断基準については省略した
--	---

注：国際頭痛分類 第2版（ICHD-II）：日本頭痛学会（新国際頭痛分類普及委員会）・厚生労働科学研究（慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班）共訳より抜粋

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

1. 要望内容に関連する事項

要望番号	H28-7	
要望内容	成分名 (一般名)	ナラトリプタン塩酸塩
	効能・効果	片頭痛
医療用医薬品の情報	販売名	アマージ錠 2.5mg (投与経路：経口投与) (剤形：フィルムコート錠)
	効能・効果	片頭痛
	用法・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。
	会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	2008 年 1 月 25 日
	再審査期間	2008 年 1 月 25 日～2016 年 1 月 24 日
	再審査結果 通知日	該当なし
	再審査結果	該当なし
	開発の経緯 ¹⁾	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新たな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。
	治療学的・製剤学的特性 ¹⁾	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。 2. 24 時間にわたって頭痛を改善する。 3. 片頭痛の随伴症状を改善する。 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。 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、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状（頻度不明）が報告されている。

	安全性に関する情報(添付文書より)	<警告・禁忌> 警告内容：該当なし 禁忌内容： (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (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 (3) 脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者 (4) 末梢血管障害を有する患者 (5) コントロールされていない高血圧症の患者 (6) 重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者 (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					
		<相互作用> 併用禁忌：エルゴタミン及びエルゴタミン誘導体含有製剤、5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬 併用注意：選択的セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬					
		<副作用> <table><tr><th>重大な副作用</th><th>高頻度（5%以上）の副作用</th></tr><tr><td>1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー</td><td rowspan="2">該当なし</td></tr><tr><td>2) 狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状</td></tr></table>	重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用	1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー	該当なし	2) 狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状
		重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用				
1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー	該当なし						
2) 狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状							
習慣性、依存性、耽溺性について	該当なし						
毒薬、劇薬等への該当性について	劇薬						
推定使用者数等	約 840 万人						

	<推定方法> 疫学調査（日本頭痛学会ホームページ）
同種同効薬・ 類薬のスイッ チ OTC 化の状 況について	鎮痛薬としてはイブプロフェン 1985 年（昭和 60 年）、ロキソプロフェン 2010 年（平成 22 年）、アルミノプロフェン 2014 年（平成 26 年）があるが、片頭痛薬としてはスイッチ OTC 化された成分はない。
関連するガイ ドライン等	① 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 ²⁾
その他	

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

欧米等 6 か国 での承認状 況	☐ 英国 ☐ 仏国 ☒ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州	
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕	
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）
	英国	販売名（企業名） 承認なし
		効能・効果
		用法・用量
		備考
	仏国	販売名（企業名） 承認なし
		効能・効果
		用法・用量
		備考
	独国	販売名（企業名） Formigran 2.5mg Filmtabletten (GSK)
		効能・効果 FORMIGRAN は選択的セロトニン（5-HT ₁ ）受容体作動薬であり、頭痛治療薬として利用されている。FORMIGRAN は、前兆を伴う/伴わない片頭痛発作の頭痛段階の急性治療に利用されている。
		用法・用量 成人（18 歳～65 歳） 片頭痛の兆候が現れてからできるだけ早く、1 錠のフィルムコーティング錠（2.5mg のナラトリプタンに相当）を服用する。ただし、このフィルムコーティング錠は、片頭痛発作中に遅れて服用した場合にも効き目がある。最初にフィルムコーティング錠を服用した後で痛みが軽減し始めたにもかかわらず、片頭痛が再発した場合、2 回目のフィルムコー

			ティング錠服用が可能である。ただし、最初のフィルムコーティング錠服用から4時間以上空ける。 24時間以内に服用できるフィルムコーティング錠は2錠に限られる。1回の片頭痛発作に対して服用できるフィルムコーティング錠も2錠に限られる。
		備考	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

4. 医学会・医会の見解及び論点

1. OTC とすることの可否について

- ・OTC とすることは否（日本神経学会、日本脳神経外科学会）。
 - ✓ 患者自身が自身の症状が片頭痛によるものと判断することが容易ではないこと。
 - ✓ 諸外国においても、ほとんど OTC として承認されている実績がないこと。
 - ✓ 頭痛診療の場において、薬剤の使用過多による頭痛（MOH）患者が多く、その原因に市販の鎮痛薬とトリプタンがある。MOH の発症を避けるためにも、適切な服薬指導と規制が必要であり、OTC 化は現状ではリスクが高いこと。
- ・OTC とすることは可（日本臨床内科医会）。
 - ✓ 多くの治療経験があること。

2. OTC とする際の留意事項について（薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患か等）

- ・将来的に片頭痛の疾患概念、診断、急性期治療、予防治療について、国民の理解と認知が進めば、「再発例に限る」「セルフチェックシートの活用」などの条件付きであれば、OTC 化の可能性を否定するものではないが、現状では時期尚早である（日本神経学会）。

3. その他

5. 参考資料一覧

- 1) アマージ錠 2.5mg 医薬品インタビューフォーム
- 2) 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013, 日本神経学会・日本頭痛学会

<海外添付文書>

- 1) 独国 Formigran 2.5mg Filmdabletten (GSK)

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）

アマージ錠2.5mg

Amerge® Tablets

ナラトリプタン塩酸塩錠



貯 法：遮光・室温保存

使用期限：包装に表示

承認番号	22000AMX00024
薬価収載	2008年4月
販売開始	2008年4月
国際誕生	1997年3月

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (6) 重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者〔本剤は肝臓で代謝されるとともに腎臓から排泄されるので、重度の肝機能障害あるいは重度の腎機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照）
- (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〔相互作用〕の項参照]

- 1) 今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
- 2) 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
- (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。

【用法・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。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (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。
- (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。
- (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ため、1日の総投与量を2.5mgとすること（「慎重投与」の項参照）。

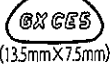
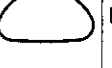
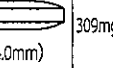
【組成・性状】

1. 組成

販 売 名	アマージ錠2.5mg
成分・含量	1錠中に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 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、黄色三酸化鉄、青色二号アルミニウムレーキ

2. 性状

本剤は、緑色のD形のフィルムコート錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表 (長径×短径)	裏	側面 (厚さ)	質量
アマージ錠 2.5mg	GX CES	 (13.5mm×7.5mm)		 (4.0mm)	309mg

【効能・効果】

片頭痛

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準（「参考」の項参照）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ので、本剤投与前に問診、診察、検査を十分にを行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 虚血性心疾患の可能性のある患者（例えば、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）〔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。〕
- (2) 肝機能障害又は腎機能障害のある患者〔本剤は肝臓で代謝を受けるとともに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。〕（「禁忌」、用法・用量に関連する使用上の注意）及び「薬物動態」の項参照）
- (3) 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。〕
- (4) 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。〕
- (5) 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〔類薬（スマトリプタン）でてんかん様発作が発現したとの報告がある。〕
- (6) コントロールされている高血圧症患者〔類薬（スマトリプタン）で一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇が少数の患者でみられたとの報告がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 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)があらわれることがある。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。
- (2) 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。このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 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。

3. 相互作用

本剤は複数の肝チトクロームP450(CYP)分子種で代謝される(「薬物動態」の項参照)。

(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(ジヒデルゴット) 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(メテルギン)	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} 受容体作動薬と本剤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) ゾミトリプタン(ゾミグ) 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(マクスルト)	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} 受容体作動薬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(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される可能性がある。

※ 4. 副作用

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)。

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー(頻度不明^(注1))：アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがまれに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し、適切な処置を行うこと。
- 2) 狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状(頻度不明^(注1))：狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血

性心疾患様症状をおこすことがまれにあるので、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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^(注1)
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 ^(注2)	倦怠感	重感 ^(注2) 、熱感 ^(注2) 、圧迫感 ^(注2) 、絞扼感 ^(注2)

発現頻度は承認時までの臨床試験の結果に基づき算出した。

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 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、胸部、咽喉頭部を含む身体各部で起こる可能性がある(「重要な基本的注意」の項参照)。また、痛みは、頭痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、頸部痛等を含む。

5. 高齢者への投与

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ので注意すること(「薬物動態」の項参照)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[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. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(国内での使用経験がない)。

8. 過量投与

外国において、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。処置：本剤の消失半減期は約5時間であり、過量投与時には、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モニターすること。本剤に特異的な解毒剤はないので、重症中毒の場合、気道の確保・維持、適度の酸素負荷・換気、循環器系のモニタリング、対症療法を含む集中治療が望ましい。なお、血液透析・腹膜透析の効果は不明である。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起して縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性に、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を以下に示す。C_{max}及びAUC_{0-∞}は用量に対して線形性が認められた。t_{1/2}は約5時間であった。

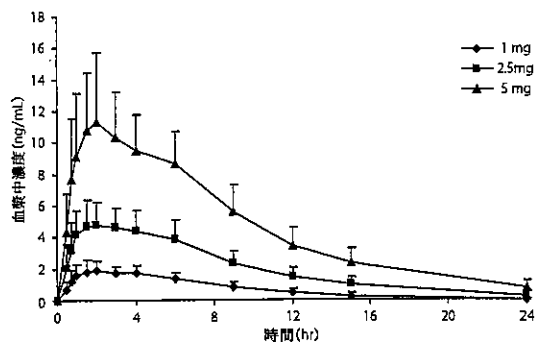


図-1 健康成人男性における単回投与後の血漿中ナトリブタン濃度 (平均値±標準偏差, n=18)

表-1 健康成人男性における単回投与後の薬物動態パラメータ

投与量	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
1 mg	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
5 mg	12.74±4.15	111.91±25.90	2.42±1.52	5.36±0.89

平均値±標準偏差, (n=18)

健康成人女性にナトリブタン 1 mg、2.5 mg 及び 5 mg 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 Cmax は 0.99~1.39 倍、AUC₀₋₄ は 1.19~1.33 倍であった。t_{1/2} はほぼ同様であった。また、女性片頭痛患者の片頭痛発作発現時にナトリブタン 2.5 mg 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 Cmax がやや低下したが、AUC₀₋₄ に変化はみられなかった(外国人データ)。

- (2) 反復投与
健康成人男性にナトリブタン 5 mg 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。
- (3) 食事の影響
健康成人男性にナトリブタン 2.5 mg 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。

2. 代謝・排泄

- (1) 健康成人男性にナトリブタン 2.5 mg 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。
- (2) ナトリブタンは CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 などの複数の CYP 分子種で代謝された。
- (3) ナトリブタンはモノアミンオキシナーゼ (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。

3. 腎機能障害患者(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; 40~75 mL/min) 及び中等度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス; 15~39 mL/min) にナトリブタン 5 mg 及び 2.5 mg を単回経口投与した時の薬物動態は、健康成人と比べて 2.5 mg 投与量に換算した Cmax 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。

クレアチニンクリアランス (被験者数)	>75 mL/min (n=8)	40~75 mL/min (n=8)	15~39 mL/min (n=7)
投与量	5 mg	5 mg	2.5 mg
Cmax (ng/mL) (2.5 mg 投与量換算)	9.8±3.27	14.9±10.12	14.3±4.31
AUC ₀₋₄ (ng・hr/mL) (2.5 mg 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
CLr (mL/min)	173.7±78.40	85.3±46.53	47.7±14.95

平均値±標準偏差

4. 肝機能障害患者(外国人データ)

肝機能障害患者 (Child-Pugh グレード A 又は B) にナトリブタン 2.5 mg を単回経口投与した時の薬物動態は、健康成人と比べて AUC₀₋₄ が 48% 増加し t_{1/2} が 42% 延長した。また全身クリアランスは 33% 低下した。Cmax はほぼ同様であった。

5. 高齢者(外国人データ)

高齢者にナトリブタンを 1 日量として 2 又は 5 mg を経口投与 (1 又は 2.5 mg 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 Cmax はそれぞれ 28、15% 上昇し、AUC₀₋₄ 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。

6. その他の薬物速度論的パラメータ(外国人データ)

- (1) 健康成人に本剤 5 mg を単回経口投与した時の生物学的利用率は 70% であった。
- (2) ナトリブタンのヒト血漿蛋白に対する結合率は血漿中濃度 50~1000 ng/mL で 29% であり、血球への移行率は血液中濃度 50~1000 ng/mL で 52% であった (in vitro)。

【臨床成績】

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

- (1) 服用 4 時間後の頭痛改善の割合^(注1)
服用 4 時間後の頭痛改善の割合は、プラセボ群及びナトリブタン 2.5 mg 群でそれぞれ 42% (46/109 例) 及び 77% (84/109 例) であり、ナトリブタン 2.5 mg 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。

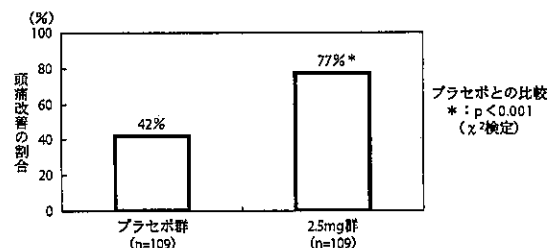


図-2 服用 4 時間後の頭痛改善の割合(国内第 II 相用量反応性試験)

- (2) 服用 4 時間後の頭痛改善の割合^(注1) (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	ナトリブタン 2.5 mg 群
中等度	44% (38/86 例)	77% (62/81 例)
重度	35% (8/23 例)	79% (22/28 例)

- (3) 安全性
副作用の発現率は、ナトリブタン 2.5 mg 群で 13% (14/109 例)、プラセボ群で 25% (28/110 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見られた。その他の副作用はプラセボ群とナトリブ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。

2. 海外で実施された臨床試験成績

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	ナトリブタン 2.5 mg 群
プラセボ対照試験 ^(注1)	34% (42/122)	60%* (76/127)
スマトリブタン対照試験	27% (28/104)	66%* (132/199)
プラセボ対照クロスオーバー試験 ^(注2)	33% (197/602)	68%* (396/586)
長期投与試験 ^(注2)	-	70% (9016/12930)

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) 頭痛改善の回数及び割合を、「改善件数/発現件数」で示した。

【薬効薬理】

1. 5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対する選択的親和性

ナラトリプタン塩酸塩は5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対して選択的かつ高い親和性を示した。

2. 脳血管に対する選択的な収縮作用

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。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。

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。

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。

5. 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_{1B}受容体、頭蓋血管周囲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。

【有効成分に関する理化学的知見】

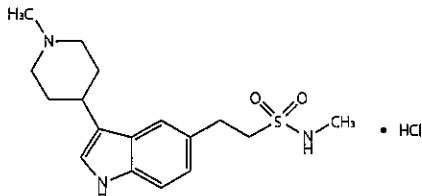
一般名：ナラトリプタン塩酸塩 (Naratriptan Hydrochloride)

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

分子式：C₁₇H₂₅N₃O₂S・HCl

分子量：371.93

構造式：



性状：白色～微黄色の粉末である。

分配係数 (log P)：1.95 (1-オクタノール/水系)

【包装】

アマージ錠2.5mg：20錠(10錠×2)PTP

【主要文献】

- 1) Klassen A, et al. : Headache, **37**, 640-645 (1997)
- 2) Mathew NT, et al. : Neurology, **49**, 1485-1490 (1997)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007 (9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX：0120-561-047 (24時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル
<http://jp.gsk.com>

参 考

国際頭痛学会による片頭痛の分類⁽²⁾

1.1	前兆のない片頭痛
1.2	前兆のある片頭痛
1.2.1	典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
1.2.2	典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの
1.2.3	典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの
1.2.4	家族性片麻痺性片頭痛
1.2.5	孤発性片麻痺性片頭痛
1.2.6	脳底型片頭痛
1.3	小児周期性症候群(片頭痛に移行することが多いもの)
1.3.1	周期性嘔吐症
1.3.2	腹部片頭痛
1.3.3	小児良性発作性めまい
1.4	網膜片頭痛
1.5	片頭痛の合併症
1.5.1	慢性片頭痛
1.5.2	片頭痛発作重積
1.5.3	遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの
1.5.4	片頭痛性脳梗塞
1.5.5	片頭痛により誘発される痙攣
1.6	片頭痛の疑い
1.6.1	前兆のない片頭痛の疑い
1.6.2	前兆のある片頭痛の疑い
1.6.5	慢性片頭痛の疑い

注) 国際頭痛分類 第2版(ICHD-II): 日本頭痛学会(新国際分類普及委員会)・厚生労働科学研究(慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班) 共訳より抜粋

国際頭痛学会による片頭痛診断基準⁽³⁾

1.1	前兆のない片頭痛
A.	B～Dを満たす頭痛発作が5回以上ある
B.	頭痛の持続時間は4～72時間(未治療もしくは治療が無効の場合)
C.	頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす
1.	片側性
2.	拍動性
3.	中等度～重度の頭痛
4.	日常的な動作(歩行や階段昇降などの)により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける
D.	頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす
1.	悪心または嘔吐(あるいはその両方)
2.	光過敏および音過敏
E.	その他の疾患によらない
1.2	前兆のある片頭痛
A.	Bを満たす頭痛が2回以上ある
B.	片頭痛の前兆がサブフォーム1.2.1～1.2.6のいずれかの診断基準項目BおよびCを満たす
1.2.1	典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
A.	B～Dを満たす頭痛発作が2回以上ある
B.	少なくとも以下の1項目を満たす前兆があるが、運動麻痺(脱力)は伴わない
1.	陽性徴候(例えばきらきらした光・点・線)および・または陰性徴候(視覚消失)を含む完全可逆性の視覚症状
2.	陽性徴候(チクチク感)および・または陰性徴候(感覚鈍麻)を含む完全可逆性の感覚症状
3.	完全可逆性の失語性言語障害
C.	少なくとも以下の2項目を満たす
1.	同名性の視覚症状または片側性の感覚症状(あるいはその両方)
2.	少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するかおよび・または異なる複数の前兆が引き続き5分以上かけて進展する
3.	それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内
D.	1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準B～Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる
E.	その他の疾患によらない
1.2.2	典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの
	下記を除き1.2.1と同じ
D.	1.1「前兆のない片頭痛」のB～Dを満たさない頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる
C.	その他の疾患によらない
	1.2.3～1.2.6の診断基準については省略した

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

1. 要望内容に関連する事項

要望番号	H28-8	
要望内容	成分名 (一般名)	ゾルミトリプタン
	効能・効果	片頭痛
医療用医薬品の情報	販売名	1) ゾーミッグ錠 2.5mg (投与経路：経口投与) (剤形：フィルムコーティング錠) 2) ゾーミッグ RM 錠 2.5mg 他 (投与経路：経口投与) (剤形：口腔内速溶錠)
	効能・効果	片頭痛
	用法・用量	通常、成人にはゾルミトリプタンとして 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、追加投与をすることができるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。 また、2.5mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 5mg を経口投与することができる。 ただし、1 日の総投与量を 10mg 以内とすること。
	会社名	アストラゼネカ株式会社 他

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	1) ゾーミッグ錠 2.5mg : 2001 年 6 月 20 日 2) ゾーミッグ RM 錠 2.5mg : 2002 年 3 月 15 日
	再審査期間	2001 年 6 月 20 日～2009 年 6 月 19 日
	再審査結果 通知日	2011 年 3 月 25 日
	再審査結果	薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事由） のいずれにも該当しない。
	開発の経緯 1)	片頭痛の発生機序は明らかにされていないが、何らかの誘因でセロトニン（5-HT）が過剰に放出された後、急激に代謝されるとともに血管の異常拡張が起こり拍動性頭痛が、また、血管壁に浮腫や透過性の変化も出現することにより持続性頭痛が発現すると考えられている。5-HT_{1B/1D} 受容体は脳血管に多く分布し、片頭痛の発生に関連があることから、片頭痛の治療薬として 5-HT_{1B/1D} 受容体に選択的に作用する薬剤が開発されてきた。 ゾーミッグ（一般名：ゾルミトリプタン）は、第一世代のトリプタン系 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬と比べて、経口投与における生物学的利用率が高く、中枢性の作用等が改善された第二世代のトリプタン系 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬として、ウエルカム社（現グラクソ・スミスクライン社、前グラクソ・ウエルカム社）で合成された。欧米においては、1996 年にゼネカ社（現アストラゼネカ社）がグラクソ・ウエルカム社（現グラクソ・スミスクライン社）から開発を承継し、1997 年 3 月に英国で承認を受けて以降、2001 年 4 月末現在世界 72 ヶ国以上で承認されている。日本では、第 I 相試験終了後に当社が開発を引き継いだ。その後、ICH の E-5 ガイドラインに基づく「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（1998 年 8 月 11 日付医薬審第 672 号通知）に従って検討し、片頭痛の急性期治療において本薬の民族的要因による影響は少ないと判断した。さらに、日本人と欧米人の薬物動態比較試験結果をブリッジングの基礎データとした上で、日本で実施した第 II 相用量反応試験をブリッジング試験と位置付け、用量反応性、有効性及び安全性が欧米と日本の臨床試験で類似しており、ブリッジングが可能であると判断された。この結果をもって、欧米の承認時、及び承認後に実施された臨床試験成績を日本に外挿し、本邦における本薬の評価に用い、2001 年 6 月に承認を得た。

		片頭痛は時間や場所を問わず発症するため、発作に備えて常時携帯し簡便に服用できる製剤であること、また悪心・嘔気を伴う場合には、水なしでも服用できる製剤であることは有用である。このような点を勘案し、普通錠に加えて口腔内速溶錠である「ゾーミッグ RM 錠 2.5mg」を新たな経口投与製剤として開発した。本剤は、米国 CIMA 社の特殊製造技術（DuraSolve™）を用いて、服用時に水なしでも口腔内で速やかに崩壊することを第一条件とし、さらに包装から取り出し服用する間に手指の上で吸湿によって溶けたり崩壊したりしないといった相反する特質をバランスよく兼ね備えた製剤である。欧米では、有効性、安全性評価に代えて生物学的同等性評価をもって申請し、1999 年スウェーデンで初の承認を得た後、2002 年 1 月末時点で 26 カ国で承認、22 カ国で上市されている。 本邦においては、日本の生物学的同等性試験ガイドライン（1997 年 12 月 22 日付医薬審第 487 号）に準じて、欧米で実施された生物学的同等性試験の再評価および溶出試験を行った結果、欧米の生物学的同等性試験を外挿することが科学的に可能であり、ゾーミッグ RM 錠（口腔内速溶錠）がゾーミッグ錠（普通錠）と生物学的に同等であると判断され、2002 年 3 月に承認を取得した。
	治療学的・製剤学的特性 1) 2)	1) ゾーミッグ錠 2.5mg (1) 片頭痛（前兆を伴う片頭痛又は前兆を伴わない片頭痛）患者の急性期の治療に用いる経口トリプタン系薬剤である（5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬）。 (2) 発作中、いつ服用しても有効である。 －頭痛発作後すぐに服用できなかった場合でも同様な有効性が期待でき、また食事の影響を受けない。 (3) 優れた頭痛改善効果をもつ。 －経口投与における吸収が良好であり、服薬後 1 時間以内に効果の発現がある。 また、長期間にわたって繰り返し服用した場合にも、有効性が一定で優れており、安全性も変化しない。 (4) 日常生活の支障となる随伴症状を改善する。 －片頭痛発作時の悪心・嘔吐、光過敏、音過敏などの各随伴症状を改善する。 (5) 副作用発現率は、国内の第Ⅱ相用量反応試験において 26.5% (45/170) であり、主な副作用は、悪心 6 例 (3.5%)、知覚減退 5 例 (2.9%)、傾眠 5 例 (2.9%)、片頭痛の悪

		化 5 例 (2.9%) であった。また、欧米の第Ⅲ相用量検証試験においては 42.0% (84/200) であり、主な副作用は、絞扼感 21 例 (10.5%)、悪心 19 例 (9.5%)、めまい 17 例 (8.5%)、異常感覚 12 例 (6.0%) であった [承認時]。 普通錠及び RM 錠における使用成績調査の総症例数 2,710 例中、副作用が報告されたのは 149 例 (5.5%) であった。その主な副作用は悪心 36 件 (1.3%)、倦怠感 16 件 (0.6%)、動悸 13 件 (0.5%)、傾眠 13 件 (0.5%)、浮動性めまい 10 件 (0.4%) であった [再審査終了時]。 重大な副作用 (頻度不明) として、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー、不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状、頻脈 (WPW 症候群における) があり、類薬でてんかん様発作があらわれたとの報告がある。 2) ゾーミッグ RM 錠 2.5mg (1) 片頭痛治療に初めての口腔内速溶錠 本剤は片頭痛発作時の急性期治療に用いるトリプタン系薬剤 (5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬) の口腔内速溶錠であり、舌の上で速やかに崩壊する。 (2) 片頭痛発作時にいつでもどこでも、その場で速やかな服用が可能 水なしでも服用が可能であり、携帯性に優れているため、投与時間や場所を選ばない。 (3) 速やかな効果発現と優れた効果 経口投与における吸収が良好であり、服用 30 分後から有意に頭痛の程度の軽減が認められた。 また、本剤は、ゾーミッグ錠 2.5mg (普通錠) と同様の有効性、安全性プロファイルを示した。 (4) 苦味のないオレンジフレーバー 服用感を向上させるため、オレンジ香味および甘味を添加している。 (5) RM 錠の副作用の発現率は、欧米実施臨床試験において、23.4% (54/231) であり、主な副作用は、無力症 8 例 (3.5%)、絞扼感 8 例 (3.5%)、傾眠 7 例 (3.0%)、めまい 6 例 (2.6%)、異常感覚 6 例 (2.6%) であった。 上記試験でみられた副作用の多くは軽度あるいは中等度で一過性のもので、処置なしで消失した。また、重篤
--	--	---

		な副作用は認められなかった。(承認時) 普通錠及び RM 錠における使用成績調査の総症例数 2,710 例中、副作用が報告されたのは 149 例 (5.5%) であった。その主な副作用は悪心 36 件 (1.3%)、倦怠感 16 件 (0.6%)、動悸 13 件 (0.5%)、傾眠 13 件 (0.5%)、浮動性めまい 10 件 (0.4%) であった。(再審査終了時) なお、重大な副作用 (頻度不明) として、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー、不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状、頻脈 (WPW 症候群における) があり、類薬でてんかん様発作があらわれたとの報告がある。						
	安全性に関する情報 (添付文書より)	<警告・禁忌> 警告内容：該当なし 禁忌内容： 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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 3. 脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者 4. 末梢血管障害を有する患者 5. コントロールされていない高血圧症の患者 6. 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 7. モノアミン酸化酵素阻害剤 (MAO 阻害剤) を投与中、あるいは投与中止 2 週間以内の患者 <相互作用> 併用禁忌：エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬、MAO 阻害剤 併用注意：CYP1A2 阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 <副作用> <table><tr><th>重大な副作用</th><th>高頻度 (5%以上) の副作用</th></tr><tr><td>1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー</td><td></td></tr><tr><td>2) 不整脈、狭心症あるいは</td><td></td></tr></table>	重大な副作用	高頻度 (5%以上) の副作用	1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー		2) 不整脈、狭心症あるいは	
重大な副作用	高頻度 (5%以上) の副作用							
1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー								
2) 不整脈、狭心症あるいは								

		は心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状 3) 頻脈 (WPW 症候群における) 4) てんかん様発作	
	習慣性、依存性、耽溺性について	該当なし	
	毒薬、劇薬等への該当性について	劇薬	
推定使用者数等	約 840 万人 <推定方法> 疫学調査 (日本頭痛学会ホームページ)		
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	鎮痛薬としてはイブプロフェン 1985 年 (昭和 60 年)、ロキソプロフェン 2010 年 (平成 22 年)、アルミノプロフェン 2014 年 (平成 26 年) があるが、片頭痛薬としてはスイッチ OTC 化された成分はない。		
関連するガイドライン等	① 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 ³⁾		
その他			

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

欧米等6か国 での承認状 況	☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所の下線）	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

4. 医学会・医会の見解及び論点

1. OTC とすることの可否について

- ・ OTC とすることは否（日本神経学会、日本脳神経外科学会）。
 - ✓ 患者自身が自身の症状が片頭痛によるものと判断することが容易ではないこと。
 - ✓ 諸外国においても、ほとんど OTC として承認されている実績がないこと。
 - ✓ 頭痛診療の場において、薬剤の使用過多による頭痛（MOH）患者が多く、その原因に市販の鎮痛薬とトリプタンがある。MOH の発症を避けるためにも、適切な服薬指導と規制が必要であり、OTC 化は現状ではリスクが高いこと。
- ・ OTC とすることは可（日本臨床内科医会）。
 - ✓ 多くの治療経験があること。

2. OTC とする際の留意事項について（薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患か等）

- ・ 将来的に片頭痛の疾患概念、診断、急性期治療、予防治療について、国民の理解と認知が進めば、「再発例に限る」「セルフチェックシートの活用」などの条件付きであれば、OTC 化の可能性を否定するものではないが、現状では時期尚早である（日本神経学会）。

3. その他

5. 参考資料一覧

- 1) ゾーミッグ錠 2.5mg 医薬品インタビューフォーム
- 2) ゾーミッグ RM 錠 2.5mg 医薬品インタビューフォーム
- 3) 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013, 日本神経学会・日本頭痛学会

**2015年1月改訂(第12版)

*2012年11月改訂

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

片頭痛治療薬/5-HT_{1B/1D}受容体作動薬

ゾーミック錠2.5mg

ゾルミトリブタン錠

Zomig® Tablets 2.5mg

日本標準商品分類番号

87216

承認番号	21300AMY00274
薬価収載	2001年8月
販売開始	2001年8月
再審査結果	2011年3月
国際誕生	1997年3月

貯 法: 室温保存
使用期限: 外箱に表示の使用期限内に使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。]
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。]
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。]
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。]
6. 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(「相互作用」の項参照)
7. モノアミン酸化酵素阻害剤(MAO阻害剤)を投与中、あるいは投与中止2週間以内の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ゾーミック錠2.5mg
成分・含量 (1錠中)	ゾルミトリブタン 2.5mg
添加物	無水乳糖、セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、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、マクロゴール6000、酸化チタン、三酸化鉄

2. 性状

販売名	ゾーミック錠2.5mg
剤形	微黄色のフィルムコーティング錠
外形表面	
外形裏面	
外形側面	
直径	約7.5mm
厚さ	約2.8mm
重量	約0.13g
識別コード	ZOMIG2.5

【効能・効果】

片頭痛

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準(「参考」の項参照)により、「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と診断が確定された場合にのみ使用すること。特に次のような患者は、クモ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ので、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。
 - (1) 今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
 - (2) 片頭痛と診断されたことはあるが、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
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。

【用法・用量】

通常、成人にはゾルミトリブタンとして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、追加投与をすることができるが、前回の投与から2時間以上あけること。

また、2.5mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から5mgを経口投与することができる。

ただし、1日の総投与量を10mg以内とすること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤は片頭痛の頭痛発現時に限り使用し、予防的に使用しないこと。
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をしないこと。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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 虚血性心疾患の可能性のある患者(例えば、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)[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。]
- (2) ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群(WPW症候群)又は他の心臓副伝導路に関連した不整脈のある患者(「副作用」の項参照)
- (3) 中等度又は重度肝機能障害患者[血中濃度が上昇するおそれがある。特に重度肝機能障害患者では、1日の総投与量を5mg以内とするなど慎重に投与すること。](「薬物動態」の項参照)
- (4) 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。]
- (5) 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[類薬(スマトリブタン)でてんかん様発作が発現したとの報告がある。]
- (6) コントロールされている高血圧症患者[類薬(スマトリブタン)で一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇が少数の患者でみられたとの報告がある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 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)があらわれることがある。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。
- (2) 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。このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 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に十分注意すること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP1A2により活性代謝物に代謝され、A型モノアミン酸化酵素(MAO)により不活性代謝物に代謝される。

(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 酒石酸エルゴタミン・ 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 メシル酸ジヒドロエル ゴタミン(ジヒデルゴ ット)、 マレイン酸エルゴメト リン(エルゴメトリン)、 マレイン酸メチルエル ゴメトリン(メテルギン)	血圧の上昇又は血管 痙攣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 時間以内に投与しないこ 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 コハク酸スマトリプタン (イミグラン)、 臭化水素酸エレクトリ プタン(レルパックス)、 安息香酸リザトリプタ ン(マクサル)、 ナラトリプタン塩酸塩 (アマーシ)	血圧の上昇又は血管 痙攣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。
MAO阻害剤	本剤及び活性代謝物の 消失半減期(t _{1/2})が延長 し、血中濃度・時間曲線 下面積(AUC)が増加す るおそれがあるので、 MAO阻害剤を投与中あ るいは投与中止2週間以 内の患者には本剤を投与 しないこと。	A型MAO阻害剤により本 剤の代謝が阻害され、本 剤の作用が増強される可 能性が考えられる。

(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
CYP1A2阻害剤 シメチジン、 マレイン酸フルボキサ ミン、 キノロン系抗菌剤(塩 酸シプロフロキサシン 等)等	本剤及び活性代謝物の 消失半減期(t _{1/2})が延長 し、血中濃度・時間曲線 下面積(AUC)が増加す るので、本剤の1日の総投 与量を5mg以内とするな ど慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素で あるCYP1A2を阻害する ため、作用が増強される 可能性が考えられる。
選択的セロトニン再取 込み阻害剤 マレイン酸フルボキサ ミン、 塩酸パロキセチン水和 物等 セロトニン・ノルアドレナ リン再取り込み阻害剤 塩酸ミルナシプラン、 デロキセチン塩酸塩	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。5-HT _{1B/1D} 受 容体作動薬との併用によ り、セロトニン作用が増強 する可能性が考えられる。

4. 副作用

国内の第II相用量反応試験において、副作用は26.5%(45/170)に認められ、主な副作用は、悪心6例(3.5%)、知覚減退5例(2.9%)、傾眠5例(2.9%)、片頭痛の悪化5例(2.9%)であった。また、欧米の第III相用量検証試験において、副作用は42.0%(84/200)に認められ、主な副作用は、絞扼感21例(10.5%)、悪心19例(9.5%)、めまい17例(8.5%)、異常感覚12例(6.0%)であった。上記試験でみられた副作用の多くは軽度あるいは中等度で一過性のもので、処置なしで消失した。また、重篤な副作用は認められなかった。(承認時)

普通錠及びRM錠における使用成績調査の総症例数2,710例中、副作用が報告されたのは149例(5.5%)であった。その主な副作用は悪心36件(1.3%)、倦怠感16件(0.6%)、動悸13件(0.5%)、傾眠13件(0.5%)、浮動性めまい10件(0.4%)であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー(頻度不明^{注1)})
アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがまれに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し適切な処置を行うこと。
- 2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状(頻度不明^{注1)})
不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状をおこすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常

が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

3) 頻脈(WPW症候群における)(頻度不明^{注1)})

WPW症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈が、本剤を投与したWPW症候群の既往のある患者1例で認められている。

4) てんかん様発作(頻度不明^{注2)})

類薬(スマトリプタン)でてんかん様発作をおこすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

発現部位	0.1%以上5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注3)}		蕁麻疹、血管浮腫等の過敏症状	
循環器	動悸	高血圧	頻脈、消化管の虚血又は梗塞 ^{注4)} (腸管虚血、腸管梗塞、脾梗塞等)
消化器	悪心、口内乾燥、嘔吐、腹痛	下痢	嚥下困難
精神神経系	傾眠、めまい、知覚減退、知覚過敏、異常感覚、頭痛		
泌尿器		頻尿	多尿、尿意切迫
筋・骨格系		筋脱力	筋肉痛
その他	無力症、熱感、重圧感 ^{注5)} 、絞扼感 ^{注5)} 、疼痛 ^{注5)} 、圧迫感 ^{注5)} 、倦怠感		疲労

なお、発現頻度は承認時までの国内臨床試験(普通錠)及び使用成績調査(普通錠及びRM錠)の合計より算出した。

注1) 自発報告又は外国のみで認められているノルミトリプタンを含有する製剤の副作用のため頻度不明。

注2) 類薬の情報のため頻度不明。

注3) このような場合には投与を中止すること。

注4) 血性下痢又は腹痛を呈することがある。

注5) 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、胸部、咽喉頭部を含む身体各部でおこる可能性がある(「重要な基本的注意」の項参照)。また、痛みは頭痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、頸部痛等を含む。

5. 高齢者への投与

高齢者と非高齢者の血漿中濃度は類似している。しかし、臨床使用における高齢者に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は、授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で経口投与後に乳汁中への移行が認められている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(12歳未満の小児等においては使用経験がなく、12歳以上の小児においては使用経験が少ない)。

8. 過量投与

外国で、健康人に本剤50mgを単回経口投与した際、鎮静(傾眠・無力症)が認められた。

処置:

本剤の消失半減期は2.5~3時間であり、少なくとも15時間、あるいは症状・徴候が持続する限り患者をモニターすること。本剤に特異的な解毒薬はないので、重症中毒の場合、気道の確保・維持、適度の酸素負荷・換気、循環器系のモニタリング・対症療法を含む集中治療が望ましい。なお、血液透析・腹膜透析の効果は不明である。

9. 適用上の注意

薬剤交付時:

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、更には穿孔を起こして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬物動態】

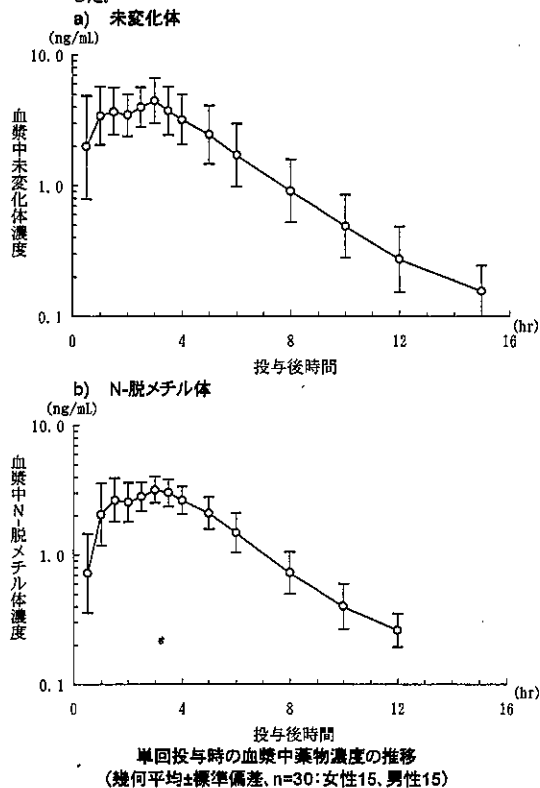
1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

1) 日本人における成績

日本人健康成人30名(男女各15名)にノルミトリプタン2.5mgを単回経

口投与したときの未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。
ゾルミトリブタンのAUC及びC_{max}は、女性が男性より約50%高値を示した。



薬物動態パラメータ(n=30:女性15, 男性15)

	C _{max} ⁽¹⁾ (ng/mL)	AUC _{0-∞} ⁽²⁾ (ng·hr/mL)	T _{max} ⁽²⁾ (hr)	t _{1/2} ⁽³⁾ (hr)
未変化体	5.23 (3.64~7.50)	24.98 (17.22~36.24)	3.00 (1.00~5.00)	2.40 (0.30)
N-脱メチル体	3.51 (2.78~4.44)	18.72 (14.93~23.49)	3.00 (1.50~5.00)	2.35 (0.45)

注1) 幾何平均(幾何平均-標準偏差~幾何平均+標準偏差)

注2) 中央値(範囲)

注3) 平均(標準偏差)

2) 外国人における成績

欧米人健康成人に単回経口投与したとき、速やかに吸収され、吸収率は高かった(64%以上)¹⁾。投与後1時間以内に最高血漿中濃度(C_{max})の約3/4に達し、その後4~6時間血漿中濃度が維持された。未変化体及びN-脱メチル体は、ゾルミトリブタン2.5~50mgの用量範囲で用量依存のAUC及びC_{max}を示した。絶対生物学的利用率は約40%であり、また、初回通過効果を受ける。

(2) 反復投与

健康成人男子9名にゾルミトリブタン2.5mgを初回投与量として1日3回(5時間間隔で服用)2日間反復経口投与し、10mgまで漸次増量したとき、反復投与による薬物動態に与える影響はみられなかった。

(3) 食事の影響(外国人でのデータ)²⁾

食後投与では空腹時と比べ未変化体のC_{max}及びAUCが各々13%及び16%低下したが、N-脱メチル体では変化がなく、食事による臨床使用上の影響は受けなかった。

2. 代謝・排泄(外国人でのデータ)³⁾

本剤は主に肝臓でCYP1A2及びA型モノアミン酸化酵素(MAO)により代謝され尿中及び糞中に排泄される。

主代謝物はN-脱メチル体、N-酸化体、インドール酢酸体(血漿中及び尿中の主代謝物)の3種である。

ゾルミトリブタン25mgを単回経口投与したとき、投与量の60%以上が主にインドール酢酸体として尿中に排泄され、約30%が主に未変化体として糞中に排泄される。

(1) 肝機能障害患者(外国人でのデータ)³⁾

ゾルミトリブタン10mgを単回経口投与したとき、健康人に比べて、中等度肝機能障害患者では未変化体のAUC及びC_{max}が各々94%及び50%増加し、重度肝機能障害患者では各々226%及び47%増加した。N-脱メチル体については、中等度肝機能障害患者ではAUC及びC_{max}が各々33%及び44%、重度肝機能障害患者では各々82%及び90%低下した。未変化体のt_{1/2}は健康人に比べて、中等度肝機能障害患者で57%、重度肝機能障害患者で157%延長した。N-脱メチル体のt_{1/2}は健康人に比べて、中等度肝機能障害患者で32%、重度肝機能障害患者で37%延長した。

(2) 腎機能障害患者(外国人でのデータ)⁴⁾

腎機能障害患者にゾルミトリブタン10mgを単回経口投与したとき、N-脱メチル体のAUCは健康人と比べて約35%高値であったが、未変化体及びN-脱メチル体のC_{max}は健康人と差はほとんどみられなかった。また、腎機能障害患者における未変化体及びN-脱メチル体のt_{1/2}は、健康人に比べ約1時間の延長がみられた。これらの薬物動態パラメータは健康人で認められる範囲である。

(3) 相互作用(外国人でのデータ)

- 少数(12例)の健康人において、本剤とモクロベド(A型MAO阻害剤;本邦未承認)を併用したとき、未変化体のAUC及びC_{max}が各々26%及び23%、N-脱メチル体のAUC及びC_{max}が各々213%及び154%増加した⁵⁾。
- 少数(12~18例;試験毎に異なる)の健康人において、酒石酸エルゴタミンとカフェインの合剤⁶⁾、ジヒドロエルゴタミン⁷⁾、プロプラノロール⁸⁾、アセトアミノフェン⁹⁾、メトクロプラミド¹⁰⁾、リファンピシン¹¹⁾、セレギリン(B型MAO阻害剤)¹²⁾、フルオキセチン(選択的セロトニン再取り込み阻害剤;本邦未承認)¹³⁾、ピゾチフェン(5-HT拮抗剤;本邦未承認)¹⁴⁾と本剤を併用したとき、臨床に留意すべき相互作用は示唆されていない。

3. 蛋白結合

ヒト血漿蛋白に対する結合率は、10~1000ng/mLの範囲でほぼ一定で約20%であった(*in vitro*)。

【臨床成績】

1. 国内試験(第II相用量反応試験)¹¹⁾

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験(有効性解析対象総症例数202例)における初回服用2時間後の頭痛改善率(頭痛の程度が「重度」または「中等度」から「軽度」または「なし」に軽減した症例の割合)は次のとおりであった。

	プラセボ	1mg	2.5mg	5mg
初回服用2時間後の頭痛改善率 (改善例数/評価対象例数)	37.5% (18/48)	53.3% (24/45)	55.6% (30/54)	65.4% (34/52)

2. 外国試験

(1) 第II相用量反応試験

1) 片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験(有効性解析対象総症例数840例)において、ゾルミトリブタン5~15mg¹²⁾の単回投与で忍容性がみられた¹²⁾。

注1) 本邦における1日の総投与量は10mg以内

2) 片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験(有効性解析対象総症例数999例)において、初回及び追加(頭痛の持続又は再発時)服用2時間後の頭痛改善率は下表のとおりであった。

また、2.5mg以上の用量においては服用1時間後から良好な頭痛改善を示した(初回服用1時間後の頭痛改善率:44~51%)¹³⁾。

	プラセボ	1mg	2.5mg	5mg
初回服用2時間後の頭痛改善率 (改善例数/評価対象例数)	34% (41/121)	53% (66/125)	65% (169/260)	67% (163/245)
追加服用2時間後の頭痛改善率 (改善例数/2回目服用例数)	35% (68/195)	52% (11/21)	49% (19/39)	45% (15/33)

(2) 第III相用量検証試験¹⁴⁾

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験(有効性解析対象総症例数270例)において、ゾルミトリブタン2.5mg服用2時間後の頭痛改善率は62%(110/178)であった。

また、随伴症状(悪心、音過敏、光過敏)についても発現例数の低下がみられた。

(3) 第III相試験(長期間の複数回投与に対する安全性試験)

発作発現あるいは再発・持続時に患者が選択した用量(1回2.5mg又は5mg、24時間以内の総投与量は15mg以内)の服用を最大12か月にわたり繰り返した(解析対象総症例数2,499例)。その結果、いずれの用量の組合せにおいても頭痛の改善を示した(服用2時間後の頭痛改善率:84.1~96.5%)¹⁵⁾。長期間にわたる反復使用に伴った有害事象の発現率の増加はみられず、また、有害事象の種類や質の変化はみられなかった¹⁶⁾。

(4) その他の臨床試験

1) 片頭痛の早期治療効果を検討した試験において、ゾルミトリブタン2.5mg又は5mgの初回服用後45分で有意な頭痛改善を示した。

2) MIDAS質問票(Migraine Disability Assessment:片頭痛による日常生活への支障の程度の判定¹⁷⁾)によって服用前の片頭痛による日常生活への支障の程度を判定し、その判定に基づき本剤又は他剤(アスピリン/メトクロプラミド併用)による治療を割り付けた結果、優れた頭痛改善及び片頭痛による日常生活への支障の持続時間の短縮を示した¹⁸⁾。

【薬効薬理】

1. 5-HT_{1B/1D}受容体に対する親和性

ゾルミトリブタンは、ヒト5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対して高い親和性を示す¹⁹⁾。N-脱メチル体は、ゾルミトリブタンの2~7.9倍の5-HT_{1B/1D}受容体親和性を示す²⁰⁾。

本剤をヒトに単回経口投与したとき、N-脱メチル体の血漿中濃度は未変化体の約半分であり、N-脱メチル体も片頭痛改善効果に寄与していると思われる。

2. 作用機序

(1) 頭蓋内血管(主に動脈吻合)の収縮作用²¹⁾

麻酔下ネコの頭蓋内動脈吻合の血管コンダクタンスを選択的かつ用量依

存的に低下させた(ノルミトリプタン用量10~1000μg/kg, ivでおよそ60~92%の低下)。

(2) 血管作動性神経ペプチド遊離抑制、血漿蛋白漏出抑制

麻酔下ネコにおいて三叉神経電気刺激により誘発された血管作動性神経ペプチド(カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP))、血管作動性小腸ペプチド(VIP)遊離促進を有意に抑制した²³⁾。

また、麻酔下モルモットにおいて、三叉神経節への電気刺激により誘発された血漿蛋白漏出に対して、ノルミトリプタン10μg/kg, iv以上の用量で有意な抑制作用を示した²³⁾。

(3) 中枢神経活動の抑制

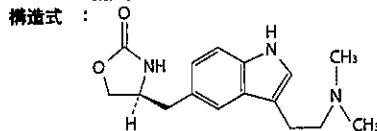
ネコの中脳神経に特異的結合部位を有し、静脈内投与によって当該部位に到達することができる(*in vitro, ex vivo*)²⁴⁾。

また、麻酔下ネコへの静脈内投与(30, 100μg/kg)によって、上矢状静脈洞の電気刺激による第二頸髄の電位変化を有意に抑制した²⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : ノルミトリプタン (Zolmitriptan) (JAN)

化学名 : (S)-4-([3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl]methyl)-2-oxazolidinone



分子式 : C₁₆H₁₈N₃O₂

分子量 : 287.36

融点 : 136~140℃

分配係数: 0.07 (1-オクタノール/pH7緩衝液)

性状 : 本品は白色の粉末である。メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

【包装】

ゾーミツ錠2.5mg: [PTP]20錠(10錠×2)

【主要文献】

- 1) Seaber, E., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 43, 579, 1997
- 2) Seaber, E. J., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 46, 433, 1998
- 3) Dixon, R., et al.: J. Clin. Pharmacol., 38, 694, 1998
- 4) Gillotin, C., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 35(11), 522, 1997
- 5) Rolan, P.: Cephalalgia, 17(Suppl. 18), 21, 1997
- 6) Dixon, R. M., et al.: Cephalalgia, 17, 639, 1997
- 7) Peck, R. W., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 44, 595, 1997
- 8) Seaber, E. J., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 53, 229, 1997
- 9) Dixon, R., et al.: Clin. Drug. Invest., 15(6), 515, 1998
- 10) Smith, D. A., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 36(6), 301, 1998
- 11) 社内資料(国内第II相臨床試験, 2001)
- 12) 社内資料(欧米の初期第II相用量反応試験, 2001)
- 13) Rapoport, A. M., et al.: Neurology, 49, 1210, 1997
- 14) Solomon, G. D., et al.: Neurology, 49, 1219, 1997
- 15) 社内資料(欧米の第III相試験(長期間の複数回発作に対する安全性試験), 2001)
- 16) Tepper, S. J., et al.: Curr. Med. Res. Opin., 15(4), 254, 1999
- 17) Lipton, R. B., et al.: Rev. Contemp. Pharmacother., 11, 63, 2000
- 18) Lipton, R. B., et al.: JAMA, 284(20), 2599, 2000
- 19) Martin, G. R., et al.: Br. J. Pharmacol., 121, 157, 1997
- 20) 社内資料(183C91(ノルミトリプタンのN-脱メチル体)の受容体選択性, 2001)
- 21) MacLennan, S. J., et al.: Eur. J. Pharmacol., 361, 191, 1998
- 22) Goadsby, P. J., et al.: Headache, 34, 394, 1994
- 23) 社内資料(麻酔下モルモットにおける神経因性血漿蛋白漏出に対する作用, 2001)
- 24) Goadsby, P. J., et al.: Cephalalgia, 17, 153, 1997
- 25) Goadsby, P. J., et al.: Pain, 67, 355, 1996

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

** 〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

☎ 0120-189-115

FAX 06-6453-7376

参考

国際頭痛学会による片頭痛の分類²⁶⁾

1.1 前兆のない片頭痛
1.2 前兆のある片頭痛
1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの
1.2.3 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの
1.2.4 家族性片麻痺性片頭痛
1.2.5 孤発性片麻痺性片頭痛
1.2.6 脳底型片頭痛
1.3 小児周期性症候群(片頭痛に移行することが多いもの)
1.3.1 周期性嘔吐症
1.3.2 腹部片頭痛
1.3.3 小児良性発作性めまい
1.4 網膜片頭痛
1.5 片頭痛の合併症
1.5.1 慢性片頭痛
1.5.2 片頭痛発作重積
1.5.3 遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの
1.5.4 片頭痛性脳梗塞
1.5.5 片頭痛により誘発される虚寒
1.6 片頭痛の疑い
1.6.1 前兆のない片頭痛の疑い
1.6.2 前兆のある片頭痛の疑い
1.6.5 慢性片頭痛の疑い

国際頭痛学会による片頭痛診断基準²⁶⁾

1.1 前兆のない片頭痛
A. B~Dを満たす頭痛発作が5回以上ある
B. 頭痛の持続時間は4~72時間(未治療もしくは治療が無効の場合)
C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす
1.片側性
2.拍動性
3.中等度~重度の頭痛
4.日常的な動作(歩行や階段昇降などの)により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける
D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす
1.悪心または嘔吐(あるいはその両方)
2.光過敏および音過敏
E. その他の疾患によらない
1.2 前兆のある片頭痛
A. Bを満たす頭痛が2回以上ある
B. 片頭痛の前兆がサブフォーム1.2.1~1.2.6のいずれかの診断基準項目BおよびCを満たす
1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
A. B~Dを満たす頭痛が2回以上ある
B. 少なくとも以下の1項目を満たす前兆があるが、運動麻痺(脱力)は伴わない
1.陽性徴候(例えばきらきらした光・点・線)および/または陰性徴候(視覚消失)を含む完全可逆性の視覚症状
2.陽性徴候(チクチク感)および/または陰性徴候(感覚鈍麻)を含む完全可逆性の感覚症状
3.完全可逆性の失語性言語障害
C. 少なくとも以下の2項目を満たす
1.同名性の視覚症状または片側性の感覚症状(あるいはその両方)
2.少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するかおよび/または異なる複数の前兆が引き継ぎ5分以上かけて進展する
3.それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内
D. 1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準B~Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる
E. その他の疾患によらない
1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの
下記を除き1.2.1と同じ
D. 1.1「前兆のない片頭痛」のB~Dを満たさない頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる
C. その他の疾患によらない
1.2.3~1.2.6の診断基準については省略した

注) 国際頭痛分類 第2版(ICHD-II): 日本頭痛学会(新国際分類普及委員会)・厚生労働科学研究所(慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班) 共訳より抜粋

®: アストラゼネカグループの登録商標です。

© AstraZeneca 2001

AstraZeneca

製造販売元

** アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

見解答申 組 織 名	一般社団法人 日本神経学会	
要望番号	H28-4～8	
要望内容	成分名 (一般名)	リザトリプタン安息香酸塩、スマトリプタンコハク 酸塩、エレトリプタン臭化水素酸塩、ナラトリプタ ン塩酸塩、ゾルミトリプタン
	効能・効果	片頭痛

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの可否について 否である。 〔上記と判断した根拠〕 1) 本薬トリプタンは単なる鎮痛薬ではない。トリプタンは「片頭痛」および「群発頭痛」以外の頭痛には効果を発揮しない特異的治療薬である。適用である「片頭痛」の臨床診断は、国際頭痛学会の診断基準により厳格になされなければならない。 現在、海外においては一部のトリプタンが一般用医薬品（処方せんなしで購入できるもの）として承認されているものがあるが、わが国でトリプタンが認可されたのは2000年以降で、欧米より約10年遅れて使用をスタートした経緯がある。片頭痛の治療には正確な頭痛診断と適切な服薬指導が不可欠であるが、わが国におけるトリプタンの特性に関する認知はまだ不十分な状況である。このような状況でトリプタンを一般用医薬品とすると、誤った使用により、トリプタン独自の優れた片頭痛抑制効果が十分に得られないばかりか、健康被害が少なからず発生することが危惧される。したがって、わが国におけるトリプタンのOTC移行は時期尚早と考えられる。 2) 現在の頭痛診療の場においては、片頭痛とともに「薬剤の使用過多による頭痛（Medication overuse headache: MOH）」患者が極めて多く、その原因薬剤は市販の複合鎮痛薬とともにトリプタンである。トリプタンは他の鎮痛薬に比べMOHをより短期間で誘発しやすいとの報告がある。したがって、MOHの発症を避けるためにも本薬の使用には適切な服薬指導と規制が必要であり、OTC化はわが国の現状ではリスクが大きい。 3) 重度の片頭痛発作を有する患者から、薬の手持ちがない場合には長時間症状に苦しむ上、時間が経過してから薬を服用しても効果が出にくいいため、OTCとして薬局での入手を要望する声がある。ま
-----------------------	---

	た、このような患者においては、頭痛診断についてはある程度確立しているケースもあると考えられる。このようなケースでは、例えば、片頭痛の再発の場合に限る、片頭痛薬のセルフチェックシートを活用するといった対策を講じることを条件とすれば、認められる可能性も考慮はされるところではあるが、薬の手持ちがなくなればすぐに薬局で購入できる状況は前述の「薬剤の使用過多による頭痛（MOH）」への進展を助長することが危惧される。このよう患者の辛い状況は斟酌できるところであるが、適切な頭痛治療の観点からは、安易な鎮痛薬、トリプタンの使用ではなく、片頭痛予防薬の内服調整により頭痛発作回数、重症度の軽減をはかることが先決と考えられる。片頭痛の予防には、ロメリジンに加え、バルプロ酸やプロプラノロールを公知申請により適応拡大いただいているところでありよい適応であると思われる。したがって、このような患者において、トリプタンが薬局で安易に入手可能である状況となることは、国民の健康増進に逆行するリスクが懸念される。 4) 片頭痛と診断され、トリプタンを処方されても適切な服薬タイミングなどの指導がなされない場合には、患者は無効と誤解することが少なくない。したがって、本薬の本来の優れた効果の発現には医師の適切な服薬指導が必須である。トリプタンを初めて使用すると約10%にしびれ、知覚過敏、眠気や血圧低下などの症状が出現する。これがNSAIDsなどと大きく異なる点で、医師の指導の元、使用を開始する必要があると考えられる。何度かトリプタンを服用した後にも、このような症状が発現する例があるので、やはり医師の指導の元で、適正かつ安全に使用すべきである。 5) トリプタンの投与禁忌に、コントロールされていない高血圧、脳血管障害、一過性脳虚血発作の既往などがある。したがって、トリプタン使用にあたっては医師がこれらの併存症に十分に注意を払う必要がある。 2. OTCとする際の留意事項について OTCとすることには反対である。将来的に片頭痛の疾患概念、診断、急性期治療と予防治療につき、国民的な理解と認知が進めば、「再発例に限る」、「セルフチェックシートの活用」などの条件つきで患者の自己診断、セルフメディケーションを考慮できる可能性を否定するものではないが、現状ではリスクが高く、時期尚早と考える。 3. その他 特になし
備考	

**スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解**

1. 要望内容に関連する事項

組 織 名	一般社団法人 日本脳神経外科学会	
要望番号	H28-4～8	
要望内容	成分名 (一般名)	リザトリプタン安息香酸塩、スマトリプタンコハク酸塩、エレトリプタン臭化水素酸塩、ナラトリプタン塩酸塩、ゾルミトリプタン
	効能・効果	片頭痛

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの可否について 否 〔上記と判断した根拠〕 ・片頭痛のみに有効な薬剤であるが、患者自身が自分の症状が片頭痛によるものと判断するのは必ずしも容易ではない。 ・片頭痛は時にくも膜下出血と区別が付きにくい場合があり、安易な自己診断により受診機会を逃す可能性がある。 ・片頭痛に特異的な薬物であり、医師による片頭痛の診断が必須となる。一般人は「頭痛」＝「片頭痛」と理解しているケースが多く、OTC では正確な診断がないまま服用可能となり乱用に繋がる可能性があるため。 ・諸外国においてもそのほとんどが OTC として認めておらず実績がないことも理由として挙げられる。 2. OTC とする際の留意事項について 〔上記と判断した根拠〕 3. その他
備考	

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組 織 名	一般社団法人 日本臨床内科医会	
要 望 番 号	H28-4～8	
要 望 内 容	成分名 (一般名)	リザトリプタン安息香酸塩、スマトリプタンコハク酸塩、エレトリプタン臭化水素酸塩、ナラトリプタン塩酸塩、ゾルミトリプタン
	効能・効果	片頭痛

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の妥 当性	1. OTC とすることの可否について OTC とすることを可とします。 〔上記と判断した根拠〕 ○スマトリプタン：スマトリプタンコハク酸塩は英国で既に OTC 化されていること、スマトリプタンはトリプタンの中でも最初に導入され多くの治療経験がある。 ○ナラトリプタン塩酸塩：ドイツで既に OTC 化されており、多くの治療経験がある。 ○上記 2 成分以外：多くの治療経験がある。 2. OTC とする際の留意事項について 心血管障害、コントロールされていない高血圧症患者、重篤な肝機能障害を有する患者には禁忌であり、薬物相互作用もあるため、十分な問診と経過観察が必要。 〔上記と判断した根拠〕 薬剤の薬理作用から導き出され、処方薬の添付文書にも掲載されている。 3. その他
備考	

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組 織 名	日本 OTC 医薬品協会	
要望番号	H28-4～8	
要望内容	成分名 (一般名)	リザトリプタン安息香酸塩、スマトリプタンコハク酸塩、エレトリプタン臭化水素酸塩、ナラトリプタン塩酸塩、ゾルミトリプタン
	効能・効果	片頭痛

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの可否について OTC とすることは可と考える。 〔上記と判断した根拠〕 医療用医薬品承認申請時の臨床試験成績、再審査結果、使用実績から片頭痛に対する有効性及び安全性が十分に確認されており、安全性の高い薬剤として使用され、さらに、海外でもトリプタン系の片頭痛薬は 6 か国でスイッチ OTC として承認されている（備考参照）。 本剤の対象となる片頭痛は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準、海外のスイッチ OTC 薬や国内の医療用医薬品で活用されている片頭痛チェッカーを参考とした適正なセルフチェックシートの活用等により適切な対象者を判断することは可能であることより、薬剤師及び生活者が自覚症状を判断出来るとともに生活者自らが治療できる。 片頭痛の発作時の急性治療が効果的とされていることから、症状発現後できるだけ早く服用することが効果的であり、薬局等で購入できる要指導・一般用医薬品への転用の意義は大きく、回数制限等、適正使用を図ることで、スイッチ化は妥当と考える。 また、効果がないまま NSAIDs を漫然と使用することを避けることもできる。 2. OTC とする際の留意事項について (1) 効能・効果及び用法・用量 ＜効能・効果＞ 片頭痛 ・片頭痛の発現時のみとする。予防的には使用しない。
-----------------------	--

<用法・用量>

医療用医薬品での各成分の最低用量を要指導・一般用医薬品として以下の分量を設定する

- リザトリプタンとして成人 1 回 10 mg
- スマトリプタンとして成人 1 回 50 mg
- エレトリプタンとして成人 1 回 20 mg
- ナラトリプタンとして成人 1 回 2.5 mg
- ゾルミトリプタンとして成人 1 回 2.5 mg

ただし、再度症状があらわれた場合には 2 回目を服用できる。服用間隔は、2 時間または 4 時間以上（成分によって異なる）あけること。

(2) 適正使用について

- ・ セルフチェックシートの活用等により、適正使用を図り、適切な注意喚起を行う。
- ・ 服用回数制限等を設けた使用を図る必要がある。
- ・ 副作用リスクの高い既往歴のある人は本剤の対象者から除外する。
- ・ 重篤な副作用は、生活者が初期症状に気付いた時点で直ちに医師の診療を受けるよう注意喚起する。
- ・ 医師の治療を受けている人を服用前相談とする。

[上記と判断した根拠]

- ・ 下記薬剤は片頭痛に対して有効性が確認されている。

- リザトリプタンとして 1 回 10 mg
- スマトリプタンとして 1 回 50 mg
- エレトリプタンとして 1 回 20 mg
- ナラトリプタンとして 1 回 2.5 mg
- ゾルミトリプタンとして 1 回 2.5 mg

ただし、再度症状があらわれた場合には 2 回目を服用できる。服用間隔は、2 時間または 4 時間以上（成分によって異なる）あけること。

- ・ 国際頭痛学会による片頭痛診断基準、海外のスイッチ OTC 薬や国内の医療用医薬品で活用されている片頭痛チェッカーを参考とした適正なセルフチェックシートの活用が必要である。
- ・ 短期間の使用にとどめるとともに、症状が消失した場合は速やかに使用を中止すること。
- ・ 症状の改善が見られない場合は専門医に受診することを使用上の注意に明記する。
- ・ 本剤で報告されている重篤な副作用は、生活者が初期症状に気付いた時点で直ちに医師の診療を受けるよう注意喚起するとともに、心臓病、脳血管障害、てんかんの既往のある人で発現リスクが高いと考えられることから、これらを他の禁忌

	とあわせて本剤の対象者から除外する。 - エルゴタミン等の処方薬との相互作用を避けるため、医師の治療を受けている人を服用前相談とするとともに、一層の注意喚起として片頭痛で医師の治療を受けている場合を禁忌とする。 - 眠気の可能性があるので、乗物等の運転操作を禁止する。 3. その他
備考	海外でのスイッチ OTC 医薬品の承認状況 リザトリプタン：スウェーデン、ニュージーランド スマトリプタン：イギリス、スウェーデン、ニュージーランド、メキシコ、フィンランド ナラトリプタン：ドイツ ゾルミトリプタン：スウェーデン、ニュージーランド

医薬品インタビュフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

5-HT_{1B/1D}受容体作動型片頭痛治療剤
マクサルト®錠10mg
マクサルト-RPD®錠10mg
 (リザトリプタン安息香酸塩・口腔内崩壊錠)
Maxalt®

剤形	錠：素錠 RPD錠：口腔内崩壊錠
製剤の規格区分	新薬 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	錠：1錠中にリザトリプタンとして10mg含有 RPD錠：1錠中にリザトリプタンとして10mg含有
一般名	和名：リザトリプタン安息香酸塩(JAN) 洋名：Rizatriptan Benzoate(JAN)
製造販売承認年月日	製造・輸入承認年月日：2003年7月17日
薬価基準取扱い	薬価基準取扱い年月日：2003年9月12日
発売年月日	発売年月日：2003年9月24日
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売(輸入)元：杏林製薬株式会社 販売元：エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-5229-0720 http://www.eisai.co.jp

本IFは2014年3月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
 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.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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要約す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への追加請求や質疑をして情報を補完して対応してきている。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.info.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開サイトであることに配慮して、薬価基礎取扱いにあわせて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に審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビュフォーム検討会を開催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、効果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・製薬企業義務等に關わるもの、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。

目次

Ⅰ. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・薬理学的特性	1
Ⅱ. 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
Ⅲ. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の溶解性	4
4. 有効成分の定分析法	4
Ⅳ. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定分析法	7
11. 方面	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	
[参考] 国際頭痛学会による片頭痛の分類	9
[参考] 国際頭痛学会による片頭痛診断基準	10
1. 効能又は効果	12
2. 用法及び用量	15
3. 臨床成績	16
Ⅵ. 有効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 薬理作用	19
Ⅶ. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	24
2. 薬物速度論的パラメータ	29
3. 吸収	29
4. 分布	30
5. 代謝	30
6. 排泄	32
7. トランスポーターに関する情報	33
8. 透析等による除去率	33

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	34
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	34
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	36
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	36
5. 慎重投与内容とその理由	36
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	38
7. 相互作用	39
8. 副作用	41
9. 高齢者への投与	46
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	46
11. 小児等への投与	47
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
13. 過量投与	47
14. 適用上の注意	47
15. その他の注意	47
16. その他	47
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	48
2. 毒性試験	49
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	51
2. 有効期間又は使用期限	51
3. 貯法・保存条件	51
4. 薬取扱い上の注意点	51
5. 承認条件等	51
6. 包装	51
7. 容器の材質	51
8. 同一成分・同効薬	51
9. 国際誕生年月日	52
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	52
11. 薬価・特許取扱い年月日	52
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	52
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	52
14. 再審査期間	52
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	52
16. 各種コード	52
17. 保険給付上の注意	52
XI. 文献	
1. 引用文献	53
2. その他の参考文献	53
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	54
2. 海外における臨床試験情報	58
XIII. 備考	
その他の関連資料	60

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充するもの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正作時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の有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ついては、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提供ホームページ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観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は日病薬の記帳要領を受けて、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があくまで添付文書を補充する情報資料であり、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て作成されていることを理解して情報活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

マクサルト（一般名：リザトリプタン安息香酸塩）は、片頭痛に対する迅速な効果発現を目指して、米国メルク社が開発した経口片頭痛薬である。

片頭痛は、中等度から重度の片頭痛が4～72時間持続し、悪心、嘔吐、光過敏、音過敏等の症状などを伴うため日常生活や社会生活に支障をきたすことが多い疾患である。また、国際頭痛学会の診断基準に基づく疫学的調査の結果から、本邦の片頭痛患者数は約840万人にも上ると推定されている。

多くの患者さんは激しい症状に悩まされるだけでなく、片頭痛発作急性期を中心に仕事や学業を休むといったことを余儀なくされている。このような状況は多大な社会的損失に繋がることから、この疾患で苦しむ多くの患者さんの片頭痛からの開放とあわせて、有用性の高い片頭痛薬の開発が強く望まれていた。

本剤は、米国でのメルク社による非臨床試験および臨床試験の成績を受け、1995年5月より本邦において臨床開発に着手し、2003年7月片頭痛治療薬として承認された。

マクサルトでは錠剤のほか、片頭痛発作時に場所を選ばずに水なしで服用できる「マクサルトRPD錠10mg（口腔内崩壊錠）」を開発した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 5-HT_{1B/1D} 受容体に対し選択性の高い受容体作動型片頭痛治療薬である。(p.19参照)

(2) 速やかに頭痛を改善する。(p.16～18参照)

(3) 優れた頭痛消失率を示す。(p.16～18参照)

(4) 日常生活を妨げる副作用を改善する。(p.16～18参照)

(5) RPD錠（口腔内崩壊錠）は片頭痛発作時に場所を選ばず、直ぐに服用できる。

(6) 国内で実施された臨床試験で副作用が報告されたのは274例中51例（18.6%）であり、主な副作用は傾眠21件（7.7%）、倦怠感8件（2.9%）、めまい6件（2.2%）、口渇5件（1.8%）、脱力4件（1.5%）、悪心3件（1.1%）、感覚減退3件（1.1%）であった。また、臨床検査値異常は12例（4.4%）に認められ、主なものはALT（GPT）上昇6件（2.2%）、AST（GOT）上昇5件（1.8%）、CK（CPK）上昇3件（1.1%）であった。（承認時）使用成績調査で副作用が報告されたのは1681例中71例（4.22%）であり、主な副作用は傾眠16件（0.95%）、悪心11件（0.65%）、めまい10件（0.59%）、嘔吐5件（0.30%）、倦怠感5件（0.30%）、胸部不快感4件（0.24%）であった。（再審査終了時）

なお、重大な副作用（頻度不明）としてアナフィラキシーショック、アナフィラキシー、不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状、頻脈（WPPW症候群における）、てんかん様発作、血管浮腫、中毒性表皮壊死症、呼吸困難、失神が報告されている。（p.41～42参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名：マクサルト®錠10mg
マクサルトRPD®錠10mg

(2) 洋 名：Maxalt® Tablets 10mg
Maxalt RPD® Tablets 10mg

(3) 名称の由来：Max Altitudeに由来する。

高い到達点への挑戦の意。飛行用語、登山用語で最高高度、最高到達点を示す。

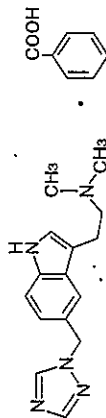
2. 一般名

(1) 和 名(命名法)：リザトリプタン安息香酸塩 (JAN)

(2) 洋 名(命名法)：Rizatriptan Benzoate (JAN)

(3) ステム セロトニン(5-HT) 受容体作動薬、スマトリプタン誘導体：-triptan (INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₄H₂₆N₆·C₇H₅O₂

分子量：391.47

5. 化学名 (命名法)

3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl] indole monobenzoate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：MK-462

7. CAS登録番号

145202-66-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外觀・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度 (20℃)

溶 媒	溶解度 (mg/mL)	日局による用語
水	53	やや溶けやすい
メタノール	68	やや溶けやすい
エタノール (95)	31	やや溶けにくい
アセトニトリル	1.3	溶けにくい
ジエチルエーテル	0.3	極めて溶けにくい

2) 溶解度とpHの関係 (室温)

溶 媒	pH 4.5	pH 6.5	pH 7.5	水
溶解度 (mg/mL) *	38.9	37.0	35.7	34.0

* : リザトリブタン遊離塩基として

(3) 吸湿性

室温 / (相対湿度 : 20-98%) の条件で、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

酸 / 塩基滴定法により得られたリザトリブタン安息香酸塩の解離定数 (pKa) は、安息香酸 (4.3) 及びリザトリブタン (9.54) であった。

(6) 分配係数

水 相	pH	分配係数
水	7.4	0.142 ± 0.002
0.1mol/L 酢酸塩緩衝液	5.2	0.0145 ± 0.0002
0.1mol/L リン酸塩緩衝液	7.0	0.1086 ± 0.0004
0.1mol/L トリス緩衝液	8.7	4.21 ± 0.02

有機溶媒相 : 1-オクタノール

(7) その他の主な示性値

旋光性 : リザトリブタン安息香酸塩は不斉炭素を持たず、光学不活性である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種保存条件下における安定性

試 験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目		結 果
				1. 外観	2. 性状	
長期保存試験	25℃/60% RH	二重ポリエチレン袋 / ファイバードラム *	36ヵ月	1. 外観	2. 性状	変化なし。
加速試験	40℃/75% RH	栓付褐色容器	6ヵ月	3. 水分	3. 水分	
				4. 定置	4. 定置	
				1. 外観	2. 性状	
苛 酷 試 験	80℃	栓付褐色容器	12週	3. 水分	3. 水分	脱メチル体が微量検出された (規格値以下)。他は変化なし。
				4. 定置	4. 定置	
				5. 溶液の色	5. 溶液の色	
				6. 濁度	6. 濁度	
				7. pH	7. pH	
苛 酷 試 験	25℃/90% RH	開栓透明ガラス容器	4週	8. 赤外吸収	8. 赤外吸収	N-オキシド体が微量検出された (規格値以下)。
				9. 熱重量分析	9. 熱重量分析	
				10. 赤外吸収	10. 赤外吸収	
苛 酷 試 験	白色蛍光灯 UV 灯 (254nm)	透明ガラス容器	180万 h・hr	11. 赤外吸収	11. 赤外吸収	N-オキシド体が微量検出された (規格値以下)。
				12. 赤外吸収	12. 赤外吸収	

* : 原薬を二重ポリエチレン袋に入れ、更に厚紙製密栓容器で保存

(2) 強制分解による生成物

主な分解物として脱メチル体、N-オキシド体、化合物 A が確認された。

[強制分解の条件]

固 体 : 加熱 (175℃, 10 分間)・湿度 (80℃, 12 週間)・湿度 (25℃/90% RH, 4 週間)・光線照射 (180万 lx・hr)

水溶液 : 酸性 (0.1mol/L 塩酸溶液)・塩基性 (0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液) の各溶液を暗所で 2 時間

及び酸化 (0.3% 過酸化水素溶液) を暗所で 48 時間放置した。

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトルによる確認

本品及びリザトリブタン安息香酸塩標準品につき、赤外吸収スペクトル測定法のペーテスト法により試験を行い、両者のスペクトルを比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

4. 有効成分の定量法

高速液体クロマトグラフィーにより定量する。

充てん剤 : 液体クロマトグラフ用フェニル化シリカゲル

移動相 : A ; 水 / アセトニトリル / トリフルオロ酢酸 (940 : 160 : 1)

B ; アセトニトリル / トリフルオロ酢酸 (1000 : 1)

検 出 : 紫外吸収光度計 (測定波長 : 280nm)

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	剤形 識別コード	外 形			性状
		表	裏	側面	
マクサル 錠10mg	素錠				長円形・ 微帯赤色
	MSD267	長径 (mm) 11.9 短径 (mm) 4.8	質量 (mg) 10.0 厚さ (mm) 3.8		
マクサル RPD錠10mg	口腔内崩壊錠				円形・ 白色
		直径 (mm) 12.0	質量 (mg) 10.0 厚さ (mm) 5.1		

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

マクサル錠10mg : MSD267

マクサルRPD錠10mg : なし

(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

マクサル錠10mg : 1錠中にリザトリプタン安息香酸塩14.53mg(リザトリプタンとして10mg)含有

マクサルRPD錠10mg : 1錠中にリザトリプタン安息香酸塩14.53mg(リザトリプタンとして10mg)含有

(2) 添加物

1) マクサル錠10mg

乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファ化デンプン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム

2) マクサルRPD錠10mg

アスバルターム(L-フェニルアラニン化合物)、セラチン、D-マンニトール、グリシン、香料

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) マクサル錠10mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結 果
長期保存試験	25℃/60%RH/ 暗所	PTP包装	36ヵ月	1. 性状 2. 溶出試験 3. 定置法 4. 純度試験 (類縁物質)	変化なし。
	30℃/60%RH/ 暗所	PTP包装	36ヵ月		
加速試験	40℃/75%RH/ 暗所	PTP包装	6ヵ月		変化なし。
	60℃/暗所	無包装	3ヵ月	1. 性状 2. 確認試験 3. 溶出試験 4. 定置法 5. 純度試験 (類縁物質)	水分の低下を認めた。 他は変化なし。
苛酷試験	25℃/85%RH/ 暗所	無包装	4週間		水分のわずかな増加及び錠剤 硬度の低下を認めた。他は変 化なし。
	D65蛍光ランプ (2,500lx)	PTP包装	162万 lx・hr (27日間)	6. 水分 7. 錠剤硬度	水分のわずかな増加及び錠剤 硬度のわずかな低下を認めた。 他は変化なし。

(2) マクサルRPD錠10mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結 果
長期保存試験	25℃/60%RH/ 暗所	アルミ袋包装 ^{*1}	36ヵ月	1. 性状 2. 純度試験 (類縁物質)	4級塩体のわずかな増加(規格 値以下)を認めた。他は変化な し。
	30℃/60%RH/ 暗所	アルミ袋包装 ^{*1}	36ヵ月		
加速試験	40℃/75%RH/ 暗所	アルミ袋包装 ^{*1}	6ヵ月	3. 溶出試験 4. 直径 5. 定置法	N-酸化体、4級塩体のわずかな 増加(規格値以下)を認め た。他は変化なし。
	50℃/暗所	アルミ袋包装 ^{*1}	4週間		わずかに黄変し、N-酸化体、4 級塩体等のわずかな増加(規 格値以下)を認めた。他は変化 なし。
苛酷試験	25℃/85%RH/ 暗所	無包装	30分 ^{*3}		吸湿による製剤形状の変形を 認めた。
	D65蛍光ランプ (2,000lx・hr)	プリスター バック ^{*2}	4週間	1. 性状 (直径を含む) 2. 確認試験 (直径を含む) 3. 純度試験 (類縁物質) 4. 溶出試験 5. 定置法 6. 水分	吸湿による水分の増加(3.9% →6.5%)を認めた。他は変化 なし。
光		無包装	120万 lx・hr (25日間)		変化なし。 外観が黄変し、水分のわずかな 増加(3.9%→5.9%)を認めた。 4級塩体は定置限界以下であ ったが、N-酸化体がわずかに 増加(規格値以下)し、その他 の分解物は0.41%と増加した。 他は変化なし。
		プリスター バック ^{*2}			4級塩体は定置限界以下であ ったが、N-酸化体がわずかに 増加(規格値以下)し、その他 の分解物は0.15%と増加した。 他は変化なし。

*1: プリスターバックの1割入り

*2: プリスターバック(片面PVC/PPVCからなる透明フィルム及び片面アルミ箔)

*3: 試験項目は性状のみ

IV. 製剤に関する項目

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（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

(1) マクサルト錠 10mg

方法：日局溶出試験法のバドレル法により試験を行う。

〔条件〕回転数、50rpm

試験液、水

結果：15分間の溶出率は、平均94%であった。

(2) マクサルトRPD錠 10mg

方法：日局溶出試験法のバドレル法により試験を行う。

〔条件〕回転数、50rpm

試験液、水

結果：5分間の溶出率は、ほぼ100%であった。

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

(1) マクサルト錠 10mg

赤外吸収スペクトル測定法（ベースト法）

リザトリブタン安息香酸塩標準品と同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) マクサルトRPD錠 10mg

薄層クロマトグラフィー

試料溶液から得た主スポット及び標準溶液のリザトリブタンのR_f値(0.4)は等しい。

10. 製剤中の有効成分の定量法

(1) マクサルト錠 10mg

高速液体クロマトグラフィーにより定量する。

充てん剤：液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相：リン酸二水素カリウム、1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム及び液体クロマトグラフ用

アセトニトリルを用いた。

検出：紫外吸光度計（測定波長：226nm）

(2) マクサルトRPD錠 10mg

高速液体クロマトグラフィーにより定量する。

充てん剤：液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相：リン酸二水素カリウム、1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム及び液体クロマトグラフ用

アセトニトリルを用いた。

検出：紫外吸光度計（測定波長：226nm）

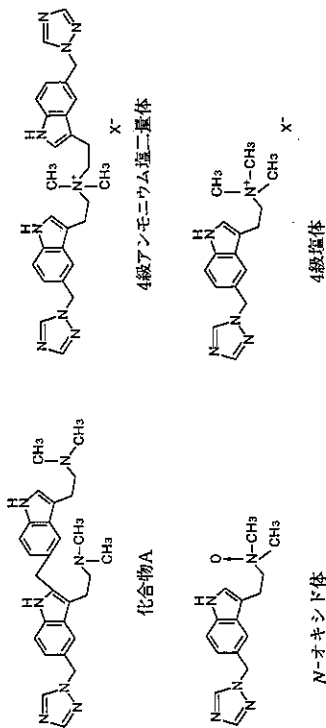
IV. 製剤に関する項目

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある化合物及び分解物



13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

本邦の臨床試験については、国際頭痛学会の片頭痛診断基準に基づき実施した。

【参考】

国際頭痛学会による片頭痛の分類³⁾ (臨床試験実施時)

1.1 前兆を伴わない片頭痛	1.4 網膜片頭痛
1.2 前兆を伴う片頭痛	1.5 小児周期性症候群 (片頭痛との関連が示唆されるもの)
1.2.1 典型的な前兆を伴う片頭痛	1.5.1 小児良性発作性めまい
1.2.2 前兆遷延性片頭痛	1.5.2 小児交代性片麻痺
1.2.3 家族性片麻痺性片頭痛	
1.2.4 脳底型片頭痛	1.6 片頭痛の合併症
1.2.5 前兆のみで頭痛を伴わないもの	1.6.1 片頭痛発作重積
1.2.6 突発性の前兆を伴う片頭痛	1.6.2 片頭痛による脳梗塞
1.3 眼筋麻痺性片頭痛	1.7 上記分類に属さない片頭痛

注) International Headache Society : Cephalalgia, 8 (Suppl), 9, 12-17, 19-73, 75-92 (1988)

2004年、日本頭痛学会 (新国際分類普及委員会)・厚生労働科学研究 (慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班) 共訳による国際頭痛分類 第2版 (ICHD-II) が発刊されたので、参考までに記載する。

国際頭痛学会による片頭痛の分類³⁾

1.1 前兆のない片頭痛	1.4 網膜片頭痛
1.2 前兆のある片頭痛	1.5 片頭痛の合併症
1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの	1.5.1 慢性片頭痛
1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの	1.5.2 片頭痛発作重積
1.2.3 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの	1.5.3 遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの
1.2.4 家族性片麻痺性片頭痛	1.5.4 片頭痛性脳梗塞
1.2.5 孤発性片麻痺性片頭痛	1.5.5 片頭痛により誘発される発作
1.2.6 脳底型片頭痛	1.6 片頭痛の疑い
	1.6.1 前兆のない片頭痛の疑い
	1.6.2 前兆のある片頭痛の疑い
	1.6.5 慢性片頭痛の疑い
1.3 小児周期性症候群 (片頭痛に移行することが多いもの)	
1.3.1 間期性嘔吐症	
1.3.2 腹部片頭痛	
1.3.3 小児良性発作性めまい	

注) 国際頭痛分類 第2版 (ICHD-II) : 日本頭痛学会 (新国際分類普及委員会)・厚生労働科学研究 (慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班) 共訳より抜粋

V. 治療に関する項目

国際頭痛学会による片頭痛診断基準³⁾ (臨床試験実施時)

前兆を伴わない片頭痛

A : 次のB-Dを満足する発作が5回以上ある。

B : 頭痛発作が4-72時間持続する。

C : 次のうち、少なくとも2項目を満たす。

1. 片側性頭痛

2. 拍動性頭痛

3. 中等一強度の痛み (日常生活が妨げられる)

4. 階段の昇降など日常的な動作により頭痛が増悪する。

D : 発作中、次のうち1項目を満たす。

1. 悪心及び/あるいは嘔吐

2. 光過敏及び音過敏

E : 次のうち1項目を満たす。

1. 病歴及び身体・神経所見より器質性疾患を否定しうる。

2. 病歴及び/あるいは、身体及び/あるいは神経所見より器質性疾患が疑われても検査により否定できる。

3. 器質性疾患が存在しても、経過より片頭痛との関係が否定できる。

前兆を伴う片頭痛

A : 次のBを満足する発作が2回以上ある。

B : 次の4項目のうち、3項目を満たす。

1. 一過性の前兆があり、脳皮質あるいは脳幹の局所神経症状と考えられる。

2. 前兆は4分以上にわたり進展し、2種類以上の前兆が連続して生じてよい。

3. 前兆は60分以上持続することはない。2種類以上の前兆の組み合わせるときは、その分持続時間が延長する。

4. 頭痛は前兆後60分以内に生ずる。(前兆より以前あるいは同時でもよい)

C : 次のうち1項目を満たす。

1. 病歴及び身体・神経所見より器質性疾患を否定しうる。

2. 病歴及び/あるいは、身体及び/あるいは神経所見より器質性疾患が疑われても検査により否定できる。

3. 器質性疾患が存在しても、経過より片頭痛との関係が否定できる。

注) International Headache Society : Cephalalgia, 8 (Suppl), 9, 12-17, 19-73, 75-92 (1988)

V. 治療に関する項目

2004年、日本頭痛学会（新国際分類普及委員会）・厚生労働科学研究（慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班）共訳による国際頭痛分類 第2版（ICHD-II）が発刊されたので、参考までに記載する。

国際頭痛学会による片頭痛診断基準²⁾

1.1 前兆のない片頭痛 A. B～Dを満たす頭痛発作が5回以上ある B. 頭痛の持続時間は4～72時間（未治療もしくは治療が無効の場合） C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす 1. 片側性 2. 拍動性 3. 中等度～重度の頭痛 4. 日常的な動作（歩行や階段昇降などの）により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を選択する D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす 1. 悪心または嘔吐（あるいはその両方） 2. 光過敏および音過敏 E. その他の疾患によらない	1.2 前兆のある片頭痛 A. Bを満たす頭痛が2回以上ある B. 片頭痛の前兆がサブフォーラム1.2.1～1.2.6のいずれかの診断基準項目BおよびCを満たす C. その他の疾患によらない 1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの A. B～Dを満たす頭痛発作が2回以上ある B. 少なくとも以下の1項目を満たす前兆があるが、運動麻痺（脱力）は伴わない 1. 陰性徴候（例えばまくらした光・点・線）および・または陰性徴候（視覚消失）を含む完全可逆性の視覚症状 2. 陰性徴候（チクタク感）および・または陰性徴候（感覚鈍麻）を含む完全可逆性の感覚症状 3. 完全可逆性の失語性言語障害 C. 少なくとも以下の2項目を満たす 1. 同名性の視覚症状または片側性の感覚症状（あるいはその両方） 2. 少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するかおよび・または異なる複数の前兆が引き続き5分以上かけて進展する 3. それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内 D. 1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準B～Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる E. その他の疾患によらない 1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの 下型を除き1.2.1と同じ D. 1.1「前兆のない片頭痛」のB～Dを満たさない頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる 1.2.3～1.2.6の診断基準については省略した
---	--

注) 国際頭痛分類 第2版（ICHD-II）：日本頭痛学会（新国際分類普及委員会）・厚生労働科学研究（慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班）共訳より抜粋

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

片頭痛

<効能・効果に関連する使用上の注意>

(1) 本剤は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準（「参考」の項参照）により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と診断が確定された場合にのみ使用すること。特に次のような患者は、クモ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ので、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。

- 1) 今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
- 2) 片頭痛と診断されたことはあるが、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

【解説】

(1) 本剤と同じ薬効分類に属する5-HT₁受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

本剤の臨床試験は、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実施された。国際頭痛分類の改訂（第2版（ICHD-II））に合わせて「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と読みかえた（以下同様）。これら以外の頭痛に対する本剤の有用性は確立していない。

特に次のような患者は、クモ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ので注意が必要である。

- 1) 今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者

片頭痛は慢性頭痛の一つで、初発時の受診は希で、通常、過去に片頭痛を思わせる頭痛が5回以上あった場合（前兆のある片頭痛では2回）に診断をするべきとされている。

- 2) 片頭痛と診断されたことはあるが、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

以下の症状が認められた時は、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。

危険な頭痛を疑わせる症状

- ① 今までに経験したことのない突然に始まった激しい頭痛
- ② 吐気、嘔吐を伴った頭痛
- ③ 朝起きた時に生じる強い頭痛
- ④ 進行性に悪化する頭痛
- ⑤ 咳、怒責時、前屈時等で悪化する頭痛
- ⑥ 眼底のうっ血乳頭を伴う頭痛
- ⑦ 髄膜刺激症状（頸部硬直、Kernig徴候等）を認める頭痛

〔佐々木富男、他、臨床と研究、79（10）、82（2001）〕

V. 治療に関する項目

＜効能・効果に關連する使用上の注意＞

- (2) 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、基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】

- (2) 本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。
家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、基底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛は、脳血管障害等の中枢神経疾患の除外診断が困難な病型の片頭痛で特殊型片頭痛と呼ばれている。これらの特殊型片頭痛の発現には虚血が関与していると考えられており、これらの病型に対しては血管収縮作用を有する薬剤の使用は避けるべきとされている。
本剤の臨床試験では、これら特殊型片頭痛の既往のある患者に対しては、対象患者から除外したため、本剤の使用経験がなく、有用性は確立していない。したがって、特殊型片頭痛患者には投与しないこととした。

国際頭痛分類 第2版(ICHD-II)による分類

- 1) 家族性片麻痺性片頭痛 (familial hemiplegic migraine)
前兆のある片頭痛。運動麻痺(脱力)を含む前兆のある片頭痛で、第1度近親者または第2度近親者の少なくとも1人が運動麻痺(脱力)を含む片頭痛前兆を有する。
(診断基準) A. BおよびCを満たす頭痛発作が2回以上ある
B. 前兆は、完全可逆性の運動麻痺(脱力)と、少なくとも以下の1項目からなる
1. 陽性徴候(きらきらした光・点・線など)および、または陰性徴候(視覚消失)を含む完全可逆性の視覚症状
2. 陽性徴候(チクチク感)および、または陰性徴候(感覚鈍麻)を含む完全可逆性の感覚症状
3. 失語性言語障害で完全可逆性
C. 少なくとも以下の2項目を満たす
1. 少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するか、および、または異なる複数の前兆が引き続き5分以上かけて進展する
2. それぞれの前兆の持続時間は5分以上24時間未満
3. 1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準B～Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆開始後60分以内に生じる
D. 少なくとも一人の第1度もしくは第2度近親者にA～Eを満たす頭痛発作がある
E. その他の疾患によらない

V. 治療に関する項目

- 2) 孤発性片麻痺性片頭痛 (sporadic hemiplegic migraine)
前兆のある片頭痛。運動麻痺(脱力)を含む前兆のある片頭痛で、第1度近親者または第2度近親者に運動麻痺(脱力)を含む片頭痛の前兆を有するものがない。
(診断基準) A. BおよびCを満たす頭痛発作が2回以上ある
B. 前兆は、完全可逆性の運動麻痺(脱力)と、少なくとも以下の1項目からなる
1. 陽性徴候(きらきらした光・点・線など)および、または陰性徴候(視覚消失)を含む完全可逆性の視覚症状
2. 陽性徴候(チクチク感)および、または陰性徴候(感覚鈍麻)を含む完全可逆性の感覚症状
3. 完全可逆性の失語性言語障害
C. 少なくとも以下の2項目を満たす
1. 少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するか、および、または異なる複数の前兆が引き続き5分以上かけて進展する
2. それぞれの前兆の持続時間は5分以上24時間未満
3. 1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準B～Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆開始後60分以内に生じる
D. 第1度もしくは第2度近親者にA～Eを満たす頭痛発作がない
E. その他の疾患によらない

- 3) 基底型片頭痛 (basilar migraine)
前兆のある片頭痛。片頭痛の前兆の責任病巣が、脳幹または両側大脳半球(あるいはその両方)と考えられるもの、運動麻痺(脱力)が前兆である場合は含まない。
(診断基準) A. B～Dを満たす頭痛発作が2回以上ある
B. 少なくとも以下の2つの完全可逆性の前兆があるが、運動麻痺(脱力)はともなわない
1. 解音障害
2. 回転性めまい
3. 耳鳴
4. 複視
5. 視揺
6. 両側の耳側および鼻側の両側にわたる視覚症状
7. 運動失調
8. 意識レベル低下
9. 両側性の感覚障害
C. 少なくとも以下の2項目を満たす
1. 少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するか、および、または異なる複数の前兆が引き続き5分以上かけて進展する
2. それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内
D. 1.1「前兆のない片頭痛」のB～Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる
E. その他の疾患によらない

- 4) 眼筋麻痺性片頭痛 (ophthalmoplegic migraine)
1本以上の眼球神経(一般的には第3神経)の不全麻痺を伴う片頭痛の特徴を有した再発性頭痛発作であり、MRI上の脳神経の変化以外にはいかなる頭蓋内病変も認められない。
(診断基準) A. Bを満たす発作が2回以上ある
B. 片頭痛様頭痛は第3、第4または第6脳神経のうち1本以上の不全麻痺を伴うか、または片頭痛様頭痛発作後4日以内に不全麻痺を生じる
C. 適切な検査により傍トルコ鞍、眼窩裂および後頭蓋窩の病変を否定できる

V. 治療に関する項目

2. 用法及び用量

通常、成人にはリザトリブタンとして1回10mg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2時間以上あけること。

ただし、1日の総投与量を20mg以内とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤は片頭痛の頭痛発現時に限り使用し、予防的に投与しないこと。
 - (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をしないこと。
- 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。

【解説】

【初回投与量：10mg】

国内及び外国の臨床試験成績を総合的に検討した結果、有効性はプラセボ群と比較して10mg投与が優れており、安全性も特に問題がなかったことから初回投与量を10mgと設定した。

【効果が不十分な場合の追加投与】

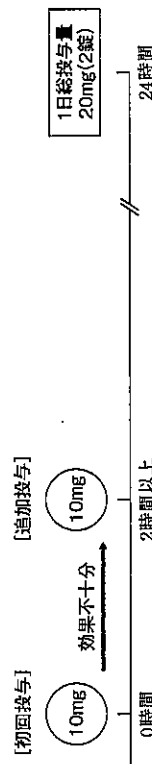
片頭痛では、治療薬投与後に頭痛の改善が一旦認められても、その後頭痛が再発することがある。
外国の臨床試験で、片頭痛による頭痛の程度が中等度以上に達し、自然緩解しないと考えられた場合、本剤10mg（1錠）を投与した。更に、治療薬投与2時間後に片頭痛の程度が「軽度」以下に改善した後、治療薬投与24時間以内に中等度以上の片頭痛による頭痛発作が再び発現した場合は、投与間隔を2時間以上あけ、本剤10mgを追加投与した。

本剤10mg投与2時間後の頭痛改善率は70.8%（322例/455例）で、プラセボ投与時の改善率35.1%（106例/302例）より有意に改善した（ $p<0.001$ ）。
また、2回目の発作に対する本剤の改善率は81.5%（53例/65例）で、プラセボの改善率44.4%（33例/75例）より有意に高い結果であった（ $p<0.001$ ）。

投与回数の増加に伴って副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。

国内及び外国の臨床試験では1発作に対して24時間以内に30mg（3錠）まで投与し安全性の検討を実施したが、本剤の有効性と安全性を考慮し、1日の総投与量を20mg（2錠）と設定した。

次回発作での投与方法



用法・用量に関連する使用上の注意

【解説】

(1) 本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

本剤は片頭痛発作時の脳血管の収縮抑制、神経伝達物質の放出抑制及び血管伝導系の阻害作用により改善効果を示すと考えられている。また、 $t_{1/2}$ は1.6～1.7時間であることより、予防的に投与しても治療効果は期待できず、むしろ副作用発現の可能性が高くなると考えられるため予防的に投与しないように記載した。

(2) 本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

本剤投与により全く効果が認められない場合は、脳血管障害等の器質的疾患に起因する頭痛や片頭痛以外の機能的頭痛である可能性が考えられるので、その発作に対して追加投与をしないこと。このような場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認するよう記載した。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験において、リザトリブタン10mgが投与された片頭痛患者193例の臨床成績（服薬2時間後の頭痛改善率）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、リザトリブタン10mgの有効性は認められている。また最長21週の長期投与試験より、本剤の服薬回数の増加に伴う効果の減弱は認められていない。

服薬2時間後の頭痛改善率 ^(注1)	
プラセボ	リザトリブタン
前期第Ⅱ相オープン試験	100.0% (8/ 8)
後期第Ⅱ相二重盲検比較試験	75.8% (25/ 33)
第Ⅲ相二重盲検比較試験	59.4% ^(注3) (41/ 69)
第Ⅲ相オープン試験	80.0% (32/ 40)
国内	73.8% (31/ 42)
第1発作	77.8% (28/ 36)
第2発作	69.0% (20/ 29)
第3発作	70.8% (17/ 24)
第4発作	90.9% (20/ 22)
第5発作	70.8% ^(注4) (322/455)
長期投与試験 ^(注2)	76.9% ^(注4) (246/320)
再発作試験	67.0% ^(注4) (258/385)
海外	
繰り返し発作試験	35.1% (106/302)
比較試験	36.6% (30/ 82)
	40.3% (64/159)

注1：頭痛の程度が「軽度」又は「中等度」から「軽度」又は「なし」に改善した割合

注2：総症例42例

注3：片側 $p<0.025$ （プラセボとの比較）

注4： $p<0.05$ （プラセボとの比較）

(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

健康成人16例に対してリザトリブタン（カプセル剤）2.5mg、5mg、7.5mg及び10mgを単回投与した結果、5mg投与の2例及び5mg投与後の1例に軽度の眠気が、また10mg投与の1例に軽度のALT（GPT）上昇が認められたが、いずれも無処置で回復した。その他に臨床問題となる異常は認められなかった。

2) 単回及び反復投与試験

健康成人24例に対してリザトリブタン10mg錠を1日目に1回、3及び4日目に2時間間隔で1日3回更に5日目に1回空腹時経口投与した結果、重篤な有害事象や臨床検査値の異常変動は認められなかった。

本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはリザトリブタンとして1回10mg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2時間以上あけること。ただし、1日の総投与量を20mg以内とする。」である。

V. 治療に関する項目

(4)探索的試験

成人片頭痛患者(中等度以上の痛みを有する)20例を対象に、リザトリブタン5mg錠又は10mg錠を1回経口投与した結果、服薬2時間後の頭痛改善率、随伴症状改善率及び日常生活の支障改善率はそれぞれ5mg群では40.0% (2/5)、80.0% (4/5)、60.0% (3/5)、10mg群では100% (8/8)、100% (7/7)、75% (6/8)であった。また、片頭痛の全体的な症状の改善率等について、患者が「よく効いた」及び「効いた」と評価した好印象度は5mg群で60% (3/5)、10mg群で100% (8/8)であった。10mg群において副作用が1例(傾眠、口内乾燥、鼻乾燥)発現したが、いずれも無処置で回復した。以上の結果より、成人片頭痛患者(中等度以上の痛みを有する)に対するリザトリブタンの有用性が認められた。

(5)検証的試験

1)無作為化並行用量反応試験

片頭痛患者115例を対象に、リザトリブタン2.5mg錠、5mg錠及び10mg錠を1回経口投与による二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目とした服薬2時間後の頭痛改善率(69.2-75.8%)は用量との相関関係は認められなかったが、副次評価項目及び追加評価項目とした頭痛消失時間、再発時の頭痛の程度、患者の印象、追加服用率、服薬4時間後の頭痛改善率及び頭痛消失率において用量と相関関係が認められ、2.5mg群より5mg群及び10mg群が優れていた。更に服薬4時間後の頭痛改善率及び頭痛消失率において、10mg群が5mg群より数値的にまさっていた。また、「安全性に問題なし」と判定された安全率は75.7-79.5%であり、安全性においては用量と相関関係は認められなかった。

2)比較試験

片頭痛患者140例を対象に、リザトリブタン10mg錠又はプラセボを1回経口投与による二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目である服薬2時間後の頭痛改善率は、リザトリブタン10mg群が59.4% (41/69)、プラセボ群が34.3% (24/70)とリザトリブタン群が有意に優れていた(片側 $p<0.025$)。また、「安全性に問題なし」と判定された安全率はプラセボ群が有意(リザトリブタン10mg群68.1%、プラセボ群84.5%)であった。リザトリブタン10mg群の副作用の程度は軽度もしくは中等度であり、重篤な副作用の発現は認められず、リザトリブタンの有用性が確認された。

3)安全性試験

片頭痛患者42例を対象に、リザトリブタン10mg RPD錠(口腔内崩壊錠)を水なしで服用させ、長期投与(最長21週)の有効性及び安全性を検討した。その結果、最高18回の片頭痛発作においてリザトリブタンが投与されたが、10回以上投与された症例は少なかった。1回目の発作における頭痛改善率(投与2時間後)は73.8% (31/42)であった。9回目までの発作における頭痛改善率は69%以上であり、発作回数に関係なく有効であることが示唆された。また、リザトリブタンの効果が不十分のため投与を中止した例はなく、さらに、発作回数の増加に伴って再発率が高くなる傾向も認められなかった。副作用として傾眠、浮動性めまい、倦怠感等が発現したが、リザトリブタンの長期間投与により、副作用の頻度、程度及び発現頻度が変化する傾向は認められなかった。なお、有害事象による中止例は1例のみであった。

4)患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

【外国での臨床試験成績】

①再発発作試験

中等度又は重度の片頭痛発作患者を対象に、リザトリブタン5mg錠、10mg錠及びプラセボを1回経口投与する二重盲検比較試験を実施した。頭痛改善後に再発した場合は、24時間以内の2回までの再発に対し服薬させた(24時間以内で最大3回服薬)。主要評価項目である服薬2時間後の頭痛改善率は、リザトリブタン5mg群が62.4% (285/457)、10mg群が70.8% (322/455)、プラセボ群が35.1% (106/302)と、リザトリブタン群がプラセボ群より有意に高かった($p<0.001$)。

リザトリブタン服薬後に発現した副作用は、浮動性めまい、傾眠、無力症及び倦怠感であり、24時間以内にリザトリブタンを最高3回服薬した場合でも副作用発現率は上昇しなかった。

リザトリブタン5mg及び10mgは片頭痛及び片頭痛の再発治療に有用性が確認された。① [Teall, J. et al.: Headache, 38, 281 (1998)]

②繰り返し発作試験

中等度又は重度の片頭痛発作患者を対象に、リザトリブタン10mg錠及びプラセボを経口投与する二重盲検比較試験を実施した。頭痛改善後に再発した場合は、24時間以内の2回までの再発に対し服薬させた(1回の発作に対して、24時間以内で最大3回服薬)。4回の発作に対して服薬させた。

主要評価項目である第1発作における服薬2時間後の頭痛改善率は、リザトリブタン10mg群が76.9% (246/320)、プラセボ群が36.6% (30/82)とリザトリブタン群が有意に優れていた($p<0.001$)。リザトリブタン群で発現頻度の高い副作用は浮動性めまい、傾眠、嘔気、無力症及び錯覚であった。

連続する4回の発作に対するリザトリブタンの有用性が確認された。

② [Kramer, M. S. et al.: Neurology, 51 (3), 773 (1998)]

③比較試験

中等度又は重度の片頭痛発作患者を対象に、リザトリブタン5mg錠、10mg錠及びプラセボを1回経口投与による二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目である服薬2時間後の頭痛改善率は、リザトリブタン5mg群が60.4% (99/164)、リザトリブタン10mg群が67.0% (258/385)、プラセボ群が40.3% (64/159)であり、リザトリブタン群がプラセボ群より有意に優れていた($p<0.001$)。副作用発現率は5mg群が27.4% (45/164)、10mg群が32.6% (126/387)、プラセボ群が20.0% (32/160)であった。

以上の結果からリザトリブタンの有用性が確認された。

③ [Hansen, P. T. et al.: Headache, 38, 748 (1998)]

(3)

(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)

使用成績調査は2003年12月から2006年11月まで実施し、総症例数1,761例(306施設)を収集した。安全性集計対象症例1,681例において、71例(89件)の副作用が認められ、副作用発現率は4.22%であった。副作用発現率は高い順に、傾眠が0.95% (16件)、悪心が0.65% (11件)、めまいが0.59% (10件)、嘔吐、倦怠感が各々0.30% (5件)であった。

有効性集計対象症例1,627例における片頭痛に対する有効率は91.58% (1,490/1,627例)であった。

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

スマトリブタン、コハク酸塩、ゾルミトリブタン、エトレトリブタン、臭化水素酸塩、エルゴタミン酒石酸塩、ロメリジン塩酸塩、ナラトリブタン塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

リザトリブタンは、頭蓋血管に存在する5-HT_{1B}受容体に作用し、片頭痛発作時に拡張すると考えられている脳外の頭蓋内動脈を選択的に収縮させる。また、三叉神経に存在する末梢及び中枢抑制性5-HT_{1B}受容体に作用し、各種ペプチド(サブスタンスP、カルシトニン遺伝子関連ペプチド等)の放出を妨げ、血管拡張、硬膜の炎症、中枢性疼痛の伝達を抑制すると思われる。リザトリブタンは、これらの作用により片頭痛を改善すると考えられている。
(④⑤⑥⑦⑧⑨)

1) 各種受容体等への結合特性

① 5-HT受容体結合試験

リザトリブタンは、ヒト及びブタの脳の5-HT_{1B/m}受容体、ヒトクローン5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対して、高い親和性を示した。
ブタ及びヒトの脳組織において、リザトリブタンの5-HT_{1A}受容体に対する親和性は低く、5-HT_{1B/m}受容体に対する親和性の約1/20～1/40であった。

② その他の受容体等に対する結合試験

1) ヒスタミン受容体、5-HT取り込み及びムスカリン受容体結合試験

リザトリブタンは、ヒト脳のヒスタミンH₁受容体、ラット脳5-HT取り込み部位及びラット脳ムスカリン受容体に対して、親和性がないか或いは極めて弱かった。従って、これらの受容体に結合する可能性はほとんどないと考えられた。

II) アドレナリン受容体結合試験

ヒトクローンのアドレナリン α 及び β 受容体に対する親和性を、リザトリブタン又は10 μ mol/Lによるそれぞれの放射性リガンドの結合阻害率で評価した。リザトリブタンのアドレナリン受容体に対する親和性は非常に低く、IC₅₀は>700nmol/Lであった。従ってこれらの受容体と比較して本薬の5-HT_{1B/m}受容体に対する選択性が示された。

III) 各種受容体等への結合試験

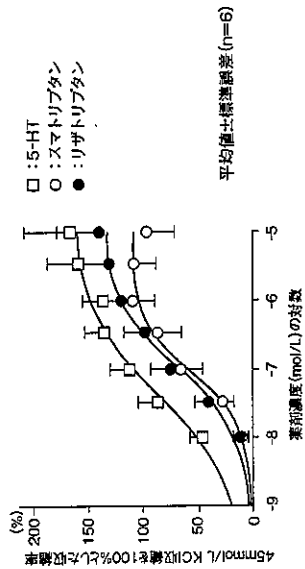
リザトリブタンの親和性を35種の各種受容体等(アデノシン受容体、アドレナリン受容体、アミノ酸受容体、生体内アミン受容体、イオンチャネル、アセチルコリン受容体、オピオイド受容体、プロスタノイド受容体、アデニレートシクラーゼ、蛋白リシン酸化酵素C)で検討した。試験に用いた薬液濃度(10⁻⁹、10⁻⁷もしくは10⁻⁵mol/L)における放射性リガンド結合が50%以上阻害されれば活性を有すると定義した。その結果、最高濃度の10⁻⁵mol/LのみでムスカリンM₁受容体に対して50%を超える結合阻害を、またヒスタミンH₁受容体及びムスカリンM₂受容体に対して50%に近い阻害を示しただけであった。これらの結果から、リザトリブタンの5-HT_{1B/m}受容体に対する選択性が確認された。

VI. 薬効薬理に関する項目

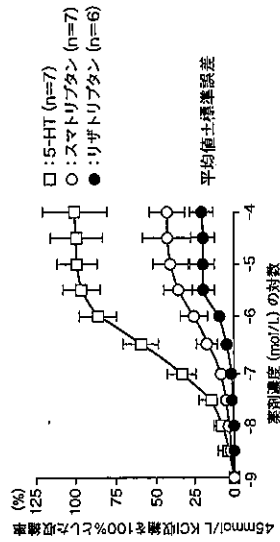
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト摘出血管に対する作用

リザトリブタンは、ヒトの摘出中脳硬膜動脈を濃度依存的(10⁻⁸～10⁻⁵mol/L)に強く収縮させた。一方、ヒト摘出冠動脈に対しては、非常に弱い収縮活性しか持たなかった。
(④⑤⑥⑦)



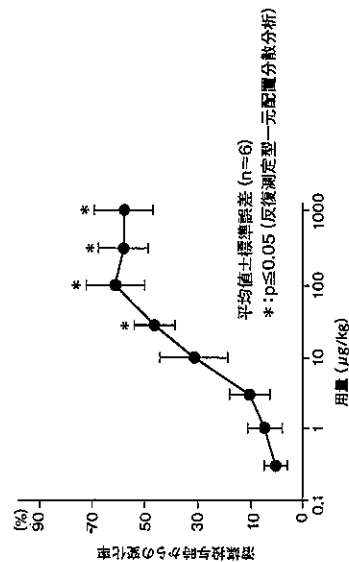
リザトリブタン、スマトリブタン及び5-HTの摘出ヒト中脳硬膜動脈収縮の濃度反応曲線



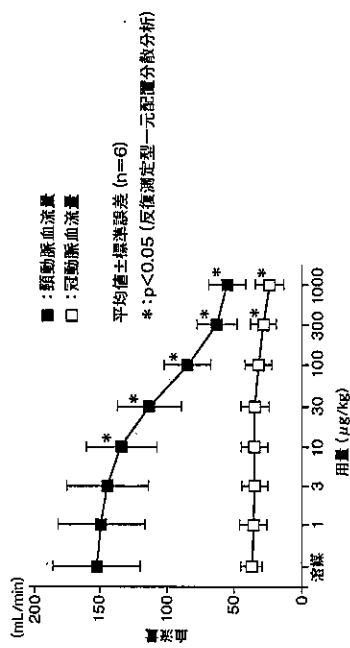
リザトリブタン、スマトリブタン及び5-HTの摘出ヒト冠動脈における濃度反応曲線

2) 麻酔動物の血管床に対する作用

麻酔したフェレットに静脈内投与 (0.3-1000 $\mu\text{g/kg}$) すると、血圧には影響を与えずに、用量依存的な頸動脈血管抵抗の上昇が認められた。
また、麻酔したイヌに静脈内投与した場合も、頸動脈血流量の低下作用が認められたが、冠動脈血流には高用量300 $\mu\text{g/kg}$ 以上でしか抑制作用はみられなかった。
麻酔したイヌに十二指腸内投与 (30-1000 $\mu\text{g/kg}$) した場合も、同様の頸動脈血流減少作用がみられた。



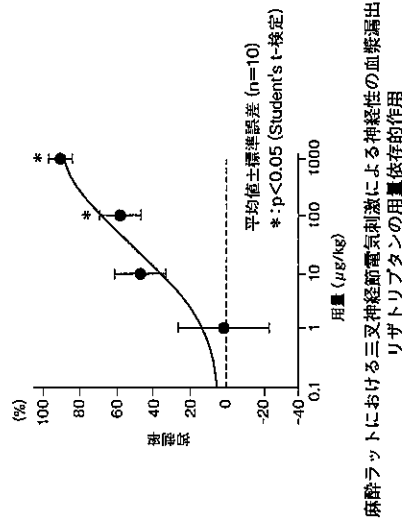
フェレットの頸動脈血管抵抗に対するリザトリプタンの作用



麻酔イヌにおけるリザトリプタンの頸動脈及び冠動脈回旋枝血流量への影響

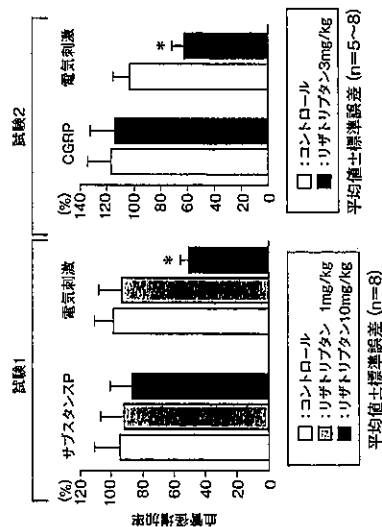
3) 硬膜血管からの神経性血漿蛋白漏出に対する作用

麻酔したラットに静脈内投与 (1-1000 $\mu\text{g/kg}$) すると、三叉神経節電気刺激による硬膜血管からの血漿蛋白漏出を用量依存的に抑制した。



4) 神経刺激による硬膜血管拡張に対する作用

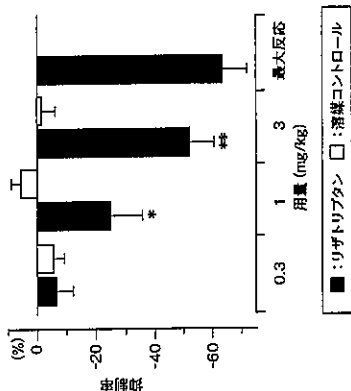
麻酔したラットに静脈内投与 (1-10 mg/kg) すると、血管周囲神経節電気刺激による硬膜血管拡張を、3 mg/kg 以上で抑制した。
この結果からリザトリプタンが神経終末の接合部前受容体に作用して、サブスタンスP等の血管拡張性ペプチドの放出を抑制することが示唆された。



リザトリプタンの脳硬膜血管拡張に対する作用

VI. 薬効薬理に関する項目

- 5) 硬膜血管(周脳神経)電気刺激による三叉神経核尾部の反応に対する作用
麻酔したラットに静脈内投与(0.3-3mg/kg)すると、硬膜血管(周脳神経)電気刺激による三叉神経核尾部の活動電位発生頻度を、1mg/kg以上で用量依存的に抑制した。
(6) この結果からリザトリプタンが血液脳関門を通過し、中枢への痛覚神経伝達を抑制することが示唆された。



平均値±標準偏差 (n=5-6)
* : p<0.05, ** : p<0.01 (反復測定型二元配置分散分析)

三叉神経核尾部の活動電位頻度に対する作用

ラットにおけるリザトリプタン3mg/kg静脈内投与後の血漿及び脳内濃度

投与後時間	血漿中濃度 (ng/mL)	脳内濃度 (ng/g)
5分	916	70
15分	468	50
30分	313	54
1時間	167	26
2時間	65	<20
4時間	20	<20

3例の平均値を示した。検出限界は20ng/gであった。

(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

健康成人にリザトリプタン10mg錠及び10mg RPD錠(口腔内崩壊錠)を空腹時単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は1.0及び1.3時間後に、活性代謝物であるN-脱メチル体の血漿中濃度は1.6及び1.8時間後に最高値に達した。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

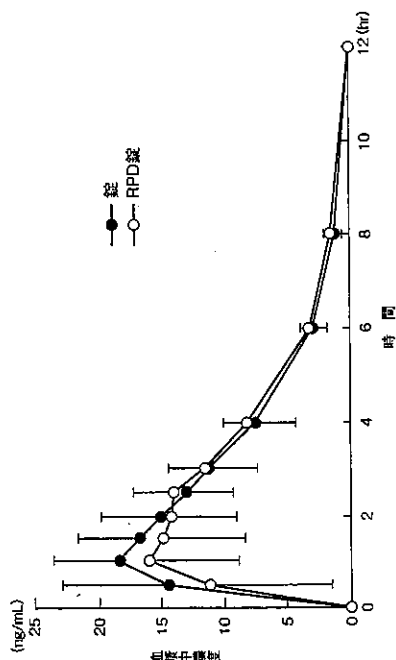
① 単回投与

健康成人にリザトリプタン10mg錠又は10mg RPD錠を空腹時単回経口投与したとき、未変化体はそれぞれ投与後1.0及び1.3時間に最高血漿中濃度(C_{max})に到達し、1.6及び1.7時間の半減期で消失した。活性代謝物であるN-脱メチル体のAUC_{0-∞}は、リザトリプタンの14%及び11%であった。

単回経口投与後の薬物動態パラメータ

剤形	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
錠	1.0±0.6	1.6±0.3	20.3±5.3	69.3±18.2
RPD錠	1.3±0.7	1.7±0.3	19.3±6.7	68.0±22.0

(平均±標準偏差, n=16)

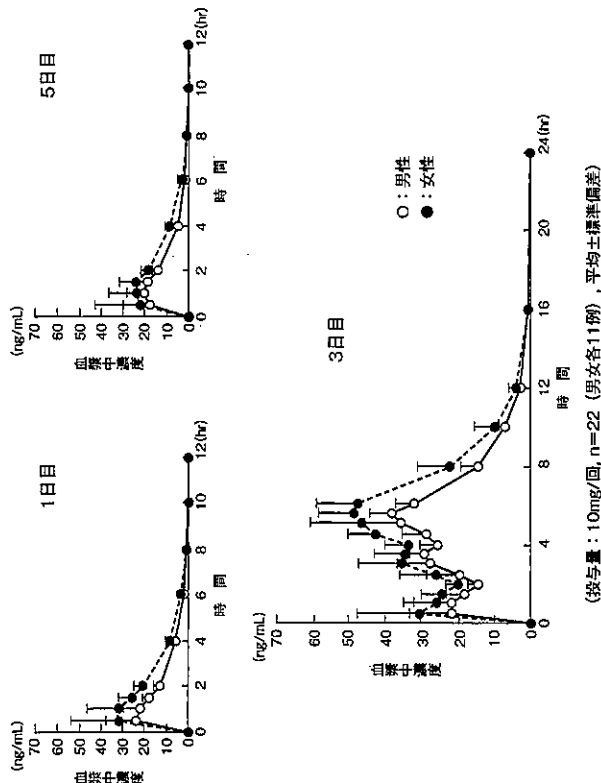


健康成人におけるリザトリプタン10mg単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移
(平均±標準偏差, n=16)

VII. 薬物動態に関する項目

②反復投与

健康成人にリザトリプタン錠10mgを1日に1回、3及び4日に2時間間隔で1日3回更に5日に1回空腹時に経口投与したとき、5日目の未変化体の血漿中薬物動態パラメータは1日に比べほとんど差はなく、蓄積性は認められなかった。



健康成人にリザトリプタン錠10mgを1日に1回、3及び4日に2時間間隔で1日3回更に5日に1回経口投与した時の血漿中未変化体濃度推移

③食事の影響

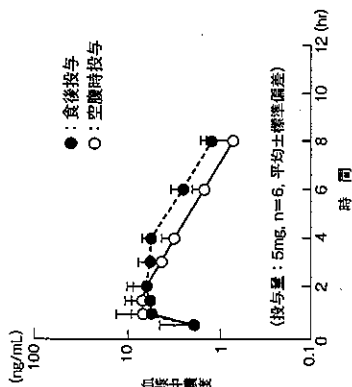
健康成人にリザトリプタンカプセル剤5mgを空腹時及び食後に単回経口投与した結果、食後投与時の未変化体のAUC_{0-∞}及びC_{max}は空腹時に比べ、いずれも有意に変化しなかった。食後投与時の未変化体及びN-脱メチル体のC_{max}、AUC_{0-∞}及びt_{1/2}は空腹時に比べ有意差は認められなかった。また、未変化体のT_{max}に有意差は認められなかったが、N-脱メチル体のT_{max}は有意差が認められた。N-脱メチル体の血漿中濃度は未変化体の約1/6であった。

健康成人におけるリザトリプタン錠10mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

食事条件	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} ^a (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
未変化体	7.6±1.8	1.4±0.4	2.6±1.3	32.4±11.7
食後	8.9±6.1	2.7±1.0	2.1±0.8	37.1±11.9
N-脱メチル体	1.4±0.3	1.6±0.4	1.8±0.4	4.9±1.4
食後	1.4±0.5	3.4 [*] ±1.1	1.5 [*] ±0.3	6.2 [*] ±1.2

投与量：5mg，n=6 (a：n=5)，平均±標準偏差，b：調相平均±ジャククナクナフ標準偏差
*：p<0.05 (Paired t-検定)

VII. 薬物動態に関する項目



健康成人におけるリザトリプタン錠10mg単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移

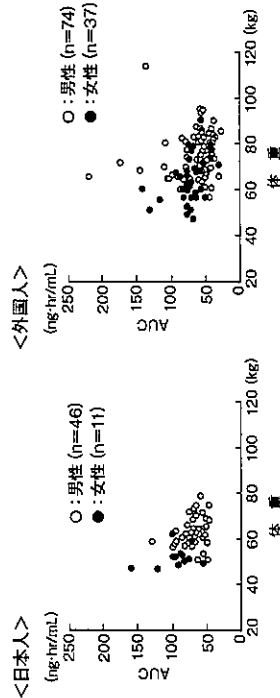
④リザトリプタン10mg錠の薬物動態

日本人健康成人にリザトリプタン錠10mgを単回経口投与したときAUCの平均値は68.5-81.6ng·hr/mLの範囲であった。また、日本人及び外国人健康成人にリザトリプタン錠10mgを単回経口投与したとき、AUCの平均±2標準偏差を超える高値は日本人で57例中3例 (女性：122.160ng·hr/mL、男性：127ng·hr/mL)、外国人で111例中7例であった。高値を示した被験者で身長、体重、年齢などの背景情報に特有の傾向は認められなかった。なお、高値を示した被験者のうち、有事事象が認められた被験者は日本人1例 (めまい及び左後頭部痛)、外国人1例 (頭痛及び錯覚感) であったが、いずれも軽度で処置することなく回復した。

日本人健康成人におけるリザトリプタン錠10mg単回経口投与後の未変化体AUC

試験	被験者数	AUC (ng·hr/mL)	AUC (ng·hr/mL) の範囲
1	22	81.6±25.3	50.7-160
2	16	68.5±17.7	48.2-98.9
3	19	72.7±16.4	55.7-129

平均±標準偏差



日本人及び外国人健康成人におけるリザトリプタン錠10mg単回経口投与後の未変化体AUCと体重の関係

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 高齢者(外国人)

健康高齢者(65-77歳)にリザトリプタン10mg錠を単回経口投与した時の体内動態を若年成人(18-45歳)と比較した。未変化体の血漿中動態に加齢の影響は認められなかった。高齢者における未変化体の胃クリアランス(C_{LR})は197.1mL/min、尿中排泄率は投与量の9.3%であり、若年成人に比べ低値であった。 (⑩)

薬物動態パラメータ

	高齢者(n=16)	若年成人(n=65)	高齢者/若年成人
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	77.7	81.3	0.96
C _{max} (ng/mL)	21.9	24.7	0.89
CL _R (mL/min)	197.1	293.8*	0.67
尿中排泄率(%)	9.3	12.7*	0.73

a: n=30

3) 腎機能障害患者(外国人)

腎機能障害患者にリザトリプタン5mg液剤を単回経口投与し、未変化体の薬物動態を健康成人と比較した。腎機能障害患者はクレアチニンクリアランスに基づき3群(Ⅰ群: 30-60, Ⅱ群: 10-30, Ⅲ群: <10mL/min/1.73m²)に分類した。その結果、経口投与後のC_{max}は健康成人と差がなかった。AUC_{0-∞}はⅢ群(血液透析患者)で健康成人に比べ44%増加し差が認められたが(p<0.05)、Ⅰ群及びⅡ群の患者では健康成人と差は認められなかった。

また、2mg単回静脈内投与後の血漿クリアランス(CL_P)はⅢ群(血液透析患者)において健康成人より低く(p<0.05)、Ⅰ群及びⅡ群では差は認められなかった。腎クリアランス(CL_R)はクレアチニンクリアランスの低下に伴い低下した。

腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL _P (mL/min)	CL _R (mL/min)
Ⅰ群(n=7)	12.3	2.1	41.2	1132.3	113.4*
Ⅱ群(n=5)	10.5	2.0	40.4	1149.4	46.6*,*
Ⅲ群(n=6)	11.5	2.6	51.4*	827.1*	—
健康成人(n=24)	12.3	2.3	35.7	1210.2	342.3

a: n=4, *: p<0.05, —: 未測定

4) 肝機能障害患者(外国人)

軽度から中等度の肝機能障害患者にリザトリプタン5mg錠を単回経口投与し、血漿中動態を健康成人と比較した結果、未変化体の血漿中濃度は軽度の肝機能障害患者と健康成人とで差は認められなかった。中等度の肝機能障害患者では健康成人と比較して未変化体の血漿中濃度は約30%増加した。

肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
軽度肝機能障害患者(n=7)*	10.7	1.8	29.1
中等度肝機能障害患者(n=3)**	13.8	2.1	41.3
健康成人(n=60)	10.6	1.8	31.7

*: Child-Pughスコア5-6

**: Child-Pughスコア7

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5) 相互作用(健康成人: 外国人)

①プロプラノロール塩酸塩

プロプラノロール塩酸塩120mg又はブラセボを1日2回、7.5日間経口投与し、7及び8日にリザトリプタン10mg又はブラセボを経口投与した。その結果、プロプラノロール塩酸塩併用時のリザトリプタンのAUC_{0-∞}が1.7倍、C_{max}が1.8倍に増加し、t_{1/2}は1.3倍に延長した。また、プロプラノロール塩酸塩の投与量60mg、1日2回に減じ、かつもしくはプロプラノロール塩酸塩投与の1又は2週間後にリザトリプタンを投与したいずれの場合も、ブラセボ投与時と比べAUC、C_{max}はそれぞれ有意に増加し、その影響に差はなかった。

なお、他のβアドレナリン受容体遮断剤であるナドロール、メトプロロールとの併用による薬物動態への影響は認められなかった。 (⑩)

②MAO阻害剤

A型モノアミン酸化酵素(A型MAO)阻害剤であるモクロベミド(本邦未承認)150mg又はブラセボを1日3回、4日間経口投与し、4日目にリザトリプタン10mgを単回経口投与した。その結果、モクロベミド併用時の未変化体及びN-脱メチル体のAUC_{0-∞}はそれぞれ2.2倍及び5.3倍、C_{max}は1.4倍及び2.6倍に増加し、t_{1/2}は1.3倍及び2.0倍に延長した。 (⑫)

③セロトニン再取り込み阻害剤

選択的セロトニン再取り込み阻害剤であるパロキセチン20mg又はブラセボを1日1回、14日間経口投与し、14日目にリザトリプタン10mgを経口投与した。その結果、パロキセチン併用時の未変化体及びN-脱メチル体の血漿中濃度は、非併用時と比べ変化は認められなかった。 (⑬)

④経口避妊薬

経口避妊薬(ORTHO-NOVUM 1/35)とリザトリプタン10mg(1日1回、6日間、さらに2日間は4時間毎に1日3回経口投与)の併用投与は、経口避妊薬の成分であるエチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの血漿中濃度に影響を与えなかった。また、性ホルモン結合グロブリンの血漿中濃度に影響を与えなかった。 (⑭)

本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはリザトリプタンとして1回10mg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。前回の投与から2時間以上あけること。ただし、1日の総投与量を20mg以内とする。」である。

(4) 中野城

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、1)健康成人、③食事の影響 参照

2) 併用薬の影響

(3) 臨床試験で確認された血中濃度、5)相互作用(健康成人: 外国人)、

Ⅶ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、7. 相互作用 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

VII. 薬物動態に関する項目

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

健康成人(外国人)にリザトリプタンを経口投与した時のバイオアベイラビリティは、錠10mgでは45% (n=12)、RPD錠10mgでは48% (n=12)であった。

(4) 消失速度定数

健康成人16例にリザトリプタン10mgを空腹時単回経口投与時の消失速度定数(未変化体)は以下の通りであった。

錠10mg : 0.430 hr⁻¹
RPD錠10mg : 0.413 hr⁻¹

(5) クリアランス

健康成人(外国人)74例にリザトリプタン1-4mgを単回静脈内投与した時の血漿クリアランス(CL_p)は1062mL/minであった。

(6) 分布容積

健康成人(外国人)74例にリザトリプタン1-4mgを単回静脈内投与した時の定常状態の分布容積(V_{d, ss})は127Lであった。

(7) 血漿蛋白結合率

リザトリプタン(濃度範囲50-5000ng/mL)の*in vitro*におけるヒト血漿蛋白との結合率は約14%であった。

ヒト血漿における¹⁴C]リザトリプタンの蛋白結合率

¹⁴ C]リザトリプタン濃度 (ng/mL)	結合率 (%)
50	13.8±0.3
100	9.3±2.5
500	12.8±3.9
1000	16.6±0.6
5000	19.5±1.6

(平均±標準偏差, n=3)

3. 吸収

(1) 吸収部位、吸収率

消化管吸収率

健康成人(外国人)に経口及び静注投与した時の尿中排泄率から算出した吸収率は約90%であった。(5)

(2) 口腔粘膜からの吸収

健康成人にリザトリプタン10mg RPD錠を単回で経口投与又は口腔内投与した。口腔内投与では、RPD錠を1分間口腔内滞留後吐出し、5分後に口腔内滞留物を吐出し、水ですすいだ。口腔からの未変化体の回収率は89.1±4.4%であった。口腔粘膜吸収時のAUC₀₋₂₄に対する経口投与時のAUC₀₋₂₄で与えられる相対的生物学的使用率は1.9±3.0%であり、本剤の生物学的利用に対する口腔粘膜吸収の影響はほとんどないことが確認された。

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

[参考]

ラットに¹⁴C]リザトリプタン3mg/kg単回経口投与後の脳内濃度を測定した結果、脳内濃度は血漿中濃度の31.9% (投与後1時間)であった。

(2) 血液-胎盤関門通過性

[参考]

ラットにリザトリプタン2又は100mg/kg/dayを妊娠6-20日まで反復経口投与した後、母体及び胎児の血漿中未変化体濃度を測定した。100mg/kg/day投与群では、0.5及び2時間の母体並びに胎児の平均血漿中濃度は、各々85及び4.06 µg/mL並びに1.15及び1.62 µg/mLであった。0.5及び2時間の胎児/母体血漿中濃度比は、それぞれ0.2及び0.4であった。

2mg/kg/day投与群では、母体の平均血漿中濃度は、0.5及び2時間で、それぞれ0.16及び0.03 µg/mLであったが、胎児の平均血漿中濃度は定量限界以下であった。以上の結果から、リザトリプタンは胎盤を通過することが確認された。

(3) 乳汁への移行性

[参考]

ラットにリザトリプタン2又は100mg/kg/dayを妊娠6日から分娩後14日まで反復経口投与したところ、リザトリプタンは乳汁中に移行した。最終投与後2時間における乳汁及び血漿中未変化体は、100mg/kg投与時で各々18.13及び2.82 µg/mLであり、2mg/kg/day投与時では0.59 µg/mL及び定量限界以下であった。乳汁中濃度は血漿中濃度の約6倍であった。

(4) 唾液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

血液・血漿分配比

¹⁴C]リザトリプタンをラット、イヌ及びヒト血液とインキュベートし、血球への分布を検討した結果、本剤は赤血球に分布し、血液/血漿中濃度比は、ラット、イヌ及びヒトでそれぞれ1.35、1.19、及び1.21であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 血漿中の代謝物

健康成人(外国人)にリザトリプタン10mg錠を単回及び反復経口投与(1日3回、2時間毎に4日間)したときのヒト血漿中代謝物としてN-脱メチル体、インドール酢酸体、6位水酸化体及びその硫酸結合体が認められ、N-酸化体は微量代謝物であった。

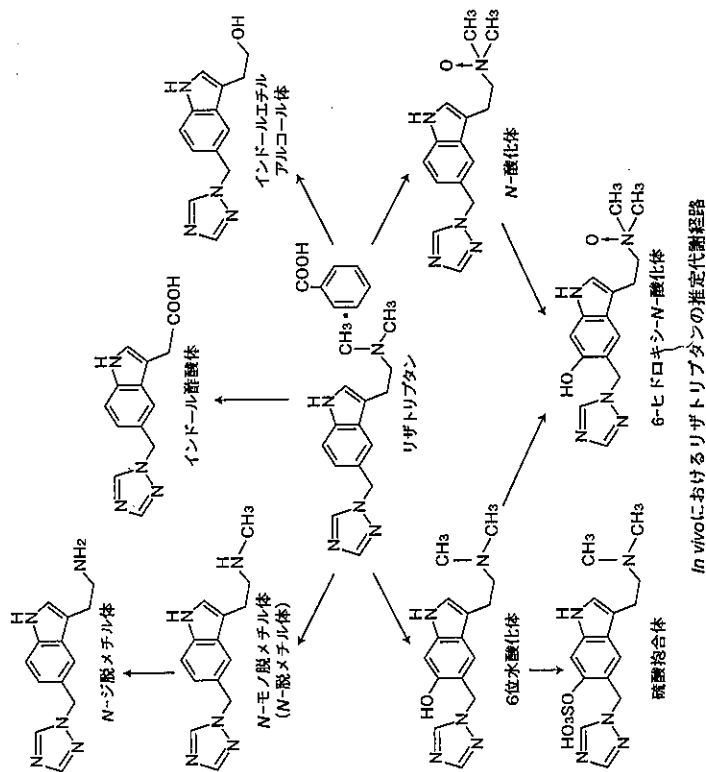
2) 尿中の代謝物

健康成人(外国人)に¹⁴C]リザトリプタン10mgを単回経口投与後、尿中の代謝物を検討した。単回投与後ではインドール酢酸体及び未変化体が主として存在した。N-酸化体、N-脱メチル体及び硫酸結合体は、それぞれ尿中総放射能の5%未満であった。

[参考]

リザトリプタンの*in vivo*での推定代謝経路

リザトリプタンのイヌ、ラット、マウス、ウサギ及びヒトにおける*in vivo*での推定代謝経路は次の通りである。



(2)代謝に関する酵素(CYP450等)の分子種

リザトリプタンは、各種ヒト肝チトクロームP450各分子種(CYP3A4/5, 1A2, 2C9, 2C19, 2E1)の活性を阻害しないが、CYP2D6に対しては、臨床的に問題とならない高濃度で、競合的に阻害した(Ki=1400nmol/L)。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

リザトリプタンは初回通過効果を受ける。健康成人(外国人)にリザトリプタン10mg錠を単回経口投与した時の生物学的利用率は45%であった。

(4)代謝物の活性の有無及び比率

血漿中代謝物であるN-脱メチル体の活性は未変化体と同程度であった。また、他の代謝物の活性はみられなかった。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

健康成人にリザトリプタン10mg錠又は10mg RPD錠を空腹時単回経口投与したとき、活性代謝物であるN-脱メチル体の薬物動態パラメータは次の通りであり、AUC_{0-∞}は、未変化体の14%及び11%であった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

剤形	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
錠	1.6±0.6	2.4±0.5	9.4±2.5
RPD錠	1.8±0.7	1.9±0.4	7.7±1.4

(平均±標準偏差, n=16)

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

1)尿中排泄(単回投与)
健康成人にリザトリプタン10mg錠又は10mg RPD錠を空腹時単回経口投与し、未変化体及びN-脱メチル体の尿中排泄率を測定した。錠剤投与24時間後までの未変化体及びN-脱メチル体の尿中排泄率は、各々投与量の14.0%及び1.3%であり、RPD錠投与時では同様に11.5%及び1.1%であった。

2)尿中排泄(反復投与)

健康成人にリザトリプタン10mg錠を1日1回、3及び4日に2時間間隔で1日3回更に5日目に1回空腹時に経口投与した。男性の未変化体の累積尿中排泄率は1日目11.4%、3日目14.2%及び5日目12.6%で、N-脱メチル体では1日目1.4%、3日目1.3%及び5日目1.5%であった。女性の未変化体の累積尿中排泄率は1日目16.4%、3日目17.7%及び5日目15.1%で、N-脱メチル体では1日目1.2%、3日目1.0%及び5日目1.3%であった。男女ともに反復投与による未変化体及びN-脱メチル体の尿中排泄率の変動は認められなかった。

3)尿中及び糞中排泄

健康成人(外国人)に空腹時 [¹⁴C] リザトリプタン3mgを単回静脈内投与又は10mgを単回経口投与し、尿中及び糞中排泄を検討した。
静脈内投与5日後までの放射能の尿中排泄率は投与量の89.5%であり、糞中排泄率は4.4%であった。経口投与5日後までの放射能の尿中排泄率は投与量の82.4%であり、糞中排泄率は11.5%であった。また、投与量の14%は未変化体として、51%はインドール酢酸代謝物として尿中に排泄された。静脈内投与後のリザトリプタンの腎クリアランス (CL_R)は349mL/minであり、糸球体ろ過速度より高いことから、腎尿細管分泌されることが推定される。

[¹⁴C]リザトリプタン単回静脈内投与又は経口投与時の尿中及び糞中排泄率

投与経路	測定対象	累積排泄率(投与量に対する割合(%))	
		尿	糞
静脈内	放射能	89.5±3.2	4.4±1.4
	未変化体	26.5±3.4	—
経口	放射能	82.4±9.0	11.5±2.4
	未変化体	14.3±4.6	—

— : 未測定、投与量 : 3mg (静脈内)、10mg (経口)、n=6、平均±標準偏差

(2)排泄率

(1)排泄部位及び経路 参照

(3)排泄速度

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

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

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

透析患者にリザトリブタン5mg液剤を単回経口投与したところ、 $AUC_{0-\infty}$ は51.4ng・hr/mLで健康成人に比べ44%増加した。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VII. 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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

次の患者には投与しないこと

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】

一般的な注意事項として記載した。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を再投与した場合、過敏症を起す可能性があるため投与しないこと。

(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】

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

国内、外国ともに虚血性心疾患を有する患者は臨床試験の対象から除外したため、これらの患者に対する安全性は確立していない。

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)のある患者では、重篤な虚血性心疾患様症状があらわれることがあるので、これらの患者には投与しないこと。

外国の臨床試験で副作用として不整脈が2例、市販後調査で有害事象として不整脈が5例(因果関係：あり2例、未記載3例)、狭心症が2例(因果関係：あるかもしれない1例、未記載1例)、心筋梗塞が4例(因果関係：未記載4例)、冠血管痙攣が2例(因果関係：あり2例)報告されている。

(Ⅶ-5. 慎重投与(1)、Ⅶ-6. 重要な基本的注意(2)、Ⅶ-8-(2)、重大な副作用2)を参照)

(3) 脳血管障害や一過性脳虚血発作の既往のある患者[脳血管障害や一過性脳虚血発作があらわれることがある。]

【解説】

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

本剤の血管収縮作用により脳血管障害や一過性脳虚血発作があらわれることがあるので投与しないこと。

なお、外国の市販後調査で本剤投与後に有害事象として脳血管障害(脳梗塞、脳卒中)が4例(因果関係：あり2例、疑いあり1例、未記載1例)、一過性脳虚血発作が1例(因果関係：否定できない)報告されている。(Ⅶ-5. 慎重投与(4)を参照)

(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】

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

末梢血管障害を有する患者の症状を悪化させる可能性が考えられるので、末梢血管障害を有する患者には投与しないこと。

外国の市販後調査で有害事象として冠動脈攣縮を認めない末梢血管障害が2例(因果関係：未記載2例)報告されている。

Ⅶ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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】 本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。 コントロール不良の高血圧症の患者(外国ではスクリーニング時の血圧が145/95mmHgを超える患者)は臨床試験の対象から除外したので、これらの患者に対する安全性は確立していない。 5-HT_{1B/1D}受容体作動薬は血管収縮作用により一過性の血圧上昇を引き起こすことがあるので、コントロールされていない高血圧症の患者には投与しないこと。 外国において本剤10mgを投与した比較試験で1例、長期間投与試験で4例に副作用として高血圧が認められた。 (Ⅶ-5. 慎重投与(6)を参照)	(6) 重度の肝機能障害を有する患者[本剤は主に肝臓で代謝されるので、重度の肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある。] 【解説】 本剤は主に肝臓で代謝されるので、中等度の肝機能障害患者で血中濃度が上昇した。重度の肝機能障害を有する患者では血中濃度が更に上昇するおそれがあるため投与しないこと。 (Ⅶ-1-(3)-(4)、肝機能障害患者(外国人)を参照)	(7) 血液透析中の患者[「薬物動態」の項参照] 【解説】 外国において、健康成人と比較して血液透析中の患者では、本剤の排泄の遅延とAUCの増加が報告されているため血液透析中の患者には投与しないこと。 (Ⅶ-8-(2)、血液透析を参照)	(8) 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[「相互作用」の項参照] 【解説】 本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。 エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤又は他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬は、本剤と相加的に作用を増強させ、血圧上昇又は血管収縮を増強させるおそれがあるため、これらの薬物を投与中の患者には投与しないこと。 なお、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。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。 (Ⅶ-7-(1)、併用禁忌とその理由を参照)	(9) モノアミン酸化酵素阻害剤(MAO阻害剤)を投与中、あるいは投与中止2週間以内の患者[「相互作用」の項参照] 【解説】 モノアミン酸化酵素阻害剤は本剤の代謝を阻害し、本剤の作用を増強するおそれがあるため、モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中、あるいは投与中止2週間以内の患者には投与しないこと。 A型モノアミン酸化酵素(A型MAO)阻害剤であるモクロベロミド(本邦未承認)150mg又はブラセボを1日3回、4日間経口投与し、4日目に本剤10mgを単回経口投与した。その結果、モクロベロミド併用時の本剤の末濃化体及びN-メチルメチル体のAUC_{0-∞}はそれぞれ2.2倍及び5.3倍、C_{max}は1.4倍及び2.6倍に増加し、t_{1/2}は1.3倍及び2.0倍に延長した。 (Ⅶ-7-(1)、併用禁忌とその理由を参照)
--	---	--	--	---

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(10) プロプラノロール塩酸塩を投与中の患者[「相互作用」の項参照] 【解説】 本剤の主要代謝経路はA型MAOによる酸化的脱アミノ化で、プロプラノロール塩酸塩の代謝にもA型MAOが関与する。このため、プロプラノロール塩酸塩と併用すると本剤の血漿中濃度が上昇するので、プロプラノロール塩酸塩を投与中の患者には投与しないこと。 なお、プロプラノロール塩酸塩の消失半減期(t_{1/2})は錠剤で3.9時間、徐放錠剤で約10時間であることから、プロプラノロール塩酸塩を投与中あるいは投与中止から錠剤では24時間、徐放錠剤では48時間が経過していない患者には本剤を投与しないこと。 (Ⅶ-1-(3)-(5)、相互作用、Ⅶ-7-(1)、併用禁忌とその理由を参照)	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 (1) 本剤は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準[「参考」の項参照]により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と診断が確定された場合にのみ使用すること。特に次のような患者は、クモ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ので、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。 1) 今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者 2) 片頭痛と診断されたことはあるが、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 (2) 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳感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】 「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使用上の注意とその理由 (1) 本剤は片頭痛の頭痛発現時に限り使用し、予防的に投与しないこと。 (2) 本剤投与により全く効果が見られない場合は、その発作に対して追加投与をしないこと。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。 【解説】 「V. 治療に関する項目」を参照すること。	5. 慎重投与内容とその理由 次の患者には慎重に投与すること (1) 虚血性心疾患の可能性のある患者(例えば、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)[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。] 【解説】 本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。 国内、外国ともに虚血性心疾患を有する患者は臨床試験の対象から除外したので、これらの患者に対する安全性は確立していない。 従って、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には慎重に投与すること。 外国の臨床試験で副作用として不整脈が2例、市販後調査で有害事象として不整脈が5例(因果関係：あり2例、未記載3例)、狭心症が2例(因果関係：あり1例、未記載1例)、心筋梗塞が4例(因果関係：未記載4例)、冠血管症候群が2例(因果関係：あり2例)報告されている。 一般的に冠動脈疾患の危険因子としては、脂質代謝異常、高血圧症、糖尿病、肥満等がある。また、虚血性心疾患については加齢も危険因子と考えられている。 なお、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(冠動脈狭窄)のある患者には本剤は禁忌である。 (Ⅶ-2. 禁忌内容とその理由(2)を参照)
---	--	--	--

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (2) 肝機能障害を有する患者 [外国において、健康成人と比較して中等度の肝機能障害患者では、本剤のAUCとC_{max}が増加する傾向が報告されている。] (薬物動態)の項参照)
- 【解説】
外国において、健康成人と比較して中等度の肝機能障害患者では、本剤のAUCとC_{max}が増加する傾向が報告されている。なお、重度の肝機能障害を有する患者には本剤は禁忌である。(Ⅶ-2. 禁忌内容とその理由 (6) を参照)
- (3) てんかんあるいはてんかん発作のある患者 [てんかん発作が出現したとの報告がある。]
- 【解説】
本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。外国で本剤を投与後にてんかん発作が出現したとの報告があることから、てんかんあるいはてんかん発作を有する患者には慎重に投与すること。外国の市販後調査で有患者として12例のてんかん発作があるいはてんかん発作様の発作が報告されている。このうち4例は発作の既往があった(残りの8例については十分な情報が得られていない)。(Ⅶ-8-(2). 重大な副作用と初期症状(4) を参照)
- (4) 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】
本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。本剤の血管収縮作用により脳血管障害があらわれるおそれがあるため、脳血管障害の可能性のある患者には慎重に投与すること。外国の市販後調査で本剤投与後に有患者として脳血管障害(脳梗塞、脳卒中)が4例(因果関係：あり2例、疑いあり1例、未定1例)、一過性脳虚血発作が1例(因果関係：否定できない)報告されている。なお、脳血管障害や一過性脳虚血発作の既往のある患者には本剤は禁忌である。(Ⅶ-2. 禁忌内容とその理由 (3) を参照)
- (5) ヴォルフバークキンソン・ホワイ特症候群(WPW症候群)又は他の心臓副伝導路と関連した不整脈のある患者 [薬物(5-HT_{1B/1D}受容体作動薬)でWPW症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈が出現したとの報告がある。]
- 【解説】
本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。外国で本剤によりウォルフバークキンソン・ホワイ特症候群(WPW症候群)の典型的症状である重篤な発作性頻脈が出現したとの報告があるため、WPW症候群又は他の心臓副伝導路と関連した不整脈のある患者には慎重に投与すること。(Ⅶ-8-(2). 重大な副作用(3) を参照)
- (6) 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】
本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。5-HT_{1B/1D}受容体作動薬は一過性の血圧上昇を起こすことがあるため、コントロールされている高血圧症患者には慎重に投与すること。なお、コントロールされていない高血圧症の患者には本剤は禁忌である。外国において本剤10mgを投与した比較試験で1例、長期投与試験で4例に副作用として高血圧が認められた。(Ⅶ-2. 禁忌内容とその理由 (5) を参照)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) RPD錠は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲むこと。
- 【解説】
RPD錠は水1杯でも瞬時に崩壊する錠剤であり、リザトリブタン塩基性溶液の水に対する溶解度は50mg/mL以上である。また、本剤には付着性のある添加剤は含まれておらず、唾液の少ない患者が臥位で水なしで服用しても、薬剤が消化管に付着して潰瘍を形成する可能性はほとんどないと思われる。また、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲むこと。
- 健康成人にRPD錠10mgを単回で経口投与又は口腔内投与した。口腔内投与では、RPD錠を1分間口腔内滞留後吐出し、5分後に口腔内滞留物を吐出し、水ですすいだ。口腔からの未変化体の回収率は89.1±4.4%である。口腔粘膜吸収時のAUC₀₋₂₄に対する経口投与時のAUC₀₋₂₄は、口腔からの未変化体の生物学的利用率は1.9±3.0%であり、本剤の生物学的利用率に対する口腔粘膜吸収の影響はほとんどないことが確認された。
- (2) 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)があらわれることがある。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。
- 【解説】
本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。本剤投与後に胸痛、胸部圧迫感等の虚血性心疾患(狭心症、心筋梗塞等)によると思われる症状を訴えた場合には、以後の投与を中止して、適切な検査(心電図等)を行うこと。検査の結果、虚血性心疾患が強く疑われた場合には、本剤を再投与しないこと。虚血性心疾患のある患者には本剤は禁忌である。国内の後期第Ⅱ相試験で胸痛が1例、長期投与試験で胸部圧迫感が1例、副作用として報告されている。また、外国の2つの用量設定試験で13例(3.6%)及び1例(0.2%)、再発作試験で19例(2.1%)、繰り返し発作試験で15例(3.8%)、比較試験で11例(2.0%)、さらに長期投与試験で75例(4.9%)の胸痛が副作用として報告されている。
* : 10-40mg投与(他は5、10mg投与) * * : 平均治療発作数は5mg、10mgで19-29回(Ⅶ-2. 禁忌内容とその理由 (2) を参照)
- (3) 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。このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 【解説】
本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。外国において、薬剤で心血管系の基礎疾患がない患者で、心筋梗塞を誘発したとの報告があり、これらの患者には無症候性の心疾患患者が含まれていた可能性もある。このため、心血管系の疾患が認められない患者においても、本剤投与後に心疾患が疑われた場合には、以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) 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】
本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。本剤の副作用として眠気及びめまいが報告されているため、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。国内で実施された臨床試験(承認時、使用成績調査)において、副作用として傾眠が37件(1.89%)報告されている。

Ⅶ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン製剤 エルゴタミン酒石酸塩・無水カルフェイン・インプロピルアミン塩(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(ジヒドロゴット) エルゴメトリンマレイン酸塩(エルゴメトリン) メチルエルゴメトリンマレイン酸塩(メテルギン)	血圧上昇又は血管収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} 受容体作用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。

【解説】

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作用薬共通の注意事項として設定した。
エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤は、本剤と相加的に作用を増強させ、血圧上昇又は血管収縮を増強させるおそれがあるため、これらの薬剤を投与中の患者には投与しないこと。
なお、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。
(Ⅶ-2. 禁忌内容とその理由(8)を参照)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
5-HT _{1B/1D} 受容体作用薬 スマトリプタンコハク酸塩(イミグラン) ソルミトリプタン(ゾーミット) エレクトリプタン臭化水素酸塩(レラパックス) ナラトリプタン塩酸塩(アマージ)	血圧上昇又は血管収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} 受容体作用薬を投与する場合、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】

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作用薬共通の注意事項として設定した。
本剤と同一の薬理作用を有する他の5-HT_{1B/1D}受容体作用薬との併用時には、薬理的相加作用により、血圧上昇又は血管収縮が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤を投与中の患者には投与しないこと。
なお、本剤投与後に他の5-HT_{1B/1D}受容体作用薬を投与する場合、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。
(Ⅶ-2. 禁忌内容とその理由(8)を参照)

Ⅶ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

MAO阻害剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤	本剤及び活性代謝物の消失半減期(t _{1/2})が延長し、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増加するのことで、MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止2週間以内の患者には本剤を投与しないこと。	A型MAO阻害剤により本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強される可能性があると考えられる。

【解説】

モノアミン酸化酵素阻害剤は本剤の代謝を阻害し、本剤の作用を増強するおそれがあるため、モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中、あるいは投与中止2週間以内の患者には投与しないこと。
(Ⅶ-2. 禁忌内容とその理由(9)を参照)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロプラノロール塩酸塩(インデラル)	本剤の消失半減期(t _{1/2})が延長し、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増加するのことで、プロプラノロール塩酸塩を投与中あるいは投与中止から次の期間が経過していない患者には本剤を投与しないこと。 錠剤：24時間、徐放製剤：48時間	両薬剤の代謝にはA型MAOが関与するため本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強される可能性がある。

【解説】

本剤の主要代謝経路はA型MAOによる酸化的脱アミノ化で、プロプラノロール塩酸塩の代謝にもA型MAOが関与する。このため、プロプラノロール塩酸塩と併用すると本剤の血漿中濃度が上昇するので、プロプラノロール塩酸塩を投与中の患者には投与しないこと。
なお、プロプラノロール塩酸塩の消失半減期(t_{1/2})は錠剤で3.9時間、徐放製剤で約10時間であることから、プロプラノロール塩酸塩を投与中あるいは投与中止から錠剤では24時間、徐放製剤では48時間が経過していない患者には本剤を投与しないこと。
(Ⅶ-2. 禁忌内容とその理由(10)を参照)

(2)併用注意とその理由

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剤 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等 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 ミルナシブラン塩酸塩	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。5-HT _{1B/1D} 受容体作用薬との併用により、セロトニン作用が増強する可能性があると考えられる。

【解説】

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作用薬共通の注意事項として設定した。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤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、本剤との併用によりセロトニン作用が増強し、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可能性がある。従って、併用する場合には、これらの症状の発現に注意し慎重に投与すること。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤であるパロキセチン20mg又はプラセボを1日1回、14日間経口投与し、14日目に本剤10mgを経口投与した。その結果、パロキセチン併用時の未変化体及びN-脱メチル体の血漿中濃度は、非併用時と比べ変化は認められなかった。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用発生状況の概要

国内で実施された臨床試験で副作用が報告されたのは274例中51例(18.6%)であり、主な副作用は傾眠21件(7.7%)、倦怠感8件(2.9%)、めまい6件(2.2%)、口渇5件(1.8%)、脱力4件(1.5%)、悪心3件(1.1%)、感覚減退3件(1.1%)であった。また、臨床検査値異常は12例(4.4%)に認められ、主なものはALT(GPT)上昇6件(2.2%)、AST(GOT)上昇5件(1.8%)、CK(CPK)上昇3件(1.1%)であった。(承認時)

使用成績調査で副作用が報告されたのは1681例中71例(4.22%)であり、主な副作用は傾眠16件(0.95%)、悪心11件(0.65%)、めまい10件(0.59%)、嘔吐5件(0.30%)、倦怠感5件(0.30%)、胸部不快感4件(0.24%)であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー(頻度不明)：アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがまれに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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【解説】

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。
国内の臨床試験での報告はなかったが、外国の臨床試験での有害事象としてアナフィラキシー(アナフィラキシー反応)が2例(因果関係：なし)報告されている。
このような症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状(頻度不明)：不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状を起こすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【解説】

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。
国内の臨床試験での報告はなかったが、外国の臨床試験で副作用として不整脈が2例、市販後調査で有害事象として不整脈が5例(因果関係：あり2例、未記載3例)、狭心症が2例(因果関係：あるかもしれない1例、未記載1例)、心筋梗塞が4例(因果関係：未記載4例)、冠血管経路が2例(因果関係：あり2例)報告されている。
不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(Ⅶ-2. 禁忌内容とその理由(2)、Ⅶ-5. 慎重投与(1)、Ⅶ-6. 重要な基本的注意(2)を参照)

3) 傾眠(WPW症候群における)(頻度不明)：類薬(5-HT_{1B/1D}受容体作動薬)でWPW症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈の報告がある。

【解説】

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。
外国で製剤によりウォルフパルク・ホワイト症候群(WPW症候群)の典型的症状である重篤な発作性頻脈が発現したとの報告がある。
国内及び外国の臨床試験及び市販後調査で、本剤によるWPW症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈の報告はなかった。
(Ⅶ-5. 慎重投与(5)を参照)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

4) てんかん様発作(頻度不明)：てんかん様発作を起こすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【解説】

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。
国内の臨床試験での報告はなかったが、外国の市販後調査で有害事象として12例のてんかん発作あるいはてんかん様発作様の発作が報告されている。このうち4例は発作の既往が報告されている(残りの8例については十分な情報が得られていない)。
てんかん様発作が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(Ⅶ-5. 慎重投与(3)を参照)

5) 血管浮腫(頻度不明)：顔面、舌、咽頭等の浮腫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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【解説】

国内の臨床試験での報告はなかったが、外国の市販後調査で有害事象として咽頭浮腫が1例(因果関係：未記載)報告されている。顔面、舌、咽頭等の浮腫が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 中毒性表皮壊死症(頻度不明)：中毒性表皮壊死症を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【解説】

国内の臨床試験での報告はなかったが、外国の市販後調査で有害事象として中毒性表皮壊死症が1例(因果関係：関連あり)報告されているので、このような症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 呼吸困難(頻度不明)：呼吸困難を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【解説】

国内で実施された使用成績調査において、副作用として呼吸困難が2件(0.12%)報告されている。外国の市販後調査で有害事象として呼吸困難が1例(因果関係：未記載)報告されている。呼吸困難のような症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 失神(頻度不明)：失神を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【解説】

国内の臨床試験での報告はなかったが、外国の第Ⅰ相試験で健康被験者313例の内、本剤を投与した5例及びプラセボを投与した1例に、失神が発現した。この内1例は80mg投与で重篤な失神であった。また、本剤の市販後調査で有害事象として14例の失神が報告されている。
失神が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(Ⅶ-13. 過量投与(5)を参照)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
	頻度不明	1%以上	1%未満
全身症状	無力症・疲労		倦怠感、脱力、胸痛、冷感
循環器	頻脈、高血圧		動悸
消化器	消化不良		悪心、嘔吐、下痢、口内乾燥、口渇、腹痛
筋・骨格系	頸部痛、局所性重圧感、局所性絞扼感、筋力低下、顔面痛		硬直
精神神経系	不眠症、振戦、運動失調、神経過敏、失見当識、多幸症	睡眠	めまい、感覚減退、錯覚、知覚過敏、頭痛、精神明瞭性の減退
呼吸器	咽頭不快感、喘鳴		鼻乾燥
皮膚	潮紅、発汗、発疹		痒疹、痒疹症
肝臓			肝機能異常 (ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇等)
その他	霧根、温感、味覚異常		CK (CPK) 上昇、光視症、頻尿、食欲減退、ほてり

発現頻度は承認時までの国内臨床試験及び使用成績調査の結果を合計し、算出した。

【解説】

国内の臨床試験における副作用発現件数に基づき、原則として2件以上が報告された副作用及び臨床検査値異常変動を記載した。また、米国添付文書及び米国メルク社の国際添付文書に記載されている副作用及び臨床試験で発現頻度が1%以上の副作用についても記載した。

なお、国内の臨床試験では発現せず、米国添付文書及び米国メルク社の国際添付文書に記載されている副作用については、頻度不明として記載した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 項目別副作用発現頻度

項目	承認時までの状況	使用成績調査	合計
調査施設数	54	303	348
調査症例数	274	1,681	1,955
副作用等の発現症例数	51	71	122
副作用等の発現件数	76	89	165
副作用等の発現症例率	18.61%	4.22%	6.24%
副作用等の種類別発現症例(件)数率(%)			
代謝および栄養障害	1 (0.36)	—	1 (0.05)
食欲減退	1 (0.36)	—	1 (0.05)
神経系障害	28 (10.22)	33 (1.96)	61 (3.12)
浮動性めまい	6 (2.19)	9 (0.54)	15 (0.77)
体位性めまい	—	1 (0.06)	1 (0.05)
頭痛	—	2 (0.12)	2 (0.10)
知覚過敏	1 (0.36)	—	1 (0.05)
感覚鈍麻	3 (1.09)	2 (0.12)	5 (0.26)
精神的機能障害	—	2 (0.12)	2 (0.10)
片頭痛	—	1 (0.06)	1 (0.05)
錯覚	1 (0.36)	—	1 (0.05)
睡眠	21 (7.66)	16 (0.95)	37 (1.89)
会話障害	1 (0.36)	—	1 (0.05)
振戦	—	1 (0.06)	1 (0.05)
眼障害	2 (0.73)	—	2 (0.10)
眼瞼浮腫	1 (0.36)	—	1 (0.05)
光視症	1 (0.36)	—	1 (0.05)
耳および迷路障害	1 (0.36)	—	1 (0.05)
聴覚障害	1 (0.36)	—	1 (0.05)
心臓障害	1 (0.36)	2 (0.12)	3 (0.15)
動悸	1 (0.36)	2 (0.12)	3 (0.15)
血管障害	—	2 (0.12)	2 (0.10)
ほてり	—	2 (0.12)	2 (0.10)
呼吸器、胸部および縦隔障害	1 (0.36)	4 (0.24)	5 (0.26)
呼吸困難	—	2 (0.12)	2 (0.10)
鼻乾燥	1 (0.36)	—	1 (0.05)
咽喉絞扼感	—	1 (0.06)	1 (0.05)
口腔咽頭痛	—	1 (0.06)	1 (0.05)
胃腸障害	8 (2.92)	19 (1.13)	27 (1.38)
腹部不快感	—	1 (0.06)	1 (0.05)
上腹部痛	1 (0.36)	3 (0.18)	4 (0.20)
下痢	1 (0.36)	2 (0.12)	3 (0.15)
口内乾燥	1 (0.36)	—	1 (0.05)
悪心	3 (1.09)	11 (0.65)	14 (0.72)
嘔吐	2 (0.73)	5 (0.30)	7 (0.36)
口の錯覚	1 (0.36)	—	1 (0.05)
肝臓系障害	1 (0.36)	—	1 (0.05)
肝機能異常	1 (0.36)	—	1 (0.05)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5)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

背景因子		安全性評価対象例数		副作用発現例数(%)	
合計		274		51 (18.6)	
性別	女性	215		39 (18.1)	
	男性	59		12 (20.3)	
年齢(歳)	-34	97		19 (19.6)	
	35-44	85		15 (17.6)	
	45-54	69		12 (17.4)	
	55-64	23		5 (21.7)	
	-39	146		28 (19.2)	
服薬時の頭痛の程度	中等度	128		23 (18.0)	
	重度	74		33 (44.5)	
服薬時の前兆	なし	227		46 (20.3)	
	あり	47		5 (10.6)	
合併症	なし	152		27 (17.8)	
	あり	122		24 (19.7)	
前治療	なし	37		8 (21.6)	
	あり	237		43 (18.1)	
投与量 (mg/回)	2.5	39		3 (7.7)	
	5	42		8 (19.0)	
	10	193		40 (20.7)	

(承認時集計)

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用

1)アナフィラキシーショック、アナフィラキシー(頻度不明): アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがまれに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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(Ⅶ-2. 禁忌内容とその理由(1)、Ⅶ-8-(2) 重大な副作用と初期症状1)を参照)

9. 高齢者への投与

外国での試験では、高齢者と非高齢者との間で、薬物動態、有効性及び副作用発現率に明らかな差は認められていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意して投与すること。

【解説】

国内で実施した臨床試験では65歳以上の高齢者に対して使用経験はない。

(Ⅶ-1-(3)-(2) 高齢者を参照)

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

【解説】

一般的な注意事項として設定した。

(1)外国で妊婦74名(臨床試験で22名、市販後調査で52名)に本剤を投与したとの報告がある。この中で2名の染色体異常が報告されているが、両報告は専門家により、自然突然変異と胚胎産出に起因するものと判断されている。

しかし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本剤の安全性については、臨床評価をしていないので、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。

副作用等の種類	副作用等の頻度(発現割合)(件数/率)(%)	
	承認時までの状況	使用成績調査
皮膚および皮下組織障害	2 (0.73)	2 (0.12)
発汗	-	1 (0.06)
皮膚炎	1 (0.36)	-
痒疹	1 (0.36)	-
蜂窩性組織炎	1 (0.36)	1 (0.06)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.36)	5 (0.30)
四肢麻痺	-	1 (0.06)
重症	-	1 (0.06)
筋骨格硬直	1 (0.36)	2 (0.12)
筋骨格不快感	-	1 (0.06)
骨および軟組織障害	1 (0.36)	1 (0.06)
頻尿	1 (0.36)	1 (0.06)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (6.20)	16 (0.95)
無力症	4 (1.46)	1 (0.06)
胸部不快感	2 (0.73)	4 (0.24)
異常感	-	2 (0.12)
冷感	1 (0.36)	-
熱感	1 (0.36)	-
倦怠感	8 (2.92)	5 (0.30)
浮腫	-	1 (0.06)
圧迫感	-	1 (0.06)
口渇	5 (1.82)	2 (0.12)
臨床検査	1 (0.36)	1 (0.06)
体重減少	-	1 (0.06)
心臓器異常1液	1 (0.36)	-

(承認時及び使用成績調査の集計)

2)臨床検査値異常一覧

臨床検査値異常は12例(27件)に認められ、主なものとしてはALT(GPT)上昇6件、AST(GOT)上昇5件等であった。

検査項目	検査実施例数	異常件数	発現率(%)
血液学検査			
赤血球数減少	262	1	0.4
白血球数増加	262	1	0.4
ヘマトクリット増加	262	1	0.4
総ビリルビン増加	258	1	0.4
ALP増加	251	1	0.4
LDH増加	2	2	-
AST(GOT)増加	263	5	1.8
ALT(GPT)増加	262	6	2.2
総蛋白減少	262	1	0.4
BUN減少	262	1	0.4
カリウム減少	259	1	0.4
CK(CPK)増加	3	3	-
アルドラーゼ増加	2	2	-
尿検査			
尿糖陽性	239	1	0.4

(承認時集計)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 本剤がヒト母乳中に移行するか否かは報告されていないが、動物実験(ラット)では乳汁中への移行が報告されている。ラットに妊娠6日目から分娩後14日まで100mg/kg/日を投与したところ、乳汁中に血漿中濃度の6倍以上(18.13 µg/mL)移行した。従って、安全性を考慮し本剤投与中の授乳は避けさせること。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。
[解説]
一般的な注意事項として設定した。
国内で実施した臨床試験において小児等に対する使用経験がないため、小児等に対する安全性は確立していない。
国内の臨床試験は18歳以上を対象に実施した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

過量投与の主な症状は、傾眠、めまい、高血圧又は他の血管収縮の徴候を含む心・血管系の事象である。その他に、嘔吐、眩暈、失神、アトロピン反応性の3度房室ブロック、失禁が起きうる可能性がある。
処置：本剤を過量に投与した場合は、胃洗浄及び活性炭による吸着を行い、12時間以上は症状及び心電図のモニタリングを行うこと。
本剤の血漿中濃度に対する血液透析又は腹膜透析の効果は不明である。

[解説]

国内で実施した臨床試験において本剤の過量投与の報告はなかったが外国の第Ⅰ相試験で1日80mg投与の1例に失神及び尿失禁が、1例に徐脈(アトロピン反応性の3度房室ブロック)が報告されている。同様に外国の第Ⅱ相試験で1日40mg投与で傾眠等が報告されている。
本剤を誤って過量投与した場合には、胃洗浄及び活性炭による吸着を行い、12時間以上は症状及び心電図のモニタリングを行うこと。
本剤が血液透析又は腹膜透析により除去可能かどうかについてのデータはない。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：

- (1) 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
(2) 口腔内崩壊錠：下記の点に注意すること。
1) 服用直前まで外袋を開封しないこと。
2) 取り出したブリスターパックを乾いた手で剥がして、本剤を取り出し服用する。
3) 本剤を舌の上ののせ唾液を浸潤させ飲み込む。本剤は、水なしで服用することができる。
また、水で服用することもできる。

[解説]

- (1) PTP包装の薬剤の誤飲防止に必要かつ重要な一般的事項を記載した。
(2) 口腔内崩壊錠の保存方法並びに取り出し方法に関する注意及び製剤の特徴について記載した。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(Ⅶ. 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

試験項目	動物種	投与量・経路	試験成績
(1) 行動に及ぼす影響	マウス	100mg/kg p.o.	影響なし
	イヌ	0.5, 1, 2mg/kg p.o.	0.5mg/kg以上で言ふり、洗眼行動、泣鳴、尾の緊張、筋跳及び鼻乾燥がみられた。
(2) 中枢神経に及ぼす影響			
1) 自覚運動に及ぼす影響	ラット	3, 10, 100mg/kg p.o.	影響なし
2) ヘキソバルビタール誘発睡眠	マウス	3, 10, 100mg/kg p.o.	100mg/kgでヘキソバルビタール誘発睡眠時間を約2倍に延長した。
3) 座薬誘発/抗座薬作用	マウス	3, 10, 100mg/kg p.o.	影響なし
4) 鎮痛作用	マウス	3, 10, 100mg/kg p.o.	影響なし
(3) 心血管系に及ぼす影響			
1) 安静下の心血管系に及ぼす影響	イヌ	0.3mg/kg i.v.	経路の持続的な血圧上昇とわずかな徐脈及びムスカリン性神経節刺激薬による昇圧反応のわずかな減弱が認められた。
2) 覚醒下の心血管系に及ぼす影響	イヌ	単回投与 1, 5mg/kg p.o. 反復投与 2mg/kg p.o.	5mg/kgで、散瞳と興奮性の行動変化を伴った血圧と心拍数の上昇が認められた。持続的な血圧及び心拍数の上昇と散瞳及び興奮性の首振りや不眠が認められた。用量依存性の血圧上昇が認められ、1mg/kgでは活動性の増進と嘔吐が認められた。
(4) 呼吸器系に及ぼす影響			
麻酔下の呼吸器系に及ぼす影響	イヌ	0.3mg/kg i.v.	影響なし
(5) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響			
輸血回腸に及ぼす影響	モルモット	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ mol/L	10 ⁻⁶ mol/Lから平滑筋を収縮傾向。10 ⁻⁵ 及び10 ⁻⁴ mol/Lでヒスタミンによる収縮を約40%及び70%抑制した。
(6) 消化器に及ぼす影響			
1) 胃酸分泌に及ぼす影響	イヌ	2.0mg/kg 胃内投与	影響なし
2) 腸管輸送能に及ぼす影響	マウス	3, 10, 100mg/kg p.o.	影響なし
(7) 腎臓に及ぼす影響	イヌ	1mg/kg p.o.	短時間の糸球体ろ過率・腎血流量の軽度の減少と尿量・ナトリウム・カリウム排泄の軽度の増加が認められた。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種・性	投与経路		標榜の致死量 (mg/kg)		LD ₅₀ (mg/kg)	
	経口	静脈内	経口	静脈内	経口	静脈内
ラット	雌	2500	200	2227	141	141
マウス	雌	625	100	700	89	89
イヌ	雄・雌	>10	—	>10	—	—

(2) 反復投与毒性試験

種	投与期間	投与量・経路 (mg/kg/day)	毒性学的変化 (変化の認められた投与群)	無毒性量 (mg/kg/day)
ラット	18日間	1.6, 8, 40 p.o.	特になし	>40
	14週間	5, 25, 125 p.o.	体重増加抑制 (雄25以上、雌25) 摂餌量減少 (雄25、雌125)	5
	53週間	10, 50, 250 p.o.	眼瞼下垂 (50以上)、体重増加抑制 (10以上)、 ALP増加 (250)、肝重量の増加 (雌250)	<10
マウス	5週間	25, 125, 250, 500 p.o.	死亡：雄3、雌1 (500) (死亡例のうち2例：消化管拡張、 活動性の減少 (250以上)) 体重増加抑制 (雌125以上)	25
	14週間	25, 125, 250, 500 p.o.	死亡：雄1、雌1 (500) (全死亡例：消化管拡張、 活動性の減少 (250以上)) 体重増加抑制 (雌125以上) 摂餌量減少 (125以上)	25
イヌ	18日間	0.2, 1, 5 p.o.	特になし	>5
	14週間	0.2, 1, 5 p.o.	特になし	>5
	53週間	0.2, 1, 5 p.o.	特になし	>5

(3) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験において、リザトリブタンによると考えられる健常形態は認められなかった。
他の毒性学的所見は、親動物では雌ラットの生殖能試験、出生児では雌ラットの生殖能試験、発生毒性試験、周産期及び授乳期投与試験において認められた。

試験項目	動物種・性	投与量・経路 (mg/kg/day)	毒性学的変化 (変化の認められた投与群)	無毒性量 (mg/kg/day)
生殖能試験 (seg I)	ラット 雄	5, 35, 250 p.o.	親動物：受胎能に影響なし 胎児：特になし	雄受胎能：>250 胎児：>250
	ラット 雌	2, 10, 100 p.o.	親動物：交尾に要した日数延長 (100) 出生児：低体重 (10以上)	雌受胎能：10 胎児/出生児：2
発生毒性試験 (seg II)	ラット 雄	5, 100, 250 p.o.	親動物：生殖能に影響なし 出生児：出生産児数減少 (100以上)、 3日生存率低下 (100以上)、 受動電撃回避試験試行回数の増加 (100以上)	生殖能：>250 出生児：5
	ウサギ 雌	5, 10, 50 p.o.	親動物：生殖能に影響なし 胎児：特になし	生殖能：>50 胎児：>50
周産期及び授乳期 投与試験 (seg III)	ラット 雌	2, 10, 100 p.o.	親動物：生殖能に影響なし 出生児：低体重 (10以上)	生殖能：>100 出生児：2

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性

試験項目	細胞等	試験法	処置濃度・投与量	試験結果
遺伝子突然変異試験	ネズミチフス菌、 大腸菌	直接法	100—10000 μ g/plate	陰性
		代謝活性化法		
	V-79	直接法	3.0—9.0mmol/L	
		代謝活性化法	3.0—8.0mmol/L	
染色体異常試験	CHO	直接法	2—8mmol/L	陰性
		代謝活性化法	1—6mmol/L	
	マウス骨髄細胞	経口投与	12.5, 41.7, 125mg/kg/day	
	ラット初代肝細胞	—	3.0—10.0mmol/L	
DNA損傷試験				

2) がん原性試験

動物種	投与期間	投与量・経路 (mg/kg/day)	毒性学的変化	試験結果
ラット	106週間	2, 25, 125 p.o.	腫瘍発生頻度に影響なし	陰性
マウス	100週間	2, 25, 125 p.o.	腫瘍発生頻度に影響なし	

3) 抗原性

リザトリブタンは低分子物質で血漿蛋白との結合率は約14%前後と低く、非臨床及び海外臨床試験成績から抗原性を示唆する知見が認められないことから、抗原性発現の可能性が低い化合物と考えられた。したがって、国内での抗原性試験は不要と判断され、実施しなかった。

4) 依存性

サルで連綿静脈内自己投与試験(サルがレバーを押すことにより、静脈内に強制投与される試験。16, 32, 64 µg/kg/回)を実施した結果、自己薬物摂取の頻度増加は認められず、精神依存性を示唆する所見は得られなかった。
したがって、本薬の使用による薬物依存性は極めて低いと考察された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：

マクサルト錠10mg、マクサルトRPD錠10mg：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：

リザトリプタン安息香酸塩・劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造の翌月より3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

RPD錠は吸湿性のため服用直前まで外袋を開封しないこと

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

該当資料なし

(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)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、「14 適用上の注意」参照
くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

マクサルト錠10mg

6錠(PTP 6T×1)・18錠(PTP 6T×3)

マクサルトRPD錠10mg

6錠(3錠ケース×2)・18錠(3錠ケース×6)

7. 容器の材質

(1) マクサルト錠10mg

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

(2) マクサルトRPD錠10mg

ブリストアバック：ポリ塩化ビニル、アルミニウム、紙

袋：ポリエチレン、アルミニウム、紙

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、エレクトリプタン臭化水素酸塩、エルゴタミン酒石酸塩、ロメリジン塩酸塩、ナラトリプタン塩酸塩

X. 取扱い上の注意等に関する項目

9. 国際誕生年月日

1998年1月21日(メキシコ)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

輸入承認年月日：2003年7月17日

承認番号

マクサルト錠10mg：21500AMY00109000

マクサルトRPD錠10mg：21500AMY00110000

11. 薬師基準収載年月日

2003年9月12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：2013年4月4日

内 容：薬事法第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

2003年7月17日－2011年7月16日(8年間)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

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
マクサルト錠10mg	115680501	2160006F1026	620000419
マクサルトRPD錠10mg	115681201	2160006F2022	620000420

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- ① Teall, J. et al. : Headache, 38, 281 (1998)
- ② Kramer, M. S. et al. : Neurology, 51 (3), 773 (1998)
- ③ Hansen, P. T. et al. : Headache, 38, 748 (1998)
- ④ Longmore, J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 46, 577 (1998)
- ⑤ Ferro, A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 40, 245 (1995)
- ⑥ Longmore, J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 42, 431 (1996)
- ⑦ Longmore, J. et al. : Funct. Neurol., 12, 3 (1997)
- ⑧ Williamson, D. J. et al. : Eur. J. Pharmacol., 328, 61 (1997)
- ⑨ Cumberbatch, M. J. et al. : Eur. J. Pharmacol., 328, 37 (1997)
- ⑩ Musson, D. G. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Therapeutics, 39, 447 (2001)
- ⑪ Goldberg, M. R. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 52, 69 (2001)
- ⑫ van Haarst, A. D. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 48, 190 (1999)
- ⑬ Goldberg, M. R. et al. : J. Clin. Pharmacol., 39, 192 (1999)
- ⑭ Shadle, C. R. et al. : J. Clin. Pharmacol., 40, 309 (2000)
- ⑮ Vyas, K. P. et al. : Drug Metab. Dispos., 28, 89 (2000)

2. その他の参考文献

なし

1. 主な外国での発売状況

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。

効能又は効果
片頭痛

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 本剤は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準〔参考〕の項参照により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と診断が確定された場合にのみ使用すること。特に次のような患者は、クモ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ので、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。
(1)今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
(2)片頭痛と診断されたことはあるが、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
2. 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳血管性片頭痛あるいは脳筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと。

用法・用量

通常、成人にはリザトリプタンとして1回10mg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2時間以上あけること。
ただし、1日の総投与量を20mg以内とする。

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本剤は片頭痛の頭痛発現時に限り使用し、予防的に投与しないこと。
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をしないこと。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。

Ⅷ. 参考資料

国名	イギリス
販売名	MAXALT® 5mg and 10mg Tablets, MAXALT-T® MELT 10mg oral lyophilisates
会社名	MSD, UK
承認年月日	1998年6月24日
効能・効果	Acute treatment of the headache phase of migraine attacks with or without aura in adults.
用法・用量	MAXALT® 5mg and 10mg Tablets General Maxalt should not be used prophylactically. The oral tablets should be swallowed whole with liquid. Effect of Food: The absorption of rizatriptan is delayed by approximately 1 hour when administered together with food. Therefore, onset of effect may be delayed when rizatriptan is administered in the fed state (see also Pharmacokinetic properties, Absorption). MAXALT is also available as an alternative oral lyophilisate. Adults 18 years of age and older Recommended dose is 10 mg. Redosing: Doses should be separated by at least two hours; no more than two doses should be taken in any 24-hour period. — <i>for headache recurrence within 24 hours:</i> If headache returns after relief of the initial attack, one further dose may be taken. The above dosing limits should be observed. — <i>after non-response:</i> The effectiveness of a second dose for treatment of the same attack, when an initial dose is ineffective, has not been examined in controlled trials. Therefore, if a patient does not respond to the first dose, a second dose should not be taken for the same attack. Clinical studies have shown that patients who do not respond to treatment of an attack are still likely to respond to treatment for subsequent attacks. Some patients should receive the lower (5 mg) dose of MAXALT, in particular the following patient groups: — patients on propranolol. Administration of rizatriptan should be separated by at least two hours from administration of propranolol (see section 4.5). — patients with mild or moderate renal insufficiency. Doses should be separated by at least two hours; no more than two doses should be taken in any 24-hour period. Paediatric patients Children and Adolescents (under 18 years of age) The safety and efficacy of MAXALT in children and adolescents under 18 years of age has not yet been established. Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made. Patients older than 65 years The safety and effectiveness of rizatriptan in patients older than 65 years have not been systematically evaluated.

Ⅷ. 参考資料

用法・用量	MAXALT® MELT 10mg oral lyophilisates
	General MAXALT MELT oral lyophilisates should not be used prophylactically. MAXALT MELT oral lyophilisates need not be taken with liquid. The oral lyophilisate is packaged in a blister within an outer aluminium sachet. Patients should be instructed not to remove the blister from the outer sachet until just prior to dosing. The blister pack should then be peeled open with dry hands and the oral lyophilisate placed on the tongue, where it will dissolve and be swallowed with the saliva. MAXALT is also available as a tablet formulation. The oral lyophilisate can be used in situations in which liquids are not available, or to avoid the nausea and vomiting that may accompany the ingestion of tablets with liquids. Adults 18 years of age and older The recommended dose is 10 mg. Redosing: Doses should be separated by at least two hours; no more than two doses should be taken in any 24-hour period. — <i>for headache recurrence within 24 hours:</i> If headache returns after relief of the initial attack, one further dose may be taken. The above dosing limits should be observed. — <i>after non-response:</i> The effectiveness of a second dose for treatment of the same attack, when an initial dose is ineffective, has not been examined in controlled trials. Therefore, if a patient does not respond to the first dose, a second dose should not be taken for the same attack. Clinical studies have shown that patients who do not respond to treatment of an attack are still likely to respond to treatment for subsequent attacks. Some patients should receive the lower (5 mg) dose of MAXALT MELT oral lyophilisates, in particular the following patient groups: — patients on propranolol. Administration of rizatriptan should be separated by at least two hours from administration of propranolol (see section 4.5). — patients with mild or moderate renal insufficiency. — patients with mild to moderate hepatic insufficiency. Doses should be separated by at least two hours; no more than two doses should be taken in any 24-hour period. Paediatric patients Children and Adolescents (under 18 years of age) The safety and efficacy of MAXALT in children and adolescents under 18 years of age has not yet been established. Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made. Patients older than 65 years The safety and effectiveness of rizatriptan in patients older than 65 years have not been systematically evaluated.

(英国のSPC 2014年2月改訂)
(2014.11.267ケース)

国 名	アメリカ
販 売 名	MAXALT [®] Tablets, MAXALT [®] -MLT
会 社 名	Merck, USA
承認年月日	1998年6月29日
効能・効果	MAXALT [®] and MAXALT-MLT [®] are indicated for the acute treatment of migraine with or without aura in adults and in pediatric patients 6 to 17 years old.
用法・用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Dosing Information in Adults The recommended starting dose of MAXALT is either 5 mg or 10 mg for the acute treatment of migraines in adults. The 10-mg dose may provide a greater effect than the 5-mg dose, but may have a greater risk of adverse reactions [see Clinical Studies (4.1)]. <i>Redosing in Adults</i> Although the effectiveness of a second dose or subsequent doses has not been established in placebo-controlled trials, if the migraine headache returns, a second dose may be administered 2 hours after the first dose. The maximum daily dose should not exceed 30 mg in any 24-hour period. The safety of treating, on average, more than four headaches in a 30-day period has not been established. 2.2 Dosing Information in Pediatric Patients (Age 6 to 17 Years) Dosing in pediatric patients is based on the patient's body weight. The recommended dose of MAXALT is 5 mg in patients weighing less than 40 kg (88 lb), and 10 mg in patients weighing 40 kg (88 lb) or more. The efficacy and safety of treatment with more than one dose of MAXALT within 24 hours in pediatric patients 6 to 17 years of age have not been established. 2.3 Administration of MAXALT-MLT Orally Disintegrating Tablets For MAXALT-MLT Orally Disintegrating Tablets, administration with liquid is not necessary. Orally disintegrating tablets are packaged in a blister within an outer aluminum pouch and patients should not remove the blister from the outer pouch until just prior to dosing. The blister pack should then be peeled open with dry hands and the orally disintegrating tablet placed on the tongue, where it will dissolve and be swallowed with the saliva. 2.4 Dosage Adjustment for Patients on Propranolol <i>Adult Patients</i> In adult patients taking propranolol, only the 5-mg dose of MAXALT is recommended, up to a maximum of 3 doses in any 24-hour period (15 mg) [see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]. <i>Pediatric Patients</i> For pediatric patients weighing ≥ 40 kg (88 lb) taking propranolol, only a single 5-mg dose of MAXALT is recommended (maximum dose of 5 mg in a 24-hour period). MAXALT should not be prescribed to propranolol-treated pediatric patients who weigh less than 40 kg (88 lb) [see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)].

(米国の添付文書2011年12月改訂)
(2014.11.26アセス)

上記を含み、2014年11月現在、メキシコ、オーストラリア、フランス、ドイツ等で発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA, オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、FDAやオーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】

「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。

【妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。】

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。

【動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。】

	分類
FDAの分類: Pregnancy Category	C (2011年12月)
オーストラリアの分類: An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B1 (2013年7月)

参考: 分類の概要

FDA: Pregnancy Category

C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no adequate and well-controlled studies in humans, and the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks or there are no animal reproduction studies and no adequate and well-controlled studies in humans.

オーストラリアの分類: An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B1: 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 not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2014.11.26アセス)

(2)小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】

「小児等への投与」

小児等に対する安全性は確立していない。

その他の関連資料
なし

出典	記載内容
米国の添付文書 (2011年12月)	DOSAGE AND ADMINISTRATION Dosing Information in Pediatric Patients(Age 6 to 17 Years) Dosing in pediatric patients is based on the patient's body weight. The recommended dose of MAXALT is 5 mg in patients weighing less than 40 kg (88 lb), and 10 mg in patients weighing 40 kg(88 lb) or more. The efficacy and safety of treatment with more than one dose of MAXALT within 24 hours in pediatric patients 6 to 17 years of age have not been established. USE IN SPECIFIC POPULATIONS Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients under 6 years of age have not been established. The efficacy and safety of MAXALT in the acute treatment of migraine in patients aged 6 to 17 years was established in an adequate and well-controlled study. The incidence of adverse reactions reported for pediatric patients in the acute clinical trial was similar in patients who received MAXALT to those who received placebo. The adverse reaction pattern in pediatric patients is expected to be similar to that in adults. Posology and method of administration Paediatric patients Children and Adolescents (under 18 years of age) The safety and efficacy of MAXALT in children and adolescents under 18 years of age has not yet been established.
英国のSPC (2014年2月)	(2014.11.267 クセス)

医薬品インタビュフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 (2013年) に準拠して作成

5-HT_{1B/1D} 受容体作動型片頭痛治療剤

イミグラン錠 50

IMIGRAN[®] Tablets

剤形	フィルムコート錠
製剤の規格区分	創薬、処方箋医薬品 注意一医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中スマトリプタンコハク酸塩70mg含有 (スマトリプタンとして50mg)
一般名	和名：スマトリプタンコハク酸塩 (JAN) 洋名：sumatriptan succinate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2001年6月20日 薬価基準収載年月日：2001年8月31日 発売年月日：2001年8月31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 (9:00~18:00/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 http://jp.gsk.com

本IFは2016年9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
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、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
に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、薬価基準収載に
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。
そこで今後、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、開剤のための情報、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」と位置づけられる。

ただし、薬事法・製薬企業法に定めるもの、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・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、添付文書で赤字・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。

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	9
1. 開発の経緯	1	14. その他	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1		
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	10
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	12
(1) 和名	3	2. 用法及び用量	12
(2) 洋名	3	3. 臨床成績	13
(3) 名称の由来	3	(1) 臨床データパッケージ	13
2. 一般名	3	(2) 臨床効果	13
(1) 和名 (命名法)	3	(3) 臨床薬理試験	15
(2) 洋名 (命名法)	3	(4) 薬学的試験	15
(3) ステム	3	(5) 検証的試験	16
3. 構造式又は示性式	3	(6) 治療の使用	17
4. 分子式及び分子量	3		
5. 化学名 (命名法)	3	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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
7. CAS登録番号	4	2. 薬理作用	18
III. 有効成分に関する項目	5	(1) 作用部位・作用機序	18
1. 物理化学的性質	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	18
(1) 外観・性状	5	(3) 作用発現時間・持続時間	21
(2) 溶解性	5		
(3) 吸水性	5	IV. 薬物動態に関する項目	22
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5	1. 血中濃度の推移・測定法	22
(5) 酸塩基解離定数	5	(1) 治療上有効な血中濃度	22
(6) 分配係数	5	(2) 最高血中濃度到達時間	22
(7) その他の主な示性値	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(4) 中毒域	23
3. 有効成分の確認試験法	6	(5) 食事・併用薬の影響	23
4. 有効成分の定量法	6	(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	24
IV. 製剤に関する項目	7	2. 薬物速度論的パラメータ	24
1. 剤形	7	(1) 解析方法	24
(1) 剤形の区別、外観及び性状	7	(2) 吸収速度定数	24
(2) 製剤の特性	7	(3) バイオアベイラビリティ	24
(3) 製剤コード	7	(4) 消失速度定数	24
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	7	(5) クリアランス	24
2. 製剤の組成	7	(6) 分布容積	24
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	7	(7) 血漿蛋白結合率	24
(2) 添付物	7	3. 吸収	24
(3) その他	7	4. 分布	25
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(1) 血液-胎盤通過性	25
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	(2) 血液-胎盤通過性	25
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	(3) 乳汁への移行性	25
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	8	(5) 経液への移行性	25
7. 溶出性	8	(5) その他の組織への移行性	25
8. 生物学的試験法	8	5. 代謝	26
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	(1) 代謝部位及び代謝経路	26
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	(2) 代謝に参与する酵素 (CYP450 等) の分子種	26
11. 力価	9	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	26
12. 混入する可能性のある夾雑物	9		

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記号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もの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等が評価・判断・承認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應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等へのインタビュにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用率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観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くなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまで添付文書を補完する情報資料であり、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)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

スマトリブタンコハク酸塩（以下スマトリブタン）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_{1BD} 受容体に対して選択的なアゴニスト作用を有する片頭痛治療薬である。

片頭痛の病態生理には不明な点が多いが、頭痛の発現には頭蓋内外の血管拡張が大きく関与し、片頭痛においては 5-HT の関与が重要視されてきた。片頭痛発作の発現機序として提唱されてきた血管説では、「片頭痛は何らかの誘因によって過剰に放出された 5-HT が、まず頭蓋血管を収縮し、その後、5-HT が代謝されて頭蓋血管が拡張して、血管壁に浮腫及び炎症が生じる結果起こる」と説明されている^{1,2}。また、近年になって提唱された三叉神経血管説では、「何らかの誘因により、三叉神経軸索から CGRP (calcitonin gene-related peptide) やサブスタンス P 等のニューロペプチドが遊離され、これらニューロペプチドが三叉神経周囲の血管の透過性亢進や肥満細胞の脱顆粒を誘発し、神経原性の炎症を引き起こされる」と考えられている³。

スマトリブタンは、脳動脈に多く存在する 5-HT_{1BD} 受容体に対し選択的な収縮作用を示すが、末梢血管系に対しては、ほとんど作用を示さないため、血圧、心拍数に影響を及ぼさず片頭痛を収縮させる。また、スマトリブタンは三叉神経終末からの CGRP の放出を抑制することから血管周囲の炎症を軽減しているとも考えられている。

このように、スマトリブタンは、脳血管収縮作用及び三叉神経終末からのニューロペプチド放出抑制作用を有し、片頭痛の新しい治療薬として高い臨床的有用性が期待されている。

スマトリブタン製剤の開発については、1980 年代半ばに英国において臨床試験が開始され、1990 年初めて世界で初めて皮下注射剤及び錠剤がニューージーランドで承認された。現在スマトリブタン製剤は世界 100 カ国以上で使用されており、錠剤も点鼻液、坐剤が追加され、片頭痛治療薬としては錠剤が最も豊富である。本邦では、1989 年より臨床試験が開始され、まず皮下注射剤が片頭痛・群発頭痛を適応症として 2000 年 1 月に承認され臨床使用されている。錠剤については 2001 年 6 月に片頭痛を適応症として承認され、片頭痛発作の発現のたびに医療機関を受診することなく服用できる利点を持ち、片頭痛患者の QOL (Quality of Life) を向上させる製剤である。

また、イミグラン錠 50 については 2012 年 12 月 19 日に、薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 頭痛発現後の片頭痛を速やかに改善させる。 「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照
2. 採排できるため、タイムリーに服用できる剤形（錠剤）である。

「IV. 製剤に関する項目 1. 剤形」の項参照

3. 頭痛・随伴症状を抑制し、QOL を改善させる。 「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照
4. 世界 100 カ国以上で承認されている。 「XII. 参考資料 1. 主な外国での発売状況」の項参照

5. 5-HT_{1BD} 受容体に作用選択性の高い片頭痛治療薬である (in vitro)。
「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

6. 頭蓋内外の血管に対し選択的収縮作用を示す (in vitro)。
「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

X. 管理的事項に関する項目	43
1. 規制区分	43
2. 有効期間又は使用期限	43
3. 貯法・保存条件	43
4. 薬剤取扱上の注意	43
(1) 薬局での取扱上の留意点について	43
(2) 薬剤交付時の取扱について (処方等に留意すべき事項等)	43
(3) 調剤時の留意点について	43
5. 承認条件等	43
6. 包装	44
7. 容器の材質	44
8. 同一成分・同効薬	44
9. 国際誕生年月日	44
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	44
11. 薬価基準収載年月日	44
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	44
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	44
14. 再審査期間	44
15. 医薬品関係医薬品に関する情報	44
16. 各コード	45
17. 係属給付上の注意	45
XI. 文献	46
1. 引用文献	46
2. その他の参考文献	47
XII. 参考資料	48
1. 主な外国での発売状況	48
2. 海外における臨床支援情報	49
(1) 妊婦に関する海外情報	49
(2) 小児等に関する情報	49
XIII. 備考	50
その他の関連資料	50

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	26
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	26
6. 排泄	27
(1) 排泄部位及び経路	27
(2) 排泄率	27
(3) 排泄速度	27
7. トランスポートターゲターに関する情報	27
8. 透析等による除去率	27
IX. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
1. 警告内容とその理由（原則禁忌を含む）	28
2. 禁忌内容とその理由	28
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意	29
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意	29
5. 慎重投与内容とその理由	29
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法	31
7. 相互作用	32
(1) 併用禁忌とその理由	32
(2) 併用注意とその理由	33
8. 副作用	34
(1) 副作用の概要	34
(2) 重大な副作用と初期症状	35
(3) その他の副作用	35
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	35
(5) 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	37
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	37
9. 高齢者への投与	38
10. 妊婦・産婦、授乳婦等への投与	38
11. 小児等への投与	38
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
13. 過量投与	39
14. 適用上の注意	39
15. その他の注意	39
16. その他	39

IX. 非臨床試験に関する項目	40
1. 薬理試験	40
(1) 薬効薬理試験	40
(2) 副次的薬理試験	40
(3) 安全性薬理試験	40
(4) その他の薬理試験	41
2. 毒性試験	41
(1) 単回投与毒性試験	41
(2) 反復投与毒性試験	41
(3) 生殖毒性試験	41
(4) その他の特殊毒性	42

I. 概要に関する項目

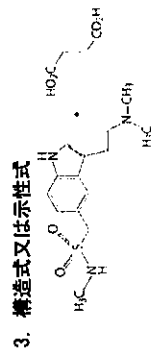
7. スマトリプタン錠を経口投与した総症例 152 例中、臨床検査値の変動を含む副作用の発現頻度は、48 例 (31.6%) であった。〔承認時集計〕
その主なものは、身体各部の痛み 10 例 (6.6%)、悪心・嘔吐 10 例 (6.6%)、動悸 7 例 (4.6%)、倦怠感 7 例 (4.6%) であった。
使用成績調査 2878 例中、364 例 (12.6%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、悪心 89 例 (3.1%)、眠気 75 例 (2.6%)、痛み 73 例 (2.5%)、倦怠感 53 例 (1.8%) であった (再審査終了時)。
重大な副作用としてアナフィラキシーショック、アナフィラキシー、不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状、てんかん様発作がまれにあらわれることがある。

【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
イミグラン®錠 50
(2) 洋名
IMIGRAN® Tablets
(3) 名称の由来
Migraine (片頭痛) に由来する。

2. 一般名
(1) 和名 (命名法)
スマトリプタンコハク酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法)
Sumatriptan Succinate (JAN)、sumatriptan (INN)
(3) ステム
セロトニン (5-HT₁) 受容体作動薬: -triptan



4. 分子式及び分子量
分子式: $C_{24}H_{24}N_2O_8 \cdot C_4H_4O_4$
分子量: 413.49

5. 化学名 (命名法)
(洋名): 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylindole-5-methanesulfonamide monosuccinate (IUPAC)
(和名): 3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルインドール-5-メタンサルホンアミドモノコハク酸塩 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
記号番号: GW102、SN-308 (日本)
GR43175C (英国)

7. CAS 登録番号
103628-46-2 (Sumatriptan)
103628-48-4 (Sumatriptan Succinate)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
(1) 外觀・性状
白色～帯黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	溶解性の表現
水	5.9	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	3.0	溶けやすい
ホルムアミド	7.5	溶けやすい
メタノール	136	溶けにくい
エタノール (99.5)	1900	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	>10000	ほとんど溶けない

測定温度：24℃

(3) 吸湿性
認められない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点
融点：約 166℃

(5) 酸塩基解離定数
 pK_{a1} (コハク酸) =4.21, 5.67
 pK_{a2} (第三アミン) =9.63
 pK_{a3} (スルホンアミド) =>12

(6) 分配係数
分配係数 (log P) : -0.86 (pH7.41, 1-オクタノール/水系)
1.04 (pH10.7, 1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

1) 吸光度
スマトリプタンコハク酸塩の水溶液の紫外吸収スペクトルを測定した結果、波長 226nm ($\epsilon=46600$)、282nm ($\epsilon=4850$) 及び 292nm ($\epsilon=3750$) に極大吸収を示した。

2) pH
約 4.8 (1wt%水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	試験結果
苛 酷 試 験	温度	3ヵ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	性状 確認試験	変化なし
	温度・湿度	6ヵ月	褐色ガラス瓶 (密栓)		変化なし
	光	2ヵ月	シヤール	pH 溶状	含量が約1%低下し た。その他の項目は 変化なし
		36ヵ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	乾燥物質 含量	変化なし
長期保存試験	25℃、75%RH、暗所	36ヵ月	褐色ガラス瓶 (密栓)		変化なし
加速試験	40℃、75%RH、暗所	6ヵ月	褐色ガラス瓶 (密栓)		変化なし

3. 有効成分の確認試験法
赤外吸収スペクトル測定法（ベースト法）

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
白色のフィルムコート錠

表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質量
 7.6mm		 3.4mm	153mg

- (2) 製剤の物性
該当資料なし

- (3) 識別コード
GX ES3

- (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錠中スマトリブタンコハク酸塩を70mg（スマトリブタンとして50mg）含有。

- (2) 添加物

乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、トリアセチン、酸化チタンを含有する。

- (3) その他
該当資料なし

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

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
苛酷試験	50℃、成り行き湿度、暗所	3 ヶ月	PTP*1	性状 確認試験 溶出試験 含量 類縁物質 乾燥減量	変化なし
	40℃、75%RH、暗所	6 ヶ月	褐色ガラス瓶 (開栓)		乾燥減量値が 0.7% 増加した その他の項目は変化なし
	光	白色蛍光ランプで 50 日間 (120 万ルクス・時) 照射後、近紫外蛍光ランプで 20 時間 (200W・時/m ²) 照射	PTP*1		変化なし
		25℃、成り行き湿度、白色蛍光ランプ (1000ルクス) 及び近紫外蛍光ランプ (10W/m ²)			乾燥減量値が 0.3~0.6%増加した その他の項目は変化なし
長期保存試験	25℃、60%RH、暗所	24 ヶ月	PTP*1	乾燥減量	乾燥減量値が 0.4~1.2%増加した その他の項目は変化なし
	40℃、75%RH、暗所	6 ヶ月			乾燥減量値が 0.4~1.2%増加した その他の項目は変化なし
加速試験	40℃、75%RH、暗所	6 ヶ月			

*1：材質は無色透明ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

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) 日局一般試験法 溶出試験法第 2 法 (パドル法) により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液：水 900mL

(結果) 15 分後の平均溶出率は 97~100% (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

吸光度測定法 (波長範囲：200~320nm)

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

12. 混入する可能性のある夾雑物

略称	化学名	構造式	由来
モノメチル体	3-[2-(methylanino)ethyl]-N-methyl-1H-indole-5-methanesulphonamide		副生成物
N-ヒドロキシメチル体	3-[2-(dimethylamino)ethyl]-1-hydroxy-3-methanesulphonamide		副生成物 分解物
スマトリプタン二量体	2-[(3-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-1H-indolyl)-3-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-1H-indole-5-methanesulphonamide]		副生成物 分解物
N-オキシド体	3-[2-(dimethylamino-N-oxide)ethyl]-N-methyl-1H-indole-5-methanesulphonamide		副生成物 分解物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

【参考】

本邦は片頭痛を対象に試験を実施した。
なお、片頭痛の診断は、下記の診断基準に従った。

国際頭痛学会による片頭痛の分類²³⁾

1.1 前兆を伴わない片頭痛	1.4 網膜片頭痛
1.2 前兆を伴う片頭痛	1.5 片頭痛の合併症
1.2.1 典型的な前兆を伴う片頭痛	1.5.1 慢性片頭痛
1.2.2 前兆発作型片頭痛	1.5.2 片頭痛発作重積
1.2.3 家族性片頭痛性片頭痛	1.5.3 遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの
1.2.4 脳底型片頭痛	1.5.4 片頭痛性脳梗塞
1.2.5 前兆のみで頭痛を伴わないもの	1.5.5 片頭痛により誘発される痙攣
1.2.6 突発性の前兆を伴う片頭痛	
1.3 眼筋麻痺性片頭痛	1.6 片頭痛の疑い
	1.6.1 前兆のない片頭痛の疑い
	1.6.2 前兆のある片頭痛の疑い
	1.6.5 慢性片頭痛の疑い

国際頭痛学会による片頭痛診断基準²³⁾

- 前兆を伴わない片頭痛
- A 次のB～Dを満足する発作が5回以上ある。
- B 頭痛発作が4～72時間持続する。
- C 次のうち、少なくとも2項目を満たす。
1. 片側性頭痛
2. 拍動性頭痛
3. 中等～重度の痛み（日常生活が妨げられる）
4. 階段の昇降など日常的な動作により頭痛が増悪する。
- D 発作中、次のうち1項目を満たす。
1. 悪心及び/あるいは嘔吐
2. 光過敏及び音過敏
- E 次のうち1項目を満たす。
1. 病歴及び身体・神経所見より器質性疾患を否定しうる。
2. 病歴及び/あるいは身体及び/あるいは神経所見より器質性疾患が疑われても検査により否定できる。
3. 器質性疾患が存在しても、経過より片頭痛との関係が否定できる。

前兆を伴う片頭痛

- A 次のBを満足する発作が2回以上ある。
- B 次の4項目のうち、3項目を満たす。
1. 一過性の前兆があり、脳皮質あるいは脳幹の局所神経症状と考えられる。
2. 前兆は4分以上にわたって進展し、2種類以上の前兆が連続して生じてもよい。
3. 前兆は60分以上持続することはない。2種類以上の前兆の組合わせられるときは、その持続時間が延長する。
4. 頭痛は前兆後60分以内に生ずる。（前兆より以前あるいは同時でもよい）
- C 次のうち1項目を満たす。
1. 病歴及び身体・神経所見より器質性疾患を否定しうる。
2. 病歴及び/あるいは身体及び/あるいは神経所見より器質性疾患が疑われても検査により否定できる。
3. 器質性疾患が存在しても、経過より片頭痛との関係が否定できる。

注) International Headache Society: Cephalalgia, 1988; 8 (Suppl 7) より抜粋

2004年、日本頭痛学会（新国際分類普及委員会）・厚生労働科学研究（慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班）共訳による国際頭痛分類 第2版（ICHD-II）が発刊されたので、参考までに記載する。

国際頭痛学会による片頭痛の分類²³⁾

1.1 前兆のない片頭痛	1.4 網膜片頭痛
1.2 前兆のある片頭痛	1.5 片頭痛の合併症
1.2.1 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの	1.5.1 慢性片頭痛
1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの	1.5.2 片頭痛発作重積
1.2.3 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの	1.5.3 遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの
1.2.4 家族性片頭痛性片頭痛	1.5.4 片頭痛性脳梗塞
1.2.5 孤発性片頭痛性片頭痛	1.5.5 片頭痛により誘発される痙攣
1.2.6 脳底型片頭痛	
1.3 小児周期性症候群（片頭痛に移行することが多いもの）	1.6 片頭痛の疑い
1.3.1 周期性嘔吐症	1.6.1 前兆のない片頭痛の疑い
1.3.2 腹部片頭痛	1.6.2 前兆のある片頭痛の疑い
1.3.3 小児良性発作性めまい	1.6.5 慢性片頭痛の疑い

国際頭痛学会による片頭痛診断基準²³⁾

- 1.1 前兆のない片頭痛
- A B～Dを満たす頭痛発作が5回以上ある
- B 頭痛の持続時間は4～72時間（未治療もしくは治療が無効の場合）
- C 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす
1. 片側性
2. 拍動性
3. 中等～重度の頭痛
4. 日常的な動作（歩行や階段昇降などの）により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける
- D 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす
1. 悪心または嘔吐（あるいはその両方）
2. 光過敏および音過敏
- B. その他の疾患によらない

1.2 前兆のある片頭痛

- A Bを満たす頭痛が2回以上ある
- B. 片頭痛の前兆がサブフォーム12.1～12.6のいずれかの診断基準項目BおよびCを満たす
- 1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
- A. B～Dを満たす頭痛発作が2回以上ある
- B. 少なくとも以下の1項目を満たす前兆があるが、運動麻痺（脱力）は伴わない
1. 陽性後像（例えばきらきらした光・点・線）および、または陰性後像（視覚消失）を含む完全可逆性の視覚症状
2. 陽性後像（チクタク感）および、または陰性後像（感覚麻痺）を含む完全可逆性の感覚症状
3. 完全可逆性の失語性言語障害
- C. 少なくとも以下の2項目を満たす
1. 同様の視覚症状または片側性の感覚症状（あるいはその両方）
2. 少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するかおよび、または異なる複数の前兆が引き続き5分以上かけて進展する
3. それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内
- D. 1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準B～Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる
- E. その他の疾患によらない
- 1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの
- D. 1.1「前兆のない片頭痛」のB～Dを満たさない頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる
- C. その他の疾患によらない
- 1.2.3～1.2.6の診断基準については省略した

注) 国際頭痛分類 第2版（ICHD-II）：日本頭痛学会（新国際分類普及委員会）・厚生労働科学研究（慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班）共訳より抜粋

1. 効能又は効果

片頭痛

効能・効果に関連する使用上の注意

(1) 本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準（「参考」の項参照）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ので、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。

- 1) 今までの片頭痛と診断が確立したことの無い患者
- 2) 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
- (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)

(1) 本剤は、脳血管障害など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、非常に危険であることから設定した。実際に、海外において、器質的疾患による頭痛が起った患者が片頭痛と誤診されて、スマトリブタン（注射剤）が投与され重篤な転帰に至ったという報告がある。

(2) これらの片頭痛は、「典型的な前兆を伴う片頭痛」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ことから設定した。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。

2. 用法及び用量

通常、成人にはスマトリブタンとして1回50mg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、追加投与をすることができ、前回の投与から2時間以上あけること。また、50mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から100mgを経口投与することができ、1日の総投与量は200mg以内とする。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は頭痛発現時にのみ使用し、予防的には使用しないこと。
- (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をしないこと。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。
- (3) スマトリブタン製剤を組み合わせ使用する場合には少なくとも以下の間隔をあげて投与すること。
 - 1) 錠剤投与後に注射液あるいは点鼻液を追加投与する場合には2時間以上
 - 2) 注射液投与後に錠剤を追加投与する場合には1時間以上
 - 3) 点鼻液投与後に錠剤を追加投与する場合には2時間以上

(解説)

(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ことから設定した。

(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あることから設定した。（「1. 効能又は効果」の項 効能・効果に関連する使用上の注意（解説）（1）参照）

(3) スマトリブタン製剤が前後して使用される可能性があり、注意喚起するために設定した。

スマトリブタン製剤それぞれ別の薬物動態を考慮した場合、錠剤投与後に注射剤あるいは点鼻液を追加投与する際には「少なくとも2時間以上」の間隔を、その逆の注射剤投与後に錠剤を追加投与する際には「少なくとも1時間以上」の間隔をあけて投与する必要がある。又、点鼻液投与後に錠剤を投与する際には「少なくとも2時間以上」の間隔をあけて投与することとする。なお、錠剤と注射剤を組み合わせて投与した場合の薬物動態は検討されていない。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

<承認時までに実施された臨床試験>

国内で実施された臨床試験（用量反応試験）、及び海外で実施された臨床試験（用量反応試験、比較検証試験）において、50mgが投与された613例及び100mgが投与された325例の臨床成績（有効率：服薬4時間後）の概要は以下のとおりである。

それぞれの試験において、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、本剤の有効性が認められている。

臨床試験	有効率	
	50mg	100mg
国内 用量反応試験 ⁵⁾	71.4% (50例/70例)	66.7% (46例/69例)
国内 用量反応試験 ⁶⁾	77.1% (199例/258例)	76.6% (106例/256例)
海外 比較検証試験 ⁷⁾	62.5% (178例/285例)	—

注）症例数は社内資料より引用

5) 坂井文彦ほか：臨床医薬。2001；17：1163。

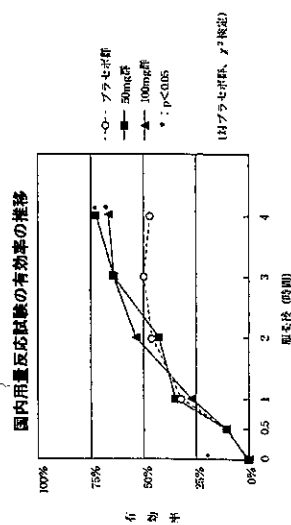
6) Pfaffenrath V, et al. : Headache. 1998；38：184。

7) Savani N, et al. : Int J Clin Pract. 1999；105 (Suppl)：7。

また、国内及び海外で実施された臨床試験における治療薬服薬0.5～4時間後の有効率の推移を下図に示した。

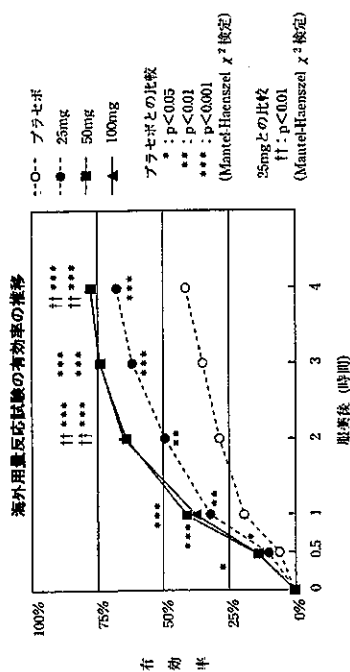
1) 国内臨床試験

国内の用量反応試験の50mg、100mgの服薬後における有効率は、プラセボと比較し、2時間から3時間後より差がみられ、服薬4時間後においては有意に高い有効率を示した。

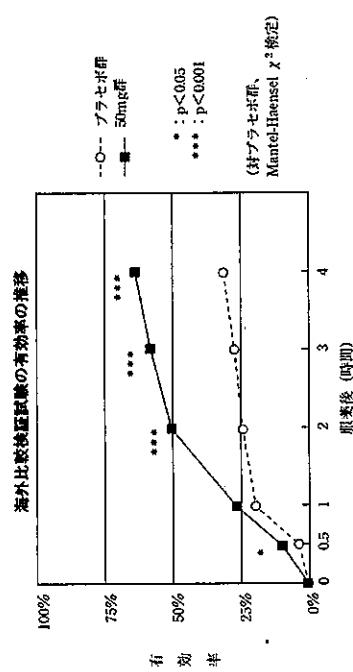


2) 海外臨床試験

海外の用量反応試験において、50mg 及び 100mg は服薬 0.5 時間後以降、25mg では 1 時間後以降、有効率はプラセボと比較して有意に高かった。
また、50mg 及び 100mg は、服薬 2 時間後及び 4 時間後において、有効率が 25mg と比較して有意に高かった。



海外の比較検証試験においては、服薬 1 時間後を除いて 50mg での有効率はプラセボと比較して有意に高かった。



<製造販売後に実施された臨床試験>

国内で実施された 10 歳以上 17 歳以下の片頭痛患者を対象とした二重盲検比較試験（プラセボ群 70 例、本剤 25mg 群 33 例、本剤 50mg 群 41 例）において、本剤投与 2 時間後の頭痛改善の割合は、本剤併合群（31.1%、23/74 例）、プラセボ群（38.6%、27/70 例）であり、統計学的に有意な差は認められなかった（ $p=0.345$ 、 χ^2 検定）⁸⁾。

8) Fujita M, et al. : Cephalalgia. 2014 ; 34 : 365.

(3) 臨床薬理試験

安全性

健康成人男性 6 例を対象に、プラセボ、スマトリブタン錠 25mg、50mg、100mg の単回投与試験及び健康成人男性 8 例を対象にプラセボ、スマトリブタン錠 50mg、100mg 錠を 1 日 1 回 5 日間の反復投与試験を行い、安全性等について検討した⁹⁾。

その結果、単回投与試験において、100mg 投与時に頭部圧迫感、頭重感が各 1 例に認められたが、いずれも軽度一過性であった。反復投与試験においては、100mg 投与群で一過性の拡張期血圧の上昇及び正常域内の GOT の上昇が認められたが、個々の症例において異常値は認められなかった。GOT の上昇はプラセボ投与例でも認められており、治療投与に起因する可能性は少ないと考えられた。

以上の成績より、スマトリブタン錠 100mg までの単回及び 5 日間反復投与の安全性に特に問題はないことが確認された。

脳循環に対する作用

<外国人における成績>

片頭痛発作時の成人患者に 3mg 又は 6mg を皮下投与すると、臨床症状の改善と相関して、内頸動脈と中大脳動脈の血流速度が用量依存的に増加することが報告されている¹⁰⁾。

9) 海老原昭夫ほか：臨床医薬、1993；9：757。

10) Cackebke JFV, et al. : Neurology. 1992；42：1522。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内であり、イミグラン注射剤の日本における承認用量（皮下投与）は 1 回 3mg、1 日 6mg を超えないこと、である。

(4) 探索的試験

片頭痛患者を対象に、スマトリブタン錠 50mg、100mg 及びプラセボの単回投与時における用量反応性を二重盲検法により比較検討した⁹⁾。

その結果、主要評価項目である服薬 4 時間後の有効率（頭痛改善率）は、プラセボ群で 48.6%（34/70 例）、スマトリブタン錠 50mg 群で 71.4%（50/70 例）、100mg 群で 66.7%（46/69 例）であり、本剤の用量反応性は、統計学的に「プラセボ群<50mg 群=100mg 群」であることが示された。また、50mg 群、100mg 群の有効率は、プラセボ群に比し有意に高かった（各々 $p=0.0058$ 、 $p=0.0309$ ）。片頭痛の随伴症状については、悪心はいずれの投与群も随時的に消失したが投与群間に差は認められなかった。嘔吐は投薬直後に随伴している症例がわずれの投与群においても少なく群間の検討が行えなかった。光過敏は 50mg 群及び 100mg 群はプラセボ群に比し随時的に高い消失率を示した。普通服薬は 50mg 群では 3 時間後まではプラセボ群と類似した消失プロファイルを示したが、4 時間後にプラセボ群に比し有意に高い消失率を示した（2 時間後： $p=0.0074$ 、4 時間後： $p=0.0137$ ）。服薬 4 時間後における臨床的寛解度の正常化率はプラセボ群に比し 50mg 群及び 100mg 群では有意に高かった（各々 $p=0.0171$ 、 $p=0.0139$ ）。

副作用発現率は、プラセボ群は 19.2%（15/78 例）、50mg 群は 29.9%（23/77 例）、100mg 群は 26.7%（20/75 例）であり、50mg 群、100mg 群の副作用発現率は、プラセボ群と比較して有意な差は認められなかった（各々 $p=0.1385$ 、 $p=0.3367$ ）。

以上のことから、スマトリブタン錠は中等度以上の片頭痛発作の軽減あるいは消失に対して高い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、片頭痛発作に対する治療効果ならびに有症状及び副作用発現率はともに、50mg 群と 100mg 群で同程度であることから、本剤の推奨用量は 1 回 50mg であると判断した。

5) 坂井文彦ほか：臨床医薬、2001；17：1163。

(5) 検証的試験

1) 薬作為比較並行用量反応試験

＜外国人による成績＞

欧州で実施された用量反応試験は、片頭痛に対するスマトリブタン錠 (25mg、50mg 及び 100mg) 単回投与時における有効性及び安全性をプラセボと比較するため二重盲検法により行われた⁶⁾。本試験では繰り返し起こる片頭痛発作に対する有効性の一貫性を検討するために異なる3回の片頭痛発作に対し治療薬服薬を可能とした。主要評価項目は、1回目の発作における服薬4時間後の有効率 (頭痛改善度) とし、安全性については、1回目から3回目の片頭痛発作のすべて、もしくはいずれかに対し治療薬を服薬した患者における有害事象を評価の対象とした。

本試験の結果、1回目の発作時の服薬4時間後の有効率は、プラセボ群で39% (34/87例)、スマトリブタン錠 25mg 群で65% (16/25例)、50mg 群で77% (19/25例)、100mg 群で77% (19/25例) であり、25mg 群、50mg 群、100mg 群の有効率は、プラセボ群に比し有意に高かった (各々 $p<0.001$)。また、50mg 群及び100mg 群の有効率はスマトリブタン錠 25mg 群に比し有意に高かった (各々 $p=0.002$ 、 $p=0.003$)。副作用発現率は、プラセボ群で11.1% (11/99例)、スマトリブタン錠 25mg 群で17.2% (52/303例)、50mg 群で20.8% (63/303例)、100mg 群で31.2% (93/298例) であった。

以上の結果から、スマトリブタン錠 50mg 群及び100mg 群の有効率は、25mg 群と比較して高かったが、50mg 群と100mg 群の有効率は同程度であった。また、スマトリブタン錠の用量に依存して副作用発現率が高くなることが示された。

これらの結果より、スマトリブタン錠の推奨用量は、1回50mg であると判断した。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は1回50mgを経口投与、1日200mg以内である。

6) Pfaffenrath V, et al. : Headache. 1998 ; 38 : 184.

2) 比較試験

＜外国人による成績＞

欧州で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験は片頭痛に対するスマトリブタン錠 50mg 単回投与時における有効性及び安全性を検証することを目的として行われた⁷⁾。本試験では繰り返し起こる片頭痛発作に対する有効性の一貫性を検討するために異なる3回の片頭痛発作に対し治療薬服薬を可能とした。主要評価項目は、1回目、2回目及び3回目の発作における服薬4時間後の有効率 (頭痛改善度) とした。一方、安全性については、1回目から3回目の片頭痛発作のすべて、もしくはいずれかに対し治療薬を服薬した患者における有害事象を評価の対象とした。

本試験の結果、1回目の発作において、服薬4時間後の有効率は、プラセボ群で32% (44/137例)、スマトリブタン錠 50mg 群で62% (178/285例) であり、50mg 群の有効率はプラセボ群に比し有意に高かった ($p<0.001$)。2回目及び3回目の発作における有効率は1回目の発作において認められた結果と類似しており、いずれも、スマトリブタン錠 50mg 群はプラセボ群に比し有意に高かった (各々 $p<0.001$ 、 $p=0.005$)。副作用の発現率は、プラセボ群で7.7% (12/156例)、スマトリブタン錠 50mg 群で14.8% (49/332例) であり重篤なものは認められなかった。

以上の結果から、薬剤と関連した重篤な有害事象は認められず、片頭痛に対して有効かつ忍容性の高い治療薬であることが検証された。

7) Savani N, et al. : Int J Clin Pract. 1999 ; 105 (Suppl) : 7.

3) 安全性試験

＜外国人による成績＞

スマトリブタン錠 100mg の12ヵ月にわたる長期投与試験が2試験実施された¹¹⁾。その結果、それぞれ288例計8094回、275例計8931回の片頭痛発作に対し投与され、いずれの試験もスマトリブタン錠 100mg の効果に変わりなく、また、忍容性は高く、有害事象の発現率及びその内容も短期試験と変わりなかった。

11) Tansley MJB, et al. : Eur Neurol. 1993 ; 33 : 310.

4) 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・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)

使用成績調査における安全性及び有効性は以下のとおりである。

収集された3,497例のうち、安全性解析対象症例2,869例の副作用発現率は、12.6% (360/2,869例) であった。また、有効性解析対象症例2,790例のうち、調査担当医師が患者状態を総合的に評価し、「有効」と判断された割合 (以下、「有効率」という) は86.2% (2,406/2,790例) であった¹²⁾。

12) 竹島多賀夫ほか：診断と治療、2006；94：2149.

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. 薬理学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

片頭痛の発現機序は十分に解明されていないが、頭蓋内外の血管が過度に拡張することが要因の一つであると考えられている。脳血管の過度の拡張を引き起こす物質として、アセチルコリン、ヒスタミン、ブラジキニン、CGRP、サブスタンス P 等の各種ペプチドがあげられるが、特に、5-HT に関しては、片頭痛発作中に血小板中の 5-HT 濃度が低下していることや片頭痛発作後に 5-HT の代謝産物である 5-HIAA (5-hydroxyindoleacetic acid: 5-ヒドロキシインドール酢酸) が尿中に増加すること、レセルピン投与により血中 5-HT 濃度が減少すると片頭痛発作が起こること、5-HT の静脈内投与により発作が改善されることなどから、片頭痛発作に重要な関わりを持つことが考えられている。しかし、5-HT 自身は、多くの重篤な副作用を引き起こすため、治療薬としては適さない。

5-HT 受容体は、リガンドバインディング試験や薬理学的性質等により 5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃ 等のサブタイプに分類されているが、5-HT₁ 受容体はさらに、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 等に分類されている。これらのうち、5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 受容体は、ヒトやイヌの脳底動脈等の脳動脈に多く存在しており、片頭痛との関係が考えられている。

5-HT₁ 受容体拮抗薬であるスマトリプタンコホハク酸塩は、5-HT₁ 受容体、特に 5-HT_{1B} 及び 5-HT_{1D} 受容体に対して選択性が高く、硬膜血管等の脳血管系に対して収縮作用を示すが、末梢血管系に対してはほとんど作用を示さないか、弱い作用しか示さない。頭痛発作時には過度に拡張した頭蓋内外の血管を収縮させることにより片頭痛を改善すると考えられる。また、近年、三叉神経終末から放出される CGRP が、三叉神経支配下の血管周囲に炎症を起こし、これが片頭痛の原因の一つになっているという説もある。スマトリプタンコホハク酸塩は、三叉神経終末からの CGRP の放出を抑制して血管周囲の炎症を軽減し、片頭痛の緩解に寄与している可能性も示されている。

(2) 薬物を裏付ける試験成績

1) 5-HT₁ 受容体に対する選択性 (*in vitro*)

ラット、ウシの脳神経細胞膜を用いて、リガンドバインディングアッセイで、各種受容体に対するスマトリプタンコホハク酸塩の親和性を求めた。

また、ヒトの 5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 受容体に対する親和性についても検討した。

その結果、スマトリプタンコホハク酸塩は、5-HT_{1D} 受容体に対して高い親和性を示し、5-HT_{1A} 受容体に対しても 5-HT_{1B} 受容体の約 1/5 の親和性を示した。しかし、5-HT_{1C}、5-HT₂、5-HT₃ 受容体や他の受容体にはほとんど親和性を示さなかった。また、ジヒドロエルゴタミンは、5-HT_{1D} 受容体に対して、スマトリプタンコホハク酸塩と同程度の親和性を示したが、他の 5-HT 受容体やアドレナリン受容体、ドパミン受容体等に対しても親和性を示し、特異性は認められなかった¹⁹⁾。

また、ヒトの 5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 受容体に対して、同程度の高い親和性を示した。

スマトリプタンコホハク酸塩は、イヌ抽出伏在静脈標本 (5-HT₁ 受容体) を用量依存的に収縮させ、この作用は、非特異的 5-HT₁ 受容体拮抗薬メチオテピンにより部分的に抑制されたが、他の受容体拮抗薬により影響されなかった。また、ウサギ抽出大動脈標本 (5-HT₂ 受容体) 及びモルモット抽出回腸縦走筋標本 (5-HT₃ 受容体) に対してはほとんど作用を示さなかった¹⁹⁾。

スマトリプタンコホハク酸塩の各種受容体に対する親和性

受容体	Ki 値 (nM)	
	ジヒドロエルゴタミン	スマトリプタン
セロトニン受容体		
5-HT _{1A}	1.2±0.2	100±20
5-HT _{1C}	39±10	>10,000
5-HT _{1D}	19±3	17±3
5-HT ₂	78±20	>10,000
5-HT ₃	>10,000	>10,000
アドレナリン受容体		
α ₁	6.6±0.9	>10,000
α ₂	3.4±0.5	>10,000
β	960±30	>10,000
ドパミン受容体		
ドパミン 1	700±100	>10,000
ドパミン 2	98±10	>10,000
その他		
Δスカルリン受容体	>10,000	>10,000
ベンゾジアゼピン受容体	>10,000	>10,000

mean±S.E. n=3~5

受容体はラット及びウシの脳神経細胞膜から調製した。

スマトリプタンのデータは Peroutka McCathy (1989) より引用。

Ki 値：受容体との親和性を表す指標で、値が小さいほど親和性が高い。

スマトリプタンコホハク酸塩のヒト 5-HT₁ 受容体サブタイプに対する親和性

5-HT ₁ 受容体サブタイプ	スマトリプタンコホハク酸塩	
	pKi	5-HT pKi
ID (1Dα) ②	7.9±0.1	8.1±0.04
1B (1Dβ) ②	7.9±0.1	8.6±0.1

mean±S.E. n≥3

注) 5-HT_{1D} 及び 5-HT_{1B} 受容体はそれぞれ 5-HT_{1D}、5-HT_{1B} 受容体と改められた。

Suzena PR, et al.: Trends Pharmacol Sci. 1998; 19: 311.

pKi: Ki 値の負対数。値が大きいほど親和性が高い。

2) 抽出血管に対する作用 (*in vitro*)

スマトリプタンコホハク酸塩は、ヒト及びイヌの抽出脳底動脈標本¹⁵⁾、¹⁶⁾、イヌ抽出中大動脈標本¹⁵⁾、ヒトの抽出中硬膜動脈、側頭動脈、大脳動脈標本¹⁷⁾、抽出硬膜中の動脈¹⁸⁾ に対して用量依存的な収縮作用を示した。イヌ脳底動脈の収縮作用は、5-HT₁ 受容体拮抗薬メチオテピン¹⁹⁾ と 5-HT_{1D} 受容体拮抗薬 GR55562 により抑制されたが、5-HT₂ 受容体拮抗薬ケンタセリン¹⁹⁾ 及び 5-HT₃ 受容体拮抗薬オンダンセトロンでは影響されなかった。

また、スマトリプタンコホハク酸塩は、イヌの抽出冠動脈や大脳動脈標本に対してほとんど作用を示さなかった¹⁹⁾ が、ヒト抽出冠動脈において、トロロンボキサン A₂ 作用薬である U46619 の 0.1μM で得られる収縮反応に対し、約 10% の収縮作用を示した²⁰⁾。

3) 麻酔動物における各種血管床に対する作用²¹⁾

スマトリプタンコハク酸塩は、皮下及び静脈内投与において麻酔したイヌの頸動脈血管抵抗を用量依存的に上昇させた。特に静脈内投与では大動脈、上腸間膜動脈、椎骨動脈等の血管抵抗に対しては、ほとんど作用しなかった。この頸動脈血管抵抗上昇は、メチオネンにより抑制されたが、他の拮抗薬によりほとんど影響を受けなかった。また、麻酔ネコでも頸動脈血管抵抗を用量依存的に上昇させた。

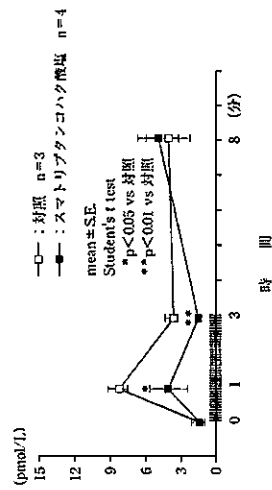
4) 5-HT_{1A}受容体に対する作用

バインディングアッセイで5-HT_{1A}受容体にも親和性を示したが、スマトリプタンコハク酸塩は、モルモント抽出回腸の電気刺激による収縮に対して作用を示さず、ラットに5-HT_{1A}受容体作動薬である8-OH-DPATを投与した時に認められる特徴的な行動変化を起こさず、さらに、ラット背側縫線核に投与しても、弱い血圧、心拍数の低下を示したに過ぎないなど、5-HT_{1A}を介すると考えられる薬理作用は、ほとんど認められなかった。

5) 三叉神経に対する作用

a) ラット三叉神経刺激により放出される CGRP に対する作用 (腹腔内投与)²²⁾

麻酔したラットを用いて、三叉神経節の電気刺激により硬膜血管中へ放出される CGRP 量に対するスマトリプタンコハク酸塩の作用を検討した。その結果、三叉神経節の電気刺激により放出される CGRP 量は、スマトリプタンコハク酸塩 (300µg/kg, i.p.) により有意に抑制された。



ラット三叉神経刺激により放出される CGRP 量に対する作用

b) ヒト片頭痛発作時の血中ニューロペプチドの変化

<外国人による成績>

片頭痛発作時、患者の外頸動脈血中のニューロペプチド量の変化を測定した。CGRP は上昇したが、サブスタンス P、VIP (vasoactive intestinal polypeptide: 血管作動性腸管ペプチド) 及びニューロペプチド Y はほとんど変化しなかった (Goadsby PJ, et al.: Ann Neurol. 1990; 28: 183.)。なお、片頭痛発作時に上昇した CGRP は、スマトリプタンの 3mg 又は 6mg²³⁾ の皮下投与により抑制されることも報告されている²³⁾。

注) 日本における承認用量 (皮下投与) は 1回 3mg、1日 6mg を超えないこと、である。

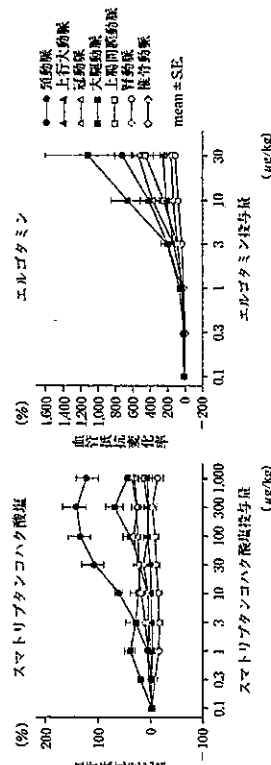
6) 経口投与による効力を裏付ける試験成績

スマトリプタンコハク酸塩 (十二指腸内投与) の麻酔イヌの頸動脈血管抵抗に対する作用について検討した。その結果、スマトリプタンコハク酸塩 (0.01~10mg/kg) は、皮下及び静脈内投与と同様に、頸動脈血管抵抗を用量依存的に上昇させた。したがって、スマトリプタンコハク酸塩は、経口投与においても頭痛抑制効果を示すことが考えられる²⁴⁾。

7) 変角アルカライドとの試験成績

a) 頸動脈及びその他各種血管床に対する作用 (静脈内投与)

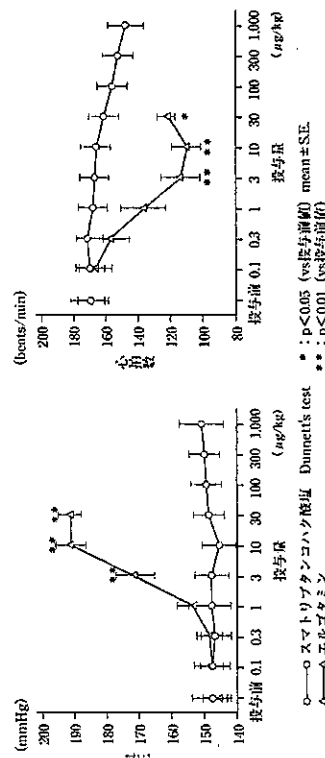
麻酔したイヌの動脈に装着した電磁血流プローブにより血流量を測定し、血流量と血圧から血管抵抗を算出した。スマトリプタンコハク酸塩 (0.1~1,000µg/kg) 及びエルゴタミン (0.1~30µg/kg) を経静脈的に静脈内投与し、各種動脈の血管抵抗に対する作用を検討した。その結果、スマトリプタンコハク酸塩及びエルゴタミンは、頸動脈血管抵抗を用量依存的に増加させた。また、エルゴタミンは上行大動脈、冠動脈、上腸間膜動脈、腎動脈の血管抵抗を用量依存的に増加させたが、スマトリプタンコハク酸塩は、それらの血管抵抗に対してほとんど作用を示さなかった、示してもわずかなものであった²⁵⁾。



各種血管床に対する作用

b) 血圧、心拍数に対する作用 (静脈内投与)

麻酔したイヌの大動脈にカニキュレを装着し、圧トランスジューサを介して、血圧及び心拍数を測定した。スマトリプタンコハク酸塩 (0.1~1,000µg/kg) とエルゴタミン (0.1~30µg/kg) は果敢的に静脈内に投与した。その結果、スマトリプタンコハク酸塩投与による血圧の変動はほとんど認められず、30µg/kg 以上の用量で心拍数の減少傾向がみられたが、有意差は認められなかった。一方、エルゴタミンは、用量依存的な血圧の上昇と心拍数の減少を示した²⁵⁾。



血圧及び心拍数に対する作用

(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

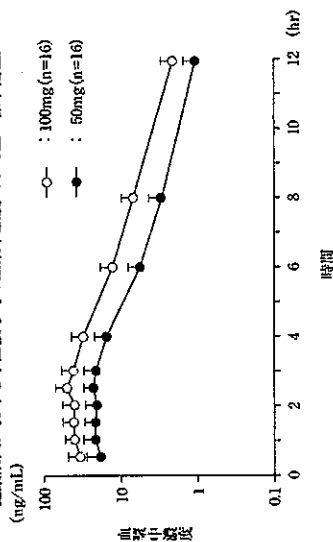
「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

日本人健康成人男性 16 例にスマトリブタン錠 50mg 及び 100mg を空腹時に単回経口投与した時の血漿中スマトリブタン濃度は下記のとおりである。血漿中濃度推移は 2 峰性を示した。スマトリブタンは速やかに吸収され、1 番目のピークは投与後 1.5 時間までに認められた。2 番目のピークは投与後 2~3 時間の間に認められ、消失半減期は約 2 時間であった。最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-∞}) は投与量の増加と共に上昇した。また、C_{max} 及び AUC_{0-∞} は個体間差が認められた²⁰⁾。
なお、外国人健康成人男性に 50mg 及び 100mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータは下記のとおりであり、日本人の成績と大きな差は認められなかった²⁰⁾。

健康成人における単回投与時の血漿中濃度 (平均値±標準偏差)



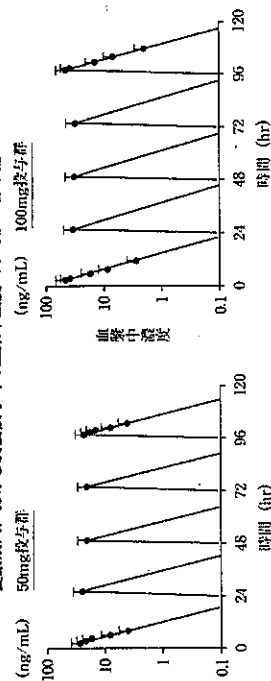
対象	投与量	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)
日本人	50mg (n=16)	1.8±0.9	2.2±0.3	32.6±8.4	117.8±23.7
	100mg (n=16)	2.0±0.9	2.4±0.5	58.2±17.2	234.7±56.4
外国人	50mg (n=19)	1.5±0.8	2.3±0.4	29.3±9.3	100.4±30.2
	100mg (n=18)	2.3±0.8	2.2±0.5	51.5±16.4	197.5±58.2

(平均値±標準偏差)

2) 反復投与²⁰⁾

日本人健康成人男性 6 例に、スマトリブタン錠 50mg 及び 100mg を 1 日 1 回、5 日間反復経口投与 (各試験日の朝は絶食) した時の血漿中スマトリブタン濃度の推移は下記のとおりである。50mg 投与群及び 100mg 投与群ともに、投与第 1 日目と第 5 日目で血漿中スマトリブタン濃度は同様の推移を示し、いずれの薬物動態パラメータにおいても大きな差は認められなかった。また、いずれの被験者においても投与後 24 時間以内には血中からスマトリブタンはほぼ消失した。これらのことから、反復投与による血漿中スマトリブタンの蓄積性はなく、反復投与によってスマトリブタンの薬物動態は変化しないと考えられた。

健康成人における反復投与時の血漿中濃度 (平均値±標準偏差)



投与量	投与日	被験者数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)
50mg 1 日 1 回 5 日間	第 1 日目	6 名	29.3±6.7	1.53±0.96	1.90±0.43	121.5±14.3
	第 5 日目	6 名	25.7±5.6	1.64±0.67	1.78±0.41	122.3±18.8
100mg 1 日 1 回 5 日間	第 1 日目	6 名	45.1±14.6	2.12±0.36	1.90±0.57	259.4±31.8
	第 5 日目	6 名	53.8±21.1	1.56±0.87	2.21±0.94	262.0±38.4

(平均値±標準偏差)

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内である。

3) 肝機能障害患者

<外国人による成績>

中等度の肝機能障害患者男女 8 例及び健康成人男女 8 例にスマトリブタン錠 50mg を単回経口投与した時、健康成人と比較して肝機能障害患者の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は約 1.8 倍に上昇した。T_{max} 及び t_{1/2} に関しては大きな差は認められなかった²⁰⁾。

(4) 中毒減

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

食事による影響

<外国人による成績>

健康成人男性 12 例にスマトリブタン錠 200mg を空腹時及び食後単回経口投与した時、食後投与では空腹時投与と比較して T_{max} は 30 分程度遅延したが、C_{max}、t_{1/2} 及び AUC_{0-∞} は同様の値を示した²⁰⁾。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内である。

併用薬による影響

<外国人における成績>

モノアミンオキシダーゼ A 阻害薬（モクロベミド）を予め単回経口投与することにより、本剤経口投与時の AUC は約 4.4 倍に増加し、消失半減期は約 1.4 倍延長した²⁷⁾。

β 遮断薬（プロプラノロール）、Ca 拮抗薬（フルナリジン）あるいはアルコールとの併用投与において、

本剤の薬物動態に変化は認められなかった²⁸⁾、²⁹⁾、³⁰⁾。

(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³¹⁾

<外国人による成績>

健康成人男性 24 例に、スマトリブタン錠 25mg を単回経口投与した時の皮下投与に対する相対的バイオアベイラビリティは、平均 14% であった。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内である。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

全身クリアランス：健康成人男性 16 例に、スマトリブタン錠 50mg を単回経口投与した時の全身クリアランスは平均 43.7 L/hr (CL_R) であった。

腎クリアランス：健康成人男性 16 例に、スマトリブタン錠 50mg を単回経口投与した時の腎クリアランスは平均 10.0 L/hr (CL_R) であった。

(6) 分布容積

健康成人男性 16 例に、スマトリブタン錠 50mg を単回経口投与した時の分布容積は、平均 1,416 L (V_{dF}) であった。

(7) 血漿蛋白結合率

in vitro におけるヒト血漿蛋白に対する結合率は約 34% であった³²⁾。

3. 吸収

<参考> 吸収部位（ラット）³³⁾

【¹⁴C】スマトリブタンコハク酸塩を雌性ラットの胃、小腸上部、中部及び下部の各ループ内に注入したとき、放射能は小腸全域から吸収され、下部ほど良好であった。

<参考> 吸収率（ラット、イヌ）

ラットに、【¹⁴C】スマトリブタンコハク酸塩を 2mg/kg で経口投与したとき、静脈内投与時の AUC との比較で算出した経口投与時の吸収率は約 78% であった。

一方、イヌに 2mg/kg で経口投与したとき、胆汁排泄試験における胆汁及び尿中排泄率から求めた経口投与時の吸収率は約 69% であった。

<参考> 腸肝循環

腸肝循環が生じる場合、高い胆汁中排泄及びグルクロン酸抱合体の存在が前提となる。しかしながら、動物における胆汁中排泄は低く、ヒトでも同様と考えられること、また、ヒトにおけるスマトリブタンの主代謝物はインドール酢酸体及びそのグルクロン酸抱合体と考えられることから、ヒトでスマトリブタンが腸肝循環する可能性は低いと考えられた。

4. 分布

(1) 血液－臓器間通過性

ほとんど通過しない³⁴⁾。

<参考> 組織内分布試験（ラット）³⁵⁾

ラットに 【¹⁴C】スマトリブタンコハク酸塩 2mg/kg 単回経口投与したとき、血中放射能濃度に対する脳中放射能濃度比が小さいことから、脳への移行性は極めて低いことが示唆された。

(2) 血液－胎盤間通過性

ヒトの胎盤を用いた *in vitro* の実験で、投与後 4 時間までに単回投与量の 15% が胎児側に移行した³⁶⁾。

<参考> 胎盤・胎児への移行性（ラット）³⁷⁾

妊娠 12 日目及び 18 日目のラットに 【¹⁴C】スマトリブタンコハク酸塩を 2mg/kg 経口投与した。妊娠 12 日目ラットに投与したとき、投与後 2 時間において、胎盤及び胎児全身は母体血漿の 65% 及び 11% を示し、胎盤・胎児への移行が認められた。この時、胎児全身は最高濃度を示した。妊娠 18 日目ラットに投与した場合には、投与後 6 時間において、胎盤及び胎児全身は母体血漿の 76% 及び 35% を示し、胎盤・胎児への移行が認められた。この時、胎児全身は最高濃度を示した。投与後 48 時間には妊娠 12 日目及び 18 日目ラットのいずれにおいても胎児全身は最高濃度の 8% 以下に消失したことから、胎児への放射能の残留傾向は少なく、また、胎児 1 匹当りの分布率はいずれの時間においても投与量の 0.011% 以下であることから、移行性も低いものと考えられた。

(3) 乳汁への移行性³⁸⁾

<外国人による成績>

5 例の授乳婦に、スマトリブタン注射液 6mg を単回皮下投与したところ、乳汁中濃度は投与量の 0.24% であった。これを、体重換算すると乳児への移行量は、母親の投与量の 3.5% であった。

注) 日本における承認用量（皮下投与）は 1 回 3mg、1 日 6mg を超えないこと、である。

(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

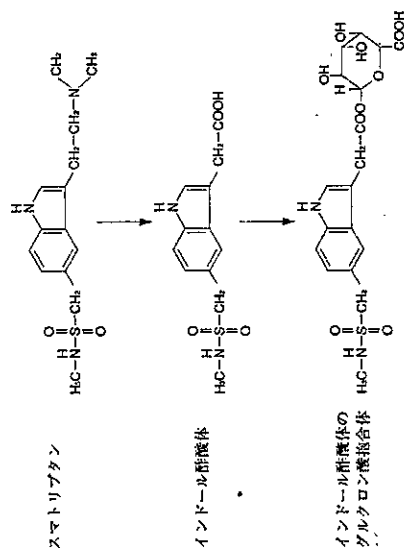
<参考> その他の組織への移行性（ラット）³⁹⁾

ラットに 【¹⁴C】スマトリブタンコハク酸塩を 2mg/kg 単回経口投与したところ、大部分の組織中放射能は投与後 2 時間に最高濃度を示した後速やかに消失し、特定の臓器への残留は認められなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男性 6 例にスマトリブタン錠 100mg を 1 日 1 回、5 日間反復経口投与した時の投与第 1 日目において、 C_{max} 及び AUC_{0-24} は、インドール酢酸体・インドール酢酸体グルクロン酸結合体・スマトリブタンの順に高い値を示した。また、投与後 24 時間までの尿中排泄率（投与量に対する %）は、スマトリブタン 3.14%、インドール酢酸体 39.26%、インドール酢酸体グルクロン酸結合体 6.95% であった。また、反復投与した時のスマトリブタン及びインドール酢酸体の尿中排泄率は、いずれの投与日においてもほぼ同様の値を示し、反復投与による排泄の変化は認められなかった。



ヒトにおけるスマトリブタンの推定代謝経路

以上より、スマトリブタンコハク酸塩のヒトにおける主要代謝経路は、酸化的脱アミノ化によるインドール酢酸体の生成とそれに続くそのグルクロン酸結合であることが示唆された。

(2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種

本剤は主にモノアミンオキシダーゼ A により代謝されると考えられる^{20, 21)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

投与初期から血漿中に代謝物（インドール酢酸体）が認められたことから、初回通過効果を受けるものと考えられる。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

in vitro において、スマトリブタンの主要代謝物であるインドール酢酸体は、5-HT₁、5-HT₂ 受容体に対して活性を示さない²²⁾。

(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

＜外国人による成績＞

健康成人男性 4 例にスマトリブタン錠の ¹⁴C-標識体 200mg を単回経口投与したところ、放射性物質の大部分は尿中に排泄され、投与後 120 時間までに投与量の 57.2% が回収された。また、投与後 168 時間までに糞便中に投与量の 37.6% が放射性物質として回収され、この時間までに投与薬物の約 95% が尿及び糞中に回収された。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内である。

(2) 排泄率

健康成人男性 16 例にスマトリブタン錠 50mg 及び 100mg を単回経口投与した時のスマトリブタン及びインドール酢酸体の投与後 24 時間までの尿中排泄率は、それぞれ投与量の 2% 及び 40% であった²⁰⁾。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 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

Ⅳ. 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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (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として設定した。本剤の成分（スマトリブタンコハク酸塩）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が出現するおそれがある。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (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発症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スマトリブタン（注射液）を投与した結果、冠血管攣縮等が発現した例が報告されている^{39)~41)}。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (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ことから設定した。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (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ある】

（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、閉塞性動脈硬化症などが考えられるが、末梢血流障害のある患者においては、本剤の血管収縮作用によって、症状を悪化させる可能性があることから設定した。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (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、一過性の血圧上昇を引き起こす可能性が考えられることから設定した。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (6) 重篤な肝機能障害を有する患者【本剤は主に肝臓で代謝されるので、重篤な肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある】

Ⅴ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

本剤は主に肝臓で代謝されるので、肝障害のある患者（特に重篤な場合）では血中濃度が高くなり、本剤の薬理作用が強発現する可能性があることから設定した。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (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/D} 受容体作用薬を投与中の患者【「相互作用」の項参照】

（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、薬理学的相加作用により重篤な血管の攣縮の発現する危険性が高まるおそれがある。また、他の 5-HT_{1B/D} 受容体作用薬を投与中の患者に本剤を投与した場合にも同様に、血管収縮等の作用を相互に増強させるおそれがある。したがって、エルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤、ならびに他の 5-HT_{1B/D} 受容体作用薬を投与して 24 時間以内の患者への本剤の投与は禁忌とした。（「7. 相互作用 (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (8) モノアミンオキシダーゼ阻害剤 (MAO 阻害剤) を投与中、あるいは投与中止 2 週間以内の患者【「相互作用」の項参照】

（解説）

本剤は主にモノアミンオキシダーゼ (MAO) により代謝される²⁰⁾ ことから MAO 阻害剤によって本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強されるおそれがある（「7. 相互作用 (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）。健康成人男女（計 10 名）を対象とした試験において MAO-A 阻害剤を単回経口投与後に本剤を単回経口投与したとき、スマトリブタンの AUC は 4.4 倍、C_{max} は 2.6 倍に増加し、半減期は 1.4 倍に延長したとの報告がある²⁰⁾。また、一般的には MAO 阻害剤の影響は 2 週間といわれている⁴²⁾。MAO 阻害剤として知られる薬剤には、塩酸セレギリン、モクロベロミド（本邦未発売）がある。（「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使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与と内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 虚血性心疾患の可能性のある患者（例えば、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）
【不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患発症症状があらわれるおそれがある】

（解説）

虚血性心疾患は心筋の血行障害により生じるが、その原因は冠動脈硬化による冠動脈の狭窄、攣縮、血栓による閉塞などがほとんどである。

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、ストレスなどが挙げられている。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、胸部圧迫感を感じる等の虚血性心疾患を疑わせるような重篤な不整脈のみられる患者、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など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。

海外において、更年期障害のためホルモン補充療法をうけている患者に、スマトリブタン（錠剤）を投与して心臓検査がみられたという報告がある⁴⁰⁾。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(2) てんかん様発作の既往歴のある患者あるいはてんかん様発作発現を来す危険因子のある患者（脳炎等の脳疾患のある患者、痙攣の閾値を低下させる薬剤を使用している患者等）
【てんかん様発作が発現したとの報告がある（「相互作用」の項参照）】

（解説）
海外において、てんかん様発作の既往歴のある患者、脳炎等の脳疾患のある患者、痙攣の閾値を低下させることが知られている薬剤^{40)、41)}を使用している患者等が、スマトリブタン投与後にてんかん様発作を発現したという症例が報告されていることから設定した。

てんかん様発作が認められた場合には、以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、痙攣の閾値を低下させる薬剤として知られる薬剤には、MAO阻害剤（併用禁忌）、三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬等の向精神薬、抗うつ薬がある（「7. 相互作用（2）併用注意とその理由」の項参照）。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(3) 肝機能障害のある患者【本剤は主に肝臓で代謝されるので、重篤な肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある】

（解説）
12. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）の項（6）（解説）参照

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(4) 腎機能障害のある患者【本剤は腎臓を介して排泄されるので、重篤な腎機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある】

（解説）
本剤の排泄経路を考慮して設定した。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(5) 高齢者【「高齢者への投与」の項参照】

（解説）
高齢者における本剤の薬物動態は、健康成人と顕著な差がないことが認められている³⁹⁾。しかしながら、一般に、高齢者では肝機能、腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続する可能性がある。また、一般に高齢者では循環器系疾患を合併している可能性が高いと考えられ、高齢者に本剤を投与する場合、副作用の発現頻度が増加したり、副作用の症状が重症化する可能性が考えられる。
したがって、高齢者に対し本剤を投与する際には、必要に応じ、肝、腎機能検査、心電図等の検査を行い、肝、腎機能低下ならびに循環器系疾患の有無を確認の上、処方すること。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(6) 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】

（解説）
本剤はスルホンアミド基を有するため、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ことが設定した。
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、以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
なお、サルファ剤、チアジド系降圧利尿剤、スルホニル尿素系血糖降下剤等のスルホンアミド系薬剤とスマトリブタンとの交叉過敏症の実験的報告はない。

＜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（-SO₂NR₂）を有する薬剤）
サルファ剤：スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシ等
チアジド系降圧利尿剤：ヒドロクロチアジド、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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(7) 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少数の患者でみられたとの報告がある】

（解説）
スマトリブタン投与により、一過性の血圧上昇及び末梢血管抵抗の上昇が起こることが報告されている³⁹⁾。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(8) 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、一過性の脳虚血性発作と診断されたことはないが、問診（家族歴、リスクファクター等を含む）や現存する症状等にて脳血管障害の既往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（原則禁忌を含む）」の項（3）参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

(1) 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）があらわれることがある。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。

（解説）
本剤投与後に、患者が胸痛、胸部圧迫感等の決心症状の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る場合には、本剤の再投与を避けること。
海外においてスマトリブタン（注射液）投与後に胸痛が見られていた患者に虚血性心疾患が診断もしくは疑われたという報告がある^{40)、46)}。

Ⅳ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

重要な基本的注意

(2) 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。このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

海外において、心臓血管系の基礎疾患がない症例で、心筋梗塞を誘発したとの報告がある⁴⁰⁾が、これらの患者には、無症候性の心疾患患者が含まれていた可能性がある。
したがって、心臓血管系の基礎疾患が認められない患者においても、本剤投与後に心疾患が疑われる症状が出現した場合には、以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

重要な基本的注意

(3) 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)

海外において「眠気」は本剤に最も多い有害事象の一つとして報告⁴⁰⁾され、国内開発治験時においても傾眠としての報告がある。
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⁴⁰⁾。
したがって、本剤との関連性は明らかではないが、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を喚起すること。

7. 相互作用

相互作用

本剤は、主としてモノアミンオキシダーゼ (MAO) で代謝される（「薬物動態」の項参照）。

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌 (併用しないこと)	薬名等	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。	エルゴタミン・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 サル酸塩 (エルゴタミンメ サル酸塩 (メデルゲン)	血圧上昇又は血管収縮が増強さ 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 _{1A} 受容体作用薬との薬理 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。

(解説)

12. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）の項 (7) (解説) 参照

Ⅳ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

併用禁忌 (併用しないこと)

薬名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
5-HT _{1A} 受容体作用薬 ゾルミトリプタン (ゾーミツ グ) エル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) ナラトリプタン塩酸塩 (ア マージ)	血圧上昇又は血管収縮が増強さ れるおそれがある。 本剤投与後に他の 5-HT _{1A} 受容 体作用薬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)

12. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）の項 (7) (解説) 参照

併用禁忌 (併用しないこと)

薬名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害剤	本剤の消失半減期 ($t_{1/2}$) が延長 し、血中濃度一時間血中濃度下面積 (AUC) が増加するおそれがある ので、MAO 阻害剤を投与中であ るいは投与中止 2 週間以内の患 者には本剤を投与しないこと。	MAO 阻害剤により本剤の代謝 が阻害され、本剤の作用が増強 される可能性が考えられる。

(解説)

12. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）の項 (8) (解説) 参照

(2) 併用注意とその理由

併用注意 (併用に注意すること)

薬名等	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 ミルナシプリン塩酸塩 デューロキセチン塩酸塩	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)

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) 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。
したがって、本剤との併用により、セロトニン作用が増強し、脱力感、反射亢進、協調運動障害等のセロトニン症候群を起こす可能性が考えられるため、本剤と SSRI 及び SNRI の併用には、十分注意すること。
また、海外において、スマトリプタン (注射液) と SSRI であるセルトラリンとの併用で、セロトニン症候群が発現したとの報告がある⁴⁰⁾。
なお、セロトニン症候群があらわれた場合には、原因薬剤の中止、補液・体温冷却などの保存的治療、シンプロヘプタジン (非特異的 5-HT 受容体の遮断剤)、プロプラノロール (β-ブロッカー) であると同時に 5-HT_{1A} 受容体の遮断作用も有する) などの 5-HT 拮抗薬での薬物治療等の適切な処置を施すこと⁴⁰⁾。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・検査方法	機序・危険因子
血象の低下を低下させる薬剤	てんかん様発作がおこることがある（「慎重投与」の項参照）。	血象の低下を低下させる可能性がある。

（解説）

15. 慎重投与とその理由」の項（2）参照

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用
承認時までの調査症例 152 例中、48 例（31.6%）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、身体各部の痛み 10 例（6.6%）、悪心・嘔吐 10 例（6.6%）、動悸 7 例（4.6%）、倦怠感 7 例（4.6%）であった。（承認時）
使用成績調査 2878 例中、364 例（12.6%）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 89 例（3.1%）、眩暈 75 例（2.6%）、痛み 73 例（2.5%）、倦怠感 53 例（1.8%）であった（再審査終了時）。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用
1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（頻度不明^{※1}）がまれに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し適切な処置を行うこと。
2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心臓病様症状（1%未満）をおこすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
3) てんかん様発作（頻度不明^{※1}）をおこすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
注 1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

（解説）

- 国内開発治験において報告はないが、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、眩暈、発汗、毒疹等がみられた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。また、呼吸困難、喉頭腫脹、気管支痙攣等のアナフィラキシー症状、さらに血圧低下を伴うアナフィラキシーショックがみられた場合には、ステロイド剤、抗ヒスタミン剤、カテコールアミンで治療する等、適切な処置を行うこと。
- 本剤投与後にまれに不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心臓病様症状をおこすことがあるので、このような異常が認められた場合は、以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
海外において、スマトリブタンの投与後に不整脈、心筋梗塞、心筋虚血等が発現した報告がある^{43)・46)・52)・53)}。
- 国内開発治験において報告はないが、本剤投与後にまれにてんかん様発作をおこすことがあるので、このような異常が認められた場合は、以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

その他の副作用	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{※1}
過敏症 ^{（注1）}		蕁麻疹、発疹等の皮膚症状	
呼吸器		呼吸困難	
循環器	動悸	一過性の血圧上昇、頻脈、レイノー現象	徐脈、低血圧
消化器	悪心	嘔吐	虚血性大腸炎
眼		一過性の視力低下、暗点、ちらつき	複視、眼振、視野欠損
精神神経系	眠気、めまい、感覚障害（鈍感、覚、しびれなどの感覚鈍麻等）	振戦	ジストニア
肝臓	痛み ^{（注3）} 、倦怠感	肝機能障害	
その他		圧迫感 ^{（注3）} 、ひっ迫感 ^{（注3）} 、力感、熱感 ^{（注3）} 、重感 ^{（注3）} 、潮紅、冷感 ^{（注3）}	

発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて集計した。

注 1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注 2) このような場合には投与を中止すること。

注 3) これらの症状は通常一過性であるが、ときに重篤な副作用を含む場合がある（「重要な基本的注意」の項参照）。また、痛みは頭痛、筋肉痛、関節痛、背骨痛、頸部痛等を含む。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	36	493	529
調査症例数	152	2878	3030
副作用等の発現症例数	48	364	412
副作用等の発現件数	80	596	676
副作用等の発現症例率 (%)	31.58%	12.65%	13.60%

副作用等の種類	承認時迄	使用成績調査	合計
心臓障害	7 (4.61%)	40 (1.39%)	47 (1.55%)
動悸	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
重くおぼえ難い動悸	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
耳鳴	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
眩暈	2 (1.32%)	7 (0.24%)	9 (0.30%)
目の異常感	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
眼精疲労	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
眼瞼下垂	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
眼痛	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
眼瞼浮腫	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
光過敏	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
閃光暗点	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
霧視	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
視力障害	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
涙液障害	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
胃腸障害	18 (11.84%)	107 (3.72%)	125 (4.13%)
腹部不快感	2 (1.32%)	4 (0.14%)	6 (0.20%)

副作用等の種類	承認時迄	使用成績調査	合計
皮膚影響	0	1 (0.66%)	1 (0.03%)
皮膚痒	0	1 (0.66%)	1 (0.03%)
上肢部痛	1 (0.66%)	8 (0.28%)	9 (0.30%)
口唇炎	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
下痢	1 (0.66%)	2 (0.07%)	3 (0.10%)
悪心	7 (4.61%)	92 (3.20%)	99 (3.27%)
嘔吐	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
嘔吐	4 (2.63%)	15 (0.52%)	19 (0.63%)
口の乾燥感	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
口の乾燥感	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
一般全身異常	18 (11.84%)	127 (4.41%)	145 (4.79%)
疲労感	2 (1.32%)	16 (0.56%)	18 (0.59%)
胸部不快感	1 (0.66%)	25 (0.87%)	26 (0.86%)
胸痛	2 (1.32%)	9 (0.31%)	11 (0.36%)
悪寒	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)
顔面浮腫	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
顔面潮紅	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)

（MedDRA Version 14.0 にて集計）
1) : 2001 年 6 月 20 日（発売日）より使用成績調査を開始した。

Ⅶ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	発現件数 (%)			
	承認時迄	使用成績調査	合 計	
頭痛	1 (0.66%)	17 (0.59%)	18 (0.59%)	
知覚過敏	0	4 (0.14%)	4 (0.13%)	
筋緊張亢進	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)	
感覚麻痺	2 (1.32%)	21 (0.73%)	23 (0.76%)	
鈍感症	1 (0.66%)	1 (0.03%)	2 (0.07%)	
神経痛	5 (3.29%)	76 (2.64%)	81 (2.67%)	
振戦	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)	
精神障害	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)	
うつ病	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)	
幻聴	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)	
幻視	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)	
胃および腸障害	0	6 (0.21%)	6 (0.20%)	
尿意切迫	0	4 (0.14%)	4 (0.13%)	
頻尿	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)	
呼吸器、耳、鼻および視覚障害	4 (2.63%)	14 (0.49%)	18 (0.59%)	
息詰まり感	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)	
呼吸困難	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)	
しゃっくり	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)	
くしゃみ	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)	
咽喉乾燥感	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)	
咽喉乾癢感	0	3 (0.10%)	3 (0.10%)	
あくび	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)	
鼻痛	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)	
鼻部不快感	2 (1.32%)	0	2 (0.07%)	
口腔および口唇	1 (0.66%)	5 (0.17%)	6 (0.20%)	
皮膚および皮下組織障害	3 (1.97%)	15 (0.52%)	18 (0.59%)	
冷汗	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)	
紅斑	1 (0.66%)	1 (0.03%)	2 (0.07%)	
多汗症	2 (0.66%)	2 (0.07%)	3 (0.10%)	
皮膚痒痛	0	4 (0.14%)	4 (0.13%)	
そう痒症	0	5 (0.17%)	5 (0.17%)	
湿疹	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)	
痒疹	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)	
蕁麻疹	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)	
顔面感覚麻痺	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)	
神経痛	1 (0.66%)	7 (0.24%)	8 (0.26%)	
手足紅	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)	
蒼白	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)	
レイノー現象	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)	
ほてり	1 (0.66%)	3 (0.10%)	4 (0.13%)	

MedDRA/J Version 14.0 にて集計)

1) : 2001年6月20日(発売日)より使用成績調査を開始した。

(5) 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

イミダラン錠50:

については、各層の症例数に偏りが見られた¹²⁾。

検討要因	安全性解析 対象症例数	発現症例数	発現率 (%)	χ^2 検定
性別	男	659	60	9.1
	女	2,210	300	13.6
年齢	11歳以上15歳未満	37	1	2.7
	15歳以上65歳未満	2,582	344	13.3
	65歳以上92歳以下	250	15	6.0
	無	2,232	258	11.6
合併症の有無	有	634	101	15.9
	不明	3	1	33.3
	無	1,523	168	11.0
併用薬剤の有無	有	1,346	192	14.3
	～<50mg	2	2	100.0
	50mg	2,778	338	12.2
平均1回投与量	50mg<～<100mg	31	11	35.5
	100mg	55	9	16.4
	100mg<～	0	0	—
	不明	3	0	0.0

(6) 藥物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[illegible]

2. 禁忍内容とその理由（原則禁忍を含む）の項（1）（解説）参照

重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

(6) スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者

「本創はスルホン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）

【本邦はハルカシノミト器を用いるために、大へ廻廻正
があらわれ、可能性がある】

(1997)

5. 權重按与内容と子の理由 (原則禁止を含む) — の項 (6) (解説) 参照

重大な副作用

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し適切な処置を行うこと。

(注1) 自衛報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

(2025)

「(2) 重大な副作用と初期症状」の項（解説）1) 参照

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

本剤は主として肝臓で代謝され、腎臓で排泄されるが、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ため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので慎重に投与すること（「慎重投与」の項参照）。

（解説）

「5. 慎重投与と内容とその理由」の項（5）（解説）参照

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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（「妊娠中の投与に関する安全性は確立していない」）。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（2）授乳中の婦人には本剤投与後 12 時間は授乳を避けさせること（皮下投与後にヒト母乳中へ移行することが認められている³⁰⁾）。

（解説）

皮下投与後にヒト母乳中へ移行することが報告されているが、皮下投与 8 時間後の乳汁中の本剤濃度は極めて低く、8 時間までの乳汁中への総分泌量も少ないという報告³⁰⁾があり、薬物動態の剤形間差あるいは個人差を考慮し、本注意を設定した。

11. 小児等への投与

小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）（「臨床成績」の項参照）。

（解説）

国内開発試験では、小児への投与は検討されていない。

小児に対する使用経験が少なく安全性が確立していないため、本注意を設定した。

「Ⅶ. 治療に関する項目 3. 臨床成績（2）臨床効果」の項〈製造販売後に実施された臨床試験〉参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与

本剤の消失半減期は約 2 時間であり、過量投与時には、少なくとも 12 時間、あるいは症状・徴候が持続する限り患者をモニターすること。本剤に特異的な解毒薬はないので、重症中毒の場合、気道の確保・維持、適度の酸素負荷・換気、循環器系のモニタリング、対症療法を含む集中治療が望ましい。なお、血液透析・腹膜透析の効果は不明である。

（解説）

外国の臨床試験において、患者に本剤を 300mg まで、健康成人に 400mg までを単回投与した際に、重大な副作用は認められなかったとの報告がある。しかしながら、本剤を限って過量投与した場合には、何らかの症状が認められている間、もしくは少なくとも 12 時間は患者の状態を観察すること。また、本剤には特異的な解毒薬がないが、症状が認められている場合には必要に応じて対症療法を、重症中毒の場合には、気道の確保・維持、酸素負荷・換気、循環器系のモニタリング等を行うこと。なお、本剤が血液透析又は腹膜透析により除去可能かどうかについては明らかになっていない。

14. 適用上の注意

適用上の注意

薬剤交付時：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炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている」）。

（解説）

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た結果、縦隔炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。本剤を患者へ交付する際は、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅷ. 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、呼吸・循環器系、消化器系、自律神経系、平滑筋等に対する作用を検討した⁵⁰。その結果の概略を表に示した。
スマトリプタンコハク酸塩は高用量において、下投のような軽微な作用を示すが、臨床使用上問題となるような重篤な作用の発現に關与する可能性は少ないと考えられた。

スマトリプタンコハク酸塩の一般薬理作用一覧 (作用を示した項目のみ記載)

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与量	試験成績
一般症状	ラット (5)	s.c.	3~100mg/kg	30mg/kg 以上で皮膚の紅潮、眼瞼下垂、運動機能低下、触刺激に対する反応低下、異常姿勢
		p.o.	30~1000mg/kg	100mg/kg 以上で皮膚の紅潮、300mg/kg で眼瞼下垂、1000mg/kg で流涎
抗眼瞼下垂作用	マウス (10)	s.c.	1~10mg/kg	3mg/kg 以上でレセルピン誘発眼瞼下垂を抑制
有髄反射	ラット (4)	s.c.	1~10mg/kg	3mg/kg、10mg/kg で約 20% 抑制
呼吸	麻酔イス (4)	s.c.	1~10mg/kg	3mg/kg 以上で呼吸数増加 (最大 15 回/分)
摘出心房	モルモット (5)	in vitro	1、10、100μM	10、100μM で軽度収縮力増大、収縮頻度減少
摘出胃底	ラット (5)	in vitro	1~100μM	10μM 以上で収縮
摘出回腸	モルモット (5)	in vitro	1~100μM	1μM 以上で収縮傾向
摘出気管	モルモット (5)	in vitro	1~100μM	100μM で抑制
局所麻酔作用	モルモット (10)	i.d.	0.01~1%	1% で抑制 (投与後 10 分まで)

i.d.: 皮内投与

スマトリプタンコハク酸塩の主要代謝物であるインドール酢酸体をマウス、ラットに静脈内投与したところ、軽度な四肢筋緊張の亢進と瞳孔の低下等を示したが、これらは用量依存性のものでなく作用も弱かった。また、ラット、麻酔イス、モルモットにおいて、インドール酢酸体は、中枢神経系、呼吸・循環器系及び自律神経系や平滑筋に対して作用を示さなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

- (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⁵⁰⁾、⁵⁰⁾

試験項目	動物種	投与経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)
単回投与毒性	ラット	経口	2100	概略の致死量 >2100
	イス	経口	100、500	>500

- (2) 反復投与毒性試験

試験項目	動物種	投与経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)
反復投与毒性	ラット	経口 28 週間	5、50、500	無毒性量 50
	イス	経口 26 週間	2、10、50	10
	ラット	経口 78 週間	5、50、500	5
	イス	経口 60 週間	2、10、50	10

- (3) 生殖発生毒性試験

- 1) ラット交配能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験
ラットを用いて 10、100、1000mg/kg/日を、雄については、交配前 4 週間、交配期間 (最長 3 週間) 及び解剖前日 (雄の妊娠を確証した後解剖) まで、雌については、交配前 2 週間、交配期間 (最長 3 週間) 及び妊娠 6 日目 (交尾確認日=妊娠 0 日目) まで強制経口投与した。その結果、親動物の一般状態及び生殖能に毒性学的に意義のある影響はみられず、また妊娠 13 日目の胚の生存性に対する影響もみられなかった。以上のことから、親動物における一般毒性学的及びその生殖能力ならびに次世代に対する無毒性量は 1000mg/kg と推察された。

- 2) 胎児の器官形成期経口投与試験

- a) ラットにおける試験⁵⁰⁾
ラットに、60、250、1000mg/kg/日を妊娠 7 日目から 17 日目 (交尾確認日=妊娠 0 日目) まで強制経口投与した。
その結果、母動物の一般状態及びその生殖能にスマトリプタンコハク酸塩投与に関連した影響はみられなかった。F1 胎児では毒性学的意義のある影響はみられず、スマトリプタンコハク酸塩に催奇形性は認められなかった。また F1 出生児の生存性、発育、形態分化、感覚・行動機能、学習・記憶及びその生殖能、さらに F2 胎児の生存性及び発育などに影響はみられなかった。
以上のことから、母動物における一般毒性学的及びその生殖能力ならびに次世代に対する無毒性量は 1000mg/kg と推察された。

b) ウサギにおける試験

ウサギに 5、15、50mg/kg/日 を妊娠 8 日目 (交尾確認日=妊娠 1 日目) まで強制経口投与した。その結果、母動物の 50mg/kg 群で体重増加量及び投与量の増減がみられたが、生殖能に対する影響はみられなかった。F1 胎児では、50mg/kg 群で軽度な頸胸部血管走行変異の発現頻度の増加がみられたが、その発現頻度は背景データの範囲内であった。また、骨格変異の発現頻度の増加がみられたが、本所見は母動物でみられた体重増加量及び投与量の増減の二次作用に起因するものと考えられた。その他、生存性、発育などに対する影響はみられず、また、スマトリプタンコハク酸塩に隆奇形性は認められなかった。

以上のことから、母動物における一般毒性学的な無毒性量は 15mg/kg、その生殖能力に対しては 50mg/kg、次世代に対する無毒性量は 15mg/kg と推察された。

3) 胎産期及び授乳期経口投与試験⁵⁰⁾

ラットに、10、100、1000mg/kg/日 を妊娠 18 日目 (交尾確認日=妊娠 1 日目) から出産後 22 日目 (分娩日=出産後 1 日目) まで強制経口投与した。その結果、母動物では 100mg/kg 以上の群で体重増加量及び投与量の減少がみられ、また 1000mg/kg 群では出生児の生存性への影響がみられた。F1 出生児では、雄は 100mg/kg 以上の群、雌は 1000mg/kg 群において体重減少がみられた。その他、F1 出生児の生存性、性成熟、身体発育分化、感覚・行動機能、学習・記憶、眼科学的検査及びその生殖能、さらに F2 胎児に対して毒性学的意義のある影響は認められなかった。以上のことから、母動物における一般毒性学的な無毒性量は 10mg/kg、その生殖能力に対しては 100mg/kg、次世代に対する無毒性量は 10mg/kg と推察された。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

毒性あるいは一般薬理試験において、スマトリプタンコハク酸塩に依存性を示唆する所見が得られなかったため、依存性試験は実施しなかった。

2) 抗原性

モルモット及びウサギを用いてスマトリプタンコハク酸塩の抗原性を検討した結果、抗原性には問題はないものと判断された。

3) 遺伝毒性

微生物を用いた遺伝子突然変異試験、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験ならびにラットを用いた小核試験によりスマトリプタンコハク酸塩の変異原性を検討したが、いずれも陰性で遺伝毒性を認めなかった。

4) がん原性

マウスは臨水投与により、ラットは強制経口投与によりスマトリプタンコハク酸塩のがん原性を検討したが、いずれの動物種においても、腫瘍を有する動物数、型別の腫瘍の発生状況に投与の影響はみられず、スマトリプタンコハク酸塩にがん原性はないものと判断された。

5) 代謝物の毒性

スマトリプタンコハク酸塩のヒトにおける主代謝物であるインドール酢酸体のラットにおける静脈内単回投与毒性試験を実施した。

その結果、原薬の静脈内投与における致死量を上回る量である 50mg/kg のインドール酢酸体を投与したが、死亡例は認められず、一般状態、体重変化、剖検に投与と関連する変化は何ら観察されなかった。

以上の結果より、スマトリプタンコハク酸塩の代謝物のラットにおける急性毒性は、原薬のそれと比較して、明らかに弱いものと判断された。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：イミグラン錠 50 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
有効成分：スマトリプタンコハク酸塩 劇薬、処方箋医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年 (包装に使用期限を表示)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱上の注意

(1) 薬局での取扱い上の留意点について
該当資料なし

(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)

重要な基本的注意

(3) 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)

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項 (3) (解説) 参照

適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出し服用するように指導すること [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炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている]。

(解説)

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 14. 適用上の注意」の項 (解説) 参照

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

イミグラン錠 50：12錠、60錠 (PTP)

7. 容器の材質

PTP：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：イミグラン[®]注3、イミグラン[®]点鼻液 20、イミグラン[®]キット皮下注 3mg

同効薬：ゾルミトリブタン、エレトリブタン臭化水素酸塩、リザトリブタン安息香酸塩、ナラトリブタン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

1991 年 4 月 5 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2001 年 6 月 20 日

承認番号：21300AMZ00480000

11. 薬価基準収載年月日

2001 年 8 月 31 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、再審査結果公表年月日及びその内容

イミグラン錠 50

薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

[再審査結果通知年月日：平成 24 年（2012 年）12 月 19 日]

14. 再審査期間

10 年（2011 年 6 月 19 日満了）

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
イミグラン錠 50	114030901	2160003F1022	610451012

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) Graham JR, et al. : Arch Neurol Psychiatry. 1938 ; 39 : 737.
- 2) Drummond PD, et al. : Ann Neurol. 1983 ; 13 : 32.
- 3) Moskowitz MA, et al. : Trends Pharmacol Sci. 1992 ; 13 : 307.
- 4) Cavazos JE, et al. : Lancet. 1994 ; 343 : 1105.
- 5) 坂井文彦ほか : 臨床医薬. 2001 ; 17 : 1163.
- 6) Pfaffenrath V, et al. : Headache. 1998 ; 38 : 184.
- 7) Savani N, et al. : Int J Clin Pract. 1999 ; 105 (Suppl) : 7.
- 8) Fujita M, et al. : Cephalalgia. 2014 ; 34 : 365.
- 9) 海老原昭夫ほか : 臨床医薬. 1993 ; 9 : 757.
- 10) Cackebke JFV, et al. : Neurology. 1992 ; 42 : 1522.
- 11) Tansey MJB, et al. : Eur Neurol. 1993 ; 33 : 310.
- 12) 竹島多賀夫ほか : 診断と治療. 2006 ; 94 : 2149.
- 13) McCarthy BG, et al. : Headache. 1989 ; 29 : 420.
- 14) 後藤好史ほか : 基礎と臨床. 1993 ; 27 : 3593.
- 15) Connor HE, et al. : Br J Pharmacol. 1989 ; 96 : 379.
- 16) Parsons AA, et al. : Br J Pharmacol. 1989 ; 96 : 434.
- 17) Jansen I, et al. : Cephalalgia. 1992 ; 12 : 202.
- 18) Humphrey PPA, et al. : Serotonin: Molecular Biology, Receptors and Functional Effects. Birkhauser Verlag Basel. 1991 ; 421-429.
- 19) Humphrey PPA, et al. : Br J Pharmacol. 1988 ; 94 : 1123.
- 20) Connor HE, et al. : Eur J Pharmacol. 1989 ; 161 : 91.
- 21) 後藤好史ほか : 基礎と臨床. 1993 ; 27 : 3609.
- 22) Buzzi MG, et al. : Neuropharmacology. 1991 ; 30 : 1193.
- 23) Goadsby PJ, et al. : Ann Neurol. 1993 ; 33 : 48.
- 24) 中川力ほか : 社内資料. 2000
- 25) LAB GmbH & Co. : 社内資料. 1992.
- 26) Fowler PA, et al. : 社内資料. 1990.
- 27) Williams P, et al. : Cephalalgia. 1997 ; 17 : 408.
- 28) Scott AK, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1991 ; 32 : 581.
- 29) Van Hecken AM, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1992 ; 34 : 82.
- 30) Kempford RD, et al. : 社内資料. 1990.
- 31) Duquesnoy C, et al. : Eur J Pharm Sci. 1998 ; 6 : 99.
- 32) Barrow A, et al. : 社内資料. 1993.
- 33) 江角朝夫ほか : 基礎と臨床. 1993 ; 27 : 3063.
- 34) Plosker GL, et al. : Drugs. 1994 ; 47 : 622.
- 35) Schenker S, et al. : Proc Soc Exp Biol Med. 1995 ; 210 : 213.
- 36) Wójnar-Horten RE, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1996 ; 41 : 217.
- 37) Williams PM, et al. : 社内資料. 1994.
- 38) Fowler PA, et al. : Eur Neurol. 1991 ; 31 : 291.
- 39) Abrahamsen B, et al. : Ugeskr Laeger. 1992 ; 154 : 3602.
- 40) Willett F, et al. : BMJ. 1992 ; 304 : 1415.
- 41) Castle VM, et al. : BMJ. 1992 ; 305 : 117.
- 42) Bodner RA, et al. : Neurology. 1995 ; 45 : 219.
- 43) Jansen WB, et al. : Intensivmedizin und Notfallmedizin. 1994 ; 31 : 353.
- 44) Munera PA : J Child Adolesc Psychopharmacol. 2002 ; 12 : 275.

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).
 国際頭痛分類第2版 (ICHD-II) : 日本頭痛学会 (新国際分類普及委員会)・厚生労働科学研究 (慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班) 共訳, 日本頭痛学会誌. 2004

〔5-HT₂受容体の分類〕

Saxena PR, et al. : Trends Pharmacol Sci. 1998 ; 19 : 311.

〔ヒト片頭痛発作時の血中ニューロペプチドの変化〕

Goadsby PJ, et al. : Ann Neurol. 1990 ; 28 : 183.

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

錠剤は、1991年4月ニューージーランドで初めて許可されて以来、英国をはじめ107カ国で承認され、86カ国で販売されている（2012年2月現在）。

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る。

効能又は効果

片頭痛

用法及び用量

通常、成人には1回50mg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、追加投与をすることができ、前回の投与から2時間以上あけること。

また、50mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から100mgを経口投与することができ、

ただし、1日の総投与量は200mg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	Imigran	1992年4月	50mg、 100mg	片頭痛	推奨用量は50mg錠1錠である。患者によっては100mgを要する。 片頭痛が再発した場合は初回投与後2時間が経過していれば24時間以内にさらに追加投与してもよいが、総投与量が300mgを超えてはならない。 本用量で効果が得られない場合は、2回目の投与をしてはならない。
米国	Imitrex	1995年6月	25mg、 50mg、 100mg	片頭痛	25、50、100mgの単回投与が有効であり、50、100mgは、25mgよりも有効である。また、100mgは50mgよりも高い効果が得られていない。用量に対する反応は個人間で異なるため、より高用量で得られる有効性と有害事象発現の危険性の両方を考慮して用量の選択を行うこと。 頭痛が再度起きた場合、又は1回目の服用後効果が不十分な場合は、追加投与を2時間後とし、1日の総投与量は200mgを超えないこと。

—— 補は、本邦の承認事項と異なる。
(2016年9月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

(FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA及びオーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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【妊娠中の投与に関する安全性は確立していない】。

(2) 授乳中の婦人には本剤投与後12時間は授乳を避けさせること【皮下投与後にヒト母乳中へ移行することが認められている³⁰⁾】。

	分類
FDA: Pregnancy Category	C (2015年9月改訂版 米国添付文書)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2016年9月現在)

参考：分類の概要

FDA Pregnancy Category

C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

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.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」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。

【使用上の注意】「小児等への投与」

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）（「臨床成績」の項参照）。

出典	記載内容
英国のSPC (2016年3月)	Paediatric population The efficacy and safety of Imigran in children aged less than 10 years have not been established. No clinical data are available in this age group. The efficacy and safety of Imigran in children 10 to 17 years of age have not been demonstrated in the clinical trials performed in this age group. Therefore the use of Imigran in children 10 to 17 years of age is not recommended.
米国の添付文書 (2015年9月改訂版)	Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. IMITREX Tablets are not recommended for use in patients younger than 18 years of age.

XIII. 備考

その他の関連資料
該当資料なし

[資料請求・問い合わせ先]
グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX : 0120-561-047 (24時間受付)
<http://jp.gsk.com>

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（1998年9月）に準拠して作成

5-HT_{1B/1D}受容体作動型片頭痛治療剤

【薬名】処方せん医薬品

レルパックス®
RELPAK® Tablets 20mg

エレトリプタン臭化水素酸塩錠

剤形	フィルムコート錠
規格・含量	1錠中エレトリプタン臭化水素酸塩24.242mg (エレトリプタンとして20mg)を含有する。
一般名	和名：エレトリプタン臭化水素酸塩 (JAN) 洋名：eletriptan hydrobromide (JAN)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造・輸入承認年月日：2002年4月11日 薬価基準収載年月日：2002年6月7日 発売年月日：2002年7月5日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
相当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL： FAX：

本IFは2012年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の授与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用率を高めおく必要がある。MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に關しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下部にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製剤の特徴及び有用性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名 (命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 有効成分の規制区分	4
2. 物理化学的性質	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5
4. 有効成分の確認試験法	5
5. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	7
7. 混入する可能性のある夾雑物	7
8. 抽出試験	8
9. 生物学的試験法	8
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
11. 製剤中の有効成分の定量法	8
12. 力価	8
13. 容器の材質	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	11
2. 用法及び用量	15
3. 臨床成績	18
VI. 薬物薬理に関する項目	30
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	30
2. 薬理作用	30
VII. 薬物動態に関する項目	36
1. 血中濃度の推移・測定法	36
2. 薬物速度論的パラメータ	45
3. 吸収	47
4. 分布	48
5. 代謝	51
6. 排泄	54
7. 透析等による除去率	55
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	56
1. 警告内容とその理由	56
2. 禁忌内容とその理由	56
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	62
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	62
5. 慎重投与内容とその理由	62
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	67
7. 相互作用	69
8. 副作用	77
9. 高齢者への投与	87
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	87
11. 小児等への投与	88
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	88
13. 過量投与	89
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	90
15. その他の注意	90
16. その他	90
IX. 非臨床試験に関する項目	91
1. 一般薬理	91
2. 毒性	95

I. 概要に関する項目

X. 取扱上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	99
2. 貯法・保存条件	99
3. 薬剤取扱上の注意	99
4. 承認条件	99
5. 包装	99
6. 同一成分・同効薬	99
7. 国際登録年月日	99
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	99
9. 薬価基準取裁年月日	99
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	100
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	100
12. 再審査期間	100
13. 長期投与の可否	100
14. 厚生労働省薬価基準取裁医薬品コード	100
15. 保険給付上の注意	100

XI. 文献

1. 引用文献	101
2. その他の参考文献	102

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	103
------------	-----

XIII. 備考

その他の関連資料	105
----------	-----

1. 開発の経緯

わが国の片頭痛の有病率は15歳以上では6.0%～8.4%と報告されている¹⁾。また、米国での有病率は12.2%と報告され²⁾、一般的な疾患の一つと考えられている。
レルパックス（一般名：エレントリプタン臭化水素酸塩）は、片頭痛治療剤として頭蓋内血管への高い選択性、5-HT_{1B/1D}（セロトニン）受容体への高い親和性を有する化合物を目標として、ファイザー社中央研究所（英国）で新規に合成されたトリプタン系薬剤である。

レルパックスは2001年7月、まずスイスで上市され、海外での臨床試験を開始した。日本では1998年から用量反応試験が開始された。なお、海外での臨床試験を評価した結果、日本人に外挿可能であることが確認されたため、これらの国内、海外臨床試験の成績に基づき、2002年4月、片頭痛の効能・効果で承認された。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 経口トリプタン系片頭痛治療薬
5-HT_{1B/1D}受容体の選択的作動薬として片頭痛に効果を発揮し、頭痛発現後の服用で効果が得られる。
- (2) すみやかな頭痛改善効果
服用2時間後に頭痛改善効果がみられた。
- (3) 日常生活への支障度・随伴症状の改善（国際頭痛学会の評価基準）
片頭痛による随伴症状（嘔気、嘔吐、光過敏、音過敏）が改善された。また、仕事、勉強や家事などの日常生活への影響が改善された。
- (4) 頭痛の再発抑制効果
服用24時間以内の頭痛再発率は20mgで10%、40mgで17%であった。また、頭痛の再発までの時間は約11時間延長された。
- (5) 複数回服用でも得られる安定した改善効果（海外データ）
複数回の発作に同一用量を使用しても、効果の変動は小さいものであった。

- (6) 国内及び外国第Ⅱ/Ⅲ相試験における副作用発現率は28.4%（672例/2,365例；承認時）
主な副作用は、浮動性めまい（4.14%）、傾眠・眠気（4.06%）、嘔気（3.25%）、口内乾燥（2.58%）、疲労（2.45%）等であった。（承認時までの調査の集計）
（承認申請資料よりファイザー（株）集計）
重大な副作用として、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）、不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状（まれに）、てんかん様発作（頻度不明）をおこすことがある。また、類薬で頻脈（WPW症候群における）（頻度不明）が報告されている。

III. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レルパックス錠 20mg

(2) 姓名

RELPAX[®] Tablets 20mg

(3) 名称の由来

rel は英語の relief (苦痛の軽減、安心) の意

pax はラテン語で peace (平和) の意

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

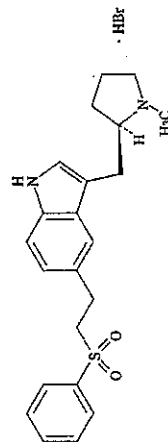
エレクトリプタン臭化水素酸塩 (JAN)

(2) 洋名(會名)为

eletriptan hydrobromide (JAN)

eletriptan (INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{22}H_{28}N_2O_2S \cdot HBr$

分子量: 463.43

5. 化学名 (命名法)

和名：

(+)-(R)-3-(1-メチルピロリジン-2-イルメチル)-5-(2-フェニルスルホニルエチル)-1H
インドール-臭化水素酸塩 (JAN)

洋名：

(+)-(R)-3-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-5-(2-phenylsulfonyl-ethyl)-1*H*-indole monohydrobromide (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：なし

別名:なし

略 号:なし

記号番号: UK-116, 044-04

7. CAS登錄番号

エレクトロリブタン臭化水素酸塩 : 177834-92-3
エレクトロリブタン : 143322-58-1

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬
処方せん医薬品
注意—医師等の処方せんにより使用すること

2. 物理化学的性質

(1) 外觀・性状
白色又はわずかに着色した粉末であり、明らかに認められる異物を含まない。

(2) 溶解性
ジメチルアセトアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール (99.5) 又は水に溶けにくい。

(3) 吸湿性
各相對湿度 (75%RH まで) における平衡吸湿度に基づき吸着等温線を作成したところ、吸着と脱着の間ではヒステリシスが観察され、30℃/75%RH での平衡吸湿度は約 0.8% であった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点
融点 : 173~176℃

(5) 酸塩基解離定数
pKa=9.82 (電位差滴定法)
ピロリジン環の窒素のプロトン化に由来する。

(6) 分配係数
分配係数 (LogP) : 1.10 (pH7.4, 1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値
pH : 5.4 (エレクトリブタン臭化水素酸塩飽和溶液)
比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: 約 17° (50%メタノール溶液中)
エレクトリブタン臭化水素酸塩は 1 個の不斉炭素原子を有する光学活性体である。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
苛 酷 試 験	温度	50℃/20%RH	1, 2, 3ヵ月 アルミ袋 ^{a)} ガラスシャーレ	変化は認められず、分解生成物は認められなかった。
	湿度	25℃/85%RH	アルミ袋 ^{a)}	変化は認められず、分解生成物は認められなかった。
	光	1, 2, 3ヵ月 ガラスシャーレ	ガラスシャーレ	1ヵ月保存した結果、試験開始時に比較して水分と一水和物の増加が認められた。分解生成物は認められなかった。
		白色蛍光ランプ下に6日、その後近紫外蛍光ランプ下に1日	石英ガラスシャーレ	変化は認められず、分解生成物は認められなかった。
長期保存試験	温度	25℃/60%RH	アルミ袋 ^{a)}	変化は認められず、分解生成物は認められなかった。
	加速試験	40℃/75%RH	アルミ袋 ^{a)}	変化は認められず、分解生成物は認められなかった。

a) 6日照射により、総照度として120万lux・hr以上の光に曝される。
b) 1日照射により、総近紫外放射エネルギーとして200J・m²以上の光に曝される。
c) 原薬をポリエチレン袋 (二重、ポリエチレン袋の間にシリカゲル乾燥剤を封入) に入れ、更にアルミ袋に入れた後、蓋付ファイバードラムに入れて保存した。

4. 有効成分の確認試験法
赤外吸収スペクトル測定法、旋光度測定法、定性反応 (臭化物)、熱分析法による。

5. 有効成分の定量法
液体クロマトグラフィーによる。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

販売名	レルパックス錠 20mg		
成分・分量 [1錠中]	エレトリプタン臭化水素酸塩 24.242mg (エレトリプタンとして 20mg)		
外形・大きさ (mm)	上面	下面	側面
			
色/剤形/識別コード	直径 6.3mm	厚さ 3.0mm	重量 103.500mg
添加物	だいだい色/フィルムコート錠/Pfizer・REP20 結晶セルロース、乳糖水和物、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 5 号		

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

表面 Pfizer/側面 REP20

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中にエレトリプタン臭化水素酸塩 24.242mg（エレトリプタンとして 20mg）を含有する。

(2) 添加物

添加物として、結晶セルロース、乳糖水和物、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、トリアセチン及び黄色 5 号を含有する。

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	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
				性状（外觀）、溶出率、含量、水分、分解生成物	性状（外觀）、溶出率、含量、水分、分解生成物
前 簡 試 験	温度 50℃/20%RH	1, 2, 3 カ月	PTP 包装 ^{a)} ガラスシヤール	変化は認められず、分解生成物は認められなかった。	
				変化は認められず、分解生成物は認められなかった。	
	湿度 25℃/85%RH	1, 2, 3 カ月	PTP 包装 ^{a)} ガラスシヤール	変化は認められず、分解生成物は認められなかった。	
				1 カ月保存した結果、試験開始時に比較して水分の増加が認められた。分解生成物は認められなかった。	
長期保存試験	光	白色蛍光ランプ下に 6 日、その後近紫外 蛍光ランプ下に 1 日	石英ガラス シヤール	変化は認められず、分解生成物は認められなかった。	
				変化は認められず、分解生成物は認められなかった。	
				変化は認められず、分解生成物は認められなかった。	
加速試験	25℃/60%RH	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 カ月	PTP 包装 ^{a)}	変化は認められず、分解生成物は認められなかった。	
				変化は認められず、分解生成物は認められなかった。	

a) 6 日照射により、総照度として 120 万 lux・hr 以上の光に曝される。

b) 1 日照射により、総近紫外放射エネルギーとして 200J・hr/m² 以上の光に曝される。

c) より塩化ビニル/ポリクロロエチレンラミネートフィルム、アルミ箔

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）

該当しない

7. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分製造工程中に混在を認めたことのある類縁物質は次のとおりである。

これらの類縁物質は、現在の製造ではほとんど認められていない。

- ・ピニル体
- ・脱フェニルスルホニル体
- ・エレトリプタンのエナンチオマー
- ・エレトリプタンの二量体
- ・アセチル付加体
- ・N-オキシド体
- ・ヘキサヒドロピロリジン体

V. 治療に関する項目

<参考>

国際頭痛学会による片頭痛の分類²⁾

1.1	前兆のない片頭痛
1.2	前兆のある片頭痛
1.2.1	典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
1.2.2	典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの
1.2.3	典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの
1.2.4	家族性片麻痺性片頭痛
1.2.5	孤発性片麻痺性片頭痛
1.2.6	脳底型片頭痛
1.3	小児周期性症候群 (片頭痛に移行することが多いもの)
1.3.1	周期性嘔吐症
1.3.2	腹部片頭痛
1.3.3	小児良性発作性めまい
1.4	新発片頭痛
1.5	片頭痛の合併症
1.5.1	慢性片頭痛
1.5.2	片頭痛発作重積
1.5.3	遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの
1.5.4	片頭痛性脳梗塞
1.5.5	片頭痛により誘発される痙攣
1.6	片頭痛の疑い
1.6.1	前兆のない片頭痛の疑い
1.6.2	前兆のある片頭痛の疑い
1.6.5	慢性片頭痛の疑い

8. 溶出試験

レトルバックス錠 20mg

試験法 : USP 溶出試験法第1法 (回転バスケット法)

条件 : 回転数 100rpm

試験液 0.1mol/L 塩酸試液 (900mL)

結果 : 溶出率 85%以上 (15分値)

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外線吸収スペクトル測定法、定性反応 (臭化物) による。

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーによる。

12. 力価

該当しない

13. 容器の材質

PTP: ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレンラミネートフィルム、アルミ箔

14. その他

該当資料なし

国際頭痛学会による片頭痛診断基準²⁾

- 1.1 前兆のない片頭痛**
- A. B～Dを満たす頭痛発作が5回以上ある
- B. 頭痛の持続時間は4～72時間
(未治療もしくは治療が無効の場合)
- C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす
1. 片側性
 2. 拍動性
 3. 中等度～重症の頭痛
 4. 日常動作(歩行や階段昇降などの)により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常動作を避ける
- D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす
1. 悪心または嘔吐(あるいはその両方)
 2. 光過敏および音過敏
 3. その他、発作により生じる

- 1.2 前兆のある片頭痛**
- A. Bを満たす頭痛が2回以上ある
- B. 片頭痛の前兆がサブタイプA.1.2.1～1.2.6のいずれかの診断基準項目BおよびCを満たす
- C. その他の疾患によるものではない
- 1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
 - A. B～Dを満たす頭痛発作が2回以上ある
 - B. 少なくとも以下の1項目を満たす前兆があるが、運動麻痺(脱力)は伴わない
 1. 陽性徴候(例えばきらきらした光・点・線)および、または陰性徴候(視覚消失)を含む完全可逆性の視覚症状
 2. 陽性徴候(チクチク感)および、または陰性徴候(感覚鈍麻)を含む完全可逆性の感覚症状
 3. 完全可逆性の失語性言語障害
 4. 少なくとも以下の2項目を満たす
 1. 同様の視覚症状または片頭痛の感覚症状(あるいはその両方)
 2. 少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するかおよび、または異なる複数の前兆が引き継ぎ5分以上かけて進展する
 3. それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内
 - D. 1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準B～Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる
 - E. その他の疾患によるもの
- 1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの
- 下記を除く1.2.1と同じ
- D. 1.1「前兆のない片頭痛」のB～Dを満たさない頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる

1.2.3～1.2.6の診断基準については省略した
 注) 国際頭痛分類 第2版 (ICD-II) ; 日本頭痛学会 (新国際頭痛分類普及委員会)・厚生労働省研究(慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班) 共訳より抜粋

1. 効果又は効果
片頭痛

【効果・効果に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準 (1参考) の項参照) 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ので、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。
 - 1) 今までに片頭痛と診断されたことのない患者
 - 2) 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
- (2) 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、基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】

- (1) トリプタン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。
 本剤の臨床試験は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準²⁾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として実施した。国際頭痛学会による頭痛の分類及び診断基準が改訂され、国際頭痛分類第2版 (ICD-II) として公表されたことに基づき「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と読み替えた。緊張型頭痛を含むこれら以外の頭痛に対する本剤の有効性・安全性は確立していない。本剤は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準により「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、1) 今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者、2) 片頭痛と診断されたことはあるが、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、くも膜下出血等の脳血管障害などの器質性疾患が原因である症候性頭痛の可能性があるので、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行って頭痛の原因を確認し、片頭痛との診断が確定してから投与すること。

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 (3)」「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由 (4)」を参照すること。

片頭痛の診断

「(参考) 国際頭痛学会による片頭痛診断基準」を参照すること。

〈参考〉

本剤は、脳血管障害などの器質性疾患に起因する頭痛や緊張型頭痛には効果が無い。
片頭痛の確定診断をせずに本剤を投与することは、効果が無いばかりか、頭痛の原因となる器質性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ていない患者や、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、本剤投与前に問診、診察、検査を十分にを行い、必ず片頭痛であることを確認してから投与すること。

器質性疾患を疑う頭痛

以下の症状がみられたときは器質性疾患による頭痛の可能性があるので、本剤の投与を見合わせ、早急に専門医に相談すること。

1. 今までにない強い頭痛
突発する激しい頭痛→くも膜下出血、脳出血等
急性に進行する頭痛→髄膜炎、脳炎、急性副鼻腔炎等
徐々に増悪する頭痛→脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、脳膿瘍、結核性髄膜炎等
2. 発熱または炎症徴候がある頭痛
髄膜炎、脳炎、脳膿瘍、硬膜下血腫、脳静脈血栓症、副鼻腔炎等
3. 神経徴候を伴う頭痛
髄膜刺激症状のあるもの →くも膜下出血、髄膜炎、脳炎等
うつ血乳頭のあるもの →脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、髄膜炎、脳炎等
局所神経徴候を伴うもの →脳血管障害、脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、脳炎等
けいれんを伴うもの →脳血管障害、脳腫瘍、脳炎、高血圧性脳症等
意識障害のあるもの →脳血管障害、脳炎、脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、高血圧性脳症等

(2) トリプタン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。

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は、脳血管障害等の中枢神経疾患の除外診断が困難な病型の片頭痛で、特殊型片頭痛とよばれている。これらの特殊型片頭痛の発現については、虚血が関与していると考えられている。そのため、これらの病型に対しては血管収縮作用を有する薬剤の使用は避けるべきとされている。本剤の臨床試験では、これらの特殊型片頭痛の既往のある患者を対象患者から除外したため、これらの病型に対する本剤の使用経験はなく、有効性・安全性は確立していない。したがって、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、本剤を投与しないこと。

国際頭痛学会による診断基準²⁾

家族性片麻痺性片頭痛 (familial hemiplegic migraine)
前兆のある片頭痛。運動麻痺 (脱力) を含む前兆のある片頭痛で、第1度近親者または第2度近親者の少なくとも1人が運動麻痺 (脱力) を含む片頭痛前兆を有する。

(診断基準) A. BおよびCを満たす頭痛発作が2回以上ある

B. 前兆は、完全可逆性の運動麻痺 (脱力) と、少なくとも以下の1項目からなる

1. 陽性徴候 (きらきらした光・点・線など) および、または陰性徴候 (視覚消失) を含む完全可逆性の視覚症状
2. 陽性徴候 (チクチク感) および、または陰性徴候 (感覚鈍麻) を含む完全可逆性の感覚症状
3. 失語性言語障害で完全可逆性

C. 少なくとも以下の2項目を満たす

1. 少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するか、および、または異なる複数の前兆が引き継ぎ5分以上かけて進展する
2. それぞれの前兆の持続時間は5分以上24時間未満
3. 1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準B→Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆開始後60分以内に生じる
- D. 少なくとも一人の第1度もしくは第2度近親者にA～Eを満たす頭痛発作がある
- E. その他の疾患によらない

孤発性片麻痺性片頭痛 (sporadic hemiplegic migraine)

前兆のある片頭痛。運動麻痺 (脱力) を含む前兆のある片頭痛で、第1度近親者または第2度近親者に運動麻痺 (脱力) を含む片頭痛の前兆を有するものがない。

(診断基準) A. BおよびCを満たす頭痛発作が2回以上ある

B. 前兆は、完全可逆性の運動麻痺 (脱力) と、少なくとも以下の1項目からなる

1. 陽性徴候 (きらきらした光・点・線など) および、または陰性徴候 (視覚消失) を含む完全可逆性の視覚症状
2. 陽性徴候 (チクチク感) および、または陰性徴候 (感覚鈍麻) を含む完全可逆性の感覚症状
3. 完全可逆性の失語性言語障害

C. 少なくとも以下の2項目を満たす

1. 少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するか、および、または異なる複数の前兆が引き継ぎ5分以上かけて進展する
2. それぞれの前兆の持続時間は5分以上24時間未満
3. 1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準B→Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆開始後60分以内に生じる
- D. 第1度もしくは第2度近親者にA～Eを満たす頭痛発作がない
- E. その他の疾患によらない

基底型片頭痛 (basilar migraine) 前兆のある片頭痛。片頭痛の前兆の責任病巣が、脳幹または両側大脳半球（あるいはその両方）と考えられるもの。 運動麻痺 (脱力) が前兆である場合は含まない。 (診断基準) A. B～Dを満たす頭痛発作が2回以上ある B. 少なくとも以下の2つの完全可逆性の前兆があるが、運動麻痺 (脱力) はともなわない 1. 構音障害 2. 回転性めまい 3. 耳鳴 4. 震蕩 5. 複視 6. 両眼の耳側および鼻側の両側にわたる視覚症状 7. 運動失調 8. 意識レベル低下 9. 両側性の感覚障害 C. 少なくとも以下の2項目を満たす 1. 少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するか、および・または異なる複数の前兆が引き継ぎ5分以上かけて進展する 2. それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内 D. 1.1「前兆のない片頭痛」のB～Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる E. その他の病態によらない
--

眼紡錘状性片頭痛 (ophthalmoplegic migraine) 1本以上の眼筋神経 (一般的には第3神経) の不全麻痺を伴う片頭痛の特徴を有した再発性頭痛発作であり、MRI上の横断神経の変化以外にはいかなる頭蓋内病変も認められない。 (診断基準) A. Bを満たす発作が2回以上ある B. 片頭痛様頭痛は第3、第4または第6脳神経のうち1本以上の不全麻痺を伴うか、または片頭痛様頭痛発現後4日以内に不全麻痺を生じる C. 適切な検査により傍トルコ鞍、脳梗死および後頭蓋梁の病変を否定できる
--

注) 国際頭痛分類 第2版 (ICHD-II): 日本頭痛学会 (新国際頭痛分類委員会)・厚生労働科学研究 (慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班) 共訳より抜粋

2. 用法及び用量

通常、成人にはエレトリプタンとして1回20mg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、追加投与をすることができ、前回の投与から2時間以上あけること。

また、20mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から40mgを経口投与することができる。
ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。

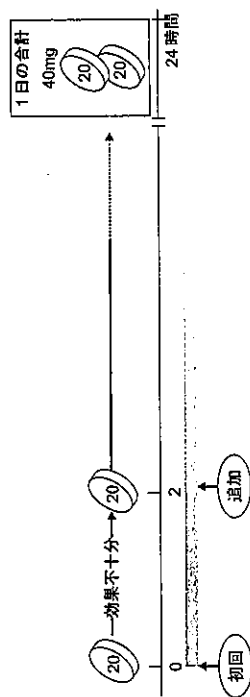
〈解説〉

【初回用量 20mg】

国内及び外国臨床試験の有効性と安全性を総合的に検討した結果、用量反応性試験における最低用量である20mg投与において、プラセボ群と比較して有意に高い改善率と、プラセボ群と同等の安全性が確認されている。これらの結果から、20mgを初回用量と設定した。

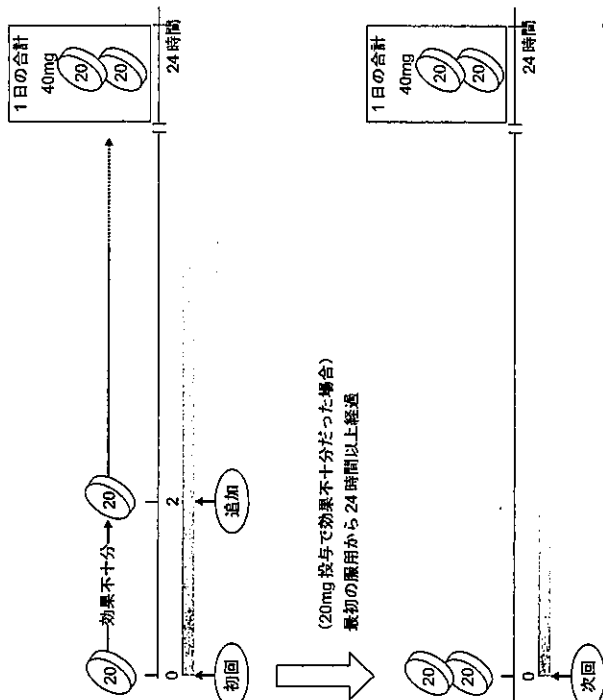
【効果が不十分な場合の追加投与】

片頭痛では、治療薬服用後に頭痛の改善が一旦認められても、その後、頭痛が再発することがある。外国臨床試験において、再発例に対し、20mg服用後に20mg追加服用したときの、2時間後における頭痛の改善率が認められた。その結果、20mg追加服用では、プラセボ追加服用と比較して統計的に有意な頭痛の改善率が認められた。また、追加服用における副作用の発現率の増加は認められなかった。日本人の健康成人を対象とした第1相試験の結果、本剤20mgを2時間の間隔で2回服用したときの最高血漿中濃度 (C_{max}) は54ng/mLと計算され、40mgを1回のみ服用したときの C_{max} 70ng/mLより低いことが確認されている。また、初回投与後2時間以内に追加投与した経験がないため、初回の服用から少なくとも2時間以上の間隔をあけて投与すること。



【次回発作での増量】

国内及び外国臨床試験において、本剤服用2時間後の頭痛の改善率には用量反応性が認められており、本剤40mgでは20mgに比較して優れた効果が示されている。外国臨床試験において、1回20mgで効果が不十分であった場合、40mgに増量しても、副作用の増加なく服用2時間後の頭痛の改善率の上昇が認められた。なお、1回40mgへ増量する場合は、最初の服用から24時間以上経過した次回片頭痛発現時からとなる。



【1日総投与量】

本剤は、国内第1相臨床試験において160mg単回投与まで安全性の検討を行っているが、本剤の有効性と安全性を考慮し、1日の総投与量を40mgと設定した。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。
「通常、成人にはエレクトリプタンとして1回20mg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、追加投与をすることができ、前回の投与から2時間以上あけること。また、20mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から40mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。」

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤は頭痛発現時にのみ使用し、予防的には使用しないこと。
- (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をしないこと。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。

（解説）

- (1) トリプタン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。
本剤は片頭痛の発作時の治療薬である。外国臨床試験においても、本剤の予防効果は確立していないので、頭痛発現時にのみ使用すること。
- (2) トリプタン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。
本剤投与により全く効果が認められない場合は、脳血管障害等の器質性疾患に起因する頭痛や片頭痛以外の機能的頭痛である可能性が考えられるので、その発作に対して追加投与をしないこと。このような場合は、再検査のうえ、頭痛の原因を確認すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

有効性を評価するために、国内用量反応試験⁴⁾及び外国第II/III相試験⁴⁾(試験⁹⁾～¹¹⁾を実施した。国内用量反応試験⁴⁾では、片頭痛患者の1回の発作を対象として、エレトリプタン20mg、40mg、80mg及びプラセボの二重盲検比較試験を実施した。その結果、エレトリプタンのいずれの用量においても、主評価項目である片頭痛発作に対する服用2時間後における頭痛の改善率は、プラセボと比較して統計的に有意に高い結果が得られた。

外国第II/III相試験^{9)～11)}では、1回目の片頭痛発作に対する初回服用2時間後における頭痛の改善率は、エレトリプタン20mg、40mg、80mgのいずれの用量においてもプラセボと比較して統計的に有意に高い結果が得られた。

また、すべての国内及び外国臨床試験において、用量反応性が認められた。

服用2時間後における頭痛の改善率 (%) (ITT 注)

試験	エレトリプタン			プラセボ
	20mg	40mg	80mg	
国内用量反応試験 ⁴⁾	64%* (51/80)	67%* (51/76)	76%* (56/74)	51% (40/79)
外国第II/III相試験 ^{9)～11)}	50%* (199/402)	60%* (1126/1870)	66%* (917/1393)	24% (250/1024)

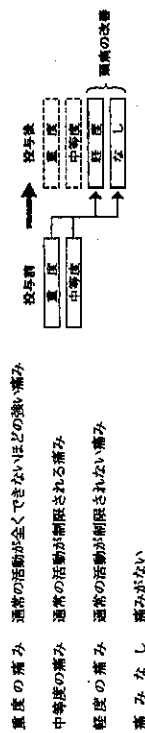
*: $p < 0.05$ (プラセボとの比較、非分散分析)

注) ITT (Intent to Treat): 薬物服用直前値があり、かつ薬物服用後に少なくとも1回の評価があるすべての患者が対象。

〈頭痛の改善率〉

頭痛の程度が「重度」又は「中等度」から、「軽度」又は「なし」に軽減した症例の場合

頭痛の程度 (4段階で評価)



頭痛の改善の定義



※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレトリプタンとして1回20mg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、追加投与をすることができ、前回の投与から2時間以上あけること。また、20mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から40mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。」

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回投与試験 (国内第I相試験)¹²⁾

健康成人男性32例を対象に、エレトリプタン20mg、40mg、80mg、120mg又はプラセボを空腹時に単回経口投与し、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験において、自他覚所見、理学的検査、臨床検査などを行った。

ステップ1: 6例にエレトリプタン20mg、2例にプラセボ

ステップ2: 6例にエレトリプタン40mg、2例にプラセボ

ステップ3: 6例にエレトリプタン80mg、2例にプラセボ

ステップ4: 6例にエレトリプタン120mg、2例にプラセボ

エレトリプタンとの因果関係が否定されない有害事象として、40mgで血中ビリルビン増加1件、80mgで頭痛1件、血中ビリルビン増加1件及び120mgで傾眠1件が認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、処置を必要とすることなく消失し、一過性であった。

臨床検査値異常のうち、エレトリプタンとの因果関係が否定されない臨床検査値異常は、40mgで無機リンの上昇1件及び80mgで総ビリルビン値の上昇1件(これに関しは、担当医師が有害事象と判断した)が認められたが、いずれも投与終了7日後に認められたものであった。

理学的検査では、収縮期血圧のAUEC₀₋₆₀において、80mgとプラセボとの間に有意差が認められた。また、拡張期血圧のAUEC₀₋₆₀及び最大上昇において、80mg及び120mgとプラセボの比較で有意差が認められたが、投与1～3時間後に生じた一過性の拡張期血圧上昇によるものと考えられた。その他、脈拍数及び心電図に臨床問題となる変化は認められなかった。

以上より、エレトリプタン120mgまでの単回投与における健康成人男性に対する安全性に問題はないことが確認された。

収縮期・拡張期血圧のAUEC₀₋₆₀及び投与前値からの最大上昇

例数	エレトリプタン				プラセボ
	20mg	40mg	80mg	120mg	
収縮期血圧AUEC ₀₋₆₀ (mmHg・h)	2.3±23.03	-0.7±51.68	34.5±60.33*	6.9±61.62	-13.6±66.29
収縮期血圧最大上昇 (mmHg)	6.4±2.88	10.2±4.41	12.9±8.80	6.6±8.16	6.8±7.95
拡張期血圧AUEC ₀₋₆₀ (mmHg・h)	-7.0±27.46	-1.0±38.08	41.7±23.59*	21.3±27.06*	-27.4±38.21
拡張期血圧最大上昇 (mmHg)	3.4±1.26	7.1±4.59	12.4±3.56*	9.4±4.00*	3.4±6.85

*: $p < 0.05$ (プラセボとの比較、非分散分析)

a) 各ステップのプラセボを合計

AUEC: 血圧-時間曲線下面積

(投与前値で調整した平均値±標準偏差)

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレトリプタンとして1回20mg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、追加投与をすることができ、前回の投与から2時間以上あけること。また、20mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から40mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。」

2) 反復投与試験 (国内第 I 相試験)¹³⁾

健康成人男性 16 例を対象に、エレトリブタン 40mg を 1 日 3 回 (120mg/日) 7 日間又はプラセボを 1 日 3 回 7 日間、あるいはエレトリブタン 80mg を 1 日 2 回 (160mg/日) 7 日間又はプラセボを 1 日 2 回 7 日間反復経口投与し、無作為化、二重盲検試験において、自他覚所見、理学的検査、臨床検査などを行った。

ステップ 1: 6 例にエレトリブタン 40mg を 1 日 3 回 (120mg/日) 7 日間、2 例にプラセボを 1 日 3 回 7 日間
ステップ 2: 6 例にエレトリブタン 80mg を 1 日 2 回 (160mg/日) 7 日間、2 例にプラセボを 1 日 2 回 7 日間
ステップ 3: 6 例にエレトリブタン 40mg を 1 日 2 回 (80mg/日) 7 日間、2 例にプラセボを 1 日 2 回 7 日間

(1 回目の投与 2 時間後に 2 回目を投与した。)
(1 回目の投与 2 時間後に 2 回目を投与した。)

エレトリブタンとの因果関係が否定されない有害事象として、120mg/日で頭痛 2 件、頭痛 1 件、血中ビリルビン増加 1 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 件、異常感覚 1 件、意識レベルの低下 1 件及び副作用性皮膚疹 1 件が認められたが、いずれも軽度であった。そのうち、副作用性皮膚疹は投与 4 日目以降に発現したが、投与を中止することにより、中止 2 日後に消失した。その他は、処置を必要とすることなく消失し、一過性であった。

理学的検査では、拡張期血圧の AUEC_{0-12h} において、プラセボと比較して 120mg/日及び 160mg/日で有意に上昇した。収縮期及び拡張期血圧の最大上昇において、プラセボと比較して 120mg/日及び 160mg/日で上昇し、その程度は 120mg/日より 160mg/日で大きく、投与 7 日目より投与 1 日目で大きかった。脈拍数及び心電図に臨床的に問題となる所見は認められなかった。以上より、エレトリブタン 120mg/日 (40mg 1 日 3 回) 及び 160mg/日 (80mg 1 日 2 回) の 7 日間反復投与における健康成人男性に対する安全性に問題はないことが確認された。

収縮期・拡張期血圧の AUEC_{0-12h} 及び投与前値からの最大上昇

例 数	エレトリブタン		プラセボ
	120mg/日	160mg/日	
AUEC _{0-12h} (mmHg・h) (投与前値で調整した 平均値±標準偏差)	収縮期血圧 投与 1 日目	56.6±61.45	29.6±54.77
	収縮期血圧 投与 7 日目	17.5±18.8 ^{a)}	10.6±52.19
	拡張期血圧 投与 1 日目	74.4±54.24 ^{a)}	58.2±41.91 ^{a)}
	拡張期血圧 投与 7 日目	70.0±40.13 ^{a)}	52.3±16.06
最大上昇 (mmHg) (平均値±標準偏差)	収縮期血圧 投与 1 日目	9.2±6.65	13.5±5.65
	収縮期血圧 投与 7 日目	4.8±2.95 ^{b)}	12.5±6.31
	拡張期血圧 投与 1 日目	10.2±6.68	14.3±5.01
	拡張期血圧 投与 7 日目	7.2±5.12 ^{b)}	15.2±4.54

* : p<0.05 (プラセボとの比較、共分散分析)

a) 各ステップのプラセボを合計 b) 例数: 5

AUEC: 血圧-時間曲線下面積

(3) 探索的試験: 用量反応性試験

国内第 I 相試験において健康成人、又は外国臨床試験において健康成人と患者でエレトリブタン 20mg~80mg の用量範囲で既に安全性が確認され、外国用量反応性試験でエレトリブタン 20mg、40mg 及び 80mg で用量反応性が示されていることから、国内における前期第 II 相臨床試験として用量反応性試験は行っていない。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレトリブタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができ、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応性試験

国内における第 II 相用量反応性試験は、外国臨床試験成績の日本人への外挿可能性を評価するためのブリッジング試験と位置付けて実施した。なお、ブリッジング対象試験として、国内の第 II 相用量反応性試験と同じ用量 (20mg、40mg、80mg 及びプラセボ) を用いている欧州第 II 相用量反応性試験及び米国第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験を選択した。

①第 II 相用量反応性試験 (国内) ^{a)} -ブリッジング試験

国際頭痛学会の診断基準により診断された片頭痛患者を対象に、中等度又は重度の片頭痛発作に対し、エレトリブタン 20mg、40mg、80mg 又はプラセボを単回経口投与し、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検平行群間比較試験にて、服用 2 時間後における頭痛の改善率を検討した。

服用 2 時間後における頭痛の改善率は、エレトリブタンのいずれの用量においてもプラセボと比較して有意に高かった。また、統計的に有意な用量反応性が認められた (ロジスティック回帰: p=0.0011)。

服用 2 時間後における頭痛の改善率 (ITT^{b)})

エレトリブタン		プラセボ
20mg	80mg	
64%*	67%*	51%*
(51/80)	(51/76)	(40/79)

* : p<0.05 (プラセボとの比較、共分散分析)

注) ITT (Intention to Treat): 薬剤服用直前値があり、かつ薬剤服用後に少なくとも 1 回の評価があるすべての患者が対象。

②第 II 相用量反応性試験 (欧州) ^{a)} -ブリッジング対象試験

外国人データ

国際頭痛学会の診断基準により診断された片頭痛患者を対象に、中等度又は重度の片頭痛発作に対し、エレトリブタン 20mg、40mg、80mg、スマトリブタン 100mg 又はプラセボを単回経口投与し、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検平行群間比較試験にて、服用 2 時間後における頭痛の改善率を検討した。服用 2 時間後における頭痛の改善率は、エレトリブタンのいずれの用量においてもプラセボと比較して有意に高かった。また、エレトリブタンには統計的に有意な用量反応性が認められた (ロジスティック回帰: p=0.0001)。

服用 2 時間後における頭痛の改善率 (ITT^{b)})

エレトリブタン		スマトリブタン 100mg	プラセボ
20mg	80mg		
54%*	65%*	77%* ⁺⁺⁺	24%
(70/129)	(76/117)	(91/118)	(63/115)

* : p<0.0001 (プラセボとの比較、共分散分析)

+++ : p=0.0002 (スマトリブタン 100mg との比較、共分散分析)

注) ITT (Intention to Treat): 薬剤服用直前値があり、かつ薬剤服用後に少なくとも 1 回の評価があるすべての患者が対象。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレトリブタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができ、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

2) 比較試験

①第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 (米国) ^{a)} プーリッジング対象試験

外国人データ

国際頭痛学会の診断基準により診断された片頭痛患者を対象に、中等度又は重度の片頭痛発作に対し、エトレトリブタン 20mg、40mg、80mg 又はプラセボを単回経口投与し、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検平行群間比較試験にて、服用 2 時間後における頭痛の改善率を検討した。服用 2 時間後における頭痛の改善率は、エトレトリブタンのいずれの用量においてもプラセボと比較して有意に高かった。また、統計的に有意な用量反応性が認められた (Cochran-Mantel-Haenszel の傾向性検定: $P < 0.0001$)。

服用 2 時間後における頭痛の改善率 (ITT^注)

	エトレトリブタン		プラセボ
	40mg	80mg	
20mg	62%*	59%*	22%
47%*	(174/281)	(170/290)	(60/276)

*: $p < 0.0001$ (プラセボとの比較、非分散分析)

注) ITT (Intent to Treat): 薬剤服用直前値があり、かつ薬剤服用後に少なくとも 1 回の評価があるすべての患者が対象。

②第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 (欧州) ^{a)}

外国人データ

国際頭痛学会の診断基準により診断された片頭痛患者を対象に、中等度又は重度の片頭痛発作に対し、エトレトリブタン 40mg、80mg 又はプラセボを単回経口投与し、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検平行群間比較試験にて、服用 2 時間後における頭痛の改善率を検討した。服用 2 時間後における頭痛の改善率は、エトレトリブタンのいずれの用量においてもプラセボと比較して有意に高かった。

服用 2 時間後における頭痛の改善率 (ITT^注)

	エトレトリブタン		プラセボ
	80mg	65%*	
40mg	65%*	19%	
62%*	(265/430)	(238/446)	(44/232)

*: $p < 0.0001$ (プラセボとの比較、非分散分析)

注) ITT (Intent to Treat): 薬剤服用直前値があり、かつ薬剤服用後に少なくとも 1 回の評価があるすべての患者が対象。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエトレトリブタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができ、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

③第Ⅲ相二重盲検比較試験 (欧州) ^{a)}

外国人データ

国際頭痛学会の診断基準により診断された片頭痛患者を対象に、中等度又は重度の片頭痛発作に対し、エトレトリブタン 40mg、80mg、スマトリブタン 50mg、100mg 又はプラセボを単回経口投与し、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検平行群間比較試験にて、服用 2 時間後における頭痛の改善率を検討した。

服用 2 時間後における頭痛の改善率は、エトレトリブタンのいずれの用量においてもプラセボと比較して有意に高かった。

服用 2 時間後における頭痛の改善率 (ITT^注)

	スマトリブタン			プラセボ
	40mg	80mg	100mg	
64%***	67%***	50%	53%	31%
(108/169)	(107/160)	(98/176)	(85/160)	(25/80)

*: $p < 0.0001$ (プラセボとの比較、非分散分析)

++: $p < 0.01$ (スマトリブタン 80mg との比較、非分散分析)

+++ : $p < 0.05$ (スマトリブタン 100mg との比較、非分散分析)

注) ITT (Intent to Treat): 薬剤服用直前値があり、かつ薬剤服用後に少なくとも 1 回の評価があるすべての患者が対象。

④第Ⅲ相二重盲検比較試験 (米国) ^{a)}

外国人データ

国際頭痛学会の診断基準により診断された片頭痛患者を対象に、中等度又は重度の片頭痛発作に対し、エトレトリブタン 40mg、80mg、スマトリブタン 25mg、50mg 又はプラセボを単回経口投与し、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検平行群間比較試験にて、服用 2 時間後における頭痛の改善率を検討した。

服用 2 時間後における頭痛の改善率は、エトレトリブタンのいずれの用量においてもプラセボと比較して有意に高かった。

服用 2 時間後における頭痛の改善率 (ITT^注)

	スマトリブタン			プラセボ
	40mg	80mg	50mg	
62%*	70%***	53%	56%	40%
(109/175)	(119/170)	(90/171)	(98/176)	(34/86)

*: $p < 0.001$ (プラセボとの比較、非分散分析)

+: $p = 0.0007$ (スマトリブタン 25mg との比較、非分散分析)

+++ : $p = 0.0040$ (スマトリブタン 50mg との比較、非分散分析)

注) ITT (Intent to Treat): 薬剤服用直前値があり、かつ薬剤服用後に少なくとも 1 回の評価があるすべての患者が対象。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエトレトリブタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができ、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

⑤第Ⅲ相二重盲検比較試験（欧州）¹⁰⁾

外国人データ

国際頭痛学会の診断基準により診断された片頭痛患者を対象に、中等度又は重度の片頭痛発作に対し、エレトリプタン40mg、80mg、エルゴタミン酒石酸塩2mg・無水カフェイン200mg又はプラセボを単回経口投与し、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検平行群間比較試験にて、服用2時間後における頭痛の改善率を検討した。

服用2時間後における頭痛の改善率は、エレトリプタンのいずれの用量においてもプラセボと比較して有意に高かった。

服用2時間後における頭痛の改善率（ITT [※] ）			
エレトリプタン	エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン		
	40mg	80mg	プラセボ
54% [※] (111/206)	69% [※] (142/209)	33% (65/197)	21% (21/102)

※：p<0.0001（プラセボとの比較、共分散分析）

※：p<0.0001（エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェインとの比較、共分散分析）

注）ITT（Intent to Treat）：薬物服用直前値があり、かつ薬物服用後に少なくとも1回の評価があるすべての患者が対象。

⑥第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（米国）¹¹⁾

外国人データ

国際頭痛学会の診断基準により診断された片頭痛患者を対象に、中等度又は重度の片頭痛発作に対し、エレトリプタン40mg又はプラセボを単回経口投与し、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検平行群間比較試験にて、服用2時間後における頭痛の改善率を検討した。

服用2時間後における頭痛の改善率は、エレトリプタン40mgはプラセボと比較して有意に高かった。

服用2時間後における頭痛の改善率（ITT [※] ）	
エレトリプタン	プラセボ
40mg	
58% [※] (283/492)	30% (36/122)

※：p<0.0001（プラセボとの比較、共分散分析）

注）ITT（Intent to Treat）：薬物服用直前値があり、かつ薬物服用後に少なくとも1回の評価があるすべての患者が対象。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレトリプタンとして1回20mg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、追加投与をすることはできるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、20mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から40mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。」

臨床試験成績まとめ

V-3. (4) -1) ①②、V-3. (4) -2) ①～⑥の有効性を評価するために行った国内用量反応試験及び外国第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の成績を下表にまとめた。

服用2時間後における頭痛の改善率（%）（ITT[※]）

実施国	開発相 (試験No.)	エレトリプタン				スマートリプタン			エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン	
		20mg	40mg	80mg		25mg	50mg	100mg		プラセボ
国内	第Ⅱ相 ^{a)} (160-901)	64% [*] (51/80)	67% [*] (51/76)	76% [*] (56/74)						51% (40/79)
欧州	第Ⅱ相 ^{b)} (160-314)	54% [*] (70/129)	65% [*] (76/117)	77% ^{***} (91/118)				55% (63/115)		24% (30/126)
米国	第Ⅲ相 ^{c)} (160-102)	47% [*] (129/273)	62% [*] (174/281)	59% [*] (170/290)						22% (60/276)
欧州	第Ⅲ相 ^{d)} (160-305)		62% [*] (265/430)	65% [*] (288/466)						19% (44/232)
欧州	第Ⅲ相 ^{e)} (160-318)		64% ^{***} (108/169)	67% ^{***} (107/160)			50% (88/176)	53% (85/160)		31% (25/80)
米国	第Ⅲ相 ^{f)} (160-104)		62% [*] (109/175)	70% ^{***} (119/170)		53% (90/171)	56% (98/175)			40% (34/86)
欧州	第Ⅲ相 ^{g)} (160-307)		54% ^{**} (111/206)	68% ^{**} (142/209)					33% (65/197)	21% (21/102)
米国	第Ⅲ相 ^{h)} (160-103)		58% [*] (283/492)							30% (36/122)

※：p<0.05（プラセボとの比較、共分散分析）

†：p<0.05（スマートリプタン20mgとの比較、共分散分析）

††：p<0.05（スマートリプタン50mgとの比較、共分散分析）

†††：p<0.05（スマートリプタン100mgとの比較、共分散分析）

※：p<0.0001（エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェインとの比較、共分散分析）

注）ITT（Intent to Treat）：薬物服用直前値があり、かつ薬物服用後に少なくとも1回の評価があるすべての患者が対象。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレトリプタンとして1回20mg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、追加投与をすることはできるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、20mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から40mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。」

3) 安全性試験

長期投与試験 (米国)¹⁰⁾

外国人データ

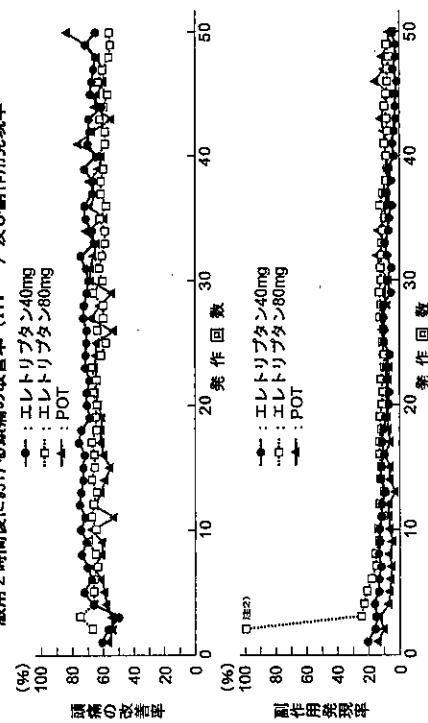
国際頭痛学会の診断基準により診断された片頭痛患者を対象に、中等度又は重度の片頭痛発作に対し、用量投与試験 (1~6 回目発作) 及び用量固定期間 (12 ヶ月) において、POT (Physician Optimized Treatment; 医師の判断と選択に基づく片頭痛に対する一般的な治療) と比較した多施設共同、非盲検、平行群間比較、長期投与試験を行い、各投与ごとに服用 2 時間後における頭痛の改善率及び安全性を検討した。

用量投与試験: 1~3 回目発作に対してエレクトリプタン 40mg を投与し、4~6 回目発作に対してエレクトリプタン 40mg または 80mg (1~3 回目のすべての発作が少なくとも軽度の頭痛まで改善されず、かつ安全性に問題がなかった場合には、80mg へ増量可能とした) を投与した。

用量固定期間: 4~6 回目発作に対してエレクトリプタン 80mg を投与し、安全性に問題があった場合は 40mg へ減量可能としたが、それ以外は終了 (中止) まで同一用量とした。

エレクトリプタン 40mg 及び 80mg の長期投与において、服用 2 時間後における頭痛の改善率の変動の幅は小さく、一貫した効果が認められた。また、副作用発現率の増加傾向は認められなかった。

服用 2 時間後における頭痛の改善率 (ITT 主群) 及び副作用発現率



注 1) ITT (Intent to Treat): 薬剤服用直前値があり、かつ薬剤服用後に少なくとも 1 回の評価があるすべての患者が対象。
注 2) 2 回目発作において 80mg を服用した 3 例すべてにおいて副作用が認められた。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレクトリプタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

4) 歳者・病態別試験

①年齢別における臨床試験成績¹⁰⁾

国内用量反応試験でのエレクトリプタン服用 2 時間後における頭痛の改善率を、18~40 歳の患者と 41~64 歳の患者で比較検討した (65 歳以上の患者は 65 歳の 1 例のみであり、その症例はプラセボを服用し、服用 2 時間後で頭痛の改善は認められなかった)。

服用 2 時間後における頭痛の改善率は、エレクトリプタンのいずれの用量においても 18~40 歳の患者と 41~64 歳の患者の間で同程度であった。

外国人データ

外国臨床試験 (7 試験)^{a)} でのエレクトリプタン服用 2 時間後における頭痛の改善率を 18~40 歳の患者、41~64 歳の患者と 65 歳以上の患者で比較検討した。

服用 2 時間後における頭痛の改善率は、エレクトリプタンのいずれの用量においても 18~40 歳の患者、41~64 歳の患者及び 65 歳以上の患者の間で同程度であった。

服用 2 時間後における頭痛の改善率 (ITT^{a)})

年齢	国内用量反応試験					外国臨床試験 ^{a)} まとめ				
	エレクトリプタン					エレクトリプタン				
	20mg	40mg	80mg	プラセボ		20mg	40mg	80mg	プラセボ	
18~40歳	63% (36/57)	71% (36/51)	72% (38/53)	57% (29/51)		51% (187/368)	62% (94/152)	64% (71/112)	27% (130/481)	
41~64歳	65% (15/23)	60% (16/26)	86% (18/21)	41% (11/27)		48% (101/211)	58% (90/155)	68% (66/97)	21% (115/536)	
65歳以上				0% (0/1)		50% (2/4)	55% (11/20)	79% (11/14)	71% (5/7)	

a) 治療例: 160-314, 102, 305, 318, 104, 307, 103

注) ITT (Intent to Treat): 薬剤服用直前値があり、かつ薬剤服用後に少なくとも 1 回の評価があるすべての患者が対象。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレクトリプタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

②男女別における臨床試験成績¹⁹⁾

国内用量反応試験でのエレトリブタン服用 2 時間後における頭痛の改善率を男性の患者と女性
の患者で比較検討した。

服用 2 時間後における頭痛の改善率は、男女間で同程度であった。

外国人データ

外国臨床試験 (7 試験)^{a)} でのエレトリブタン服用 2 時間後における頭痛の改善率を男性の患者
と女性の患者で比較検討した。

服用 2 時間後における頭痛の改善率は、男女間で同程度であった。

服用2時間後における頭痛の改善率 (ITT^{b)})

性別	国内用量反応試験				外国臨床試験 ^{a)} まとめ			
	エレトリブタン		プラセボ		エレトリブタン		プラセボ	
	20mg	40mg	80mg		20mg	40mg	80mg	
男性	62% (16/26)	47% (9/19)	81% (13/16)	74% (14/19)	58% (38/65)	59% (164/284)	63% (115/184)	19% (28/148)
女性	65% (35/54)	74% (42/57)	74% (43/58)	43% (26/60)	48% (161/337)	61% (962/1586)	66% (802/1209)	25% (222/876)

a) 治験No. 160-314, 102, 305, 318, 104, 307, 103

注) ITT (Intent to Treat) : 薬剤服用直前値があり、かつ薬剤服用後に少なくとも1回の評価があるすべての患者が対象。

③月経期間中女性患者における臨床試験成績¹⁹⁾

外国人データ

外国臨床試験 (6 試験)^{a)} において 1 月経開始 1 日前から開始 4 日後の間に発現した片頭痛であ
る」と回答した女性患者を対象として、エレトリブタン服用 2 時間後における頭痛の改善率を検
討した。月経期間中に発現した片頭痛に対するエレトリブタン 20mg、40mg、80mg の服用 2
時間後における頭痛の改善率は、プラセボと比較して有意に高かった。

また、その頭痛の改善率は、国内用量反応試験及び外国臨床試験をまとめた成績と同程度であっ
た。

服用2時間後における頭痛の改善率 (ITT^{b)})

	外国臨床試験 ^{a)} まとめ		
	エレトリブタン		プラセボ
	20mg	40mg	80mg
	47%* (35/75)	64%* (176/274)	68%* (132/194)

*: $p < 0.05$ (プラセボとの比較、非分散分析)

b) 治験No. 160-314, 102, 318, 104, 307, 103 (治験No. 160-305では月経についての質問を行わなかつたため、評価の対象としなかった。)

注) ITT (Intent to Treat) : 薬剤服用直前値があり、かつ薬剤服用後に少なくとも1回の評価があるすべての患者が対象。

(5) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験
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試験の概要
該当しない

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレトリブタンとして1回 20mg 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、追加投与をすることができ、前回の投与から2時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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

片頭痛の発現機序及び痛感生理はいまだ明らかになされていないが、現在最も支持されている説として三叉神経血管説がある¹⁰⁾。この説によると、何らかの刺激により頭蓋血管周囲に存在する求心性感覚神経の三叉神経が活性化され、神経の興奮が逆行性に伝導し、三叉神経から calcitonin gene-related peptide (CGRP) やサブスタンスPなどのニューロペプチドが遊離される。遊離したニューロペプチドは、頭蓋血管の拡張や血管透過性の亢進、そして血管周囲の炎症を惹起する。次に、これらの反応が刺激となり頭蓋血管周囲の三叉神経を興奮させ、その興奮が順行性に視床、そして大脳皮質に伝導されて痛みが発現すると考えられている。5-HT (セロトニン) 受容体のサブタイプのうち、5-HT_{1A}及び5-HT_{1B}受容体の活性化が片頭痛発作の治療に寄与することが最近の知見から明らかになってきた^{10)・10)}。5-HT_{1A}受容体はシナプス後受容体として頭蓋血管周囲の三叉神経に存在し、その活性化によりニューロペプチドの遊離が抑制され、その結果、頭蓋血管の拡張や血管透過性の亢進が抑えられる。

エレトリプタンは、5-HT_{1A}及び5-HT_{1B}受容体の選択的作動薬であり、その作用機序としては、これらの受容体の活性化を介して頭蓋血管の収縮と頭蓋血管周囲に存在する三叉神経からのニューロペプチドの遊離抑制とが考えられる。これらの反応が抑制されると、痛みを中枢へ伝導する三叉神経の興奮が抑えられ、その結果、頭痛が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_{1A}及び5-HT_{1B}受容体に対する選択的親和性 (*in vitro*)^{10), 20)}

① ヒト5-HT_{1A}及び5-HT_{1B}受容体に対する親和性 (*in vitro*)^{10), 20)}
エレトリプタンとスマトリプタンの5-HT_{1A}及び5-HT_{1B}受容体に対する親和性を検討した。ヒト組換え型5-HT_{1A}又は5-HT_{1B}受容体のどちらかを発現させた HeLa 細胞を用い、エレトリプタンとスマトリプタンの5-HT_{1A}及び5-HT_{1B}受容体に対する親和性を [³H]-5-HT との競合結合試験により測定した。
その結果、エレトリプタンは、5-HT_{1A}及び5-HT_{1B}受容体に対して親和性を示した。

ヒト5-HT_{1A}及び5-HT_{1B}受容体に対する親和性

	5-HT _{1A} 受容体	5-HT _{1B} 受容体
エレトリプタン	8.00±0.04* (n=5)	8.94±0.04* (n=6)
スマトリプタン	7.37±0.04 (n=20)	8.04±0.02 (n=20)

*: p<0.01 (スマトリプタンとの比較、対応のないt-検定)
pKi: 受容体への取付け上の親和定数 (Ki) の負の常用対数 (平均値±標準偏差)

② ヒト5-HT_{1A}及び5-HT_{1B}受容体に対する機能的活性 (*in vitro*)¹⁰⁾

エレトリプタンとスマトリプタンの5-HT_{1A}及び5-HT_{1B}受容体に対する機能的活性を検討した。ヒト組換え型5-HT_{1A}又は5-HT_{1B}受容体のどちらかを発現させた CHO-K1 細胞を用い、CHO-K1 細胞の5-HT_{1A}又は5-HT_{1B}受容体が活性化されると細胞周囲が酸性化することから、その酸性化速度を測定した。
その結果、エレトリプタンは5-HT_{1A}及び5-HT_{1B}受容体に対して作動薬として作用することが確認された。

ヒト5-HT_{1A}及び5-HT_{1B}受容体を発現しているCHO-K1細胞の代謝活性に及ぼす影響

	5-HT _{1A} 受容体	5-HT _{1B} 受容体
エレトリプタン	7.71±0.02* (n=4)	9.17±0.05* (n=8)
スマトリプタン	6.99±0.03 (n=4)	8.62±0.12 (n=8)

*: p<0.01 (スマトリプタンとの比較、対応のないt-検定)
pEC₅₀: 最大反応の50%の反応を惹起させるのに要する作動薬濃度 (EC₅₀) の負の常用対数 (平均値±標準偏差)

③その他のヒト5-HT受容体に対する親和性 (*in vitro*)²⁰⁾

エレクトリプタンとスマトリプタンの5-HT_{1A}及び5-HT_{1B}受容体以外の5-HT受容体に対する親和性を検討した。各種ヒト組織型5-HT受容体を発現させた種々の細胞膜のホモジネートを用い、エレクトリプタンとスマトリプタンの各種5-HT受容体に対する親和性をそれぞれの受容体に特異的なリガンドとの競合結合試験により測定した。
その結果、エレクトリプタンは、5-HT_{1A}、5-HT_{2A}及び5-HT_{2C}受容体に対して5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体よりも低い親和性を示した。

ヒト5-HT_{1A}及び5-HT_{1B}受容体以外のヒト5-HT受容体に対する親和性

5-HT受容体	pK _i	
	エレクトリプタン	スマトリプタン
5-HT _{1A}	7.35±0.08	5.96±0.06
5-HT _{1B}	7.25±0.04	5.79±0.07
5-HT _{1D}	7.99±0.03	7.88±0.06
5-HT _{2A}	<5.5	—
5-HT _{2C}	<5.5	—
5-HT _{2B}	6.28±0.04	<5.5
5-HT ₂	6.70±0.06	5.86±0.11

pK_i: 受容体への見かけ上の解離定数 (K_i) の負の常用対数

④5-HT受容体以外の各種受容体及び結合部位に対する親和性 (*in vitro*)¹⁹⁾

エレクトリプタンの5-HT受容体以外の各種受容体及び結合部位に対する親和性を検討した。ラット、モルモット又はブタの脳、心臓又は肺の凍結標本を用い、エレクトリプタンの各種受容体及び結合部位に対する親和性を特異的なリガンドとの競合結合試験により測定した。
その結果、エレクトリプタンは、β₁及びβ₂アドレナリン受容体、ドパミン (D₁・D₂) 受容体、アドレナリン (A₁) 受容体、オピオイド受容体、ジヒドロピリジンCa²⁺チャネル結合部位にほとんど親和性を示さなかった。一方、α₁及びα₂アドレナリン受容体、ムスカリン受容体、ヒスタミン (H₁) 受容体に対しては高濃度でのみ弱い親和性が認められた。

エレクトリプタンの各種受容体及び結合部位に対する親和性

受容体/結合部位	IC ₅₀ (μmol/L) 又は阻害率 (エレクトリプタン濃度)
α ₁ アドレナリン受容体	6.1
α ₂ アドレナリン受容体	6.1
ムスカリン受容体	7.8
ヒスタミン (H ₁) 受容体	16% (0.1 μmol/L) 91% (10 μmol/L)
β ₁ アドレナリン受容体	14% (10 μmol/L)
β ₂ アドレナリン受容体	37% (10 μmol/L)
ドパミン (D ₁) 受容体	28% (10 μmol/L)
ドパミン (D ₂) 受容体	24% (10 μmol/L)
アドレナリン (A ₁) 受容体	13% (10 μmol/L)
オピオイド受容体	>10
ジヒドロピリジンCa ²⁺ チャネル結合部位	11% (0.1 μmol/L) 14% (10 μmol/L)

IC₅₀: 特異的なリガンドの受容体への結合を50%抑制するのに要するエレクトリプタンの濃度

2) 抽出ヒト中硬膜動脈及び冠動脈収縮作用 (*in vitro*)²⁰⁾

エレクトリプタンとスマトリプタンの抽出ヒト中硬膜動脈及び抽出ヒト冠動脈に対する収縮作用を検討した。エレクトリプタン、スマトリプタン及び5-HTを抽出ヒト中硬膜動脈及び抽出ヒト冠動脈に適用し、標本の収縮力の変化を等尺的に測定した。
その結果、EC₅₀の比較からエレクトリプタンの中硬膜動脈収縮作用の選択性は冠動脈収縮作用の86倍であった。

抽出ヒト中硬膜動脈及び冠動脈に対する効力

	抽出ヒト中硬膜動脈 (n=5)		抽出ヒト冠動脈 (n=9)	
	EC ₅₀ (nM)	E _{max} ^{a)} (%)	EC ₅₀ (nM)	E _{max} ^{b)} (%)
エレクトリプタン	50±28	98±6	4299±1624 ⁺⁺	27±6
スマトリプタン	53±21	103±13	1597±465 ⁺⁺	35±18
5-HT	21±11	123±7	529±166 ⁺⁺⁺	83±9 ⁺⁺

* : p<0.05 (抽出ヒト冠動脈におけるエレクトリプタンとの比較)

+ : p<0.05 (抽出ヒト冠動脈におけるスマトリプタンとの比較)

++ : p<0.05 (各剤における抽出ヒト中硬膜動脈EC₅₀との比較)

a) プロスタグランジンE₂ (1 μM) による収縮を100%とした百分率

b) K⁺ (100 mM) による収縮を100%とした百分率

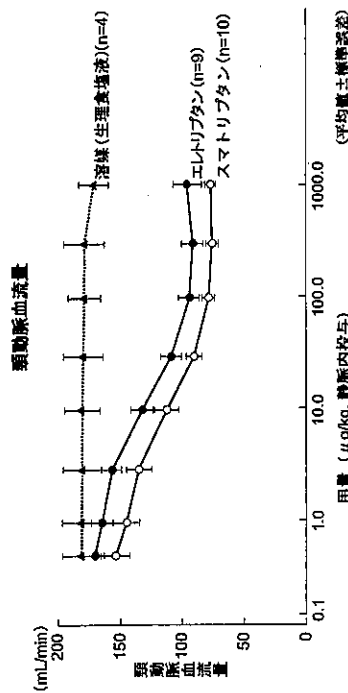
EC₅₀: 最大収縮の50%の反応を惹起させるのに要する作動薬濃度

3) 選択的イヌ頸動脈血流量減少作用 (in vivo) 19, 20

①頸動脈血流量減少作用 (in vivo)

エレクトリプタンとスマトリプタンの麻酔イヌの頸動脈血流量に対する作用を検討した。麻酔イヌにエレクトリプタン又はスマトリプタンを静脈内投与し、頸動脈血流量を左総頸動脈に装着した電磁血流プローブにて測定した。

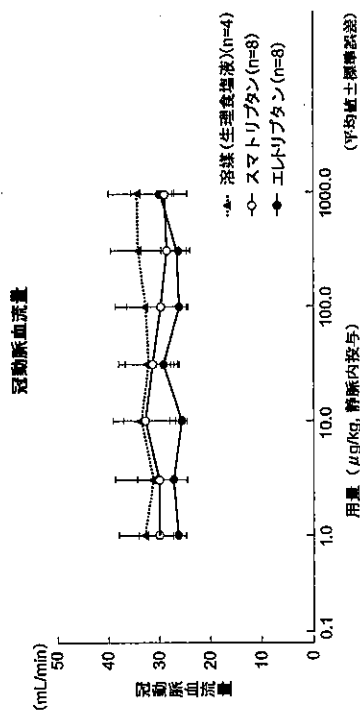
その結果、エレクトリプタンは、1~1000 $\mu\text{g/kg}$ の静脈内投与で頸動脈血流量を減少させた。エレクトリプタンの頸動脈血流量減少に対する ED_{50} は、12 $\mu\text{g/kg}$ であった。



②冠動脈血流量に対する作用 (in vivo)

エレクトリプタンとスマトリプタンの麻酔イヌの冠動脈血流量に対する作用を検討した。麻酔イヌにエレクトリプタン又はスマトリプタンを静脈内投与し、冠動脈血流量を左回旋枝に装着した電磁血流プローブにて測定した。

その結果、エレクトリプタンは、1~1000 $\mu\text{g/kg}$ の静脈内投与で冠動脈血流量に影響を及ぼさなかった。



③冠動脈径に対する作用 (in vivo)

エレクトリプタンとスマトリプタンの麻酔イヌの冠動脈径に対する作用を検討した。麻酔イヌにエレクトリプタン又はスマトリプタンを静脈内投与し、冠動脈径を左回旋枝に装着した超音波アイメーションダージにて測定した。

その結果、エレクトリプタンの冠動脈径減少に対する ED_{50} は、62.8 $\mu\text{g/kg}$ であった。

④⑤より、頸動脈血流量減少作用と冠動脈径減少作用を ED_{50} で比較すると、エレクトリプタンは頸動脈血流量を約5倍選択的に減少させた。

頸動脈血流量及び冠動脈径に対する作用

	ED_{50} ($\mu\text{g/kg}$, 静脈内投与)			頸動脈への選択性 (冠動脈/頸動脈)
	頸動脈血流量	冠動脈径		
エレクトリプタン	12* [10-15.5] (n=9)	62.8** [37-107] (n=9)		5.23*
スマトリプタン	9 [7-11] (n=10)	18.5 [11-31] (n=10)		2.06

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (スマトリプタンとの比較、分散分析)

[] : 95%信頼区間

ED_{50} : 最大反応の50%の反応を惹起させるのに要する作動薬の用量

④血圧及び心拍数に対する作用 (in vivo)

エレクトリプタンとスマトリプタンの麻酔イヌの血圧及び心拍数に対する作用を検討した。麻酔イヌにエレクトリプタン又はスマトリプタン 1~1000 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内投与し、心拍数及び血圧を測定した。

その結果、エレクトリプタンは、1~300 $\mu\text{g/kg}$ の静脈内投与では平均血圧に影響を及ぼさなかったが、1000 $\mu\text{g/kg}$ 投与では平均血圧を有意に上昇させた (上昇の平均値 13.3 mmHg; $p < 0.05$, 分散分析)。また、エレクトリプタンは、1~1000 $\mu\text{g/kg}$ の静脈内投与で心拍数に影響を及ぼさなかった。

4) 三叉神経刺激によるラット硬膜での血管透過性亢進抑制作用 (in vivo) 19, 20

エレクトリプタンの麻酔ラットの三叉神経を電気刺激したときに惹起された血管透過性の亢進に対する作用を検討した。麻酔ラットの三叉神経を電気刺激した後、エレクトリプタン 100 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内投与した。その後、 ^{125}I -ヒトアルブミンを静脈内投与し、血漿蛋白漏出を測定した。

その結果、エレクトリプタンは、三叉神経の刺激によりすでに発現しているラット硬膜での血漿蛋白の漏出を抑制し、血管透過性亢進を抑制した。しかし、三叉神経が投射していない組織 (結膜、眼瞼、下唇) の血管透過性亢進に対しては、ほとんど影響を及ぼさなかった。

麻酔ラットの三叉神経刺激により惹起された血漿蛋白漏出に及ぼすエレクトリプタンの影響

	血漿蛋白漏出比			
	硬膜	結膜	眼瞼	下唇
溶媒 (生理食塩水) (n=10)	1.71 $\pm$ 0.2	0.99 $\pm$ 0.2	1.00 $\pm$ 0.1	2.00 $\pm$ 0.2
エレクトリプタン 100 $\mu\text{g/kg}$ (n=10)	0.98 $\pm$ 0.1*	0.85 $\pm$ 0.1	1.05 $\pm$ 0.1	1.74 $\pm$ 0.2

*: $p < 0.05$ (溶媒投与前との比較、対比のない一検定)

血漿蛋白漏出比: 三叉神経を電気刺激した側と非刺激側の血漿蛋白漏出の比 (平均値 $\pm$ 標準誤差)

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¹²⁾

(健康成人男性、空腹時単回経口投与)

20mg 投与：1.0±0.32 時間

40mg 投与：1.2±0.93 時間

80mg 投与：2.4±1.74 時間

120mg 投与：3.1±2.31 時間

(平均値±標準偏差；算術平均値)

(薬物動態パラメータ)

T_{max} ：最高血中濃度到達時間

C_{max} ：最高血中濃度の実測値

AUC_{0-t} ：ゼロ時間から測定時間 t までの血中濃度-時間曲線下面積

AUC ：ゼロ時間から無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積

$T_{1/2}$ ：消失半減期

kel ：終末相から求めた消失速度定数

CL ：全身クリアランス

CL/F ：経口投与時の見かけの全身クリアランス

V_d ：定常状態における分布容積

f_u ：血中の非結合型薬物濃度の全薬物濃度に対する割合

$f_u = 100 - \text{蛋白結合率}(\%)$

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレトリプタンとして1回20mg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、追加投与をすることができ、前回の投与から2時間以上あけること。また、20mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から40mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。」

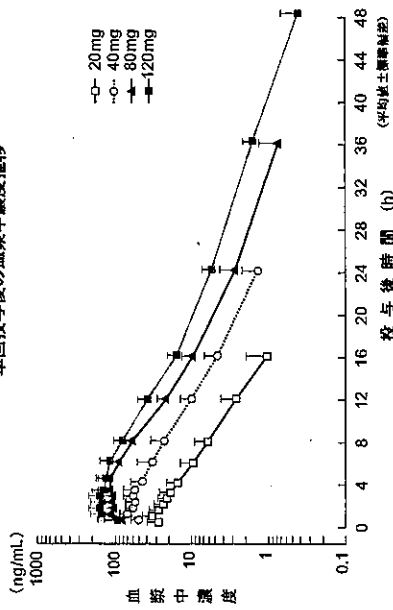
(3) 通常用量での血中濃度

1) 単回投与¹²⁾

健康成人男性24例を対象に、エレトリプタン20mg、40mg、80mg及び120mgを空腹時に単回経口投与し、血中濃度の経時推移を採血した。

C_{max} は、それぞれ38.9、69.7、134及び174ng/mL、 AUC は、それぞれ146、416、916及び1398ng・h/mLであり、投与量に伴い増加した。 $T_{1/2}$ は、それぞれ3.2、3.9、4.1及び5.5時間であった。

単回投与後の血中濃度推移



投与量	例数	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	kel (/h)
20mg	6	1.0±0.32	38.9±26.81	3.2	146±78.5	0.232±0.0719
40mg	6	1.2±0.93	69.7±22.55	3.9	416±225.9	0.182±0.0236
80mg	6	2.4±1.74	134±57.1	4.1 ^{a)}	916±419.8 ^{a)}	0.179±0.0505 ^{a)}
120mg	6	3.1±2.31	174±58.4	5.5	1398±328.3	0.129±0.0160

(平均値±標準偏差； T_{max} 及び kel は算術平均値、 C_{max} 及び AUC は幾何平均値、 $T_{1/2}$ は調和平均値)

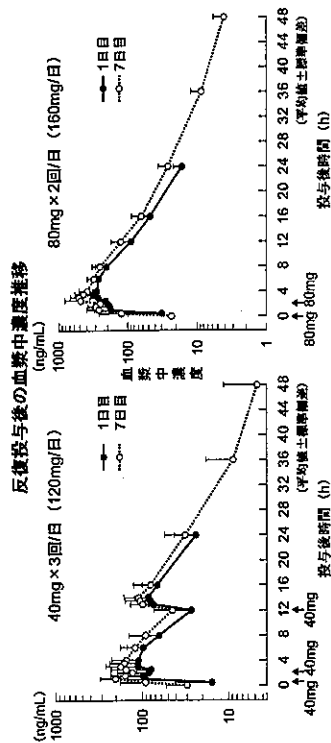
a) 例数：5

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレトリプタンとして1回20mg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、追加投与をすることができ、前回の投与から2時間以上あけること。また、20mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から40mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。」

2) 反復投与²⁰⁾

健康成人男性 12 例を対象に、エレトリブタン 40mg を 1 日 3 回 (120mg/日) 7 日間経口投与又はエレトリブタン 80mg を 1 日 2 回 (160mg/日) 7 日間経口投与し、血漿中濃度の経時推移を検討した。(20mg で検討したデータはない)
 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、投与 1 日目と比較して投与 7 日目では増加した。 T_{max} には反復投与による変化はみられなかった。160mg/日では投与 1 日目と比較して投与 7 日目では延長した。



投与量	例数	投与 日数	投与 回数	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	kel (h)
40mg/回 (120mg/日)	6	1日目	1	1.4±0.49	96±64.9	—	—	—
			2 ^{a)}	2.2±1.44	130±50.5			
			3 ^{b)}	1.9±1.11	92±29.6			
	7日目 ^{d)}	1	1.0±0.35	178±103.5	6.6	1894±1054.2	0.110±0.0241	
		2 ^{b)}	1.6±1.34	157±87.5				
		3 ^{b)}	2.0±1.22	119±48.3				
80mg/回 (160mg/日)	6	1日目	1	1.5±0.55	205±85.6	4.3	2839±851.1	0.162±0.0164
			2 ^{a)}	1.9±1.07	346±86.2			
			1	1.4±0.38	303±100.8			
	7日目	2 ^{a)}	0.9±0.38	525±257.5	6.3	3888±1257.7	0.113±0.0180	
		(平均値±標準偏差; T_{max} 及びkelは算術平均値、 C_{max} 及び AUC_{0-24} は幾何平均値、 $T_{1/2}$ は算術平均値)						

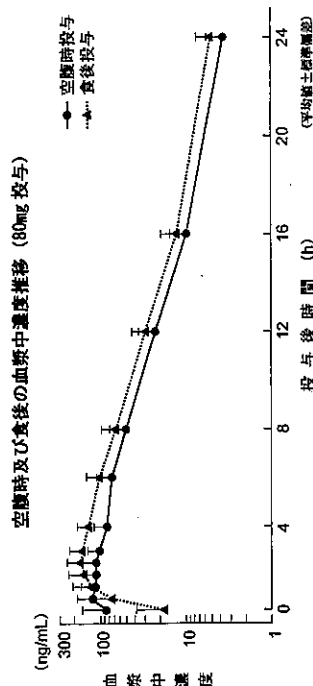
a) 1 回目の投与 2 時間後に投与
b) 2 回目の投与 10 時間後に投与
c) 例数: 5

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレトリブタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができ、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができ、ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

3) 食事の影響²⁰⁾

健康成人男性 16 例を対象に、クロスオーバー法を用いてエレトリブタン 80mg を空腹時及び食後に単回経口投与し、血漿中濃度の経時推移を検討した。(20mg、40mg で検討したデータはない)
空腹時と比較して食後投与では、 C_{max} は 27%、 AUC は 30% 増加した。 T_{max} は、空腹時の 1.6 時間から食後投与 2.6 時間に遅延したが、 $T_{1/2}$ には食事による影響はみられなかった。



投与	例数	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	kel (h)
食後	16	2.6 ± 1.09*	174 ± 68.1*	4.2	1135 ± 463.0**	0.165 ± 0.0177
空腹時	16	1.6 ± 1.34	137 ± 56.4	4.1	873 ± 406.7	0.170 ± 0.0149

(平均値 ± 標準偏差; T_{max} 及び kel は算術平均値、 C_{max} 及び AUC は幾何平均値、 $T_{1/2}$ は算術平均値)
*: $p < 0.05$, **: $p < 0.001$ (空腹時との比較、分散分析)

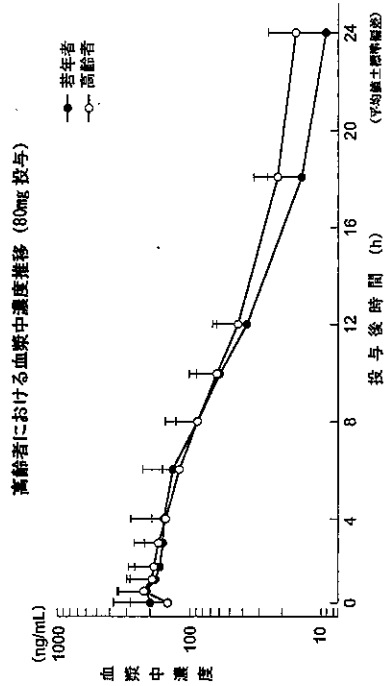
※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレトリブタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができ、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができ、ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

4) 高齢者における血漿中濃度推移²⁰⁾

外国人データ

高齢者 16 例 (65~93 歳) 及び若年者 16 例 (18~36 歳) を対象に、エトトリプタン 80mg を空腹時に単回経口投与し、血漿中濃度の経時推移を検討した。(20mg、40mg で検討したデータはない) k_{el} に高齢者と若年者との間で有意差が認められ、高齢者における $T_{1/2}$ は若年者よりも長く、これは加齢に伴うクリアランスの低下によるものと考えられた。 k_{el} 以外の薬物動態パラメータには有意差は認められず、エトトリプタンの薬物動態における加齢の影響は小さいと考えられた。



被験者	例数	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	k_{el} (1/h)	CL/F (L/h·kg)
若年者	16	1.38±1.522	235.2±154.97	4.35±0.564	1459.03±1094.417	0.1591±0.02008	0.940±0.3876
高齢者	16	1.94±1.504	226.7±132.69	5.72±1.047	1726.64±701.396	0.1214±0.02070*	0.790±0.4257

(平均値±標準偏差: T_{max} , k_{el} 及び $T_{1/2}$ は算術平均値、 C_{max} 及び AUC は幾何平均値、 $T_{1/2}$ は調和平均値)
*: $p < 0.0001$ (若年者との比較)

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエトトリプタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができ、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

5) 肝機能障害患者における血漿中濃度推移²⁰⁾

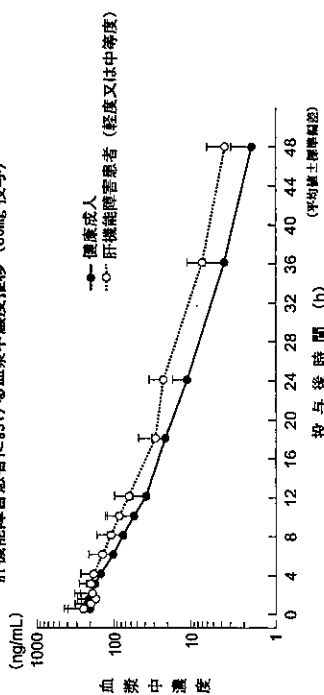
外国人データ

軽度 (Child Pugh 分類 A²¹⁾) 又は中等度 (Child Pugh 分類 B²¹⁾) の肝機能障害患者 10 例及び健康成人 10 例を対象に、エトトリプタン 80mg を単回経口投与し、血漿中濃度の経時推移を検討した。

(20mg、40mg で検討したデータはない)

軽度又は中等度の肝機能障害患者における AUC は、健康成人と比較して有意に増大 (35%) した。また、健康成人と比較して肝機能障害患者では、クリアランス (CL/F) の低下と $T_{1/2}$ の延長が認められ、肝機能障害患者においてエトトリプタンの消失が遅延することが示唆された。蛋白非結合率 (f_u) には影響はみられなかった。 C_{max} は、肝機能障害患者では有意ではないもののわずかに上昇した。

肝機能障害患者における血漿中濃度推移 (80mg 投与)



被験者	例数	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	k_{el} (1/h)	f_u (%free)	CL/F (L/h)
健康成人	10	1.40±0.937	246±158.9	6.3	1661±662.9	0.1107±0.01806	12.0±2.57	48.2±21.45
肝機能障害患者 (軽度又は中等度)	10 ^{a)}	1.30±1.183	290±154.0	7.4	2234±1048.4*	0.0936±0.01646*	14.9±5.27	35.8±12.30

(平均値±標準偏差: T_{max} , k_{el} 及び f_u は算術平均値、 C_{max} 、AUC 及び CL/F は幾何平均値、 $T_{1/2}$ は調和平均値)

*: $p < 0.05$ (健康成人との比較、分散分析)

a) Child Pugh 分類 A: 6 例 B: 4 例

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエトトリプタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができ、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

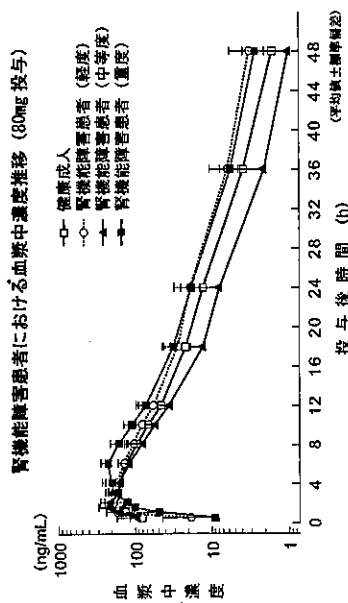
注1) Child Pugh分類

スコア	1	2	3
総ビリルビン (mg/dL)	<2.0	2.0~3.0	>3.0
血清アルブミン (g/dL)	>3.5	2.8~3.5	<2.8
腹水	(-)	軽度	中等度
肝性脳症	(-)	中等度	重度
プロトロンビン時間 (%)	>70	40~70	<40
分類A: 5~6点 (合計)			
B: 7~9点 (合計)			
C: 10~15点 (合計)			

6) 腎機能障害患者における血漿中濃度推移²⁰⁾

外国人データ

軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者 16 例及び健康成人 6 例を対象に、エレトリプタン 80mg を単回経口投与し、血漿中濃度の経時推移を検討した。(20mg、40mg で検討したデータはない) 重度の腎機能障害患者における T_{max} は、健康成人と比較して有意に遅延したが、その他の薬物動態パラメータには有意差は認められなかった。蛋白非結合率 (f_u) にも影響はみられなかった。



被験者	腎機能障害の重症度	例数	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	kel (1/h)	f_u (%free)	CL/F (L/h)
健康成人	-	6	2.58±2.178	192±47.3	6.51	1720±410.9	0.1065±0.01640	14.0±1.55 ^a	47.7±12.41
腎機能障害患者	軽度	6	3.50±1.517	175±94.9	7.36	1733±1028.9	0.0942±0.01899	13.8±2.46 ^a	53.3±31.49
腎機能障害患者	中等度	5	2.60±1.917	231±62.4	5.07	1590±446.8	0.1865±0.05849	13.1±1.30	51.6±11.96
腎機能障害患者	重度	5	5.60±0.894 ^a	222±43.1	7.49	2345±486.6	0.0926±0.00673	11.7±1.58	34.7±7.06

(平均値±標準偏差: T_{max} , kel , f_u 及びAUCは算術平均値, C_{max} 及びAUCは幾何平均値, $T_{1/2}$ は調和平均値)

* : $P < 0.01$ (健康成人との比較、分散分析)

a) 例数: 5

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。
「通常、成人にはエレトリプタンとして1回20mg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、追加投与をすることができ、前回の投与から2時間以上あけること。また、20mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から40mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。」

7) 性差²⁰⁾

外国人データ

健康成人男性 16 例及び健康成人女性 16 例を対象に、エレトリプタン 80mg を空腹時に単回経口投与し、血漿中濃度の経時推移を検討した。(20mg、40mg で検討したデータはない)
いずれの薬物動態パラメータにおいても男性と女性の間には有意差は認められなかった。

健康成人男女の薬物動態パラメータ (80mg 投与)

被験者	例数	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	kel (/h)
男性	16	2.00±1.592	212.1±132.20	4.95±1.167	1503.67±940.634	0.1398±0.02838
女性	16	1.31±1.401	261.3±152.08	4.93±1.092	1674.41±894.037	0.1408±0.02799

(平均値±標準偏差: T_{max} 及び kel は算術平均値、 C_{max} 及び AUC は幾何平均値、 $T_{1/2}$ は算術平均値)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

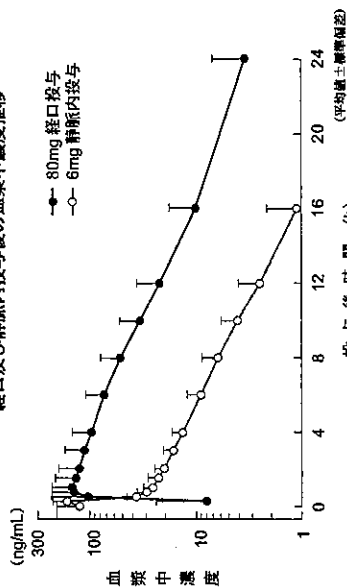
(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ^{21), 22)}

健康成人男性 24 例を対象に、クロスオーバー法を用いてエレトリプタン 80mg を空腹時に単回経口投与及びエレトリプタン 6mg を 15 分間かけて空腹時に単回経脈内投与し、血漿中濃度の経時推移を検討した。(20mg、40mg で検討したデータはない)
AUC は、経口投与時で 903ng·h/mL、経脈内投与時で 186ng·h/mL であり、バイオアベイラビリティ (絶対生物学的利用率) は 36.4% であった。

経口及び経脈内投与後の血漿中濃度推移



投与経路	投与量	例数	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)
経口	80mg	24	1.26±0.746	149±97.3	3.73	903±534.1
経脈内	6mg	24	0.23±0.057	155±55.7	3.15	186±65.6

(平均値±標準偏差: T_{max} 及び kel は算術平均値、 C_{max} 、AUC 及び絶対生物学的利用率は幾何平均値、 $T_{1/2}$ は算術平均値)

外国人データ

健康成人男女 12 例で検討したところ、バイオアベイラビリティ (絶対生物学的利用率) は 46.9% であった。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。
「通常、成人にはエレトリプタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができ、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。
「通常、成人にはエレトリプタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができ、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

(3) 消失速度定数¹²⁾

(健康成人男性、空腹時単回経口投与)

20mg 投与 : 0.232 ± 0.0719 (h)

40mg 投与 : 0.182 ± 0.0236 (h)

80mg 投与 : 0.179 ± 0.0505 (h)

120mg 投与 : 0.129 ± 0.0160 (h)

(平均値 ± 標準偏差 ; 算術平均値)

(4) クリアランス

1) 全身クリアランス²⁰⁾

健康成人男性 24 例を対象に、エレトリプタン 6mg を 15 分間かけて空腹時に単回静脈内投与したときの全身クリアランスは 33.4 ± 9.21 L/h であった。

2) 腎クリアランス¹³⁾

健康成人男性 24 例を対象に、エレトリプタン 20mg、40mg、80mg または 120mg を空腹時に単回経口投与し、腎クリアランスを検討した。

腎クリアランスは、それぞれ 80.2、66.4、64.3 及び 85.0 mL/min であり、各投与量間において差は認められなかった。

投与量	例数	腎クリアランス (mL/min)
20mg	6	80.2 ± 42.72
40mg	6	66.4 ± 21.60
80mg	6	64.3 ± 23.68
120mg	6	85.0 ± 19.55

(平均値 ± 標準偏差)

(5) 分布容積²¹⁾

健康成人男性 24 例を対象に、エレトリプタン 6mg を 15 分間かけて空腹時に単回静脈内投与したときの分布容積 (V_d) は 119 ± 33.2 L であった。

(6) 血漿蛋白結合率¹³⁾

健康成人男性 6 例を対象に、エレトリプタン 40mg を 1 日 3 回 (120mg/日) 7 日間反復経口投与し、1 日目と 7 日目の 2 回目の投与後 1 時間における血漿蛋白結合率を平衡透析法により検討した。

血漿蛋白結合率は 87% であり、投与 1 日目と投与 7 日目で変化はみられなかった。

血漿蛋白結合率 (40mg × 3 回/日投与)

投与日数	例数	血漿蛋白結合率 (%)
1 日目	6	87.1 ± 2.23
7 日目	5	86.8 ± 1.37

(平均値 ± 標準偏差)

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレトリプタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができ、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

3. 吸収

(1) 吸収部位

参考 : ラット (in situ)²⁰⁾

ラット (Sprague-Dawley 系) の消化管各部位 (十二指腸又は空腸) を常法に従い結紮し、腸管ルーブを作成した後、各部位にエレトリプタン (1/2 コハク酸塩) 1mg/kg を投与し、各部位からのエレトリプタンの吸収を検討した。

投与後 1 時間における吸収率は、十二指腸及び空腸において投与量のそれぞれ 63% 及び 52% であり、エレトリプタンは消化管から良好に吸収されることが示唆された。

ラット消化管での吸収率

消化管部位	投与後 1 時間における吸収率 (%)
十二指腸	63 ± 5.1 (n=3)
空腸	52 ± 13 (n=3)

(平均値 ± 標準偏差)

(2) 吸収率²⁰⁾

外国人データ

健康成人男性 3 例を対象に、¹⁴C-エレトリプタン 30mg を空腹時に単回経口投与、及び健康成人男性 3 例を対象に、¹⁴C-エレトリプタン 6mg を空腹時に 15 分間かけて単回静脈内投与し、体内動態を検討した。

経口投与時及び静脈内投与時の放射能の尿中排泄率の比較から、経口投与時のエレトリプタンの吸収率は 81% であった。

(3) 腸肝循環

該当資料なし

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレトリプタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができ、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

4. 分布

雄性及び雌性の有色ラット (Lister Hooded 系) に ^{14}C -エレトリプタン ($1/2$ 硫酸塩) 3mg/kg を単回静脈内投与したときの組織内放射能濃度を示す^{a)}。

雄性ラットに ^{14}C -エレトリプタン 3mg/kg を単回静脈内投与したときの組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 ($\mu\text{g eq. / g}$)				
	0.1時間	1時間	24時間	96時間	
血液	0.770	0.323	0.090	0.090	
脳	0.192	0.120	0.090	0.090	
松果体	—	2.130	0.090	0.091	
下垂体	—	5.989	0.091	0.091	
骨髄	4.034	1.211	0.089	0.090	
眼 (網膜)	12.800	15.096	9.875	3.855	
眼 (眼房水)	0.257	0.281	0.100	0.149	
眼 (硝子体液)	0.259	0.300	0.097	0.155	
ハート腺	3.435	2.059	0.095	0.112	
鼻眼窩洞	2.543	0.304	0.093	0.090	
唾液腺	8.951	4.579	0.092	0.090	
甲状腺	7.284	1.377	0.089	0.089	
心臓	4.429	1.119	0.090	0.090	
肺	9.892	8.249	0.090	0.089	
脾臓	2.031	0.980	0.090	0.090	
肝臓	8.678	5.894	1.801	0.594	
胆汁	12.492	15.587	—	—	
膵臓	8.374	3.134	0.097	0.091	
尿管	10.827	—	—	—	
脾臓	4.139	1.228	0.091	0.091	
副腎	9.354	3.569	0.091	0.091	
腎臓 (皮質)	5.705	1.806	0.133	0.093	
腎臓 (髄質)	18.705	6.842	0.379	0.115	
尿	25.835	24.765	0.148	—	
前立腺	4.003	2.551	0.091	0.093	
精囊	0.787	1.108	0.091	0.091	
精巣	0.174	0.203	0.142	0.090	
包皮腺	6.254	4.165	0.419	0.090	
胃内容物	2.693	7.756	0.106	0.091	
小腸	25.836	6.849	0.455	0.092	
大腸	0.878	13.790	2.089	0.215	
皮膚 (表皮)	0.875	0.705	0.089	0.091	
皮膚 (真皮)	1.854	0.704	0.091	0.089	
脂肪組織	0.453	0.229	0.091	0.091	
皮脂肪	2.102	0.890	0.089	0.091	
骨格筋	3.032	1.155	0.090	0.090	

各時点 $n=1$

— : オートラジオグラム上に認められず。

雌性ラットに ^{14}C -エレトリプタン 3mg/kg を単回静脈内投与したときの組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 ($\mu\text{g eq. / g}$)	
	1時間	24時間
血液	0.374	0.082
脳	0.119	0.097
松果体	1.716	0.089
下垂体	6.389	0.096
骨髄	1.073	0.092
眼 (網膜)	24.933	11.926
眼 (眼房水)	0.627	0.202
眼 (硝子体液)	0.614	0.205
ハート腺	1.990	0.135
鼻眼窩洞	0.367	0.100
唾液腺	3.838	0.096
甲状腺	1.574	0.095
心臓	1.618	0.092
肺	7.364	0.096
胸腺	1.089	0.096
肝臓	5.522	2.071
胆汁	8.007	—
膵臓	2.518	0.093
尿管	—	—
脾臓	1.262	0.106
副腎	2.870	0.104
腎臓 (皮質)	1.929	0.211
腎臓 (髄質)	6.113	0.430
尿	15.204	0.096
子宮	1.592	0.113
胃内容物	8.579	0.096
小腸	22.196	0.524
大腸	12.870	2.743
皮膚 (表皮)	0.849	0.098
皮膚 (真皮)	1.021	0.096
脂肪組織	0.339	0.091
皮脂肪	1.003	0.110
骨格筋	1.057	0.092

各時点 $n=1$

— : オートラジオグラム上に認められず。

(1) 血液-脳門通過性³⁰⁾

参考：ラット

雄性有色ラット (Lister Hooded 系) に¹⁴C-エレトリプタン (1/2 稀酸塩) 3mg/kg を単回静脈内投与したときの組織内放射能濃度を測定した。

投与後 0.1 時間の脳内濃度は血液中濃度の約 25% であった。

(2) 胎児への移行性³²⁾

参考：ウサギ

妊娠ウサギ (New Zealand White) にエレトリプタン (1/2 稀酸塩) 10、50 又は 100mg/kg を 1 日 1 回 15 日間、妊娠 6 日目から 20 日まで反復経口投与し、妊娠 20 日目の投与後 7 時間の母体血液、胎児ホモジネート及び羊水中のエレトリプタンの濃度を検討した。

いずれの投与量においても羊水中にエレトリプタンが検出され、50 及び 100mg/kg の投与量においてエレトリプタンが胎児組織から検出されたが、いずれも母体血液中濃度に比べ低値であった。

(3) 乳汁中への移行性³³⁾

外国人データ

分娩後 1 ヶ月以上経過した健康な授乳中の女性 8 例を対象に、エレトリプタン 80mg を空腹時に単回経口投与し、母乳中への排泄を検討した。(20mg、40mg で検討したデータはない)

母乳中エレトリプタンの C_{max} 及び AUC は血液中の値の約 1/4 であった。投与後 24 時間までに母乳中に排泄されたエレトリプタンの量は 12.9 μ g (投与量の約 0.02%) であった。

授乳中健康成人女性における薬物動態パラメータ (80mg 投与)

試験	例数	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	kel (/h)
血液	8	1.88±1.026	229±86.7	4.69	1640±731.4	0.1476±0.01752
母乳	8	2.3±1.04	62.8±21.52	3.66	420±185.7	0.1893±0.03499

(平均値±標準偏差: T_{max} 及び kel は算術平均値、 C_{max} 及び AUC は幾何平均値、 $T_{1/2}$ は調和平均値)

(4) 腫瘍への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

参考：イヌ及びヒト血球 (in vitro)³⁰⁾

イヌ及びヒトの新鮮血球に¹⁴C-エレトリプタン (1/2 稀酸塩) を最終濃度が 10 又は 100ng/mL となるように調整し、37℃で 0.5 時間又は 3 時間インキュベーションを行い、血液中濃度/血球濃度比を求めた。

エレトリプタンの血液中濃度/血球濃度比は、インキュベーション時間による変化はなく、イヌで 1.4~1.8、ヒトで 0.8~1.0 であり、ヒトではイヌよりも血球への移行性が低いことが示された。これは、ヒトにおけるエレトリプタンの血漿蛋白結合率がイヌにおける血漿蛋白結合率よりも高いことに起因すると考えられる。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレトリプタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

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：

1) 血漿中代謝物に関する検討³⁰⁾

外国人データ

健康成人男性 3 例を対象に、¹⁴C-エレトリプタン 30mg を空腹時に単回経口投与し、血漿中代謝物を検討した。

経口投与後 1 時間の血漿中には未変化体が最も多く、血漿中放射能の 30% を占めており、その他に薬理活性のないヒドロリジン環の N-酸化体及び活性代謝物である N-脱メチル体がそれぞれ 23% 及び 7% 存在した。また、総放射能の 35% が未同定の代謝物の混合物 (約 10 種類) として認められ、それらは酸化代謝物であると推定される。

2) 尿中及び糞中代謝物に関する検討³⁰⁾

外国人データ

健康成人男性 3 例を対象に、¹⁴C-エレトリプタン 30mg を空腹時に単回経口投与、及び健康成人男性 3 例を対象に、¹⁴C-エレトリプタン 6mg を 15 分間かけて空腹時に単回静脈内投与し、尿中及び糞中代謝物について検討した。

経口及び静脈内投与時の尿中代謝物プロファイルは類似しており、未変化体は投与量のそれぞれ 6% 及び 18%、N-脱メチル体は 2% 検出された。この他に投与量の 5% 以下の代謝物が 10 種類以上認められ、合計では経口及び静脈内投与時でそれぞれ 34% 及び 31% 存在した。

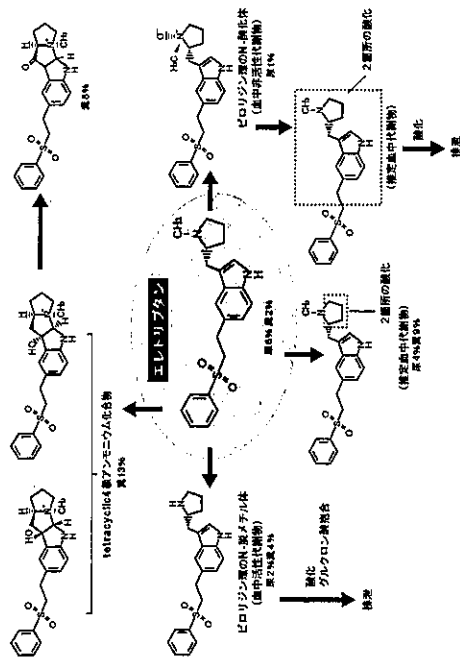
経口投与時の糞中には未変化体が投与量の 2% 存在した。主要代謝物は 2 種類の tetraacyclod 級アンモニウム化合物と考えられ、投与量の 13% 存在した。その他に α -ケトン体が 8% と N-脱メチル体が 4% 存在した。

これらの結果及びマウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける検討から、エレトリプタンのヒトにおける代謝経路は次のように考えられる。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレトリプタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

エレトリブタンのヒトにおける推定代謝経路（数値は経口投与時の清速率）



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種³³⁾
 エレトリブタンは主に肝で代謝を受けるため、ヒト肝ミクロソームを用いて代謝に関与するチトクローム P450 分子種を検討した。
 その結果、CYP3A4 によるエレトリブタンの活性代謝物 (N-脱メチル体) の生成が最も速やかであった。さらに、CYP3A4 の特異的な阻害薬 (ケトコナゾール) の添加により最も強く代謝が阻害された。したがって、エレトリブタンから活性代謝物への代謝には主に CYP3A4 が関与していると考えられた。

参考：MAO (モノアミンオキシダーゼ) に対する基質活性³⁰⁾
 スマトリブタンは MAO により代謝され、MAO 阻害薬との薬物間相互作用を引き起こすことが示されている³⁷⁾。
 ヒト肝ミクロソームを用いてエレトリブタンが MAO の基質となるか検討した。
 その結果、エレトリブタンは MAO の基質とはならず、チトクローム P450 により代謝されるものと考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

外国人データ

初回通過効果：有り

割合：経口投与時のエレトリブタンの吸収率は 81% であり³⁰⁾、バイオアベイラビリティ (絶対生物学的利用率) は 46.9% であった³⁰⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

排出イヌバシ静脈 (5-HT_{1B} 受容体が存在する) を用いた試験 (*in vitro*) においてエレトリブタンの主要代謝物 (ピロリジン環の N-酸化体及び N-脱メチル体) の薬理活性を検討した。
 N-酸化体は、5-HT_{1B} 受容体に対する刺激作用を示さなかったが、N-脱メチル体は、エレトリブタンと同程度の 5-HT_{1B} 受容体に対する刺激作用を示した¹⁰⁾。
 しかし、日本人における血漿中 N-脱メチル体の C_{max} はエレトリブタンの 14% 程度であり¹²⁾、N-脱メチル体の薬効への寄与は低いと考えられる。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ¹²⁾

健康成人男性 6 例を対象に、エレトリブタン 120mg を空腹時に単回経口投与し、エレトリブタン及びエレトリブタンの活性代謝物 (ピロリジン環の N-脱メチル体) の血漿中濃度の経時推移を検討した。
 (20mg、40mg で検討したデータはない)
 N-脱メチル体の血漿中濃度はエレトリブタンよりも常に低く、C_{max} 及び AUC はエレトリブタンの値のそれぞれ 14% 及び 16% であった。

エレトリブタン及び活性代謝物の薬物動態パラメータ (120mg 投与)

	例数	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUC (ng・h/mL)	kel (/h)
エレトリブタン	6	3.1±2.31	174 ± 58.4	5.5	1398±328.3	0.129±0.0160
N-脱メチル体	6	2.3±1.99	24.1 ± 8.06	8.2	224 ± 49.9	0.103±0.0481

(平均値 ± 標準偏差)；T_{max} 及び kel は算術平均値、C_{max} 及び AUC は幾何平均値、T_{1/2} は算術平均値

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレトリブタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

6. 排泄

(1) 排泄部位

排泄部位：主に肝及び腎

(2) 排泄率

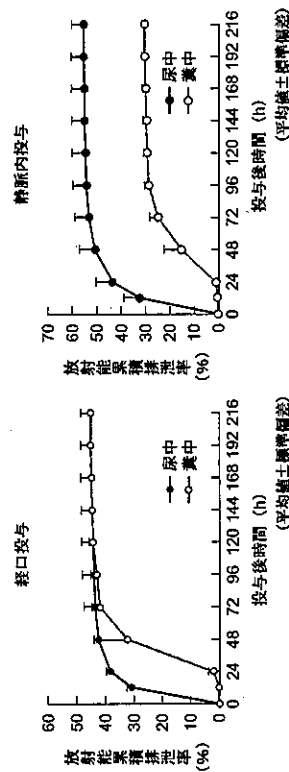
尿中及び糞中排泄^{*)}

外国人データ

健康成人男性3例を対象に、¹⁴C-エトリンプタン 30mg を空腹時に単回経口投与、及び健康成人男性3例を対象に、¹⁴C-エトリンプタン 6mg を15分間かけて空腹時に単回静脈内投与し、尿中及び糞中の排泄を検討した。

投与後216時間までに尿中及び糞中に排泄された放射能は、経口投与時ではそれぞれ44.5%及び45.0%であり、静脈内投与時ではそれぞれ55.1%及び30.1%であった。尿中放射能の大部分は投与後24時間までに、糞中放射能については投与後48時間までに排泄された。

尿中及び糞中排泄率



投与経路	投与量	例数	尿中	糞中	合計
経口	30mg	3	44.5%	45.0%	89.5%
静脈内	6mg	3	55.1%	30.1%	85.2%

(3) 排泄速度

(2) 排泄率の項を参照すること。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。
「通常、成人にはエトリンプタンとして1回20mg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、追加投与をすることができるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、20mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から40mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。」

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 該当しない

2. 禁忌内容とその理由

禁忌（次の患者には投与しないこと）
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

(1) 一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分（エレントリン塩化水素酸塩）に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により過敏症状が出現する可能性が高いと考えられる。また、本剤によるアナフィラキシー様症状の報告がある。したがって、本剤の投与に際しては問診を行い、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のあることが判明した場合には、本剤を投与しないこと。

「Ⅷ-8. (1) -1) 重大な副作用と初期症状①」を参照すること。

【アナフィラキシーの対処】²⁰⁾

原因物質を注射などで曝露した場合は通常30秒から数分以内、経口又は経皮的に曝露した場合は5～10分で発症するとされ、治療は一刻を争う。

アナフィラキシーの症状

1. 呼吸器症状	喉頭浮腫、喘鳴、呼吸困難感、咳嗽、チアノーゼ
2. 循環器症状	動悸、血圧低下、ショック、脈拍微弱
3. 消化器症状	腹痛、下痢、嘔吐、便意
4. 皮膚、粘膜症状	蕁麻疹、皮膚そう痒感、皮膚紅潮、発赤、血管浮腫、結膜充血、流涙、くしゃみ、鼻汁、鼻閉
5. 神経症状	しびれ感、軽麻、意識障害
6. その他	不安感、口内違和感、尿量、悪寒、悪心

アナフィラキシーの対処法（例）

①呼吸管理
まず酸素投与。上気道狭窄・閉塞が疑われれば気管内挿管。挿管不可の場合は、輪状甲状軟骨の切開による気道の確保。必要に応じ人工呼吸器装着などによる補助換気。

②循環管理
乳酸リナゲル液 500～1,000mL を急速補液。

③薬物療法
輸液のみで血圧の上昇がみられなければ薬物療法を行う。

・アドレナリン（0.1%注射液）：0.3～0.5mL を皮下注、20分間隔で繰り返す（循環動態をモニタリング）。

・抗ヒスタミン剤：ヒドロキシジン 25～50mg あるいは、ドクロルフェニルマニマレン酸塩 5mg を静注。

・ステロイド：メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム125～1,000mg を点滴静注。

・アミノフィリン：250mg をゆっくりと点滴静注。

・硝酸薬：心電図モニター上でSTの上昇がみられたら硝酸イソソルビド5mg を静注。

(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）

(2) トリブタリン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。

外国臨床試験において、本剤による狭心症が1例（20mg）報告されている。

虚血性心疾患を有する患者は臨床試験の対象から除外したため、これらの患者における安全性は確立していない。

したがって、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）のある患者は、本剤の投与により不整脈、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、本剤を投与しないこと。

「Ⅷ-5. 慎重投与と内注とその理由 (1)」 「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (1) (2)」 「Ⅷ-8. (1) -1) 重大な副作用と初期症状②」を参照すること。

【抽出ヒト中樞神経系及び冠動脈収縮作用】²⁰⁾ (in vitro)

本剤の中樞神経系収縮作用は、冠動脈に対する作用の約80倍であることが前臨床試験により確認されており、本剤は冠動脈よりも頭蓋内血管に対して選択性が高いことが示唆されている。

「Ⅷ-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 2)」を参照すること。

【冠動脈疾患を合併する非片頭痛患者への影響】²⁰⁾

診断的冠動脈造影を受けている、冠動脈疾患を合併する非片頭痛患者（冠動脈狭窄 50%未満）に対して、本剤 50μg/kg を静脈内投与したところ、平均冠動脈径に平均 3%の減少が認められた。本剤の静脈内投与は冠動脈に対して直接作用する可能性は低いと考えられた。

(3) 脳血管障害や一過性脳虚血発作の既往のある患者 [脳血管障害や一過性脳虚血発作があらわれることがある。]

〔解説〕

(3) トリプタン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。
外国臨床試験において、急性の脳血管疾患の既往歴のある患者 1 例、脳卒中予防中の患者 1 例が対象に含まれていたが、これらの患者において脳血管に関する有害事象は認められなかった。

国際頭痛学会の片頭痛の分類による「1. 6. 2. 片頭痛による脳梗塞」は、まれな合併症ではあるが、片頭痛は若年者での脳梗塞の危険因子とされている。したがって、脳血管障害又は一過性脳虚血発作の既往があり、脳血管の収縮により脳梗塞を起こす危険性が高い患者には、本剤を投与しないこと。

「V-1. 効能又は効果」[効能・効果に関連する使用上の注意] (1) 「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由 (4)」を参照すること。

〔脳血管障害急性期の管理〕⁴⁰⁾

脳血管障害急性期の管理は、脳障害により引き起こされた呼吸や循環障害の管理、脳浮腫対策、嘔吐や発汗などの症状への対症療法などの救急処置のみならず、合併症の予防や治療、水分や栄養補給などの全身管理が必要になる。

脳血管障害の救急処置 (例)

- ①呼吸管理
- 1) 気道の確保
 - 2) 良好体位、エアウェイ、気管内挿管、気管切開
 - 3) 気道分泌物の吸引
 - ②酸素吸入
 - ③酸素系の管理
 - 1) 血管確保
 - 2) 血圧管理
 - ④脳浮腫対策
 - ④対症療法 (嘔吐、発熱、頭痛、痙攣、不穏状態、排尿排便障害)
 - ⑤輸液と栄養管理
 - ⑥合併症対策 (呼吸器合併症、消化管出血、代謝異常、泌尿器合併症、褥瘡)

(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〕

(4) トリプタン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。

国内及び外国の臨床試験においては、本剤による末梢血管虚血、腰痛や下痢を伴う結腸虚血等の末梢血管障害は報告されていない。

前臨床試験 (イヌ) において、本剤の末梢血管床に対する作用を検討した結果、頸動脈血流量を用意依存的に減少させる用量 (1~300 µg/kg) では全身血圧に影響を及ぼさないことが確認されている¹⁰⁾。

しかしながら、外国において類薬で末梢血管障害の報告があり、末梢血管障害を有する患者では症状を悪化させる可能性が考えられるので、本剤を投与しないこと。

「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 3)」を参照すること。

(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〕

(5) トリプタン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。

国内臨床試験においては、本剤により収縮期血圧及び拡張期血圧の異常な上昇を示した患者は認められなかった。また、血圧上昇に伴う臨床症状の報告はなかった。外国第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (20mg、40mg、80mg) の 1 回目発作においては、本剤による収縮期血圧の上昇は 0.07% (3/4, 484 例)、拡張期血圧の上昇は 0.22% (10/4, 484 例) に認められたが、いずれもプラセボと同程度であった。

入院患者を対象とした外国臨床試験⁴¹⁾ では、本剤 5、20、30mg 投与時の 0.5、1、1.5、2 時間後及び投与 4 時間後から退院までの間の 1 回の各時点における収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値はプラセボと同程度であり、臨床的に問題となる変化は認められなかった。しかしながら、本剤は血管収縮作用を有することが確認されており、降圧剤にてコントロールされていない高血圧症の患者では一過性の血圧上昇を引き起こすことがあるので、本剤を投与しないこと。

「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由 (7)」を参照すること。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレトリプタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

(6) 重度の肝機能障害を有する患者【本剤は主に肝臓で代謝されるので、重度の肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。】

（解説）

(6) 本剤の欧州の使用上の注意にない、安全性の観点から設定した。
本剤に関して、重度の肝機能障害を有する被験者を対象とした試験は行っていないので、重度の肝機能障害を有する患者に対する安全性は確立していない。

しかしながら、本剤は主に肝臓で代謝されることから、重度の肝機能障害を有する患者では血中濃度が上昇するおそれがある。重度の肝機能障害を有する患者には本剤を投与しないこと。

「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由 (6)」を参照すること。

【肝機能障害患者における血漿中濃度推移】⁴⁰⁾

外国人データ

軽度 (Child Pugh 分類 A) 又は中等度 (Child Pugh 分類 B) の肝機能障害患者 10 例及び健康成人 10 例を対象に、本剤 80mg を単回経口投与し、本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した。軽度又は中等度の肝機能障害患者における AUC は健康成人と比較して有意に高い値を示した。また、肝機能障害患者では健康成人と比較してクリアランスの低下及び $T_{1/2}$ の延長が認められたことから、肝機能障害患者では本剤の消失が遅延することが示唆された。

「Ⅷ-1. (3) 通常用量での血中濃度 (6)」を参照すること。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエトレトリプタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

(7) エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、他の 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬、あるいは HIV プロテアーゼ阻害薬 (リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、アタナビル、エタナール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩) を投与中の患者【「相互作用」の項参照】

（解説）

(7) トリプタン系片頭痛治療薬に共通の注意事項である。ただし、HIV プロテアーゼ阻害薬については、本剤の欧州の使用上の注意にない、安全性の観点から追加設定した。
外国臨床薬理試験において、エルゴタミン製剤 (エルゴタミン塩基 1mg・無水カフェイン 100mg) との併用により、副作用、臨床検査値の変化及び心電図所見について特に問題は認められなかったが、血圧の相対的上昇が認められた⁴⁰⁾。

他の 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬については、本剤と同様に血管収縮作用を有するため、併用により相互に作用を増強させ、血圧上昇又は血管収縮が相対的に増強される可能性がある。

HIV プロテアーゼ阻害薬リトナビルは、肝代謝酵素 CYP3A4 (以下 CYP3A4 と略す) に特異的に阻害性を示し⁴⁰⁾、インジナビル、ネルフィナビル、エタナール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩も CYP3A4 阻害作用を有するため、CYP3A4 で代謝される薬剤との併用により、併用薬剤の血中濃度が上昇することが予測されている。

In vitro の試験において、本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与することが示されているため、HIV プロテアーゼ阻害薬と併用することにより本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇することが予測される。

したがって、本剤とこれらの薬剤とを同時に投与しないこと。

「Ⅷ-7. 相互作用 (1)」を参照すること。

【エルゴタミン製剤との併用投与試験】⁴⁰⁾

外国人データ

18~45 歳の健康成人男女 12 例を対象に、本剤 80mg を単回経口投与し、1 時間あるいは 2 時間後にエルゴタミン製剤 (エルゴタミン塩基 1mg・無水カフェイン 100mg) 2 錠を投与した。エルゴタミン製剤との併用により、血圧の相対的上昇が認められたが、脈拍数やその他の臨床検査値及び心電図所見について特に問題となる変化は認められなかった。

エルゴタミン製剤との併用による血圧の変動

例数	1 時間後		2 時間後			
	AUC _{0-1h} (nmHg·h)	最大上昇 (nmHg)	AUC _{0-1h} (nmHg·h)	最大上昇 (nmHg)		
収縮期血圧	P+Caf	12	71.09±63.56	15.38±8.16	55.23±64.37	14.86±5.99
	E+Caf	12	115.91±48.92**	21.53±6.29**	73.45±68.10	16.68±8.65
拡張期血圧	P+Caf	12	78.01±33.04	14.68±4.33	78.48±47.82	13.27±4.04
	E+Caf	12	146.32±53.80**	21.82±3.01**	109.24±39.77*	17.81±4.13*

E: エトレトリプタン、P: プラセボ、Caf: エルゴタミン製剤
投与前値で調整した平均値と標準偏差 (プラセボ併用時との比較、共分散分析)
AUC: 血圧-時間曲線下面積 * : p<0.05 ** : p<0.01

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエトレトリプタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由
「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由
「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 虚血性心疾患の可能性がある患者（例えば、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）〔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られるおそれがある。〕

（解説）

(1) トリプタン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。

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では、本剤の投与で不整脈、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られるおそれがあるため、本剤を投与する場合は、観察を十分行うなど慎重に投与すること。

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 (2)」 「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (1) (2)」 「Ⅷ-8. (1) -1) 重大な副作用と初期症状②」を参照すること。

【虚血性心疾患について】

●原因

冠動脈硬化による冠動脈の狭窄、梗塞、血栓による閉塞

●危険因子⁴⁰⁾

身体的因子	ライフスタイルの因子
●高脂血症 ●高血圧 ●糖尿病、脂質代謝異常 ●肥満 ●左室肥大 ●高尿酸血症	●喫煙 ●血液凝固系の異常 ●加齢 ●精神的・肉体的ストレス ●過度の習慣的飲酒 ●A型行動パターン ●運動不足

この中でも、高脂血症、特に高コレステロール血症は冠動脈硬化を促進する最も重要な因子であり、血清コレステロール値と虚血性心疾患の罹患率、死亡率との間には明らかな相関が認められている。高血圧、糖尿病も独立した危険因子である。また、加齢によっても発症率は増加する。さらに男性の発症率は女性の約1.5倍（日本人）で、閉経後はこの性差が減少する。これは、女性ホルモンのエストロゲンの関与が大きいと考えられている。

- (2) ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（WPW症候群）又は他の心臓副伝導路と関連した不整脈のある患者〔類薬（5-HT_{1A/1D}受容体作用薬）でWPW症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈が発現したとの報告がある。〕

（解説）

(2) 類薬（ノルミトリプタン）と共通の注意事項である。

類薬（5-HT_{1A/1D}受容体作用薬）において、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（WPW症候群）の既往歴のある患者（外国人）に、WPW症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈の発現が報告されている。

WPW症候群等の副伝導路と関連する不整脈のある患者に本剤を投与した場合は、症状を悪化させるおそれがあるため、観察を十分行うなど、慎重に投与すること。

「Ⅷ-8. (1) -1) 重大な副作用と初期症状②」を参照すること。

【WPW症候群の不整脈に対する治療（例）⁴⁵⁾】

WPW症候群により生じる発作性上室性頻拍や発作性の心房細動に対しては、抗不整脈薬で治療を行うが、各薬剤の副伝導路に対する作用を考慮しないと逆効果になることにもあるので注意が必要である。

●発作性上室性頻拍

・薬剤を投与する前にまず迷走神経刺激を試みる。

・リエントリー⁴⁶⁾回路の一部を遮断するIa、Ib、Ic、IV群の抗不整脈薬は有効である。ただし、リエントリー回路に房室結節が関与していない場合は、IV群は無効である。

・ATPも使用される。

・ジギタリスは高度の頻拍を起す場合があるため使用すべきではない。

・薬物療法が無効の場合は電気的除細動や人工ペースティングによる除細動が行われる。

●発作性心房細動・細動

・発作の停止にはIa群の薬剤を使用する。

・ジギタリスは禁忌である。

・薬物療法が無効の場合は電気的除細動を行う。

抗不整脈薬の分類⁴⁵⁾

分類	主な薬剤	心房細動時の最短R-R時間への影響（副伝導路伝導）	分類	主な薬剤	心房細動時の最短R-R時間への影響（副伝導路伝導）
Ia	キニジン プロカイナミド ジソピラミド	↑ ↑ ↑	Ic	フレカイニド	↑
Ib	リドカイン アブリンジン	↑ ↑	II	プロプラノロール	→
			III	アミオダロン	↑
			IV	ベラパミル	?
				ペブリジル	↑
				ジギタリス	↓

a) リエンテリー：正常の伝導路を下った刺激が別の伝導路を逆行性に伝導され、これによって近位心房の興奮が早期に再び起こり、さらに正味の伝導路を遠位に下り興奮を起こす。

(3) 高齢者「高齢者への投与」の項参照

〔解説〕

(3) 本剤の欧州の使用上の注意にない、安全性の観点から設定した。

類薬（スマトリブタン）と共通の注意事項である。

一般的に高齢者では生理機能が低下していると考えられる。外国臨床試験の結果から、本剤の薬物動態に対する加齢の影響は小さいと考えられたが、高齢者ではクリアランスの低下による血漿中濃度半減期の延長が認められた²⁰⁾。

また、高齢者では若年者に比べて、収縮期血圧の最大上昇が有意に大きいことが示されている²⁰⁾。したがって、高齢者へ投与する際には慎重に投与すること。

「Ⅷ-9. 高齢者への投与」を参照すること。

〔高齢者における血圧への影響〕²⁰⁾

外国人データ

高齢者 16 例（65～83 歳）及び若年者 16 例（18～36 歳）を対象に、本剤 80mg を空腹時に単回経口投与し、血圧に及ぼす影響を比較検討した。

高齢者では若年者に比べて、収縮期血圧の最大上昇が有意に大きいことが示された。

収縮期・拡張期血圧に対する年齢の影響

	国際臨床平均における 群間差 (95%信頼区間)	共分散分析 p 値
収縮期血圧 AUEC _{0-6h} (mmHg・h)	53.60 (-10.16～117.36)	0.0960
拡張期血圧 AUEC _{0-6h} (mmHg・h)	3.44 (-40.70～47.57)	0.8743
収縮期血圧最大上昇 (mmHg)	10.19 (0.19～20.19)	0.0461
拡張期血圧最大上昇 (mmHg)	2.59 (-4.28～9.47)	0.4455

〔高齢者における血漿中濃度推移〕²⁰⁾

外国人データ

高齢者 16 例（65～83 歳）及び若年者 16 例（18～36 歳）を対象に、本剤 80mg を空腹時に単回経口投与し、血漿中濃度の経時的推移を比較検討した。

T_{1/2}は、高齢者では 5.72 時間と、若年者の 4.35 時間よりも長い結果であった。これは、加齢に伴うクリアランスの低下によるものと考えられた。

「Ⅷ-1. (3) 通常用量での血中濃度」を参照すること。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレトリブタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

(4) 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〕

(4) トリブタン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。

片頭痛の疾患自体が脳卒中発作の危険因子の一つとされていることから、脳血管障害の可能性のある患者に対しては慎重に投与すること。

なお、脳血管障害が認められた場合には、本剤を投与しないこと。

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 (3)」「Ⅷ-1. 効能又は効果（効能・効果）効果に関連する使用上の注意 (1)」を参照すること。

(5) 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「てんかん様発作がおこるおそれがある。」

〔解説〕

(5) トリブタン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。

てんかん様発作の発現が報告されているので、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には慎重に投与すること。

「Ⅷ-8. (1) -1) 重大な副作用と初期症状④」を参照すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 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）があらわれることがある。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。

（解説）

- (1) トリプタン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。
5-HT_{1B/1D}受容体作動薬を服用した患者においては、胸部症状が認められることはよく知られているが⁴⁰⁾、これらは心臓を起源としているものではないことが報告されている⁴⁰⁾。これらの薬剤服用後に認められる胸痛の発現機序は不明であるが、胸痛の原因は肺動脈の収縮、食道痙攣、肋間筋痙攣、気管支収縮、骨格筋ミトコンドリア機能障害、不安及び感覚過敏などの可能性が示唆されている⁴⁰⁾。
国内用量反応試験において、本剤 40mg 投与例で胸部圧迫感が 1 例に認められた。症状発現時に心電図測定は行われていないが、症状の持続時間は狭心症による胸痛の持続時間比べて長く、持続時間の点から典型的な狭心症の症状とは異なると考えられた。また、服用前及び服用後来院時の心電図は正常であった。
しかしながら、5-HT_{1B/1D}受容体作動薬は冠動脈痙攣を惹起する可能性があるため、胸痛、胸部圧迫感等の一過性の症状があらわれ、それらが狭心症や心筋梗塞等の虚血性心疾患によるもの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（心電図等）を行うこと。

胸痛を伴う主な疾患の鑑別ポイント⁴⁰⁾

病名	自他薬所患のポイント	ポイントとなる検査
狭心症	一過性の胸痛（心窩部痛）	心電図
心筋梗塞	持続性心窩部痛、冷感、ショック	心電図、胸部写真、CPK
自然気胸	若年男子発症、肩への放散痛→次第に緩和	胸部写真
肺炎	発熱、咳を伴う	白血球増多、CRP上昇、胸部写真
肺癌	持続性鈍痛、ベンコースト型では腕神経叢刺激による上腕痛	胸部X線写真、胸部CT、骨シンチ
胸壁腫瘍	腫瘍が胸壁に触知される。肋間神経浸潤に伴い持続性の疼痛	胸部CT（肋骨造影後）
帯状疱疹	持続性、肋骨（肋間神経）に沿った発疹	視診

- 「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 (2)」「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由 (1)」「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (2)」「Ⅷ-8. (1) - (1) 重大な副作用と初期症状②」「Ⅷ-8. (1) 副作用の概要 2)」を参照すること。

- (6) 肝機能障害を有する患者「本剤は主に肝臓で代謝されるので、血中濃度が上昇することがある（「薬物動態」の項参照）。」

（解説）

- (6) 類薬（スマトリプタン）と共通の注意事項である。
本剤は、主に肝臓で代謝されるため、軽度又は中等度の肝機能障害患者における本剤の薬物動態を検討した。その結果、肝機能障害患者では本剤の血中からの消失の遅延が認められた²⁹⁾。したがって、軽度又は中等度の肝機能障害患者には本剤を投与する際は、血中濃度が上昇するおそれがあるため、観察を十分行うなど、慎重に投与すること。
「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 (6)」を参照すること。

「肝機能障害患者における血漿中濃度推移」²⁹⁾

外国人データ

軽度（Child Pugh 分類 A）又は中等度（Child Pugh 分類 B）の肝機能障害患者 10 例及び健康成人 10 例を対象に、本剤 80mg を単回経口投与し、本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した。軽度又は中等度の肝機能障害患者における AUC は健康成人と比較して有意に高い値を示した。また、肝機能障害患者では健康成人と比較してクリアランスの低下及び T_{1/2} の延長が認められたことから、肝機能障害患者では本剤の消失が遅延することが示唆された。

- 「Ⅷ-1. (3) 通常用量での血中濃度 5)」を参照すること。

- (7) 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を引き起こすことがある。」

（解説）

- (7) トリプタン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。
コントロールされている高血圧症患者においては、一過性の血圧上昇及び末梢血管抵抗の上昇がみられたとの報告があるので、慎重に投与すること。
本剤は血管収縮作用を有するため、降圧剤にてコントロールされていない高血圧症の患者では一過性の血圧上昇を引き起こすことがあるので、コントロールされていない高血圧症の患者に対しては本剤は禁忌とされている。

- 「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 (5)」を参照すること。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレクトリプタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができ、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が見えなかった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

本剤は、主として肝代謝酵素チクロローム P450 3A4 により代謝される。[「薬物動態」の項参照]

併用禁忌 (併用しないこと)	薬料名等	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)	血圧上昇又は血管収縮が増強されるおそれがある。	5-HT _{1A} 受容体作用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。
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)	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。	
エルゴタミン	ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 (ジヒデルゴゾット)		
エルゴタミン	エルゴタミン酒石酸塩 (エルゴメトリンF)		
エルゴタミン	メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (メデルギン)		

(解説)

トリプタン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。

エルゴタミンは本剤と同様に血管収縮作用を有するため、本剤との併用時には、薬理的相加作用により血圧上昇又は血管収縮が増強されるおそれがある。エルゴタミン製剤と本剤を併用投与したときの外国臨床試験において、副作用、臨床検査値及び心電図所見について特に問題となる変化は認められなかったが、血圧の相加的上昇が認められた⁴⁰⁾。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。

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 (7)」を参照すること。

「エルゴタミン」の代表的な販売名として「エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン (カフエルゴト)」を記載していたが、国内において販売が中止されたため削除した。

(2) 心血管系の状態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。このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

(2) トリプタン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。
心血管系疾患の既往がない患者においては、類薬の投与により、重篤な心血管系疾患が極めてまれに報告されている。これらの患者には、無症候性の心血管系疾患患者が含まれていた可能性があり、心血管系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。

本剤又は類薬を心血管系疾患の既往のある患者に投与したところ、狭心症あるいは心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状が発現した例が報告されている。そのため、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・徴候のある患者、異型狭心症 (冠動脈攣縮) のある患者には、本剤は投与禁忌である。

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 (2)」 「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由 (1)」 「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (1)」 「Ⅷ-8. (1) -1) 重大な副作用と初期症状②」を参照すること。

(3) 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)

(3) トリプタン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。

国内及び外国臨床試験において、本剤 20mg 及び 40mg 投与例 2,365 例中 96 例 (4.1%) に傾眠・眠気が認められている。片頭痛回復期にみられる傾眠・眠気が、本剤による副作用であるのか、片頭痛回復期の症状であるのかの区別は困難と考えられるが、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。

(2) 併用注意とその理由

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
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジサロマイシン クラリスロマイシン	エリスロマイシンとの併用により、本剤の最高血漿中濃度（ C_{max} ）は2倍、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は4倍に増大し、軽度血圧が上昇した。	本剤は、主として肝代謝酵素P450 3A4により代謝され、代謝酵素阻害薬によりクリアランスが減少する。
抗真菌剤 イトラコナゾール	イトラコナゾールとの併用により、本剤の C_{max} 、AUCが増大し、血圧が上昇するおそれがある。	
カルシウム拮抗剤 ベラパミル	ベラパミルとの併用により、本剤の C_{max} 、AUCが増大した。	
飲食物 グレープフルーツジュース	本剤の作用が増強するおそれがある。	

（解説）

本剤の欧州での使用上の注意にない、安全性の観点から設定した。

in vitro の試験において、本剤の代謝には主に CYP 3A4 が関与することが示されている。

【エリスロマイシンとの併用投与試験】⁴⁹⁾

外国人データ

健康成人男女各 9 例を対象に、クロスオーバー法によりエリスロマイシン 500mg 又はプラセボを 1 日 2 回 7 日間反復経口投与し、投与 7 日目の朝にエトレトプタン 80mg を経口投与した。

その結果、本剤 80mg の C_{max} は 181ng/mL から 357ng/mL へと上昇した⁴⁹⁾。そこで、20mg 投与時においても同様の割合（約 2 倍）で C_{max} の上昇が起こるものとして推定した C_{max} は 72.5ng/mL であり^{a)}、国内及び外国臨床試験で用いられた 40mg を単独で投与したときの C_{max} の実測値の範囲内（48.3ng/mL ～189.0ng/mL、平均値 82.4ng/mL）であった。また、本剤 40mg を服用したときの副作用のほとんどは、国内用量反応試験及び外国第 II/III 相試験^{40)～41)、49)} のいずれにおいても軽度又は中等度であり、処置を必要とすることなく消失し、一過性のものではあった。以上の成績から、本剤 20mg と CYP 3A4 阻害薬を併用したときの C_{max} は、本剤 40mg を単独投与したときの C_{max} を大きく上回ることはないと考えられた。また、本剤 40mg 投与時の安全性も確認されている。

a) 健康成人を対象とした試験における 20mg 投与時の C_{max} 36.8ng/mL から、エリスロマイシンを併用したときの C_{max} を推定した。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエトレトプタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができ、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

併用禁忌（併用しないこと）（続き）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
5-HT _{1A/1D} 受容体作動薬 スマトリプタンコホク酸塩（イミグラン） ゾルミトリプタン（ゾミッグ） リザトリプタン安息香酸塩（マクサルト） ナラトリプタン塩酸塩（アマージ）	血圧上昇又は血管収縮が増強されるおそれがある。本剤投与後に他の 5-HT _{1A/1D} 受容体作動型の片頭痛薬を投与する場合は、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）

トリプタン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。

本剤と同一の作用機序を有する他の 5-HT_{1A/1D} 受容体作動薬との併用時には、薬理的相加作用により、血圧上昇又は血管収縮が増強されるおそれがある。

したがって、本剤投与後に他の 5-HT_{1A/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 時間以上の間隔をあけて投与すること。

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由（7）」を参照すること。

「5-HT_{1A/1D} 受容体作動薬」として「ナラトリプタン塩酸塩（アマージ錠）」が発売されたため、代表的な販売名に追記した。

併用禁忌（併用しないこと）（続き）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル、インジナビル 硫酸塩エタノール付加物、 ネルフィナビルメシル塩 塩	本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤は、主として肝代謝酵素P450 3A4により代謝され、代謝酵素阻害薬によりクリアランスが減少する。

（解説）

本剤の欧州での使用上の注意にない、安全性の観点から設定した。

HIV プロテアーゼ阻害剤リトナビルは、肝代謝酵素チトクローム P450 3A4（以下 CYP 3A4 と略す）に特に強い親和性を示す CYP 3A4 阻害薬であり⁴⁰⁾、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル塩も CYP 3A4 阻害作用を有するため、CYP 3A4 で代謝される薬剤との併用により、併用薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。*in vitro* の試験において、本剤の代謝には主に CYP 3A4 が関与することが示されており、本剤と HIV プロテアーゼ阻害剤とを併用すると、本剤の代謝が阻害されてクリアランスが減少し、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

したがって、本剤とリトナビルをはじめとした HIV プロテアーゼ阻害剤とを併用しないこと。

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由（7）」を参照すること。

(参考)
 【フルコナゾールとの併用投与試験】⁵²⁾
 外国人データ

健康成人 18 例を対象に、フルコナゾール (1 日目 200mg、2～7 日目は 100mg) 又はプラセボを反復経口投与し、投与 6 日目にエレトリブタン 80mg を単回経口投与したとき、フルコナゾール併用群ではプラセボ併用群と比較してエレトリブタンの C_{max} は 1.36 倍、AUC は 2.0 倍に増大し、 $T_{1/2}$ は 4.68 時間から 6.44 時間に延長した。臨床的に問題となる血圧への影響は認められなかった。(エレトリブタン 20mg、40mg で検討したデータはない)

【ケトコナゾールとの併用投与試験】⁵³⁾
 外国人データ

健康成人 18 例を対象に、ケトコナゾール (本邦未承認) 400mg 又はプラセボを反復経口投与し、投与 3 日目にエレトリブタン 80mg を単回経口投与したとき、ケトコナゾール併用群ではプラセボ併用群と比較してエレトリブタンの C_{max} は約 2.7 倍、AUC は約 5.9 倍に増大し、 $T_{1/2}$ は 4.8 時間から 8.3 時間に延長した。同時に軽度の血圧上昇が認められた。(エレトリブタン 20mg、40mg で検討したデータはない)

【プロプラノロールとの併用投与試験】⁵⁴⁾
 外国人データ

健康成人 12 例を対象に、プロプラノロール 80mg 又はプラセボを反復経口投与し、投与 7 日目にエレトリブタン 80mg を単回経口投与したとき、プロプラノロール併用群ではプラセボ併用群と比較してエレトリブタンの C_{max} は 1.1 倍、AUC は 1.3 倍に増大し、 $T_{1/2}$ は 4.9 時間から 5.2 時間となり、その差は小さかった。臨床的に問題となる血圧への影響は認められなかった。(エレトリブタン 20mg、40mg で検討したデータはない)

収縮期・拡張期血圧の AUC_{0-12h} 及び投与前値からの最大上昇

例数	収縮期血圧		拡張期血圧	
	プラセボ併用	プラセボ併用	プラセボ併用	プラセボ併用
	18	18	18	18
AUC_{0-12h} (mmHg·h)	60.61±69.90	10.41±77.88	77.71±69.42	14.35±61.17
平均の差 (95%信頼区間) ^{b)}	50.20 (21.31-79.09) *		63.35 (38.37-88.34) *	
最大上昇 (mmHg)	15.98±8.11	10.47±5.69	15.36±6.97	9.44±5.30
平均の差 (95%信頼区間) ^{b)}	5.51 (2.59-8.44) *		5.92 (2.60-9.24) *	

* $p < 0.01$ (プラセボ併用群との比較、非分散分析)
 b) (エリスロマイシン併用群) - (プラセボ併用群) 投与前値で調整した平均値±標準偏差

【イトラコナゾール】

CYP 3A4 の阻害薬であり、本剤の血漿中濃度を上昇させる可能性が考えられる。

【ベラパミルとの併用投与試験】⁵⁵⁾

外国人データ

健康成人 18 例を対象に、ベラパミル 240mg 又はプラセボを反復経口投与し、投与 6 日目にエレトリブタン 80mg を単回経口投与したとき、ベラパミル併用群ではプラセボ併用群と比較してエレトリブタンの C_{max} は 2.2 倍、AUC は 2.7 倍に増大し、 $T_{1/2}$ は 4.5 時間から 4.9 時間となり、その差は小さかった。臨床的に問題となる血圧への影響は認められなかった。(エレトリブタン 20mg、40mg で検討したデータはない)

【グレープフルーツジュース】

CYP 3A4 を阻害することが知られており、CYP 3A4 で代謝される薬剤との併用により併用薬剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇することが報告されている。

したがって、本剤と CYP 3A4 阻害薬との併用には、十分注意すること。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレトリブタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができ、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエレトリブタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができ、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。」

併用注意（併用に注意すること）（続き）			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン 抗てんかん剤 カルバマゼピン 抗結核薬 リファンピシリン	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。	酵素誘導により本剤の代謝が促進されるおそれがある。	

（解説）

in vitro の試験において、本剤の代謝には主に CYP 3A4 が関与することが示されている。一方デキサメタゾンやカルバマゼピン、リファンピシリンは CYP 3A4 を誘導することが知られており⁵³⁾、CYP 3A4 で代謝される薬剤と併用することにより、併用薬剤の代謝を促進させ、本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。

したがって、本剤を投与する際には、デキサメタゾン、カルバマゼピン、リファンピシリンとの併用は、十分注意すること。

【CYP 3A4/5を誘導する主な薬剤】⁵³⁾

- ・エリスロマイシン
- ・オメガブトラゾール
- ・クロフィブレート
- ・ステロイド化合物
- ・トログリタゾン
- ・バルビツール酸類
- ・フェニバルブタール
- ・ランソプラゾール
- ・カルバマゼピン
- ・スルフィンピラゾン
- ・フェニトイン
- ・リファンピシリン
- ・クロトリマゾール
- ・デルビナフィン
- ・フェニルブタゾン

併用注意（併用に注意すること）（続き）			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
飲食物 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。	セイヨウオトギリソウにより本剤の代謝が促進されるおそれがある。	

（解説）

本剤の欧州の使用上の注意にならない、安全性の観点から設定した。

セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) を含有する製品は欧米で広く流通している。これらの製品を摂取することにより、CYP 3A4 及び CYP 1A2 が誘導されることが知られており、外国において医薬品との相互作用が報告されている。最近、わが国においても健康食品としてセイヨウオトギリソウ含有食品が流通している。セイヨウオトギリソウとの併用により効果が減少するおそれの高い医薬品については、医師・薬剤師などの医療関係者に対し、注意・指導が出されている（医薬品・医療用具等の安全性情報 No. 160、平成 12 年 5 月）。

本剤は主に CYP 3A4 で代謝されることから、セイヨウオトギリソウと併用することにより代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性が考えられる。

したがって、本剤を投与する際には、セイヨウオトギリソウを含有する食品の摂取に十分注意すること。

【セイヨウオトギリソウとの相互作用が報告されている薬剤】

- ・インジナビル⁵⁴⁾
- ・ジゴキシン⁵⁵⁾
- ・シクロスポリン⁵⁶⁾
- ・ワルファリン⁵⁸⁾
- ・経口避妊薬⁵⁹⁾
- ・テオファイリン⁶⁰⁾

8. 副作用

(1) 副作用の概要

プラセボを対照とした国内及び外国第Ⅱ/Ⅲ相試験において、本剤 20mg 及び 40mg 投与例 2,365 例中 672 例 (28.4%) に副作用が認められた。その主な副作用は、浮動性めまい (4.14%)、傾眠・眠気 (4.06%)、嘔気 (3.25%)、口内乾燥 (2.58%)、疲労 (2.45%) 等であった。副作用のほとんどは軽度又は中等度であり、処置を必要とすることなく消失し、一過性のものであった。(承認時までの調査の集計)

市販後の使用成績調査例数 1,072 例中、副作用発現症例は 76 例 (7.09%) であり、副作用発現件数は延べ 99 件であった。その主な副作用は、傾眠・眠気 (2.15%)、嘔気 (1.03%)、倦怠感 (1.03%) 等であった。副作用のほとんどは軽度又は中等度であり、処置を必要とすることなく消失し、一過性のものであった。(再審査終了時)

《解説》

再審査終了に伴い、「副作用」の項における副作用発現状況の概要に市販後の使用成績調査の結果を反映した。

「Ⅷ-8(2)、副作用発現状況一覧表」を参照すること。

1) 重大な副作用と初期症状

①アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状 (軽度不明) あり：アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注 1：自発報告のため頻度不明。

《解説》

①トリブタン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。
本剤によるアナフィラキシー様症状の報告がある。また、痙攣 (スマートリブタン) でアナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状の発現が報告されている。このような症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

「Ⅷ-2、禁忌内容とその理由 (1)」を参照すること。

②不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状：不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状をおこすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

《解説》

②トリブタン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。
国内臨床試験での報告はないが、外国臨床試験において、本剤による狭心症が 1 例 (20mg) 報告されている。

本剤投与後にまれに不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状をおこすことがあり、このような異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

「Ⅷ-2、禁忌内容とその理由 (2)」 「Ⅷ-5、慎重投与内容とその理由 (1)」 「Ⅷ-6、重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (1) (2)」を参照すること。

併用注意 (併用に注意すること) 《続き》

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 パロセチン塩酸塩水和物塩酸セルトラリン 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 デユロキセチン塩酸塩	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。 増強する可能性が考えられる。	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》

トリブタン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。

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) は、セロトニンの再取り込みを阻害し、セロトニン濃度を高めることから、本剤をはじめとした 5-HT_{1B/1D} 受容体作用薬との併用によりセロトニン作用が増強し、セロトニン症候群を発現する可能性が考えられる。

「セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬」として「デユロキセチン塩酸塩」が発売されたため追記した。

国内用量反応試験においては本剤と SSRI との併用例はなかったが、外国第Ⅱ/Ⅲ相試験において、257 例が SSRI を併用していた。その結果、SSRI 併用例にセロトニン症候群は認められなかった。

しかしながら外国において、痙攣 (スマートリブタン注射剤) と SSRI との併用によりセロトニン症候群が発現したとの報告がある。本剤と SSRI を併用する際にはこれらの症状に十分注意し、セロトニン症候群があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

【セロトニン症候群に対する処置 (例)】⁶⁰⁾

①下記治療により約 70% の症例は発症後 24 時間以内に改善するといわれている。

- ・原因薬剤のすみやかな中断
 - ・補液や体温冷却など
- ②高熱、呼吸不全、腎不全、DIC 等を呈する重症例に対しては、薬物治療が試みられている。

主な薬物治療の有効性

薬剤名	セロトニン症候群に対する有効性	薬剤名	セロトニン症候群に対する有効性
Cyproheptadine	あり	Dantrolene	少数の報告例あり
Methyergide	あり (本剤では使用できない)	Chlorpromazine	少数の報告例あり
Propranolol	少数の報告例あり	5-HT ₂ 拮抗薬	臨床での報告はほとんどないが
Benzodiazepines	少数の報告例あり	運動薬	有効な可能性がある

不整脈の緊急の対応 (例) ⁶⁾

不整脈の種類	プライマリケアにおける対応
心室細動	心臓マッサージと人工呼吸で循環を維持し、直流除細動器を用いてカウンターショックを行う。洞調律に復帰したらリドカインを静脈内投与し、短時間内の再発を予防しながら専門施設に移送。
高度房室ブロック 洞不全症候群	体外式ペースメーカーによる緊急一時的ペーシングを行う。体外式ペースメーカーが使用できない場合、アトロピン静脈注水和物やインプロブテロールの持続静注を行いながら専門施設に転送。
心室頻拍	虚血性心疾患に伴う多形性心室頻拍や、QT延長を伴うtorsades de pointesがみられる場合は心室細動と同様の対応をする。単形性心室頻拍で、血圧が保たれている場合は、リドカインやメキシレチンなどの静注を行う。
心房細動 心房粗動	しばしば合併する心不全に対する治療を含めて検討する。WPW症候群に合併し偽性心室頻拍がみられる場合はI群抗不整脈薬を静注するか、場合によっては電気的除細動を行う。肥大型心筋症がある場合はアミオダロンを含めた強力な薬物療法を行う。
発作性上室性頻拍	Valsalva法など患者自身で行える迷走神経刺激操作を試み、激しい動悸が止まらなければ頸動脈洞マッサージを行う。それでも停止しない場合は血圧と心電図をモニターしながらATPの急速静注あるいはペラパミルの静注を行う。
心室性期外収縮	まず重症度を正確に診断し、対応を判断する。心筋梗塞急性期であれば、直ちにリドカイン投与が必要。心機能が良好で基礎疾患がなければ経過をみてよい。

心疾患患者の主な症状と対応 (例) ⁶⁾

症 状	対 応
胸痛	バイタルサインのチェック、心電図、静脈路確保、ニトログリセリン舌下を検討
動悸、めまい、意識消失	バイタルサインのチェック、心電図、静脈路確保、抗不整脈薬を使用
呼吸困難、息切れ	気管支喘息との鑑別、酸素吸入、心電図、静脈路確保、ニトログリセリン舌下を検討

③てんかん様発作 (頻度不明) ^{注1)} ; てんかん様発作をおこすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注1: 自発報告のため頻度不明。

〈解説〉

③トリプタン系片頭痛治療剤に共通の注意事項である。
てんかん様発作の発現が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由 (5) 」を参照すること。

④頻脈 (WPW 症候群における) (頻度不明) ^{注2)} ; 頻脈 (5-HT_{1B/1D} 受容体作用薬) で WPW 症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈の報告がある。
注2: 頻脈の情報のため頻度不明。

〈解説〉

④頻脈 (ソルミトリブタン) と共通の注意事項である。
頻脈 (5-HT_{1B/1D} 受容体作用薬) において、ウオルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群 (WPW 症候群) の既往歴のある患者 (外国人) に、WPW 症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈の発現が報告されている。
国内及び外国の臨床試験において、本剤による WPW 症候群における頻脈の報告はなかった。
「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由 (2) 」を参照すること。

2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
神経系	傾眠・眠気、浮動性めまい、異常感覚	頭痛、感覚減退、回転性眩暈、筋緊張亢進	頻度不明 ^{注1)}
心・血管系		熱感、動悸、潮紅、頻脈、血圧上昇	
消化器系	嘔気、口内乾燥	嘔吐、腹痛、消化不良	
皮膚	発疹、そう痒症	発疹、そう痒症	薬疹疹、血管浮腫
その他	疲労	胸部絞扼感 ^{注2)} 、咽喉絞扼感 ^{注2)} 、無力症、胸痛、多汗、倦怠感、咽喉力症、胸痛 ^{注2)} 、多汗、倦怠感、咽喉痛、疹痛、悪寒、筋痛、胸部圧迫感 ^{注2)} 、背部痛、筋無力症	

注1：自発報告のため頻度不明。

注2：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、胸部、咽喉頭部を含む身体各部でおこる可能性がある「重要な基本的注意」の項参照。

発現頻度は承認時の国内臨床試験、外国で実施された第Ⅱ相/第Ⅲ相試験、及び使用成績調査の結果に基づいている。

《解説》

「神経系」 傾眠・眠気、浮動性めまい、異常感覚、頭痛、感覚減退、回転性眩暈、筋緊張亢進が認められた。

「心・血管系」 熱感、動悸、潮紅、頻脈、血圧上昇が認められた。

「消化器系」 嘔気、口内乾燥、嘔吐、腹痛、消化不良が認められた。

「皮膚」 薬疹疹、血管浮腫、発疹、そう痒症が認められた。

「その他」 疲労、胸部絞扼感、咽喉絞扼感、無力症、胸痛、多汗、倦怠感、咽喉痛、疹痛、悪寒、筋痛、胸部圧迫感、背部痛、筋無力症が認められた。

胸部絞扼感や咽喉絞扼感、胸痛、胸部圧迫感の症状は通常一過性であるが、ときに激しい場合があり、胸部、咽喉頭部を含む身体各部でおこる可能性がある。

「Ⅶ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (1)」を参照すること。

トリプタン系薬剤 (5-HT_{1D}受容体作動薬) において共通に認められる副作用として、胸痛、胸部圧迫感などが知られているが、これらに併発して心電図変化を伴わず、原因は不明である。国内臨床試験においては、本剤による胸痛は80mg投与でのみ認められた。しかし、用法・用量の1回の最大用量は40mgとなっており、用法・用量の範囲内では、胸部圧迫感が1例 (40mg) 報告されている。

再審査終了時の結果に基づき「その他の副作用」の項の副作用発現頻度を変更した。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。

「通常、成人にはエトレトリンブタンとして1回20mg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、追加投与をすることができ、前回の投与から2時間以上あけること。また、20mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から40mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。」

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの国内及び外国第Ⅱ/Ⅲ相試験、使用成績調査でエトレトリンブタン20mg又は40mgを投与された患者において認められた副作用・感染症の発現状況を下表に示した。

承認時及び使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
調査症例数	2,365	1,072	3,437
副作用の発現症例数	672	76	748
副作用の発現件数	1,168	99	1,267
副作用等の発現症例率(%)	28.41	7.09	21.76
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例又は件数 率 (%)		
感染症および発生疾患	1 (0.04)		1 (0.03)
*鼻咽頭炎	1 (0.04)		1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	1 (0.04)		1 (0.03)
*リンパ節腫	1 (0.04)		1 (0.03)
代謝および栄養障害	3 (0.13)		3 (0.09)
*食欲減退	2 (0.08)		2 (0.06)
*食欲障害	1 (0.04)		1 (0.03)
精神障害	34 (1.44)	1 (0.09)	35 (1.02)
*うつ病	2 (0.08)		2 (0.06)
*カタトニー	1 (0.04)		1 (0.03)
*パニック発作	1 (0.04)		1 (0.03)
*恐怖症	1 (0.04)		1 (0.03)
*激越	5 (0.21)		5 (0.16)
*幻覚	1 (0.04)		1 (0.03)
*錯乱状態	4 (0.17)		4 (0.12)
*錯ざしり	1 (0.04)		1 (0.03)
*失見当識	2 (0.08)		2 (0.06)
*神経過敏	6 (0.25)		6 (0.17)
*多幸気分	2 (0.08)		2 (0.06)
*不安	1 (0.04)		1 (0.03)
*不眠気分	1 (0.04)		1 (0.03)
*不眠症	4 (0.17)		4 (0.12)
*無感情	1 (0.04)		1 (0.03)
*落ち着きのなさ	3 (0.13)	1 (0.09)	4 (0.12)
神経系障害	294 (12.43)	38 (3.54)	332 (9.66)
*意識レベルの低下	1 (0.04)		1 (0.03)
異常感覚	4 (0.17)	1 (0.09)	5 (0.15)
*運動低下	1 (0.04)		1 (0.03)
過眠症	1 (0.04)		1 (0.03)
*会話障害	1 (0.04)		1 (0.03)
感覚麻痺	14 (0.59)	3 (0.28)	17 (0.49)
*健忘	5 (0.21)		5 (0.16)
*協調運動異常	1 (0.04)		1 (0.03)
筋緊張亢進	1 (0.04)	1 (0.09)	2 (0.06)
傾眠	96 (4.06)	23 (2.15)	119 (3.46)
錯覚	43 (1.82)		43 (1.25)
*灼熱感	3 (0.13)		3 (0.09)
*振戦	11 (0.47)		11 (0.32)
*精神運動亢進	3 (0.13)		3 (0.09)
*精神的機能障害	3 (0.13)		3 (0.09)

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
知覚過敏 *注意障害 *鎮静 頭痛 浮動性めまい *副鼻腔炎に伴う頭痛 *平衡障害 *片頭痛 *味覚異常 *唇麻	6(0.25) 2(0.08) 2(0.08) 29(1.23) 98(4.14) 1(0.04) 2(0.08) 1(0.04) 12(0.51) 8(0.34)	1(0.09) 8(0.75) 1(0.09)	6(0.17) 2(0.06) 30(0.87) 106(3.08) 2(0.06) 2(0.06) 12(0.35) 8(0.23)
眼障害 *眼の異常感 *眼運動障害 *眼乾燥 *眼刺激 *眼精疲労 *視力低下 *複視 *霧視 *流涙増加 *羞明	27(1.14) 1(0.04) 1(0.04) 4(0.17) 2(0.08) 3(0.13) 4(0.17) 1(0.04) 7(0.30) 3(0.13) 2(0.08)	1(0.09) 1(0.09)	28(0.81) 1(0.03) 1(0.03) 4(0.12) 2(0.06) 3(0.09) 4(0.12) 1(0.03) 7(0.20) 3(0.09) 2(0.06)
耳および迷路障害 回転性めまい *耳痛 *耳不快感 *耳鳴	18(0.76) 8(0.34) 2(0.08) 1(0.04) 7(0.30)		18(0.52) 8(0.23) 2(0.06) 1(0.03) 7(0.20)
心臓障害 *チアノーゼ 狭心症 心室性期外収縮 動悸 頻脈 房室ブロック	21(0.89) 1(0.04) 1(0.04) 13(0.55) 4(0.17) 1(0.04)	6(0.56)	27(0.79) 1(0.03) 1(0.03) 19(0.55) 4(0.12) 1(0.03)
血管障害 ほてり *血管拡張 *高血圧 *低血圧 *末梢血管障害 *末梢冷感	27(1.14) 6(0.25) 1(0.04) 1(0.04) 13(0.55) 2(0.08) 1(0.04) 3(0.13)		27(0.79) 6(0.17) 1(0.03) 1(0.03) 13(0.38) 2(0.06) 1(0.03) 3(0.09)
呼吸器、胸部および縦隔障害 *おくび *くしゃみ *しゃっくり 咽喉乾燥 咽喉絞扼感 咽喉刺激感	69(2.92) 1(0.04) 1(0.04) 1(0.04) 28(1.18) 4(0.17)	2(0.19) 1(0.09)	71(2.07) 1(0.03) 1(0.03) 3(0.09) 28(0.81) 4(0.12)

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
*咽頭障害 *咽頭浮腫 *呼吸困難 呼吸時疼痛 口腔咽頭痛 口腔咽頭不快感 *鼻部不快感 *鼻閉 *鼻漏 *喀痰増加	2(0.08) 4(0.17) 9(0.38) 1(0.04) 8(0.34) 1(0.04) 2(0.08) 6(0.25) 4(0.17) 1(0.04)	1(0.09)	2(0.06) 4(0.12) 10(0.29) 1(0.03) 8(0.23) 1(0.03) 2(0.06) 6(0.17) 4(0.12) 1(0.03)
胃腸障害 *おくび *悪心 *胃炎 *下痢 *空気嚥下 *腹痛 口の感覚鈍麻 口の感覚異常 *口腔内痛 *口腔乾燥 *口内乾燥 *嚥下 *消化器痛 消化不良 上腹部痛 *食道痛 *舌障害 *舌痛 *舌存腫 *唾液腺痛 *唾液腺腫 *腹部圧痛 *腹部不快感 *腹部膨満 *便秘 *流涎過多 嘔吐 *嚥下障害	223(9.43) 1(0.04) 85(3.59) 16(0.68) 1(0.04) 1(0.04) 4(0.17) 6(0.25) 1(0.04) 1(0.04) 61(2.58) 1(0.04) 1(0.04) 15(0.63) 11(0.47) 1(0.04) 1(0.04) 1(0.04) 1(0.04) 1(0.04) 9(0.38) 1(0.04) 1(0.04) 6(0.25) 2(0.08) 1(0.04) 21(0.89) 6(0.25)	17(1.59) 11(1.03) 1(0.09) 1(0.09)	240(6.98) 1(0.03) 96(2.79) 1(0.03) 16(0.47) 1(0.03) 5(0.15) 6(0.17) 1(0.03) 1(0.03) 61(1.77) 1(0.03) 1(0.03) 15(0.44) 12(0.35) 1(0.03) 1(0.03) 1(0.03) 1(0.03) 9(0.26) 1(0.03) 2(0.06) 6(0.17) 2(0.06) 1(0.03) 23(0.67) 6(0.17)
皮膚および皮下組織障害 *そう痒症 *そう痒性皮膚疹 *眼瞼周囲浮腫 *紅斑 *多汗症 *痒疹 *斑状皮膚疹 *皮膚乾燥 *皮膚疼痛 *冷汗	31(1.31) 2(0.08) 1(0.04) 1(0.04) 1(0.04) 14(0.59) 5(0.21) 2(0.08) 1(0.04) 2(0.08) 2(0.08)	1(0.09)	32(0.93) 2(0.06) 1(0.03) 1(0.03) 1(0.03) 14(0.41) 6(0.17) 2(0.06) 1(0.03) 2(0.06) 2(0.06)

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
筋骨格系および結合組織障害	79 (3.34)	8 (0.75)	87 (2.52)
*関節痛	2 (0.08)		2 (0.06)
*腰痛	7 (0.30)		7 (0.20)
*関節炎	1 (0.04)		1 (0.03)
*関節腫痛	3 (0.13)		3 (0.09)
*腰痛痛	13 (0.55)		13 (0.38)
*筋緊張	5 (0.21)		5 (0.15)
*筋骨格硬直	12 (0.51)		12 (0.35)
*筋骨格不快感		6 (0.56)	6 (0.18)
*筋肉痛		1 (0.09)	1 (0.03)
*筋力低下	8 (0.34)		8 (0.23)
*筋痙攣	1 (0.04)		1 (0.03)
*筋痙攣	4 (0.17)		4 (0.12)
*骨痛	9 (0.38)		9 (0.26)
*四肢痛	1 (0.04)		1 (0.03)
*重感	5 (0.21)		5 (0.15)
*重感	18 (0.76)		18 (0.52)
*重感	1 (0.04)		1 (0.03)
腎および尿管障害	14 (0.59)		14 (0.41)
*多尿	4 (0.17)		4 (0.12)
*尿意切迫	3 (0.13)		3 (0.09)
*頻尿	6 (0.25)		6 (0.17)
*膀胱刺激症状	1 (0.04)		1 (0.03)
全身障害および投与局所様態	178 (7.53)	22 (2.05)	200 (5.82)
*びくびく感	2 (0.08)		2 (0.06)
*インフルエンザ様疾患	1 (0.04)		1 (0.03)
*悪寒	8 (0.34)		8 (0.23)
*易刺激性	3 (0.13)		3 (0.09)
*異常感	2 (0.08)	3 (0.28)	5 (0.15)
*異物感	3 (0.13)		3 (0.09)
*顔面浮腫	2 (0.08)		2 (0.06)
*顔面浮腫	1 (0.04)		1 (0.03)
*胸痛	20 (0.85)	1 (0.09)	21 (0.61)
*胸部不快感	22 (0.93)	2 (0.19)	24 (0.70)
*血流障害	1 (0.04)		1 (0.03)
*倦怠感	6 (0.25)		6 (0.18)
*眩暈性浮腫	1 (0.04)	11 (1.03)	12 (0.35)
*口乾	10 (0.42)		10 (0.29)
*熱感	25 (1.06)	1 (0.09)	26 (0.75)
*疲労	58 (2.45)		58 (1.69)
*不快感	1 (0.04)	2 (0.19)	3 (0.09)
*浮腫		1 (0.09)	1 (0.03)
*末梢性浮腫		1 (0.09)	1 (0.03)
*無力症	21 (0.89)	1 (0.09)	22 (0.64)
*冷感	9 (0.38)	1 (0.09)	10 (0.28)
*疼痛	4 (0.17)		4 (0.12)

*：添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症（平成21年6月改訂の添付文書に基づく）
MedDRA/J13.0のPTで集計した

承認時までの国内及び外国第Ⅱ/Ⅲ相試験、使用成績調査でエトレトプタン20mg又は40mgを投与された患者において認められた副作用のうち、臨床検査値異常を下表に示した。

臨床検査値異常

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
臨床検査	17 (0.72)		17 (0.49)
*γ-GTP/AST/ALT増加	1 (0.04)		1 (0.03)
*総ビリルビン上昇	1 (0.04)		1 (0.03)
*肝機能検査異常	2 (0.08)		2 (0.06)
*血中カルシウム増加	2 (0.08)		2 (0.06)
*血中ビリルビン増加	1 (0.04)		1 (0.03)
*心拍数増加	7 (0.30)		7 (0.20)
*身体内診察結果異常	1 (0.04)		1 (0.03)
*臨床検査異常	1 (0.04)		1 (0.03)

*：添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症（平成21年6月改訂の添付文書に基づく）
MedDRA/J13.0のPTで集計した

なお、国内臨床試験において認められた臨床検査値異常を下表に示した。

国内臨床試験における臨床検査値異常

評価例数	エトレトプタン		プラセボ
	20mg	40mg	
臨床検査値異常発現例数	79例	80例	83例
臨床検査値異常発現率	22例 27.8%	23例 28.8%	26例 31.3%
臨床検査値異常発現件数（%）			
総ビリルビン上昇	1/79 (1.3)	1/80 (1.3)	2/81 (2.5)
総ビリルビン上昇	2/79 (2.5)	2/80 (2.5)	1/71 (1.4)
尿糖	14/77 (18.2)	11/79 (13.9)	16/81 (19.5)
尿蛋白	4/77 (5.2)	6/80 (7.5)	2/81 (2.5)
尿潜血	1/77 (1.3)	1/80 (1.3)	1/83 (1.2)
好中球 (%) 増加	1/79 (1.3)	4/80 (5.0)	3/83 (3.6)
平均赤血球容積減少	1/79 (1.3)	3/80 (3.8)	
平均赤血球色素濃度減少	2/79 (2.5)		

注：国内臨床試験における臨床検査値異常は、すべてエトレトプタンと因果関係はないと判定された。
（添付文書資料よりファイザー（株）集計）

（参考）

市販後調査期間中（2002年7月5日～2003年1月4日）に国内で報告された副作用は78例109件であった。主な副作用は、嘔気17件、浮腫性めまい（回転性眩暈を除く）14件、傾眠9件、頭痛6件等であった。

(3) 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

患者背景因子別の副作用発現状況表^{a)}

背景因子	区分	副作用発現症例数 (%)	症例数	検定結果
性別	男性	8 (3.52)	227	p=0.018 ^{a)}
	女性	68 (8.05)	845	
年齢 (歳)	<15	1 (7.14)	14	p=0.127 ^{a)}
	15~<25	7 (4.22)	166	p=0.557 ^{a)}
	25~<35	26 (7.83)	332	
	35~<45	29 (9.76)	297	
	45~<55	10 (6.85)	146	
	55~<65	3 (3.80)	79	
罹病期間 (年)	65~	0 (0.00)	38	p=0.250 ^{a)}
	<1	4 (5.48)	73	p=0.236 ^{a)}
	1~<5	12 (7.23)	166	
	5~<10	7 (5.26)	133	
	10~<15	9 (6.77)	133	
	15~<20	13 (14.44)	90	
過去3ヵ月の片頭痛発作回数	20~	19 (7.82)	243	
	0回	0 (0.00)	11	p=0.068 ^{a)}
	1~2回	9 (3.81)	236	p=0.006 ^{a)}
	3~7回	25 (6.25)	400	
	8~13回	18 (9.47)	190	
前兆	14回以上	18 (9.78)	184	p=0.211 ^{a)}
	無	56 (7.60)	737	
緊視型頭痛の合併	有	16 (5.41)	296	p=0.303 ^{b)}
	無	40 (6.34)	631	
頭痛の程度	有	32 (8.02)	399	
	無	10 (7.25)	138	p=0.538 ^{b)}
投与前治療薬	軽度	56 (7.61)	736	p=0.458 ^{a)}
	中等度	7 (4.96)	141	
投与前治療薬	重度	26 (5.45)	477	p=0.036 ^{a)}
	無	46 (8.90)	517	
トリプタン系薬剤	有	50 (6.07)	824	p=0.002 ^{a)}
	無	22 (12.94)	170	
投与前治療薬	有	65 (6.99)	930	p=0.239 ^{b)}
	無	7 (10.94)	64	
エルゴタミン製剤	有	38 (6.26)	607	p=0.134 ^{b)}
	無	34 (8.79)	387	
投与前治療薬	NSAIDs	67 (7.08)	946	p=0.386 ^{a)}
	有	5 (10.42)	48	
ロメリジン製剤	有	33 (6.23)	530	p=0.324 ^{a)}
	無	40 (7.78)	514	
合併症	有	65 (6.65)	977	p=0.069 ^{b)}
	無	8 (12.70)	63	
既往歴	有	38 (7.04)	540	p=0.946 ^{a)}
	無	38 (7.14)	532	

^{a)} : χ^2 検定, ^{b)} : Fisher検定, ^{c)} : Cochran-Armitage傾向検定, ^{d)} : C-A傾向検定 (Exact)
^{e)} : p<0.01, ^{f)} : p<0.05

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅶ-2. 禁忌内容とその理由 (1)」 「Ⅶ-8. (1) -1) 重大な副作用と初期症状①」を参照すること。

9. 高齢者への投与

血圧の上昇は、若年者よりも高齢者で大きいので慎重に投与すること（高齢者と若年者における収縮期血圧の最大上昇の差：10.19mmHg、拡張期血圧の最大上昇の差：2.59mmHg）[「慎重投与」の項参照]。臨床使用における高齢者に対する安全性が確立していない（使用経験が少ない）。

（解説）

外国臨床薬理試験において、高齢者（65～93歳）では若年者（18～36歳）よりも血圧への影響が大きいことが示された²⁰⁾。また、本剤の薬物動態に対する加齢の影響は小さいと考えられたが、高齢者ではクリアランスの低下による血漿中濃度半減期の延長が認められた²⁰⁾。

したがって、高齢者に投与する場合は慎重に投与すること。

「Ⅶ-5. 慎重投与内容とその理由 (3)」を参照すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない）。

（解説）

一般的留意事項として設定している。

国内及び外国臨床試験において安全性が確立していないうえ、妊婦に対する使用経験がないため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。

「Ⅸ-2. (3) 生殖毒性試験 1) ～3)」を参照すること。

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること [本剤は授与後 24 時間までにヒト母乳中に約 0.02% の移行が認められている]。

（解説）

一般的留意事項として設定している。

外国臨床薬理試験において、母乳中への移行が認められた²⁰⁾。

したがって、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

「Ⅶ-4. 分布 (3)」を参照すること。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

（解説）

一般的留意事項として設定している。
12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない。
12～17歳の片頭痛患者274例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（外国）の結果、本剤40mg投与による安全性に問題がないことが確認された⁶⁰⁾が、症例数が少ないためこのような記載としている。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響
該当資料なし

13. 過量投与

国内及び外国において、患者に本剤40mgを超えて80mgまでを単回経口投与した際、本剤20mg、40mg投与で報告されている以外の副作用はいずれも認められなかったが、副作用の発現頻度は用量とともに増加した。また、外国臨床試験において、重大な副作用として本剤80mgが投与された患者1例において救心症が認められた。過量投与時には以下の処置を考慮すること。

処置：本剤の消失半減期は約4時間であり、少なくとも20時間、あるいは症状・徴候が持続する限り患者をモニターすること。本剤に特異的な解毒薬はないので、重症中毒の場合、気道の確保・維持、適度の酸素負荷・換気、循環器系のモニタリング、対症療法を含む集中治療が望ましい。なお、血液透析・腹膜透析の効果は不明である。

（解説）

国内及び外国臨床試験において、患者に本剤80mgまで単回投与した際に、本剤20mg、40mg投与で報告されている以外の副作用は認められなかった。しかしながら、副作用の発現頻度は用量とともに増加し、外国臨床試験では、本剤80mg投与例において、救心症が1例報告されている。

国内第1相臨床試験において、健康成人男子に対し本剤120mg、160mgを単回投与した際に重篤な副作用は認められなかった。発現した副作用は軽度又は中等度であり、処置を必要とすることなく消失し、一過性であった。また、過量投与に特有の副作用もみられなかった。

本剤を誤って過量投与した場合には、何らかの症状が認められている間、もしくは少なくとも20時間は患者の状態を観察すること。

本剤には特異的な解毒薬がないので、重症中毒の場合には、気道の確保・維持、適度の酸素負荷・換気、循環器系のモニタリング、対症療法を含む集中治療を行うこと。

本剤が血液透析又は腹膜透析により除去可能かどうかについてのデータはない。

※本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。
「通常、成人にはエトリプタンとして1回20mg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、追加投与をすることができるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、20mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から40mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。」

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は頭痛発現時にのみ使用し、予防的には使用しないこと。
- (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をしないこと。
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。

〈解説〉

「V-2. 用法及び用量」を参照すること。

2. 重要な基本的注意

- (3) 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〉

「IV-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (3)」を参照すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：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シートの底面により、鋭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報告されている）。

〈解説〉

一般的留意事項として設定している。
日薬連発第240号（平成8年3月27日付）及び第304号（平成8年4月18日付）「PTP製剤対策について」に基づくPTP包装の薬剤共通の注意である。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

エレトリプタンの一般薬理作用として、中枢神経系、呼吸及び循環器系、体性神経系、自律神経系、消化器系、泌尿器及び生殖器系、各種受容体及び酵素に対する作用をマウス、ラット、モルモット、イス、ネコ等を用いて検討した。その結果の概略を示す。

(1) 中枢神経系に対する作用

試験項目 ¹⁹⁾	方法	動物	投与経路	用量 (mg/kg) 及び試験成績
一般症状観察 ¹⁹⁾	多水元観察法	ラット	経口	30：軽度の血管拡張（紅潮） 100：体温軽度低下、体重軽度減少 300：自覚運動低下、筋力低下、血管拡張（紅潮）、体温低下（2.3℃、投与後2時間）、食量（3/4例、投与後2時間）（以上の所見は、6時間後には回復）、投与量・投与量減少、体重減少
自覚運動量に対する作用 ¹⁹⁾	回転かご法	マウス	経口	30：作用なし 100、300：抑制（34、66%）
睡眠延長作用 ¹⁹⁾	アルコーン睡眠 ¹⁹⁾ ヘキソバルビタール睡眠 ¹⁹⁾	マウス	経口	0.1、1、10：作用なし 30、100：作用なし 300：延長（1.4倍）
抗痙攣作用 ¹⁹⁾	電撃痙攣 ペンテトランゾール痙攣 ストリキニーネ痙攣	マウス	経口	30、100、300：作用なし
鎮痛作用 ¹⁹⁾	前線ライシシング	マウス	経口	30：作用なし 100、300：抑制（36、59%）
協調運動に対する作用 ¹⁹⁾	回転棒法	マウス	経口	0.1、1、10：作用なし

(2) 呼吸及び循環器系に対する作用¹⁹⁾

試験項目	方法	動物	投与経路	用量 (mg/kg) 及び試験成績
血圧、心拍数及び心電図に対する作用	掌脈下、循環器系パラメータ (収縮期血圧・拡張期血圧・心拍数・心拍出量・ dp/dt_{max} ・血管抵抗・心電図)の測定	イス	静脈内	0.075、0.25：作用なし 0.75：収縮期血圧上昇 (45.3mmHg) 拡張期血圧上昇 (36.8mmHg) 心拍数増加 (54.2bpm) 心拍出量増加 (83ml/min) PR間隔短縮 (16.8msec)
				経口 0.5：心拍数増加 (31.5bpm) QT間隔短縮 (31.5msec) 1.5：心拍数増加 (30.6bpm) 拡張期血圧上昇 (22.7mmHg) 収縮期血圧上昇 (34.5mmHg)
				100 μ g/kg/min 10分： 除細動に要する電気刺激の閾値影響なし
心室細動に対する作用	電気刺激誘発細動	イス	静脈内	100 μ mol/L ¹⁹⁾ ：作用なし 100 μ mol/L：収縮 (3 μ mol/Lの5-HTによる収縮の21%)
摘出大動脈に対する作用	静止張力	ウサギ	<i>in vitro</i>	1：作用なし
呼吸に対する作用	血酸pH、 pO_2 、 pCO_2	ラット	静脈内	1：作用なし
摘出気管に対する作用	静止張力	モルモット	<i>in vitro</i>	0.1、1、10 μ mol/L：作用なし

a) エレトリプタン10 μ mol/Lは、3.8 μ g/mLに相当する(3) 体性神経系に対する作用¹⁰⁾

試験項目	方法	動物	投与経路	用量 (mg/kg) 及び試験成績
腸蠕動収縮 (神経-筋伝達) に対する作用	静止張力	麻酔ネコ	静脈内	0.01、0.1、1：作用なし
	坐骨神経電気刺激			

(4) 自律神経系に対する作用

試験項目	方法	動物	投与経路	用量 (mg/kg) 及び試験成績
自律神経作用薬による摘出回腸の収縮に対する作用	アセチルコリン収縮 ¹⁹⁾	モルモット	<i>in vitro</i>	0.1、1、3 μ mol/L：作用なし 10 μ mol/L ¹⁹⁾ ：抑制 (19%、可逆的)
	5-HT収縮 ¹⁹⁾			0.1、1、3 μ mol/L：作用なし 10 μ mol/L：抑制 (48%、可逆的)
	$BaCl_2$ 収縮 ¹⁹⁾			0.1、1、3、10 μ mol/L：作用なし
	ヒスタミン収縮 ¹⁹⁾			0.1、1 μ mol/L：作用なし 10 μ mol/L：整合的拮抗 (用量反応曲線)
自律神経作用薬による血圧及び心拍数変化に対する作用 ¹⁹⁾	5-HT、アセチルコリン、イソプロテレノール、ヒスタミン、フェニレフリン投与	麻酔ネコ	静脈内	0.01、0.1：作用なし 1：血圧に作用なし フェニレフリンによる総脈反応抑制 (-13bpm→-1bpm)、 反射性頻脈増強 (+4bpm→+9bpm)
	静止張力 交感神経電気刺激 (0.5、1、2、4Hz)			0.01：作用なし 0.1：0.5Hz刺激時収縮力増加 (1.3倍) 1：静止張力増加 (2.0倍) 0.5及び1Hz刺激時収縮力増加 (1.6及び1.4倍)

a) エレトリプタン10 μ mol/Lは、3.8 μ g/mLに相当する

(5) 消化器系に対する作用

試験項目	方法	動物	投与経路	用量 (mg/kg) 及び試験成績
小腸輸送能に対する作用 ¹⁹⁾	炭末輸送	マウス	経口	30、100、300：作用なし
摘出回腸自動運動に対する作用 ¹⁹⁾ 胃酸分泌に対する作用 ¹⁹⁾	自動運動	ウサギ	<i>in vitro</i>	0.1、1 μ mol/L：作用なし 10 μ mol/L：収縮力抑制 (28%、可逆的)
	酸度	ラット	経口	0.1、1、10：作用なし

(6) 泌尿器系及び生殖系に対する作用

試験項目	方法	動物	投与経路	用量 (mg/kg) 及び試験成績
腎機能に対する作用 ¹⁹⁾	尿量、 Na^+ ・ K^+ ・ Cl^- 排泄 (投与後0~5時間)	ラット	経口	30：作用なし 100： Na^+ 減少 (38%) 300：作用なし
	自動収縮 オキシトシン収縮			0.1、1、10 μ mol/L：作用なし

(7) 各種受容体及び酵素に対する作用^{a)}

試験項目	方法	動物	投与経路	用量 (mg/kg) 及び試験成績
各種受容体に対する親和性	脳、心臓、肝臓の各種受容体へのリガンドとの競合結合	ラット、モルモット、ブタ	<i>in vitro</i>	IC_{50} α_1 : 6.1 μ mol/L (2.3 μ g/mL) α_2 : 6.1 μ mol/L (2.3 μ g/mL) ムスカリン: 7.8 μ mol/L (3.0 μ g/mL) オピオイド受容体: >10 μ mol/L (3.8 μ g/mL) 10 μ mol/Lでの阻害率 β_1 : 14% β_2 : 37% ドパミン (D_1): 28% ドパミン (D_2): 24% アデノシン (A_1): 13% ジヒドロピリジン/ Ca^{2+} チャネル 結合部位: 14% (0.1 μ mol/L: 11%) ヒスタミン (H_1): 91% (0.1 μ mol/L: 16%) 10 μ mol/L: 作用なし
各種酵素活性に対する作用	アセチルコリンエステラーゼに対する作用	電気ウナギ	<i>in vitro</i>	
	Na^+/K^+ ATPアーゼに対する作用	イヌ腎臓		

a) 特異的なリガンドの受容体への結合を50%抑制するのに要するエレクトロリプタンの濃度

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

動物	経路 期間 ^{a)}	性	投与量 (mg/kg) (死亡例/投与例)	標靶の致死量 (mg/kg)	主な毒性徴候
マウス (ICR系、7週齢)	経口 ^{a)} 単回	♂	100 (0/5)	100-1000	経巻、呼吸困難、自発運動の増加 (1例では致死的な減少を伴う)、振戦
		♀	1000 (2/2)		
		♂	100 (0/5)	20	自発運動の減少、呼吸数の増加、体長の伸長、経巻、振戦、尾の潮紅
		♀	1000 (2/2)		
ラット (SD系、7週齢)	経口 ^{a)} 単回	♂	10 (0/5)	20	自発運動の減少、呼吸数の増加、体長の伸長、経巻、振戦、尾の潮紅
		♀	12.5 (0/5)		
		♂	20 (0/5)	30	自発運動の減少、呼吸数の増加、体長の伸長、経巻、振戦、尾の潮紅
		♀	30 (1/2)		
ラット (SD系、7週齢)	経口 ^{a)} 単回	♂	100 (0/5)	100-1000	呼吸困難、体長の伸長、自発運動の減少、散瞳、流涎、振戦、皮膚の低下
		♀	1000 (2/2)		
		♂	100 (0/5)	12.5-20	体長の伸長、自発運動の減少、呼吸数の増加
		♀	20 (2/2)		
ラット (SD系、7週齢)	経口 ^{a)} 単回	♂	10 (0/5)	>12.5	体長の伸長、自発運動の減少、呼吸数の増加
		♀	12.5 (0/5)		

(2) 反復投与毒性試験

- 1) ラット経口1ヵ月毒性試験⁶³⁾
7週齢のSprague-Dawley系ラット(雌雄)に5、25、100mg/kgを1ヵ月間連日経口投与した結果、死亡例は認められなかった。100mg/kg群では、流産、コレステロール及びALTの増加(雄)が認められたが、病理組織学的所見ではその変化を示唆する所見は認められなかった。わずかに肝酵素誘導に伴う二次的变化として甲状腺腫肥大がみられたが、多くの薬物投与で認められるもので、ラット特有の変化であった。これは、休養することにより元の状態に復する変化であった。本試験における無毒性量は100mg/kg/日とみなされた。

2) ラット経口6ヵ月毒性試験⁶⁴⁾

- 7週齢のSprague-Dawley系ラット(雌雄)に5、15、50mg/kgを6ヵ月間連日経口投与した結果、薬物投与に関連した死亡例は認められなかった。50mg/kg群では、コレステロール及びトリグリセリドの増加、肝臓重量の増加がみられ、病理組織学的所見では小葉中心性肝細胞肥大が認められた。肝臓に関する所見は肝酵素誘導に伴う二次的变化として知られており、毒性的意義は低いと判断された。本試験における無毒性量は50mg/kg/日とみなされた。

3) イヌ経口1ヵ月毒性試験⁶⁵⁾

- 約7又は11ヵ月齢のビーグル犬(雌雄)に1.25、2.5、5mg/kgを1ヵ月間連日経口投与した結果、死亡例は認められなかった。5mg/kg群では、一般状態の変化(犬吠の増加、数回、一過性の角膜混濁)が認められた。なお、犬吠の増加に伴って行動量が増加し、心拍数の増加、収縮期血圧の上昇などがみられた。本試験における中毒量は一般状態の変化が明らかでない5mg/kg、無毒性量は2.5mg/kg/日とみなされた。

4) イヌ経口6ヵ月毒性試験⁶⁶⁾

- 9～10ヵ月齢のビーグル犬(雌雄)に1.25、2.5、5mg/kgを6ヵ月間連日経口投与した結果、死亡例は認められなかった。5mg/kg群では、1ヵ月毒性試験と同様な変化がみられたが、その程度は軽度であった。本試験における無毒性量は5mg/kg/日とみなされた。

5) イヌ経口12ヵ月毒性試験⁶⁷⁾

- 約8～11ヵ月齢のビーグル犬(雌雄)に0.6、1.25、4mg/kgを12ヵ月間連日経口投与した結果、死亡例は認められなかった。4mg/kg群では、6ヵ月毒性試験5mg/kg群と同様な変化がみられ、いずれも毒性的意義は低いと判断された。本試験における無毒性量は4mg/kg/日とみなされた。

(3) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

- ①第1回目: 5、15、50mg/kg投与⁷⁰⁾
Sprague-Dawley系ラット(雌雄)に5、15、50mg/kgを1日1回、雄では交配前64日より交配期間を通じて(計99日間)、雌では交配前15日より交配期間を通じて妊娠6日まで(計22～35日間)経口投与した結果、親動物及び胎児に毒性的意義ある変化は認められなかった。本試験における親動物並びに胎児に対する無毒性量はいずれも50mg/kg/日とみなされた。

②第2回目: 50、100、200mg/kg投与⁷¹⁾

- Sprague-Dawley系ラット(雌雄)に50、100、200mg/kgを経口投与した結果、200mg/kg群の親動物(雌雄)において、明らかな一般状態の変化、体重増加抑制、投餌量の減少がみられ、雌では性周期への影響、平均黄体数の減少、平均着床数の減少、着床前胚死亡率の増加が認められた。100mg/kg群では、体重増加抑制、投餌量の減少、性周期への影響がみられたが、黄体数は背景値内であった。一方、胎児では200mg/kg群において生存胎児数の減少が認められた。本試験における無毒性量は親動物では雄で100mg/kg/日、雌で50mg/kg/日、胎児では100mg/kg/日とみなされた。

2) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験^{72、73)}

- Sprague-Dawley系妊娠ラットに5、15、50mg/kgを、妊娠6日から分娩後20日まで連日経口投与した結果、F₀母体では50mg/kg群で妊娠期間中、体重増加抑制、F₁出生児では50mg/kg群で出生児体重の低値が認められた。F₂出生児では、薬物投与による影響はみられなかった。本試験におけるF₀母体及びF₁出生児に対する無毒性量は15mg/kg/日、F₂出生児に対する無毒性量は50mg/kg/日とみなされた。なお、F₁出生児の学習能、記憶能に関する無毒性量は50mg/kg/日とみなされた。

3) 胚・胎児発生に関する試験

①ラット胚・胎児発生への影響に関する試験⁷⁴⁾

- Sprague-Dawley系妊娠ラットに10、30、100mg/kgを妊娠6日から17日まで連日経口投与し、母体及び胎児に及ぼす影響について検討した結果、母体では30mg/kg以上の群で体重増加抑制、投餌量減少がみられ、胎児では100mg/kg群で軽度な体重低下、脊椎の変異増加及び脊椎・中手骨の骨化遅延が認められた。ラット胎児に対する催奇形性及び胚・胎児致死作用は認められなかった。本試験における母体の無毒性量は10mg/kg/日、胎児の無毒性量は30mg/kg/日とみなされた。

②ウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験⁷⁵⁾

- New Zealand White妊娠ウサギに5、10、50mg/kgを妊娠6日から20日まで連日経口投与し、母体及び胎児に及ぼす影響について検討した結果、母体では50mg/kgで体重増加抑制、投餌量減少がみられたが、胎児では薬物投与による影響は認められなかった。ウサギ胎児に対する催奇形性及び胚・胎児致死作用は認められなかった。本試験における母体の無毒性量は10mg/kg/日、胎児の無毒性量は50mg/kg/日とみなされた。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性⁷⁰⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類胚細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験を実施した結果、いずれも陰性であり、エレクトロリブタンに遺伝毒性は認められなかった。

2) がん原性⁷¹⁾

Sprague-Dawley 系ラットに 3、15、75mg/kg を、ICR 系マウスに 20、90、400mg/kg を 24 か月間混餌投与し、がん原性試験を実施した結果、ラット、マウスともに発生した腫瘍は自然発生性あるいは肝臓癌誘導による種特異的なものであった。

3) 抗原性⁷²⁾

モルモットにおける抗体産生能を全身性アナフィラキシー反応を指標として調べ、この感作群の血清を用いてモルモット PCA 反応を行った結果、いずれの反応も陰性であり、エレクトロリブタンに抗原性はないとみなされた。

4) 依存性

本剤は「薬物依存性に関する動物実験と臨床観察の適用範囲について」(薬麻第 383 号)の除外項目 2 の「1 回大量投与で動物に明らか急性中枢神経作用がみられない場合」に該当すると判断されたため、依存性試験は実施しなかった。

X. 取扱以上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年（最終年月を外箱等に記載）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬取扱い上の注意点

劇薬

処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

10 錠 (PTP)

10 錠、50 錠（患者さん用パッケージ入り PTP）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：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、リザトリプタン安息香酸塩、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・インプロピルアミンチピリン、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、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩

7. 国際誕生年月日

2000 年 1 月 20 日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

	製造・輸入承認年月日	承認番号
レルパックス錠 20mg	2002 年 4 月 11 日	21400AMZ00463

9. 薬価基準収載年月日

2002 年 6 月 7 日

XI. 文献

1. 引文文献

- 1) Sakai, F. et al. : Cephalalgia 17 (1) : 15, 1997 [L20010130029]
- 2) Stewart, W. et al. : JAMA 267 (1) : 64, 1992 [L20010222027]
- 3) 国際頭痛学会による片頭痛診断基準 [L20010222011]
- 4) Eletriptan Steering Committee in Japan : Cephalalgia 22 (6) : 416, 2002 [L20020726009]
- 5) Goadsby, P. J. et al. : Neurology 54 (1) : 156, 2000 [L20010222052]
- 6) Sheftell, F. et al. : Headache 43 (3) : 202, 2003 [L20030303020]
- 7) Stark, R. et al. : Cephalalgia 22 (1) : 23, 2002 [L20020322011]
- 8) Sandrini, G. et al. : Neurology 59 (8) : 1210, 2002 [L20021022140]
- 9) 社内資料 : スマトリプタンを対照とした二重盲検比較試験 [L20020419169]
- 10) Diener, H.-C. et al. : Eur Neurol 47 (2) : 99, 2002 [L20020510002]
- 11) 社内資料 : 漸増投与による二重盲検比較試験 [L20020419171]
- 12) 社内資料 : 健康成人における単回投与時の安全性及び薬物動態 [L20020419161]
- 13) 社内資料 : 健康成人における反復投与時の安全性及び薬物動態 [L20020419163]
- 14) 社内資料 : 長期投与試験 [L20020419172]
- 15) 社内資料 : 患者の背景因子別の有効性 (頭痛の改善率 (1 回目発作) (国内及び外国臨床試験)) [L20020419175]
- 16) Moskowitz, M. A. : Trends Pharmacol Sci 13 : 307, 1992 [L20010222064]
- 17) Ferrari, M. D. : Lancet 351 (9108) : 1043, 1998 [L20010222062]
- 18) Hargreaves, R. J. et al. : Can J Neurol Sci 26 (Suppl.3) : S12, 1999 [L20010222010]
- 19) 社内資料 : 非臨床薬理 [L20020412023]
- 20) Napier, C. et al. : Eur J Pharmacol 368 (2/3) : 259, 1999 [L20010322065]
- 21) Maassen VanDenBrink, A. et al. : Neurology 55 (10) : 1524, 2000 [L20010322072]
- 22) Gupta, P. et al. : Eur J Pharmacol 398 (1) : 73, 2000 [L20010322054]
- 23) 社内資料 : 健康成人における単回投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響 [L20020419162]
- 24) 社内資料 : 健康成人における薬物動態 (性差、高齢者) [L20020423059]
- 25) 社内資料 : 肝機能障害患者における薬物動態 [L20020423057]
- 26) 社内資料 : 腎機能障害患者における薬物動態 [L20020423058]
- 27) 社内資料 : 健康成人における単回投与及び単回静脈内投与時の薬物動態 [L20020419164]
- 28) 社内資料 : 絶対生物学的利用率 (外国人) [L20020508016]
- 29) 社内資料 : 吸収部位 [L20020508004]
- 30) 社内資料 : 健康成人における薬物動態 [L20020508021]
- 31) 社内資料 : 組織分布 [L20020508008]
- 32) 社内資料 : 胎児移行 [L20020508019]
- 33) 社内資料 : 母乳中排泄 [L20020423063]
- 34) 社内資料 : 血球移行 [L20020508011]
- 35) 社内資料 : 代謝に関与するチトクロム P450 [L20020508025]
- 36) 社内資料 : モノアミンオキシダーゼに対する基質活性 [L20020508018]
- 37) Dixon, C. M. et al. : Biochem Pharmacol 47 (7) : 1253, 1994 [L20020606043]
- 38) 大石 泰男 : 救急医学 23 (10 Suppl.) : 1468, 1999 [L20020423064]
- 39) 社内資料 : 冠動脈に対して直接作用する可能性 [L20020520011]
- 40) 田川 皓一 : “急性期患者の管理と治療” 脳血管障害 南江堂 : 25, 1991 [L20020520012]
- 41) 社内資料 : 片頭痛の入院患者における 5mg、20mg 及び 30mg を単回投与したときの有効性及び安全性の検討を目的とした第Ⅱ相試験 [L20020419173]

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容
該当しない

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
再審査結果通知日 : 2011 年 9 月 29 日

12. 再審査期間
8 年間 : 2002 年 4 月 11 日～2010 年 4 月 10 日 (終了)

13. 長期投与の可否
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「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード
2160005F1021

15. 保険給付上の注意
該当しない

42) 社内資料：エルゴタミン（単回）とエレトリブタン（80mg、単回）の併用投与試験

- [L20020423061]
[L20020419177]
[L20011025033]
[L20020419178]
[L20010423085]
[L20011107053]
[L20020419179]
[L20020423060]
[L20020419174]
[L20020423062]
[L20020508032]
[L20020508030]
[L20020508027]
[L20011214015]
[L20011214011]
[L20011214012]
[L20011214013]
[L20011214014]
[L20011214010]
[L20011025032]
[L20011112019]
[L20060407017]
[L20020412024]
[L20020419102]
[L20020419111]
[L20020419112]
[L20020419127]
[L20020419129]
[L20020419149]
[L20020419150]
[L20020419151]
[L20020419152]
[L20020419153]
[L20020419154]
[L20020419155]
[L20020419157]
[L20020419158]
[L20020419159]
- 43) Kumar, G. N. et al.: J Pharmacol Exp Ther 277 (1): 423, 1996
44) 長谷部 直幸ほか：循環器 Now 14 狭心症：77, 1996
45) 山口 貴子ほか：医学と薬学 36 (1): 59, 1996
46) Dahlöf, C. G. H. et al.: Cephalalgia 18 (8): 539, 1998
47) Visser, W. H. et al.: Cephalalgia 16 (8): 554, 1996
48) 白日 高歩ほか：疼痛コントロールの ABC 日本医師会雑誌：S156, 1998
49) 社内資料：エリスロマイシン併用時の薬物動態
50) 社内資料：小児（12～17 歳）の片頭痛患者を対象とした二重盲検比較試験
51) 社内資料：ペラパミル併用時の薬物動態
52) 社内資料：フルコナゾール併用時の薬物動態
53) 社内資料：クトコナゾール併用時の薬物動態
54) 社内資料：プロプラノロール併用時の薬物動態
55) 大森 栄：月刊薬事 42 (4): 939, 2000
56) Piscitelli, S. C. et al.: Lancet 355 (9203): 547, 2000
57) John, A. et al.: Clin Pharmacol Ther 66 (4): 338, 1999
58) Ruschitzka, F. et al.: Lancet 355 (9203): 548, 2000
59) Ernst, E.: Lancet 354 (9195): 2014, 1999
60) 西嶋 康一：臨床精神医学 (Suppl.): 485, 2000
61) 加藤 貴雄：日本医師会雑誌 118 (13): 1823, 1997
62) 本田 喬：Pharma Medica 15 (2): 17, 1997
63) 香本 見良ほか：新薬と臨床 55 (4): 632, 2006
64) 社内資料：マウス・ラット単回投与毒性試験
65) 社内資料：ラット経口 1 か月毒性試験
66) 社内資料：ラット経口 6 か月毒性試験
67) 社内資料：イヌ経口 1 か月毒性試験
68) 社内資料：イヌ経口 6 か月毒性試験
69) 社内資料：イヌ経口 12 か月毒性試験
70) 社内資料：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
71) 社内資料：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（高用量）
[L20020419150]
[L20020419151]
72) 社内資料：ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験
73) 社内資料：ラット出生前及び出生後の発生に関する試験
(F1 出生児の学習能及び記憶能)
74) 社内資料：ラット胚・胎児発生への影響に関する試験
75) 社内資料：ウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験
76) 社内資料：遺伝毒性
77) 社内資料：ラットがん原性試験
78) 社内資料：マウスがん原性試験
79) 社内資料：抗原性

2. その他の参考文献
該当資料なし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

エレトリブタン臭化水素酸塩は、2000 年 1 月にベネズエラで承認を取得して以来、世界 84 カ国で承認され、世界 51 カ国（英国、米国、イタリア、フランス、スイス、オーストリア、オランダ、デンマーク、ルクセンブルグ、ベルギー、ノルウェー、スウェーデン、フィンランド、ギリシャ、アイスランド、チェコ共和国、イスラエル、メキシコ、コスタリカ等）で発売されている。（2006 年 12 月現在）

本剤における効能・効果、用法・用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】
片頭痛

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準（「参考」の項参照）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ので、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。
1) 今までに片頭痛と診断されたことのない患者
2) 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
(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。

【用法・用量】

通常、成人にはエレトリブタンとして 1 回 20mg 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、追加投与をすることができ、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができ、ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤は頭痛発現時にのみ使用し、予防的には使用しないこと。
(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をしないこと。
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。

XIII. 備考

その他の関連資料
該当資料なし

代表的な添付文書 (英国) の概要

国名	英国
会社名	Pfizer Limited
販売名・ 剤形・含量	RELPAK・ 錠剤・20mg 及び 40mg
効能・効果 用法・用量	前兆のない、あるいは前兆のある片頭痛の急性期治療 ・片頭痛の発作中、本剤をいつ服用しても得られる効果は同じであるが、片頭痛の発現後なるべく早く服用すること。 ・本剤は頭痛発現時にのみ使用し、予防時には使用しないこと。 成人 (18 歳から 65 歳) : ・推奨初回用量は 40mg。 ・24 時間以内に再発した場合 : 効果が認められた後 24 時間以内に片頭痛が再発した場合、前回と同じ用量を追加投与することができる。追加投与する場合は、前回の投与から 2 時間以上あけること。 ・効果が得られない場合 : 1 回目の服用後 2 時間以内に効果が得られない場合は、その発作に対して追加投与しないこと。 ・40mg で効果が得られない場合 (忍容性は良好だが、3 回中 2 回以上効果が得られない場合)、次の発作で 80mg を投与することができる。80mg は 24 時間以内に追加投与しないこと。 ・1 日の総投与量は 80mg を超えないこと。 高齢者 (65 歳を超える) : ・臨床試験における使用経験が少ないことから、高齢者に対する本剤の安全性及び有効性は十分に評価できていない。したがって、高齢者における本剤の投与は推奨しない。 青年 (12 歳から 17 歳) : ・本剤の有効性は確立されていないので、青年における本剤の投与は推奨しない。 小児 (6 歳から 11 歳) : ・本剤の安全性及び有効性は確立されていないので、小児における本剤の投与は推奨しない。 肝機能障害患者 : ・軽度又は中等度の肝機能障害患者においては、本剤の用量を調整する必要はない。(重度の肝機能障害を有する患者は禁忌) 腎機能障害患者 : ・腎機能障害患者においては、本剤の投与により血圧の上昇を増強させる。したがって、軽度又は中等度の腎機能障害患者においては、推奨初回用量は 20mg、1 日の総投与量は 40mg とする。(重度の腎機能障害を有する患者は禁忌)

文獻請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒161-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3063

製造販売

ファイザー株式会社
〒161-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7



医薬品インタビュフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（2013年）に準拠して作成

5-HT_{1B/1D}受容体作動型片頭痛治療剤**アマージ錠2.5mg****Amerge® Tablets**

ナラトリプタン塩酸塩錠

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	創薬、処方箋医薬品 [※] 注意一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 (IAN) 洋名：Naratriptan Hydrochloride (IAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 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（9:00～18:00/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 http://jp.gsk.com

本IFは2016年9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誤差を指摘して情報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、医薬品情報の利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は、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、薬価基取載にあわせてe-IFの情報を接収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に審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビュ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・判断・臨床適応するとともに、必要な補完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。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに準拠するものとする。

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。	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
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。	1	14. その他	8
【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。	2	V. 治療に関する項目	9
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。	2	1. 効果又は効果	11
③添付文書の内容を補完するもの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。	2	2. 用法及び用量	11
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製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。	2	3. 臨床成績	12
⑤「医薬品インテグリティフォーラム記載要領 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、必要に応じて製剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。	2	(1) 臨床データパッケージ	12
【IF の発行】		(2) 臨床効果	14
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	(3) 臨床薬理試験	15
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。	2	(4) 探索的試験	16
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。	2	(5) 検証的試験	16
	2	(6) 治療の使用	18
	2		
	2	VI. 薬物動態に関する項目	19
	2	1. 薬理学的に関連する化合物	19
	3	2. 薬理作用	19
	3	(1) 作用部位・作用機序	19
	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
	3	(3) 作用発現時間・持続時間	22
III. 有効成分に関する項目	4	VII. 薬物動態に関する項目	23
1. 物理化学的性質	4	1. 血中濃度の推移・測定法	23
(1) 外観・性状	4	(1) 治療上有効な血中濃度	23
(2) 溶解性	4	(2) 最高血中濃度到達時間	23
(3) 吸湿性	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	23
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(4) 中毒等	25
(5) 酸塩基解離定数	4	(5) 食事・併用薬の影響	25
(6) 分配係数	4	(6) 母集団（ポピュレーション）解析	25
(7) その他の主な示性値	5	2. 薬物速度論的パラメータ	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 解折方法	25
3. 有効成分の確認試験法	5	(2) 吸収速度定数	25
4. 有効成分の定量法	5	(3) バイオアベイラビリティ	25
	5	(4) 消失速度定数	25
	5	(5) クリアランス	25
	5	(6) 分布容積	26
	6	(7) 血漿蛋白結合率	26
IV. 製剤に関する項目	6	3. 吸収	26
1. 剤形	6	4. 分布	26
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(1) 血液—脳門通過性	26
(2) 製剤の物性	6	(2) 血液—胎盤門通過性	26
(3) 離別コード	6	(3) 乳汁への移行性	26
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等	6	(4) 乳汁への移行性	27
2. 製剤の組成	6	(5) その他の組織への移行性	27
(1) 有効成分（活性成分）の含量	6	5. 代謝	27
(2) 添加物	6	(1) 代謝部位及び代謝経路	27
(3) その他	6	(2) 代謝に関連する酵素（CYP450 等）	27
3. 製剤の性状	6	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	28
4. 製剤の各種条件下における安定性	7		
5. 離別法及び溶解後の安定性	7		
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7		
7. 溶出性	7		
8. 生物学的試験法	7		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7		
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炎性物質	8		

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。

トリプタン系薬物は、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新たな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薬である。
「VI. 薬効薬理に関する項目」「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。
「IV. 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。
「IV. 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、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状（頻度不明）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

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	28	X. 管理的事項に関する項目	42
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	28	1. 規制区分	42
6. 特選	28	2. 有効期間又は使用期限	42
(1) 特選部位及び経路	28	3. 貯法・保存条件	42
(2) 特選薬	28	4. 薬剤取扱上の注意	42
(3) 特選速度	28	(1) 薬局での取扱上の注意	42
7. トランスポートに関する除去率	28	(2) 薬剤交付時の取扱いについて	42
8. 透折等による除去率	28	(患者等に留意すべき必須事項等)	42
IX. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	29	(3) 調剤時の留意点について	42
1. 警告内容とその理由	29	5. 承認条件等	42
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	29	6. 包装	42
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意	30	7. 容器の材質	43
とその理由	30	8. 同一成分・同効薬	43
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意	30	9. 国際誕生年月日	43
とその理由	30	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
5. 慎重投与内容とその理由	30	11. 薬価基準収載年月日	43
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置	32	12. 効能又は効果追加、用法及び用量	43
方法	33	変更追加等の年月日及びその内容	43
7. 相互作用	33	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日	43
(1) 併用禁忌とその理由	33	及びその内容	43
(2) 併用注意とその理由	33	14. 再審査期間	43
8. 副作用	34	15. 投薬期間例開医薬品に関する情報	43
(1) 副作用の概要	34	各種コード	43
(2) 重大な副作用と初期症状	34	16. 保険給付上の注意	44
(3) その他の副作用	34	17. 保険給付上の注意	44
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値	35	XI. 文献	45
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等留意別の副作用発現頻度	35	1. 引用文献	45
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	35	2. その他の参考文献	45
9. 高齢者への投与	36	XII. 参考文献	46
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	36	1. 主な外国での発売状況	46
11. 小児等への投与	36	2. 海外における臨床支援情報	47
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	37	(1) 妊婦に関する海外情報	47
13. 過量投与	37	(2) 小児等に関する記載	47
14. 適用上の注意	37	XIII. 備考	48
15. その他の注意	38	その他の関連資料	48
16. その他	38		

IX. 非臨床試験に関する項目

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	39
(1) 単回投与毒性試験	39
(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

II. 名称に関する項目

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

1. 販売名

(1) 和名
アマージ錠 2.5mg

(2) 洋名
Ameg®Tablets

(3) 名称の由来
特になし

2. 一般名

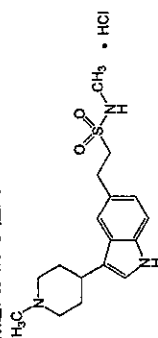
(1) 和名 (命名法)
ナラトリプタン塩酸塩 (JAN)

(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：-triptan

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₇H₃₂N₄O₂S • 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)-1H-インドール-5-イル]エタンスルホンアミドモノ塩酸塩
(洋名)：N-Methyl-2-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl]ethanesulfonamide monohydrochloride

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) ナラトリブタンとしての濃度を示した。

b) ナラトリブタン塩酸塩の溶解性

(3) 吸湿度

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 (ヒペリジニル基の塩基)：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

ナラトリブタン塩酸塩溶液 (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 (1wt%/水溶液)

3) 立体化学

ナラトリブ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
				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
加速試験	40℃	75%RH	暗所	透明ガラスバイアル (密栓)	0、1	安定
				透明ガラスバイアル (密栓)	0、1、3	安定
苛酷試験	-20℃	調節せず	暗所	透明ガラスバイアル (密栓)	0、1	安定
				透明ガラスバイアル (密栓)	0、1、3	安定
試験	40℃	75%RH	暗所	透明ガラスバイアル (密栓)	0、1、3	安定
				透明ガラスバイアル (密栓)	0、1、3	安定
試験	25℃	調節せず	光	透明ガラスバイアル (密栓)	0、1、3	安定
				透明ガラスバイアル (密栓)	0、1、3	安定

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

紫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、外形及び性状

販売名	表 (長径×短径)	裏	側面 (厚さ)	質量	色/剤形
アマーゼ錠 2.5mg	 (13.5mm×7.5mm)		 (4.0mm)	309mg	緑色/ D形フィルムコート錠

(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 錠中にナラトリブタン塩酸塩を 2.78mg (ナラトリブタンとして 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	調節せず	25、50 日*	シヤーレ (開放)	25、50 日	50 日まで安定

*総照度：約 121.1 万 lx・h_r、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 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 落油性

(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 (pH1.2)

(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

12. 混入する可能性のある夾雑物

ナラトリブタン塩酸塩の合成由来顔料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

該当しない

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

【参考】

本剤は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。なお、以下の国際頭痛分類の改訂〔第2版（ICHD-II）〕にあわせて「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と読みかえて記載した。

国際頭痛学会による片頭痛の分類²⁾

1.1 前兆のない片頭痛	1.4 網膜片頭痛
1.2 前兆のある片頭痛 1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの 1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの 1.2.3 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの 1.2.4 家族性片麻痺性片頭痛 1.2.5 孤発性片麻痺性片頭痛 1.2.6 脳底型片頭痛	1.5 片頭痛の合併症 1.5.1 慢性片頭痛 1.5.2 片頭痛発作重積 1.5.3 遷延性前兆で便秘を伴わないもの 1.5.4 片頭痛性脳梗塞 1.5.5 片頭痛により誘発される虚脱
1.3 小児周期性症候群（片頭痛に移行することが多いもの） 1.3.1 周期性嘔吐症 1.3.2 腹部片頭痛 1.3.3 小児良性発作性めまい	1.6 片頭痛の疑い 1.6.1 前兆のない片頭痛の疑い 1.6.2 前兆のある片頭痛の疑い 1.6.5 慢性片頭痛の疑い

注) 国際頭痛分類 第2版 (ICHD-II)：日本頭痛学会（新国際分類普及委員会）・厚生労働科学研究（慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班）共訳より抜粋

国際頭痛学会による片頭痛診断基準²⁾

1.1 前兆のない片頭痛
A. B～Dを満たす頭痛発作が5回以上ある
B. 頭痛の持続時間は4～72時間（未治療もしくは治療が無効の場合）
C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす
1. 片側性
2. 拍動性
3. 中等度～重度の頭痛
4. 日常的な動作（歩行や階段昇降などの）により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける
D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす
1. 悪心または嘔吐（あるいはその両方）
2. 光過敏および音過敏
E. その他の疾患によらない

1.2 前兆のある片頭痛

- A. Bを満たす頭痛が2回以上ある
- B. 片頭痛の前兆がサブプロフォーム 1.2.1～1.2.6のいずれかの診断基準項目 B および C を満たす
- 1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
- A. B～Dを満たす頭痛発作が2回以上ある
- B. 少なくとも以下の1項目を満たす前兆があるが、運動麻痺（脱力）は伴わない
1. 陽性徴候（例えばざらざらした光・点・線）および、または陰性徴候（視覚消失）を含む完全可逆性の視覚症状
 2. 陽性徴候（チクチク感）および、または陰性徴候（感覚麻痺）を含む完全可逆性の感覚症状
 3. 完全可逆性の失語性言語障害
- C. 少なくとも以下の2項目を満たす
1. 同名性の視覚症状または片側性の感覚症状（あるいはその両方）
 2. 少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するかおよび、または異なる複数の前兆が引き続き5分以上かけて進展する
 3. それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内
- D. 1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準 B～D を満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる
- E. その他の疾患によらない
- 1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの
- 下記を除き 1.2.1 と同じ
- D. 1.1「前兆のない片頭痛」の B～D を満たさない頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる
- C. その他の疾患によらない
- 1.2.3～1.2.6の診断基準については省略した

注) 国際頭痛分類 第2版 (ICHD-II) : 日本頭痛学会 (新国際分類普及委員会)・厚生労働科学研究 (慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班) 共訳より抜粋

1. 効果又は効果

片頭痛

効果・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準（「参考」の項参照）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ので、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。
- 1) 今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
 - 2) 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
- (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)

- (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、効果がなければかき、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。
- (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線維を伴う片頭痛で、「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。ただし、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。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (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。
- (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。
- (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（「慎重投与」の項参照）。

(解説)

- (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。
- (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、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。
- (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 5. 慎重投与内容とその理由 (2)「」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。

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	本剤における申請利用データの有効性	安全性	薬物動態
第Ⅰ相	日本人男性単回食後の影響試験	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	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	本剤における申請利用データの有効性	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	スマトリブ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	アルコロ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 (フリッジング試験)	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	○	○	—
第Ⅲ相	スマトリブタン対照試験	外国人片頭痛患者 1400例*	二重盲検、プラセボ・実薬対照、並行群間比較	○	○	—

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	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	スマトリブ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	○ ○ —
長期投与試験	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

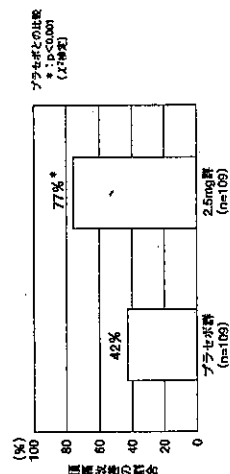
(2) 臨床効果

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、本剤の有効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¹⁾

a) 服用4時間後の頭痛改善の割合²⁾

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ブタン2.5mg群でそれぞれ42% (46/109例) 及び77% (84/109例) であり、ナラトリブタン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²⁾ (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	ナラトリブタン 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

1) 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 ²⁾ (改善例数/症例数)	
	プラセボ群	ナラトリブタン 2.5mg群
プラセボ対照試験 ³⁾	34% (42/122)	60%* (76/127)
スマトリブタン対照試験 ³⁾	27% (28/104)	66%* (132/199)
プラセボ対照クロスオーバー試験 ⁴⁾	33% (197/602)	68%* (396/586)
長期投与試験 ^{5), 2)}	—	70% (9016/12930)

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) 頭痛改善の回数及び割合を、「改善例数/発症例数」で示した。

- 2) Klassen A, et al: Headache. 1997; 37: 640-645
- 3) 社内資料：スマトリブタン対照試験 (S2WB3002)
- 4) Mathew NT, et al: Neurology. 1997; 49: 1485-1490
- 5) 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、ナラトリブタン1mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mgもしくはプラセボの単回投与試験⁶⁾、及び健康成人男性8例を対象にナラトリブタン5mgもしくはプラセボを1日1回5日間の反復投与試験⁷⁾を行い、安全性等について検討した。

その結果、単回投与試験においては10mg投与まで臨床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問題となるものではなかった。

以上の結果から、ナラトリブタン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1) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は1回2.5mgである。

- 6) 社内資料：日本人男性単回投与の影響試験 (S48-01)
- 7) 社内資料：日本人男性での反復投与試験 (S48-02)

(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）¹⁾

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 $p < 0.001$ ）。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）と同等であったが、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（ $p < 0.01$ ）。

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高い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・用量は 1 回 2.5mg である。

1) 平田幸一ほか：臨床医薬 2008; 24: 217-231

(5) 換算的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

＜外国人のデータ＞²⁾

用量設定試験（S2WB2004）

欧州等々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・用量は 1 回 2.5mg である。

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

2) 比較試験

＜外国人のデータ＞²⁾

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、プラセボ群に比べて有意に高かった（各 $p \leq 0.022$ ）。一方、有害事象の発現率はいずれの用量でも同様でプラセボ群と比べて差はなかった。副作用発現率はプラセボ群で 17%（16/93 例）、ナラトリプタン 1mg 群で 5%（4/78 例）、2.5mg 群で 23%（22/97 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高い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・用量は 1 回 2.5mg である。

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

3) 安全性試験

＜外国人のデータ＞²⁾

長期投与試験（S2WB3004）

欧州等々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 ヶ月に比べて後半 6 ヶ月で増加することとはなかった。

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

4) 患者・病態別試験

a) 高齢者³⁾

＜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、 $t_{1/2}$ 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・用量は 1 回 2.5mg である。

9) 社内資料：高齢者での薬物動態試験（S2WB1002）

b) 腎機能障害患者¹⁰⁾

<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・用量は 1 回 2.5mg である。また、腎機能障害患者への本剤の投与については、重症腎機能障害患者へは禁忌、それ以外の腎機能障害患者へは慎重投与であり、1 日の総投与量は 2.5mg である。(「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)」(Ⅷ. 5. 慎重投与内容とその理由 (2)) の項参照)

10) 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¹¹⁾

<外国人のデータ>

中等度肝機能障害患者 8 例 (Child-Pugh グレード A 及び 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、重症肝機能障害患者へは禁忌、それ以外の肝機能障害患者へは慎重投与であり、1 日の総投与量は 2.5mg である。(「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)」(Ⅷ. 5. 慎重投与内容とその理由 (2)) の項参照)

11) 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¹²⁾

<外国人のデータ>

高血圧治療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・用量は 1 回 2.5mg である。また、高血圧症患者への本剤の投与については、コントロールされていない高血圧症患者へは禁忌、コントロールされている高血圧症患者へは慎重投与である。(「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)」(Ⅷ. 5. 慎重投与内容とその理由 (6)) の項参照)

12) 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)

該当しない

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. 薬理学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。片頭痛の発生病序として、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考えられる「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¹³⁾。いずれの学説においても 5-HT が重要な役割を果た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 受容体が比較的に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¹⁴⁾。

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、片頭痛の発生病序である、頭蓋血管の拡張、三叉神経の活性化及びそれにとりも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_{1B} 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-HT₂ 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} 受容体に対してやや低い親和性を示したが、5-HT₂ 受容体に対する親和性はさらに低かった。

受容体	5-HT 受容体に対する親和性	
	ナラトリプタン塩酸塩	スマトリプタンコンコハク酸塩
5-HT _{1B}	8.1	7.4
5-HT _{1A}	7.1*	5.9*
5-HT ₂	5.9	<5.0

: pIC₅₀ 値

pIC₅₀ 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

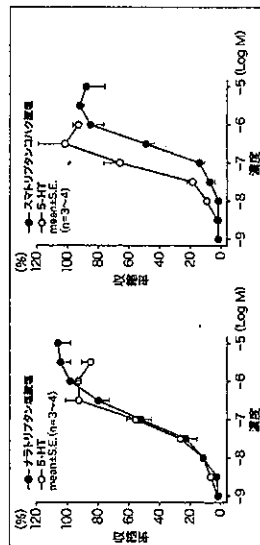
ヒト型5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}及び5-HT_{2A}受容体に対する親和性

受容体	親和性 (pK _i 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 ₂	4.92*

: K_i値より算出

2) イヌ抽出脳底動脈、中大脳動脈に対する作用 (in vitro)

イヌ抽出脳底動脈標本あるいはイヌ抽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 (10⁻⁸~10⁻⁶M) を累積的に添加し、収縮変化を測定した。イヌ抽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。イヌ抽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、イヌ抽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。



イヌ抽出脳底動脈収縮作用

イヌ抽出脳底動脈及び中大脳動脈における収縮作用

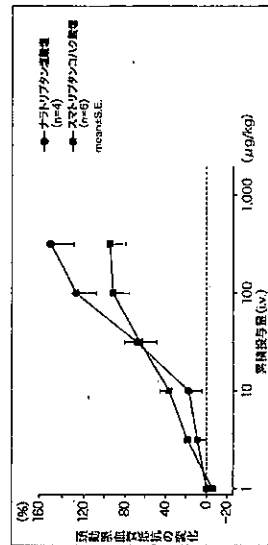
	イヌ抽出脳底動脈収縮作用		イヌ中大脳動脈収縮作用	
	相対活性比 ^{#1}	最大反応率 ^{#2} (%)	相対活性比 ^{#1}	最大反応率 ^{#2} (%)
5-HT	1	100	1	100
ナラトリプタン塩酸塩	1/1.5 (0.6~4.1)	105.3±7.5	1/1.7 (0.8~4.2)	113.7±13.2
スマトリプタンコハク酸塩	1/4.9 (1.9~12.7)	99.4±16.6	1/4.5 (2.6~7.6)	129.0±8.6

#1 : 同一の標本での試験物質と 5-HT の EC₅₀ 値の比、データは薬物平均値 (95%信頼区間) (n=3~4)

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

3) 麻酔イヌ頸動脈血管床に対する作用

麻酔イヌの頸動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 µg/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 µg/kg 以上で頸動脈血管抵抗作用量依存的に上昇させた。また、中大脳動脈、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

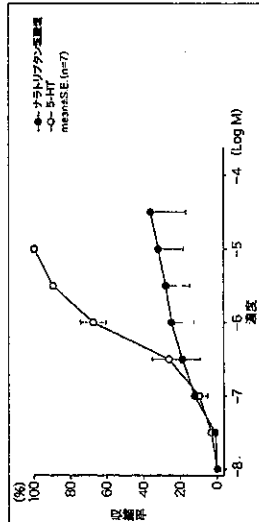
麻酔イヌの拡張期動脈血圧、気道内圧及び心拍数に及ぼす影響

ナラトリプタン塩酸塩の累積投与量 (µg/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±2	0	-3±2
3	-12±2	0	-8±2
10	-9±4	0	-16±2
30	-6±5	0	-22±4
100	-6±7	0	-26±4
300	-4±8	0	-26±4

mean ± S.E. (n=4~6)

4) ヒト抽出冠動脈に対する作用 (in vitro)

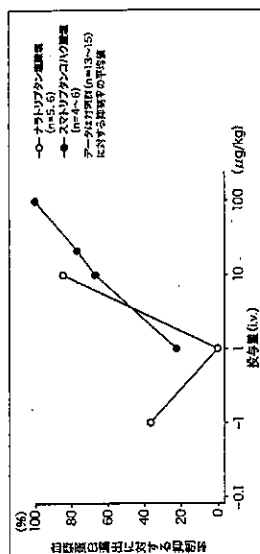
ヒト抽出心外膜冠動脈にナラトリプタン塩酸塩 (10⁻⁸~3×10⁻⁶M) を累積的に投与し、収縮反応を比較したところ、ナラトリプタン塩酸塩は 100nM 以上の濃度で収縮作用を示し、最大収縮反応は 5-HT の 33% と収縮作用は弱かった。



ヒト抽出冠動脈収縮作用

5) 三叉神経に対する作用

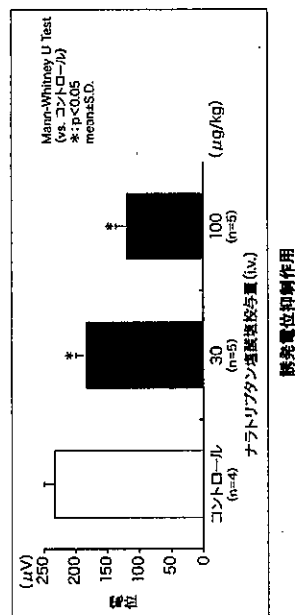
a) 三叉神経刺激により誘発される血漿蛋白漏出に対する作用 (ラット)
 麻酔ラットの大脳静脈にナラトリプタン塩酸塩 (0.1~10µg/kg) 又はスマトリプタンコハク酸塩 (1~100µg/kg) を投与し、電気刺激による血漿蛋白漏出に対する抑制率を比較したところ、ナラトリプタン塩酸塩は 10µg/kg の用量で三叉神経刺激による血漿蛋白漏出を抑制し、スマトリプタンコハク酸塩と同程度の血漿蛋白漏出抑制作用を有することが示唆された。



血漿蛋白漏出抑制作用

b) 三叉神経活動の抑制作用 (ネコ)

麻酔ネコの大脳静脈にナラトリプタン塩酸塩 (30, 100µg/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頻率を用量依存的に抑制した。



(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

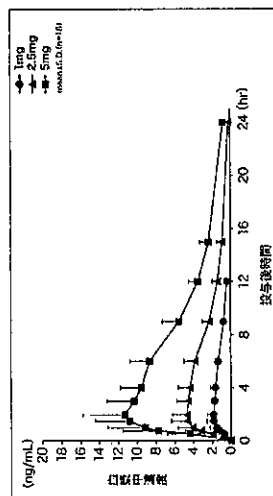
(2) 最高血中濃度到達時間

「(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 AUC₀₋₂₄ 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、AUC₀₋₂₄ 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はほぼ同様であった。



血漿中濃度推移 (単回投与)

薬物動態パラメータ (単回投与)

投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/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・用量は 1 回 2.5mg 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、AUC₀₋₂₄ に変化はみられなかった。

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

トリブ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 ₀₋₂₄ (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=AUC₀₋₂₄, 5日目=AUC₀₋₂₄

※2 AUC: 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・用量は1回2.5mgである。

3) 食事の影響

健康成人男性16例にナラトリブタン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 (クレアチニンクリアランス: 40~75mL/min) 8例にナラトリブタン5mg、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) 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)
クレアチニンクリアランス	>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	273.3±129.19	238.8±99.69
CL/F (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・用量は1回2.5mgである。また、腎機能障害患者への本剤の投与については、重度腎機能障害患者へは禁忌、それ以外の腎機能障害患者へは慎重投与であり、1日の総投与量は2.5mgである。(「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) (6)」「Ⅷ. 5. 慎重投与内容とその理由 (2)」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例にナラトリブタン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-∞}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、重度肝機能障害患者へは禁忌、それ以外の肝機能障害患者へは慎重投与であり、1日の総投与量は2.5mgである。(「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) (6)」「Ⅷ. 5. 慎重投与内容とその理由 (2)」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) にナラトリブタンを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重投与) 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-∞}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・用量は1回2.5mg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、ナラトリブタン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・用量は1回2.5mgである。

(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 (1/hr)

(5) クリアランス

健康成人男性6例に、ナラトリブタン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 ^3H -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 ^3H -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-脳関門透過性

ほとんど通過しない

<参考>

ラットに ^3H -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-胎盤関門透過性

該当資料なし

<参考>

妊娠 12 及び 19 日のラットに ^3H -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 ^3H -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) 胆汁への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ヒト血漿に ^3H -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

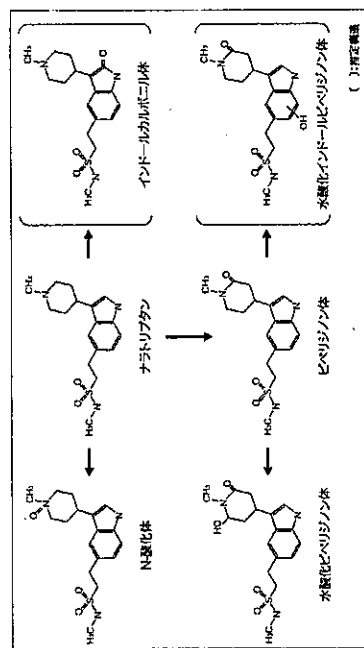
(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓

代謝経路：

<参考>

マウス及びラットに ^3H -ナラトリプタン塩酸塩の 10mg/kg、ウサギ及びイスに 1mg/kg、ヒトにナラトリプタン塩酸塩の 2.5mg または ^3H -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、イスでは N-酸化体、ヒトでは N-酸化体及びピペリジン体が確認された。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。



ヒトにおける主要代謝経路

(注) 本剤の片頭痛に於いて承認されている用法・用量は 1 回 2.5mg である。

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、ナラトリーブ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 例にナラトリーブタン 2.5mg を空腹時に単回経口投与した時のナラトリーブタンの投与後 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-ナラトリーブタン塩酸塩 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・用量は 1 回 2.5mg である。

(3) 排泄速度

「(2) 排泄率」の項参照

7. トランスポートに関する情報

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

(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。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

(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。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

(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。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

(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。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

(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。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (6) 重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者〔本剤は肝臓で代謝されるとともに腎臓から排泄されるので、重度の肝機能障害あるいは重度の腎機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照）

（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発現する可能性があるため、本剤を投与しないこと。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (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_{1A} 受容体作動薬を投与中の患者
【「相互作用」の項参照】

（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、薬理学的な相加作用により血圧上昇又は血管収縮が増強されるおそれがある。また、他の 5-HT_{1A} 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_{1A} 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。（「(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使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 虚血性心疾患の可能性のある患者（例えば、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）〔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。〕

（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¹⁰⁾。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、中年以降の男性、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ため、慎重に投与すること。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (2) 肝機能障害又は腎機能障害のある患者〔本剤は肝臓で代謝を受けるとともに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。〕（「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）

（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、これらの患者に対して本剤を投与する場合には、慎重に投与すること。（「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）(6)」の項参照）

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (3) 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。〕

（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、本剤投与前に問診を十分に行い、過去にスルホンアミド系薬剤に対してアレルギー歴のある患者に対して本剤を投与する場合には、慎重に投与すること。また、発疹、そう痒等の過敏症状、ショウジの前駆症状（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。

＜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（-SO₂NR₂）を有する薬剤）
サルブアミド：スルフィンキナゾール、スルブアミノノキシン等
チアジド系降圧利尿剤：ヒドロクロチアジド、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、クロルプロバミド、グリベンクラミド等

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (4) 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（原則禁忌を含む）(3)」の項参照）

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (5) 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〔類薬（スマトリブタン）でてんかん様発作が現れたとの報告がある。〕

（解説）

本剤と同じ 5-HT_{1A} 受容体作動薬であるスマトリブタンにおいて、てんかん様発作がみられたという報告があるため、特に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に対して本剤を投与する場合には、慎重に投与すること。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 (6) コントロールされている高血圧症患者【類薬（スマトリプタン）で一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇が少数の患者でみられたとの報告がある。】

（解説）

本剤と同じ 5-HT_{1D} 受容体作用薬であるスマトリプタンにおいて、一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇が起ることが報告されているため¹⁹⁾、たとえ、降圧剤等で血圧がコントロールされていても、高血圧症患者に対して本剤を投与する場合には、慎重に投与すること。

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。（12. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）（5）の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

(1) 本剤投与後、患者が胸痛、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）があらわれることがある。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。

（解説）

本剤投与後、患者が胸痛、胸部圧迫感等の虚血性心疾患の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。

重要な基本的注意

(2) 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。このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（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。

重要な基本的注意

(3) 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。

7. 相互作用

相互作用

本剤は複数の肝チトクローム P450（CYP）分子種で代謝される（「薬物動態」の項参照）。

(1) 併用禁忌とその理由

(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・イン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酒石酸塩（ジヒドロエルゴタミン） エルゴメトリンマレイン酸塩（エルゴメトリン） メチルエルゴメトリンマレイン酸塩（メチルエルギン）	血圧上昇又は血管痙攣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 _{1D} 受容体作用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 _{1D} 受容体作用薬 スマトリプタン ソルミトリプタン（ゾヘミツグ） エレン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）	血圧上昇又は血管痙攣が増強されるおそれがある。本剤投与後に他の 5-HT _{1D} 受容体作用薬の片頭痛薬を投与する場合は、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以内投与しないこと。	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（原則禁忌を含む）（7）」（解説）参照

(2) 併用注意とその理由

(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 ミルナシプリン塩酸塩 デユロキセチン塩酸塩	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、セロトニン作用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¹⁹⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

その主なものでは、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)。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（頻度不明¹⁾）：アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがまれに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し、適切な処置を行うこと。
- 2) 狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心臓病様症状（頻度不明²⁾）：狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心臓病様症状をおこなうことがまれにあるので、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し、適切な処置を行うこと。

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

(解說)

- 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、胸悶苦悶感、咽頭部遠達感、悪心、嘔吐、腹痛等と認めることがあり、理化学所見として全身の紅潮、蕁麻疹、腫声や喘鳴、下咽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。

- 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⁾。本剤の血管収縮作用により、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な心疾患を起こすことがあるので、このような異常が認められた場合には、以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- なお、国内臨床試験では虚血性心疾患の報告はない。

(3) その他の副作用

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

1%以上	1%未満	頻度不明なり
過敏症	著痒疹、発疹等の皮膚症状	
環境病	米粘性腹血	
消化器病	虚血性大腸炎	
精神神経系病	配気、めまい	
その他	血陽性、熱陽性	血陽性、熱陽性、絞扼陽性

発現頻度は承認時までの臨床試験の結果に基づき算出した。

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 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、胸部、咽喉頭部を含む身体各部で起こる可能性がある（「重要な基本的注意」の項参照）。また、痛みは、頭痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、頸部痛等を含む。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの調査結果を下表に示す。

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)	副作用名	発現例数 (発現率)
胃腸障害	16 (7.5%)	腎及び尿障害	1 (0.47%)
悪心	8 (3.8%)	頻尿	1 (0.47%)
下痢	1 (0.47%)	全身障害及び絞り肩痛様	2 (0.94%)
口の感覚鈍麻	1 (0.47%)	倦怠感	2 (0.94%)
口唇内痛	1 (0.47%)	口渇	1 (0.47%)
上腹部痛	1 (0.47%)	臨床検査	8 (3.8%)
嘔吐	5 (2.3%)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.47%)
筋骨痛系及び結合組織障害	1 (0.47%)	リンパ球形態異常	1 (0.47%)
筋痛	1 (0.47%)	リンパ球数減少	1 (0.47%)
呼吸器、胸郭及び横隔膜害	1 (0.47%)	リンパ球百分率増加	1 (0.47%)
息詰まり感	1 (0.47%)	血小板数増加	1 (0.47%)
耳及び迷路障害	1 (0.47%)	血中クレアチニン増加	1 (0.47%)
眩暈過敏	1 (0.47%)	血中ビリルビン増加	1 (0.47%)
心臓害	3 (1.4%)	血中尿酸増加	1 (0.47%)
動悸	3 (1.4%)	好酸球百分率増加	1 (0.47%)
神経系障害	6 (2.8%)	好中球数減少	1 (0.47%)
睡眠	2 (0.94%)	好中球数増加	1 (0.47%)
視野欠損	1 (0.47%)	尿蛋白	1 (0.47%)
頭痛	1 (0.47%)	白血球数減少	1 (0.47%)
運動性めまい	2 (0.94%)	白血球数増加	1 (0.47%)

- (5) 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再審査結果通知後に記載予定。

- (6) 藥物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(録言説)

- 〔2 懲己内家と子の理由 (原則禁煙を含む) (1)〕 (解説) 参照

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (3) 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。〕

(解説)

- 「5. 慎重投与内容とその理由(3)」(解説) 参照

副作用
(1) 重大な副作用
1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（頻度不明 ^{※1} ）：アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがまれに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し、適切な処置を行うこと。

※1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

（解説）

「8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」 （解説）1) 参照

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

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こと（「薬物動態」の項参照）。

（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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

（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婦人には、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。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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-ナラトリブタン塩酸塩の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。したがって、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

11. 小児等への投与

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。

（解説）

小児等に対する国内での使用経験がなく、安全性は確立されていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与

外国において、健康成人男性にナラトリブタン 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。

処置：本剤の消失半減期は約 5 時間であり、過量投与時には、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モニターすること。本剤に特異的な解毒剤はないので、重症中毒の場合、気道の確保・維持、適度の酸素負荷・換気、循環器系のモニタリング、対症療法を含む集中治療が望ましい。なお、血液透析・腹膜透析の効果は不明である。

（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、本剤投与後 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^{※2}。

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。

14. 適用上の注意

用法・用量に関する使用上の注意

- (1) 本剤は、頭痛発現時のみを使用し、予防的には使用しないこと。
- (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。
- (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（「慎重投与」の項参照）。

（解説）

「V. 2. 用法及び用量、用法・用量に関する使用上の注意」 （解説）参照

重要な基本的注意

- (3) 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）

「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (3)」 （解説）参照

適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

（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。

15. その他の注意
該当しない

16. その他
なし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（Ⅶ. 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。

ナラトプリブ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 ・多元素的行動 観察法 ・血漿生化学的 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 で腹臥下垂、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 以上で軟便、1.0mg/kg 以上で嘔吐 の増加、後肢の硬直、後肢の脱力、3.0mg/kg で後肢の運動失調、放尿、股関節の増加、 皮膚の紅潮、易刺激性、角膜炎点
			静脈内	0.3、1.0	0.3mg/kg 以上で軟便、嘔吐の増加、後肢 の硬直、1.0mg/kg で協調運動障害、放尿、 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 以上で軟便、後肢の運動失調、自 発運動低下、30mg/kg で鎮静
心 血 管 系	循環動態試験 ・テレストリー法 ・hERG 電流 ・ホーセルバット チ克蘭プ法 ・プルキンエ線維 の活動電位 ・細胞内記録法	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、 動低下、3.0mg/kg で嘔吐、軟便
			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、軟便
		hERG.THEK 細胞	in vitro	19、 60.4、191、 604μM	hERG 電流を抑制 (IC ₅₀ 値：85.6μM、IC ₉₀ 値：320μM)
		イヌ	in vivo	1、10、 100μM	10μM 以上で APD ₆₀ 短縮、100μM で APD ₉₀ 短縮、MRD 低下、UA 低下
		プルキンエ線維			

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	概略の致死量 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 (初回投与後含む) 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 (嘔吐、嗜睡、呼吸抑制、歩行障害あるいは攻撃性亢進など) 及び流涎 (ラット) が認められた。ラットでは 170mg/kg/日以上で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/日以上で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する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の変化がみられ、6 ヶ月間投与試験では更に卵巣、膈及び頸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官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頸下腺の萎縮性変化を除く雌性生殖器官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、雄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/日以上で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、性周期の異常は雄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の変化が 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試験では、母体毒性は各々 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、受胎能及び 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、マウスリンファーママ TK 試験及びマウスを用いた小核試験によりナラトリアブ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/日群で甲状腺の慢性濾胞肥大過形成 (雄)、濾胞状濾胞過形成 (雌) 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²⁰⁾、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アブ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アブ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アブ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、処方箋医薬品等
注意：医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ナラトリーブタン塩酸塩
2. 有効期間又は使用期限
使用期限：3年（包装に表示）
3. 貯法・保存条件
遮光・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）
重要な基本的注意
(3) 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。

5. 承認条件等
該当しない
6. 包装
20錠（10錠×2）PTP
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：スマトリブタンコハク酸塩、ゾルミトリブタン、エトレトリブタン臭化水素酸塩、リザトリブタン安息香酸塩
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
該当しない
14. 再審査期間
8年（2008年1月25日～2016年1月24日）
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. 適用上の注意
薬剤交付時：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シートの紙
衣により、鋭い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔肺炎等の重篤な合併症を併発する
ことが報告されている。]
18. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（3）及び
適用上の注意
19. 適用上の注意の項参照
20. くすりのしおり：有り
21. (3) 調剤時の留意点について
該当しない

22. 承認条件等
該当しない
23. 包装
20錠（10錠×2）PTP
24. 容器の材質
PTP：アルミニウムシート、アルミニウム箔
25. 同一成分・同効薬
同一成分薬：なし
同効薬：スマトリブタンコハク酸塩、ゾルミトリブタン、エトレトリブタン臭化水素酸塩、リザトリブタン安息香酸塩
26. 国際誕生年月日
1997年3月10日
27. 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

28. 薬価基準収載年月日
2008年4月18日
29. 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
30. 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
31. 再審査期間
8年（2008年1月25日～2016年1月24日）
32. 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。

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 平田幸一ほか：臨床医薬 2008; 24: 217-231
- 2) Klassen A, et al: Headache. 1997; 37: 640-645
- 3) 社内資料：スマトリブタン対照試験 (S2WB3002)
- 4) Mathew NT, et al: Neurology. 1997; 49: 1485-1490
- 5) Heywood J, et al: Cephalgia. 2000; 20 (5) : 470-474
- 6) 社内資料：日本人男性単回食事の影響試験 (548-01)
- 7) 社内資料：日本人男性での反復投与試験 (548-02)
- 8) Havanka H, et al: Clin Ther. 2000; 22: 970-980
- 9) 社内資料：高齢者での薬物動態試験 (S2WB1002)
- 10) 社内資料：腎機能障害患者での薬物動態試験 (C93-081)
- 11) 社内資料：肝機能障害患者での薬物動態試験 (C95-036)
- 12) 社内資料：高血圧症患者での血圧への影響試験 (C94-036)
- 13) Moskowitz MA: Trends Pharmacol Sci. 1992; 13: 307-311
- 14) Goadsby PJ: Prog Neurobiol. 2000; 62: 509-525
- 15) Goadsby PJ: British J Pharmacol. 1997; 122: 918-922
- 16) 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
- 17) Fowler PA, et al: Eur. Neurol. 1991; 31: 291-294
- 18) Brown EG, et al: Eur. Neurol. 1991; 31: 339-344
- 19) 西嶋康一：臨床精神学 1997; 26: 339-348
- 20) 米国添付文書：RL-2360 April 2007 版
- 21) 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]

国際頭痛分類第2版 (ICHD-II) 新訂増補日本語版 (日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会 訳). 医学書院, 2007

X II. 参考資料

1. 主な外国での販売状況

本剤は、1997年4月に英国で承認を取得して以来、米国等世界70カ国以上で承認されている（2007年9月現在）。

本剤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。

【効能又は効果】

片頭痛

【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。

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	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. Naramig Tablets are recommended as monotherapy for the acute treatment of a migraine attack. Naramig Tablets should not be used prophylactically. Adults (18-65 years of age) The recommended dose of Naramig Tablets is a single 2.5mg tablet. The total dose should not exceed two 2.5mg tablets in any 24 hour period. 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. 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. Method of administration Naramig Tablets should be swallowed whole with water. The recommended dose of AMERGE is 1 mg or 2.5 mg.
米国	AMERGE Tablets	1998年2月	1mg, 2.5mg	migraine with or without aura in adults	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. The safety of treating an average of more than 4 migraine attacks in a 30-day period has not been established.

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本剤における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。【妊婦中の投与に関する安全性は確立していない。】

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。【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。】

FDA : Pregnancy Category	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2015年8月) B3 (2016年5月)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

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.

(2) 小児等に関する記載

本剤における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2015年8月)	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.

医薬品インタビュフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成

効薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

片頭痛治療薬/5-HT_{1B/1D}受容体作動薬

ゾミックス[®]錠2.5mg
ゾルミトリプタン錠
Zomig[®] Tablets 2.5mg

剤	形	微黄色のフィルムコーティング錠
規格・含量	1錠中	ゾルミトリプタン2.5mg
一般名	和名:	ゾルミトリプタン (JAN)
	洋名:	zolmitriptan (JAN)
製造・輸入承認年月日	2001年6月20日	
薬価基準収載年月日	2001年8月31日	
発売年月日	2001年8月31日	
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売元: アストラゼネカ株式会社	
担当者の連絡先		
電話番号・FAX番号		

本IFは2015年1月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

IF利用の手引きの概要

- 日本病院薬剤師会 -

1. 医薬品インタビュフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等にインタビュし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビュフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビュフォーム」(以下、IFと略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって、新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IFの策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュ、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビュで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。

なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量・効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特長及び有用性	1
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名 (命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 有効成分の規制区分	4
2. 物理化学的性質	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4
4. 有効成分の純度試験法	4
5. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 製剤の各種条件下における安定性	6
4. 混入する可能性のある水雑物	6
5. 溶出試験	6
6. 製剤中の有効成分の純度試験法	6
7. 製剤中の有効成分の定量法	6
8. 容器の材質	6
9. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	16
1. 薬理学的に関連する化合物又は化合物群	16
2. 薬理作用	16
3. 薬理作用	16
VII. 薬物動態に関する項目	20
1. 血中濃度の推移・測定法	20
2. 薬物速度論的パラメータ	24
3. 吸収	24
4. 分布	24
5. 代謝	26
6. 排泄	27
7. 透折等による除去率	28
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	29
1. 警告内容とその理由	29

2. 薬品内容とその理由 (原則薬品を含む)	29
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	31
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	31
5. 慎重投与内容とその理由	31
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	33
7. 相互作用	34
8. 副作用	37
9. 高齢者への投与	43
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	43
11. 小児等への投与	43
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	44
13. 過量投与	44
14. 適用上の注意及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	44
15. その他の注意	44
16. その他	44
IX. 非臨床試験に関する項目	45
1. 一般薬理	45
2. 毒性	46
X. 取扱上の注意、包装、承認等に関する項目	48
1. 有効期間又は使用期限	48
2. 貯法・保存条件	48
3. 薬剤取扱い上の注意	48
4. 承認条件	48
5. 包装	48
6. 同一成分・同効薬	48
7. 国際誕生年月日・承認番号	48
8. 製造・輸入承認年月日・承認番号	48
9. 薬価基準収載年月日	48
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	48
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	49
12. 再審査期間	49
13. 長期投与の可否	49
14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード	49
15. 保険給付上の注意	49
XI. 文献	50
1. 引用文献	50
2. その他の参考文献	51
XII. 参考資料	52
XIII. 備考	53

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

片頭痛の発生機序は明らかにされていないが、何らかの誘因でセロトニン (5-HT) が過剰に放出された後、急激に代謝されるとともに血管の異常拡張が起こり拍動性頭痛が、また、血管壁に浮腫や透過性の変化も出現することにより持続性頭痛が発現すると考えられている。5-HT_{1B/1D} 受容体は脳血管に多く分布し、片頭痛の発生に関連があることから、片頭痛の治療薬として 5-HT_{1B/1D} 受容体に選択的に作用する薬剤が開発されてきた。

ゾミテック (一般名: ゾルミトリアブタン) は、第一世代のトリプタン系 5-HT_{1B/1D} 受容体拮抗薬と比べて、経口投与における生物学的利用率が高く、中枢性の作用等が改善された第二世代のトリプタン系 5-HT_{1B/1D} 受容体拮抗薬として、ウエルカム社 (現グラクソ・スミスクライン社、前グラクソ・ウエルカム社) で合成された。欧米においては、1996年にゼネカ社 (現アストラゼネカ社) がグラクソ・ウエルカム社 (現グラクソ・スミスクライン社) から開発を承継し、1997年3月に英国で承認を受けて以降、2001年4月未現在世界72カ国以上で承認されている。日本では、第Ⅰ相試験終了後に当社が開発を引き継いだ。その後、ICHのE-5ガイドラインに基づく「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(1998年8月11日付医薬審第672号通知) に従って検討し、片頭痛の急性期治療において本薬の民族的要因による影響は少ないと判断した。さらに、日本人と欧米人の薬物動態比較試験結果をブリッジングの基礎データとした上で、日本で実施した第Ⅱ相用量反応試験をブリッジング試験と位置付け、用量反応性、有効性及び安全性が欧米と日本の臨床試験で類似しており、ブリッジングが可能であると判断された。この結果をもって、欧米の承認時、及び承認後に実施された臨床試験成績を日本に外挿し、本邦における本薬の評価に用い、2001年6月に承認を得た。

2. 製剤の特長及び有用性

- (1) 片頭痛 (前兆を伴う片頭痛又は前兆を伴わない片頭痛) 患者の急性期の治療に用いる経口トリプタン系薬剤である (5-HT_{1B/1D} 受容体拮抗薬)。
- (2) 発作中、いつ服用しても有効である。
一頭痛発作後すぐに服用できなかった場合でも同様な有効性が期待でき、また食事の影響を受けない。
- (3) 優れた頭痛改善効果をもつ。
一経口投与における吸収が良好であり、服薬後 1 時間以内で効果の発現がある。
また、長期間にわたって繰り返し服用した場合にも、有効性が一定で優れており、安全性も変化しない。
- (4) 日常生活の支障となる随伴症状を改善する。
一片頭痛発作時の悪心・嘔吐、光過敏、音過敏などの各随伴症状を改善する。
- (5) 副作用発現率は、国内の第Ⅱ相用量反応試験において 26.5% (45/170) であり、主な副作用は、悪心 6 例 (3.5%)、知覚減退 5 例 (2.9%)、傾眠 5 例 (2.9%)、片頭痛の悪化 5 例 (2.9%) であった。また、欧米の第Ⅲ相用量反応試験においては 42.0% (84/200) であり、主な副作用は、絞扼感 21 例 (10.5%)、悪心 19 例 (9.5%)、めまい 17 例 (8.5%)、異常感覚 12 例 (6.0%) であった [承認時]。
普通錠及び RM 錠における使用成績調査の総症例数 2,710 例中、副作用が報告されたのは 149 例 (5.5%) であった。その主な副作用は悪心 36 件 (1.3%)、倦怠感 16 件 (0.6%)、動悸

13 件 (0.5%)、傾眠 13 件 (0.5%)、浮動性めまい 10 件 (0.4%) であった〔再審査終了時〕。重大な副作用 (頻度不明) として、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー、不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状、頻脈 (WPW 症候群における) があり、薬でてんかん様発作があらわれたとの報告がある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名
ゾーミグ®錠 2.5 mg

(2) 洋名

Zomig® Tablets 2.5 mg

(3) 名称の由来

zo- : zolmitriptan
-mig : migraine

2. 一般名

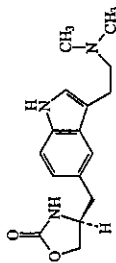
(1) 和名 (命名法)

ゾルミトリプタン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

zolmitriptan (JAN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

$C_{16}H_{21}N_3O_2$: 287.36

5. 化学名 (命名法)

(S)-4-({3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl}methyl)-2-oxazolidinone

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 311C90

7. CAS 登録番号

139264-17-8

III.有効成分に関する項目

1.有効成分の規制区分

劇薬

2.物理化学的性質

(1)外観・性状

白色の粉末

(2)溶解性

メタノールに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

(3)吸湿性

25℃ 90%RH 無包装の条件下で8日間保存した時、吸湿性は認めなかった。

(4)融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：136～140℃

(5)酸塩基解離定数

pKa：9.51 (0.15 mol/L 塩化カリウム溶液、25℃)

(6)分配係数

0.07 (1-オクタノール/pH 7 緩衝液)

(7)その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-5.1°

光学異性体 一種の光学異性体の存在を確認

3.有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	36ヵ月	ポリエチレン製袋 (密閉)	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH	6ヵ月	ポリエチレン製袋 (密閉)	変化なし

4.有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

5.有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

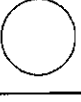
IV.製剤に関する項目

1.剤形

(1)剤形の区別及び性状

剤形の区別：錠剤 (フィルムコーティング錠)

性状：

色調		微黄色	
形状		表面	裏面
			
		約 7.5 mm	
		約 2.8 mm	
サイズ		直径	厚さ
重量		約 0.13g	

(2)錠剤の物性

該当資料なし

(3)識別コード

ZOMIG2.5

2.製剤の組成

(1)有効成分 (活性成分) の含量

1錠中ゾルミトリブタンを 2.5mg 含有

(2)添加物

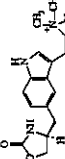
無水乳糖、セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400、マクロゴール 6000、酸化チタン、三二酸化鉄

3.製剤の各種条件下における安定性
測定項目：性状、水分、硬度、溶出試験、定置、分解生成物

試験	保存条件	保存期間	包装形態	結 果
長期保存試験	25℃ 60%RH	6ヵ月	PTP包装	ほとんど変化を認めなかった。
加速試験	40℃ 75%RH	6ヵ月	PTP包装	ほとんど変化を認めなかった。
苛 酷 試 験	温度 60℃	6ヵ月	無色ガラス瓶 (開放)	含量の低下(約3%)および類縁物質が増加した以外は、ほとんど変化を認めなかった。
	湿度 40℃ 75%RH	6ヵ月	無色ガラス瓶 (開放)	外観の変化(錠剤の膨らみ)、水分の増加、硬度の低下(5.6→4.0Kp)、含量の低下(約3%)および類縁物質の増加が認められた。その他の項目については、ほとんど変化を認めなかった。
	光 白色蛍光灯 近紫外線蛍光灯	11日*	無色ガラス瓶 (開放) PTP包装	ほとんど変化を認めなかった。 ほとんど変化を認めなかった。

*130万lux・hrおよび900W・h/m²照射

4. 混入する可能性のある夾雑物

	化学名	構造式	由 来
N-酸化物	(S)-N,N-dimethyl-2-{5-[(2-oxo-4-oxo-1H-indol-3-yl)ethyl]amino}N-oxide		分解生成物 代謝物

5. 溶出試験

(方法) 日局溶出試験第2法(パドル法)により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 0.1 mol/L 塩酸試験液

(結果) 15分間の溶出率は、100%であった。

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法(臭化カルウム錠剤法)

7. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

8. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

(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)

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、眼筋麻痺性片頭痛は、脳血管障害等の中枢神経疾患の除外診断が困難な病型の片頭痛で、特殊型片頭痛と呼ばれている。片麻痺性片頭痛の神経症状の出現には血管の攣縮による虚血が、脳底型片頭痛の発現には脳底動脈灌流域の虚血が関与していると考えられている。また、眼筋麻痺性片頭痛についても、虚血性病態が考えられており、これらの病型に対しては血管収縮作用を有する薬剤の使用は避けるべきとされている。このため、本剤の臨床試験では、これらの特殊型片頭痛の既往のある患者を対象患者から除外した。特殊型片頭痛患者に対する本剤の使用経験はなく、有用性は確立していない。

2. 用法及び用量

通常、成人にはゾルミトリブタンとして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、追加投与をすることができ、前回の投与から2時間以上あけること。

また、2.5 mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から5 mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を10 mg以内とすること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 本剤は片頭痛の頭痛発現時に限り使用し、予防的に使用しないこと。

(解説)

本剤は「発作時治療薬」であり、発作の予防効果は認められていない。従って、本剤は片頭痛の頭痛発現時に限り使用し、予防的には使用しないこと。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(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をしないこと。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。

(解説)

本剤は、脳血管障害等の器質性疾患に起因する頭痛や片頭痛以外の機能的頭痛には効果が認められていない。本剤の投与が有効でない場合は、このような片頭痛以外の頭痛の可能性が考えられるので、再検査の上、頭痛の原因を確認すること。

3. 臨床成績

本剤については、欧米臨床データを日本へ外挿する妥当性を確認し、ブリッジング評価をおこなっているため、外国の臨床試験についても以下に示した。

(1) 臨床効果

＜国内試験＞ (第II相用量反応試験：ブリッジング試験)

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験 (有効性解析対象総症例数202例) における初回服用2時間後の頭痛改善率 (頭痛の程度が「重度」または「中等度」から、「軽度」または「なし」に軽減した症例の割合) は次のとおりであった¹⁾。

	プラセボ	1 mg ²⁾	2.5 mg	5 mg ²⁾
初回服用2時間後の頭痛改善率 (改善例数/評価対象例数)	37.5% (18/48)	53.3% (24/45)	55.6% (30/54)	65.4% (34/52)

1) 社内資料

＜外国試験＞ (第II相用量反応試験)

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験 (有効性解析対象総症例数999例) における、初回及び追加 (頭痛の持続又は再発時) 服用2時間後の頭痛改善率は下表のとおりであった²⁾。また、2.5 mg以上の用量においては服用1時間後から良好な頭痛改善を示した (初回服用1時間後の頭痛改善率：44～51%)²⁾。

	プラセボ	1 mg ²⁾	2.5 mg	5 mg ²⁾
初回服用2時間後の頭痛改善率 (改善例数/評価対象例数)	34% (41/121)	53% (66/125)	65% (169/260)	67% (163/245)
追加服用2時間後の頭痛改善率 (改善例数/2回目服用例数)	35% (68/195)	52% (11/21)	49% (19/39)	45% (15/33)

2) Rapoport, A. M. et al. : Neurology, 49, 1210 (1997)

上記国内及び外国両試験の服用2時間後の頭痛改善率から求めた用量反応曲線は、下図の通り極めて類似した。

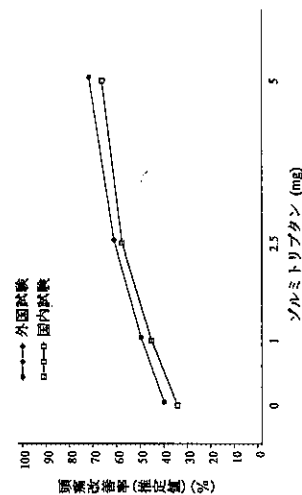


図 服用2時間後の頭痛改善率 (服用前の頭痛の程度に対して調整した推定値)

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはゾルミトリブタンとして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、追加投与をすることができ、前回の投与から2時間以上あけること。また、2.5 mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から5 mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を10 mg以内とすること。」である。

(2)臨床薬理試験

<国内試験> (第 I 相試験)

健康成人男子 12 症例を対象とし、単回投与漸増試験 (プラセボ、1、2.5、5、及び 10 mg 投与³⁾及び反復投与試験 (プラセボ、2.5、5、及び 10 mg⁴⁾、1 日 3 回 2 日間投与⁴⁾を実施した結果、単回投与及び反復投与とも自覚症状、他覚所見、バイタルサイン、ECG、及び臨床検査において、良好な忍容性が示された。

3) 社内資料

<外国試験> (第 I 相試験)

健康成人男子 12 症例を対象とし、単回投与漸増試験 (プラセボ、1、3、6、12、25 及び 50mg 投与⁵⁾及び健康成人男女 12 症例を対象とし、反復投与試験 (プラセボ、5 及び 10mg 投与⁶⁾)を実施した結果、5 及び 10mg 反復投与及び、単回投与試験 1~25mg まで、良好な忍容性が確認された。50mg 単回投与では、ほとんどの被験者に鎮静 (傾眠・無力症) がみられ、外来での片頭痛治療としては不適切な用量と考えられた。

5) Seaber, E. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol., 41, 141 (1996)

6) Dixon, R. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol., 43, 273 (1997)

<国内及び外国試験 (直接比較)>

日本人健康成人男女 (各 15 例) 及び白人健康成人男女 (各 15 例) に、ゾルミトリブタン 2.5 mg を単回投与して直接比較した結果、日本人と白人の男女で安全性プロファイルに類似した結果が得られ、日本人と白人間での薬物動態も類似していたことが示された⁷⁾。

7) 社内資料

(3)探索的試験：用量反応探索試験

第 II 相用量反応試験：ブリッジング試験¹⁾ <国内試験>

片頭痛患者に対する本剤 1 mg、2.5 mg 及び 5 mg¹⁰⁾経口服用時の有効性、安全性及び用量反応性をプラセボ対照二重盲検比較臨床試験 (有効性解析対象総症例数 202 例) で検討した結果、2.5 mg 及び 5 mg の有効性が推察され、2.5 mg とプラセボとの比較の結果から、2.5 mg が有効性を期待できる最小用量であることが示唆された。また、安全性では重篤な有害事象の発現はなく、従来より欧米の臨床試験及び臨床使用で報告されたものとは一致し、日本人に特有のものはなかった。

以上の結果、有効性と安全性のバランスから、2.5mg が通常の臨床推奨用量として適することが示された。また、5 mg でも忍容性は良く、患者の中には 5 mg の服用によって、さらなる効果が期待できる患者のいることが示された。

1) 社内資料

<外国試験>

(初期の第 II 相用量反応試験)

片頭痛患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検比較臨床試験 (有効性解析対象総症例数 840 例) において、ゾルミトリブタン 5~15mg⁸⁾の単回投与で良好な忍容性が示された^{8,9)}。

8) 社内資料

9) Dahlöf C. et al. : Eur.J.Neurology, 5, 535 (1998)

片頭痛患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検比較臨床試験 (有効性解析対象総症例数 999 症例) において、ゾルミトリブタンの 1、2.5、5 又は 10mg¹⁰⁾を単回服用し、片頭痛の症状が持続又は再発した場合には本剤の追加服用を可能とした結果、2.5~10 mg の用量範囲で用量の増加による頭痛改善率の向上は緩やかであり、有害事象の発現率は 10 mg まで用量の増加に伴って増加した。よって、有効性と安全性のバランスから 2.5 mg が通常臨床推奨用量として適切であると考えられた。2.5 mg は、片頭痛の随伴症状である光過敏、音過敏、悪心等の軽減にも有効であり、頭痛の再発及び持続を抑制した⁷⁾。

2) Rapoport, A. M. et al. : Neurology, 49, 1210 (1997)

(4)後証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

<外国試験> (第 III 相用量検証試験)

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験 (有効性解析対象総症例数 270 例) において、ゾルミトリブタン 2.5mg を単回服用した結果、服用 2 時間後の頭痛改善率は、62% (110/178) であり、随伴症状 (悪心、音過敏、光過敏) についても発現例数の低下がみられた¹⁰⁾。また、本剤服用における頭痛改善率、有害事象の種類及び発現頻度も日本及び欧米の第 II 相用量反応試験と類似していた。以上より、片頭痛患者に対し、本剤 2.5 mg が通常の臨床推奨用量として適していることが確認された。

10) Solomon, G. D. et al. : Neurology, 49, 1219 (1997)

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

非盲検下における長期間の複数回発作に対する安全性試験

<外国試験>

片頭痛患者を対象 (解析対象症例数 2499 例) とし、長期間の複数回発作に対して発作発現あるいは再発・持続時に患者が選択した用量 (1 回 2.5 mg 又は 5 mg、24 時間以内の総投与量は 15 mg 以内¹¹⁾) を最大 12 カ月におたり服用した結果、いずれの用量の組合せにおいても頭痛の改善を示した (服用 2 時間後の頭痛改善率: 84.1~96.5%)¹¹⁾。また、長期間にわたる複数回使用に伴った有害事象の発現率の増加はみられず、また、有害事象の種類や程度の変化はみられなかった¹²⁾。

11) 社内資料

12) Tepper, S. J. et al. : Curr. Med. Res. Opin., 15 (4), 254 (1999)

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはゾルミトリブタンとして 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、追加投与をすることができるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、2.5 mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 5 mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量は 10 mg 以内とすること。」である。

4) 患者・病態別試験

<外国試験>

高齢者

高齢者及び非高齢者にゾルミトリブタン 5、10、15mg¹³⁾を単回経口投与し、薬物動態、忍容性を比較した結果、片頭痛発作時の治療薬として高齢者に使用する場合でも、投与量を調節する必要はないと判断された¹³⁾。(「Ⅶ.薬物動態に関する項目 1.(3)(3)」の項参照)

13)Peck, R.W. et al.: Clin.Pharmacol. Ther., 63,342 (1998)

肝機能障害患者

中等度肝機能障害患者、重度肝機能障害患者及び健康成人にゾルミトリブタン 10mg¹⁴⁾を単回経口投与し薬物動態を比較した結果、肝機能障害患者においてゾルミトリブタンの C_{max} 及び AUC_{0-∞}に増加が認められたことから、重度肝機能障害患者に本剤を投与する場合、1 日の総投与量を 5mg 以内にすると、用量を調節する必要があると判断された¹⁴⁾。(「Ⅶ.薬物動態に関する項目 1.(3)(4)」の項参照)

14)Dixon, R. et al.: J.Clin.Pharmacol., 38, 694 (1998)

*中等度又は重度肝機能障害患者への本剤の投与は、慎重投与である。
(「Ⅶ.5.慎重投与内容とその理由(3)」の項参照)

腎機能障害患者

透析を必要としない重度腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス: 40mL/min 以下) 及び健康成人にゾルミトリブタン 10mg¹⁵⁾を単回経口投与し、薬物動態を比較した結果、ゾルミトリブタン及び活性代謝物 N-脱メチル体の血漿中濃度に影響を与えなかった。また、良好な忍容性がみられ、特に投与量を調節する必要はないと判断された¹⁵⁾。(「Ⅶ.薬物動態に関する項目 1.(3)(5)」の項参照)

15)Gillotin, C. et al.: Int.J.Clin.Pharmacol. Ther., 35(11), 522 (1997)

高血圧患者

軽度から中等度の高血圧患者及び正常血圧の健康成人に、ゾルミトリブタン 5、10、20mg¹⁶⁾を単回経口投与し、安全性、薬物動態、薬力学的作用を検討した。その結果、AUC_{0-∞}は高血圧患者が健康被験者の約 1.5 倍高値であったが、本剤の副体間変動 (4 倍以上) から判断し、臨床上的有効性や安全性に影響する差ではないと考えられた。また、収縮期血圧及び拡張期血圧は用量依存的に上昇し、心拍数には影響を及ぼさなかった。これらの血圧の変動は臨床問題となる程度ではなかった¹⁶⁾。

16)Smith, D.A. et al.: J.Clin.Pharmacol. Ther., 38, 685 (1998)

*高血圧患者への本剤の投与については、コントロールされていない高血圧症患者へは禁忌、コントロールされている高血圧症患者へは慎重投与である。

(「Ⅶ.2.禁忌内容とその理由(5)」「Ⅶ.5.慎重投与内容とその理由(6)」の項参照)

(5)治療的使用

1)使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

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試験の概要 該当しない

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはゾルミトリブタンとして 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、追加投与をすることができるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、2.5 mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 5 mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 10 mg 以内とすること。」である。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連す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

片頭痛の発生機序については様々な仮説があり、確固たるものはまだ明らかにはなっていない。しかし、片頭痛発作時には脳血流が変化している現象が認められており、本現象には、セロトニン(5-HT) および三叉神経が関わっていると考えられている。

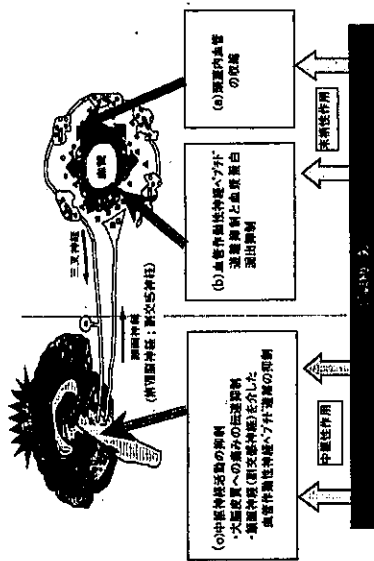
5-HT が何らかの誘因で血漿中に過剰放出されて血管が収縮し、その後急激に5-HT 血漿中濃度が減少し、その跳ね返り現象として血管(特に頭蓋内血管の動脈脈絡合(AVA))が拡張することで拍動性頭痛が生じる。さらに、血管透過性の亢進、血漿蛋白成分の漏出による発痛物質等の産生で頭痛が増強されるとともに、血管壁の浮腫で炎症が生じ持続性頭痛が現れるとする説(血管説)がある。

また、頭蓋内の痛覚を司る三叉神経の刺激により様々な反応が惹起されるが、三叉神経の刺激が逆向性(遠心性)に伝わることで、三叉神経が支配する血管周囲に血管作動性神経ペプチド(カルシトニン遺伝子関連ペプチド: CGRP、およびサブスタンスP)などが遊離し、神経因性の炎症が生じる一方、順行性の伝達経路(三叉神経核)に至った後、さらに高位中枢に情報が伝達され、これが嘔気、嘔吐、自律神経症状および疼痛感を生じさせるとする説(三叉神経血管説)がある。

ゾルミトリプタンは、脳血管およびその近傍に多く分布し片頭痛に関連があるとされる5-HT_{1B}および5-HT_{1D}受容体に対して高い親和性を示す5-HT_{1B/D}受容体作動薬である¹⁾。本薬は、(a)頭蓋内血管(主にAVA)に対する収縮作用、(b)血管作動性神経ペプチド遊離および血漿蛋白漏出に対する抑制作用、(c)中枢神経活動に対する抑制作用を有しており、これらの作用が単独、もしくは総合的に現れて片頭痛発作時の諸症状の改善効果を表すことが示唆されている。

また、代謝産物であるN-脱メチル体も同様に、ヒト5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対して高い親和性を示した。ゾルミトリプタンをヒトに単回経口投与したとき、N-脱メチル体の血漿中濃度は未変化体の約半分であり、N-脱メチル体も片頭痛改善効果に寄与していると思われる。

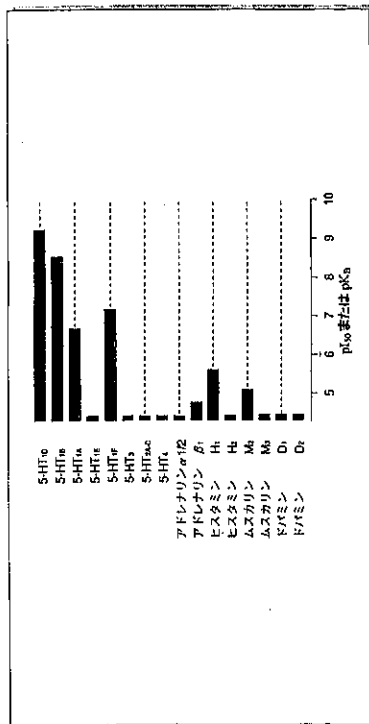
ゾルミトリプタンの想定作用機序(末梢性および中枢性の二重作用)



1) 5-HT_{1B/D}受容体親和性 (in vitro)

ヒト受容体を発現させたCHO (チャイニーズハムスター卵巣)細胞、ならびにウサギ、ラットおよびモルモット由来の組織切片を用いた試験により、ゾルミトリプタンおよび活性代謝物のN-脱メチル体の各受容体に対する親和性を検討した。ゾルミトリプタンは、5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対して高い親和性を示した¹⁾。また、代謝物であるN-脱メチル体は、ゾルミトリプタンの2〜7.9倍の5-HT_{1B/D}受容体親和性を示した¹⁾。

ゾルミトリプタンの各受容体への親和性



3) 三叉神経刺激反応に対する作用【神経因性炎症反応の抑制】

三叉神経を刺激すると、神経終末より各種の神経伝達物質が遊離される。なかでも、血管作動性神経ペプチド（カルシトニン遺伝子関連ペプチド：CGRP、およびサブスタンスP）は、神経因性炎症反応を惹起し、血管拡張、血漿蛋白漏出、肥満細胞の脱顆粒などを生じさせる。

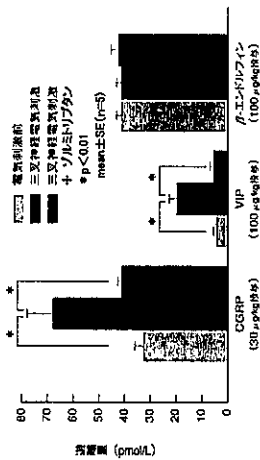
一方、中枢性に促進される血管作動性小腸ペプチド（VIP）も血管拡張作用を有する。従って、これらの神経ペプチドの遊離を抑制し、血漿蛋白漏出を抑制することで、脳血管拡張を阻止することができ、さらには血管拡張に伴う神経因性炎症を抑制できると考えられる。

三叉神経節電気刺激に誘発される生理反応に対するソルミトリプタンの影響を以下に示す。

①神経因性血管作動性神経ペプチド遊離抑制（ネコ）

麻酔下ネコにおいて、ソルミトリプタンを静脈内投与し、三叉神経電気刺激により誘発された血管作動性神経ペプチド（CGRP、VIP）、および鎮痛作用の観点から内因性オピオイドペプチドのβ-エンドルフィンと測定した結果、CGRP及びVIP遊離促進を有意に抑制した。β-エンドルフィンの遊離量の変化は認められなかった²⁰⁾。

麻酔下ネコにおける三叉神経電気刺激により誘発される神経ペプチド遊離促進に対するソルミトリプタン（30及び100 μg/kg、iv）の作用（平均±標準誤差、n=5）

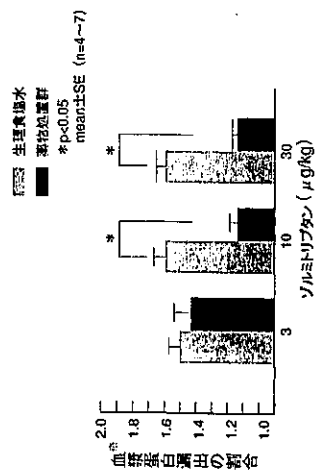


②神経因性血漿蛋白漏出に対する作用（モルモット）

麻酔下モルモットに対し、ソルミトリプタン 3~100 μg/kg を静脈内投与後、三叉神経節への電気刺激により誘発された血漿蛋白の漏出量を測定したとき、ソルミトリプタン 10 μg/kg 以上の用量で有意な抑制作用を示した²⁰⁾。

麻酔下モルモットにおける三叉神経節電気刺激により誘発される血漿蛋白漏出に対するソルミトリプタンの作用（平均±標準誤差、n=4~7）

（三叉神経非刺激側に対する電気刺激側の漏出の割合）



4) 中枢神経活動の抑制

ソルミトリプタンは、ネコの中枢神経に特異的結合部位を有し、静脈内投与によって当該部位に到達することができる（*in vitro*, *ex vivo*）²¹⁾。

ネコの脳幹及び脊髄へのソルミトリプタンの結合

	結合量 (fmol/mg)	
	<i>in vitro</i> (n=4) (20 nmol/L)	<i>ex vivo</i> (n=2) (40 μg/kg, iv)
脳幹		
三叉神経核後核	53 ± 9	21 ± 6
孤束核	47 ± 7	18 ± 6
脊髄		
C1 後角表相部	47 ± 7	18 ± 5
C2 後角表相部	50 ± 6	19 ± 5
C2 前角灰白質	10 ± 3	0
C2 前白質	9 ± 3	0

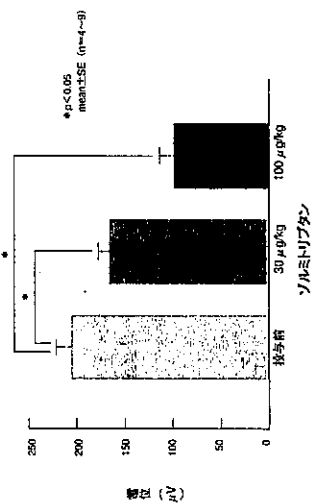
平均 ± 標準誤差

a: ソルミトリプタンの濃度（*in vitro*）または投与量（*ex vivo*）

C1: 第一頸髄、C2: 第二頸髄

また、麻酔下ネコへの静脈内投与（30、100 μg/kg）によって、上矢状静脈洞の電気刺激による第二頸髄の電位変化を有意に抑制した²²⁾。

麻酔下ネコにおける上矢状静脈洞刺激に誘発される第二頸髄の電位変化に対するソルミトリプタン（iv）の作用（平均±標準誤差、n=4~9）



(2)薬効を裏付ける試験成績

片頭痛の病態に不明な点が多いことや、頭痛という客観性の乏しい症状のために、片頭痛薬の薬効を満足に評価できる有効な片頭痛動物モデルは現在のところ存在しない。したがって、実施された試験はすべて「作用機序」を検討する試験に該当し、「薬効を裏付ける試験成績」は得られていない。

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

日本人健康成人30名（男女各15名）にゾルミトリブタン2.5 mgを単回経口投与したときの最高血中濃度到達時間は、未変化体、活性代謝物（N-脱メチル体）とも約3時間であった。

(3)通常用量での血中濃度

1)単回投与

日本人健康成人30名（男女各15名）にゾルミトリブタン2.5 mgを単回経口投与したときの未変化体及び活性代謝物（N-脱メチル体）の血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

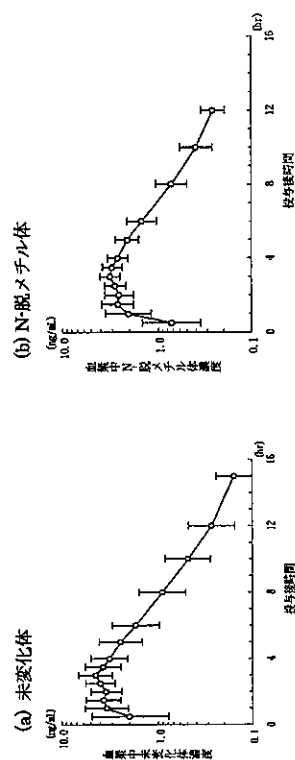


図 単回投与時の血中薬物濃度の推移（幾何平均値±標準偏差、n=30；女性15、男性15）

表 薬物動態パラメータ（n=30；女性15、男性15）

	Cmax ^{a)} (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^{a)} (ng・hr/mL)	Tmax ^{b)} (hr)	t _{1/2} ^{a)} (hr)
未変化体	5.23 (3.64~7.50)	24.98 (17.22~36.24)	3.00 (1.00~5.00)	2.40 (0.30)
N-脱メチル体	3.51 (2.78~4.44)	18.72 (14.93~23.49)	3.00 (1.50~5.00)	2.35 (0.45)

a：幾何平均（幾何平均±標準偏差～幾何平均±標準偏差）、b：中央値（範囲）、

c：平均（標準偏差）

[参考：外国人データ]

欧米人健康成人に単回経口投与したとき、速やかに吸収され、投与後1時間以内に最高血漿中濃度（Cmax）の約3/4に達し、その後4～6時間血漿中濃度が維持された。未変化体及びN-脱メチル体は、ゾルミトリブタン2.5～50 mg^{a)}の用量範囲で用量依存のAUC及びCmaxを示した。

2)反復投与

健康成人男子9名にゾルミトリブタン2.5 mgを初回投与量として1日3回（5時間間隔で服用）2日間反復経口投与し、10 mg^{a)}まで漸次増量したとき、反復投与による薬物動態に与える影響はみられなかった。

3)高齢者

[参考：外国人データ]

高齢者（65歳以上）と非高齢者（18～40歳）に、ゾルミトリブタン5、10、15mg^{a)}を単回空腹経口投与し比較したとき、未変化体ならびにN-脱メチル体のAUC_{0-∞}及びCmaxに統計的に有意差は認められなかった¹³⁾。

4)肝機能障害患者

[参考：外国人データ]

ゾルミトリブタン10mg^{a)}を単回経口投与したとき、健康成人に比べて、中等度肝機能障害患者では未変化体のAUC及びCmaxが各々94%及び50%増加し、重度肝機能障害患者では各々226%及び47%増加した。N-脱メチル体については、中等度肝機能障害患者ではAUC及びCmaxが各々33%及び44%、重度肝機能障害患者では各々82%及び90%低下した。未変化体のt_{1/2}は健康成人に比べて、中等度肝機能障害患者で57%、重度肝機能障害患者で157%延長した。N-脱メチル体のt_{1/2}は健康成人に比べて、中等度肝機能障害患者で32%、重度肝機能障害患者で37%延長した¹⁴⁾。

*中等度又は重度肝機能障害患者への本剤の投与は、慎重投与である。

（「Ⅷ.5.慎重投与内容とその理由③」の項参照）

5)腎機能障害患者

[参考：外国人データ]

腎機能障害患者にゾルミトリブタン10mg^{a)}を単回経口投与したとき、N-脱メチル体のAUCは健康成人と比べて約35%高値であったが、未変化体のAUC及びCmaxならびにN-脱メチル体のCmaxに健康成人と差はほとんどみられなかった。また、腎機能障害患者における未変化体及びN-脱メチル体のt_{1/2}には、健康成人に比べ約1時間の延長がみられた。これらの薬物動態パラメータは健康成人で認められる範囲である¹⁵⁾。

6) 食事の影響

【参考：外国人データ】

ゾルミトリブタン 5mg²⁰⁾ を空腹時と食後に単回経口投与したとき、食後投与では空腹時と比べ未変化体の C_{max} 及び AUC が各々 13% 及び 16% 低下したが、統計的に有意差はみとめられず、また N-脱メチル体では変化がなく、食事による臨床使用上の影響は受けなかった²⁰⁾。

7) 性別の影響

健康成人男女にゾルミトリブタンを 2.5mg 単回経口投与した時の血漿中未変化体の AUC 及び C_{max} は、女性が男性より約 50% 高値を示したが、血漿中濃度の個体間変動が被験者全体では 4 倍以上であり、性差の程度より大きかった。

日本人男性に対する日本人女性の C_{max} 及び AUC の割合 [平均値]

	男性	女性	割合 (%) (女性/男性)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	19.41 (n=15)	32.15 (n=15)	166
C _{max} (ng/mL)	4.42 (n=15)	6.18 (n=15)	141

8) 相互作用

【参考：外国人データ】

① エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤

健康成人 (男女各 6 人) を対象に、酒石酸エルゴタミン (2mg) と無水カフェイン (200mg) の合計と、本剤 20mg²⁰⁾ を単回併用投与したとき、本剤単独投与時と比較して未変化体の AUC 及び C_{max} は約 15% 減少し、活性代謝物も同様の結果が得られた²⁰⁾。

また、健康成人 (男女各 6 人) を対象に、メシラジヒドロエルゴタミン 5mg (2 回/日) を 10 日間投与し、11 日目の午前投与時に本剤 10mg を単回併用投与したとき、本剤単独投与と比較して未変化体および活性代謝物の薬物動態に差はなかった²⁰⁾。

* エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤と本剤の併用投与は、禁忌である。
 (「Ⅷ.2 禁忌内容とその理由(6)」 「Ⅷ.7.1(1)併用禁忌とその理由」の項参照)

② MAO 阻害剤²⁰⁾

健康成人 (男女各 6 人) を対象に、A 型モノアミン酸化酵素阻害剤 (A 型 MAO 阻害剤) であるモクロベミド (本邦未承認) 150mg (2 回/日) を 7 日間投与し、13 日目の投与時に本剤 10mg²⁰⁾ を単回投与したとき、本剤単回投与時と比較して、未変化体の AUC 及び C_{max} が各々 26% 及び 23%、活性代謝物である N-脱メチル体の AUC 及び C_{max} が各々 213% 及び 154% 増加した。また、B 型モノアミン酸化酵素阻害剤 (B 型 MAO 阻害剤) であるセレギリン 10mg (1 回/日) を 7 日間投与し、7 日目に本剤 10mg²⁰⁾ を単回併用投与したとき、未変化体および活性代謝物の薬物動態に臨床に留意すべき影響は認められなかった。

* MAO 阻害剤と本剤の併用投与は、禁忌である。
 (「Ⅷ.2 禁忌内容とその理由(7)」 「Ⅷ.7.1(1)併用禁忌とその理由」の項参照)

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはゾルミトリブタンとして 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、追加投与をすることができ、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、2.5 mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 5 mg を経口投与することができる。ただし、1 日の総投与量を 10 mg 以内とすること。」である。

③ シメチジン²⁰⁾

健康成人 (男女各 8 人) を対象に、シメチジン 400mg (3 回/日) を 2 日間投与し、5 回目の投与時に本剤 5mg²⁰⁾ を単回併用投与したとき、本剤単独投与時と比較して、未変化体の AUC は 48% 増加し、t_{1/2} は 4.99 時間から 7.19 時間に延長した。また、活性代謝物の AUC は 105% 増加し、t_{1/2} は 3.81 時間から 8.0 時間に延長した。

* シメチジン (CYP1A2 を阻害する薬剤) と本剤は、併用注意である。
 (「Ⅷ.7.1(2)併用注意とその理由」の項参照)

④ フルオキサチン (選択的セロトニン再取り込み阻害剤; SSRI、本邦未承認)²⁸⁾

健康成人男女 (解肝対象 16 例) にフルオキサチン 20mg²⁸⁾ を 1 回/日で 28 日間連続投与し、最終投与時に絶食状態で本剤 10mg²⁸⁾ を単回併用投与したとき、未変化体および活性代謝物の薬物動態は本剤単独投与時と同様であった。

* 選択的セロトニン再取り込み阻害剤と本剤は、併用注意である。
 (「Ⅷ.7.1(2)併用注意とその理由」の項参照)

⑤ 少数の健康成人において、プロプラノロール²⁹⁾、アセトアミノフェン³⁰⁾、メトクロプラミド³⁰⁾、リファンピシン²⁷⁾、ピゾチフェン (5-HT 拮抗剤; 本邦未承認)²⁰⁾ と本剤を併用したとき、未変化体および活性代謝物の体内動態に臨床問題となるような影響は認められなかった。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

【参考：外国人データ】

健康成人男女にゾルミトリブタン2.5mg 単回経口投与したときのバイオアベイラビリティ（静脈内投与時に対する経口投与時のAUC_{0-∞}）は、約40%であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

【参考：外国人データ】

血漿クリアランス 約10 mL/min/kg （静脈内投与）

(5) 分布容積

【参考：外国人データ】 2.4 L/kg （静脈内投与）

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白に対する結合率は低く、10～1000 ng/mL の範囲でほぼ一定で約20%であった（*in vitro*）。

3. 吸収

吸収部位：＜参考＞ 小腸全体（ラット）

吸収率：【参考：外国人データ】

欧米人健康成人に単回経口投与した時の吸収率は64%以上。

4. 分布

(1) 血液－臓器門通過性

＜参考＞

ラットに放射能標識した¹⁴C-ゾルミトリブタンを10mg/kgの用量で単回経口投与したときの中短への移行性を検討したところ、投与後2～4時間で血漿中、脳内において最高濃度に到達したことから、ゾルミトリブタン及びその代謝物は脳に移行することが示された。脳内放射能の約1/3はゾルミトリブタンであった。薬理学的に活性なN-脱メチル体は脳内に検出されなかった。

(2) 胎児への移行性

＜参考＞

妊娠動物（ラット及びウサギ）において、¹⁴C-ゾルミトリブタンを経口投与した時の組織中放射能を調べた結果、ゾルミトリブタン及びその代謝物の胎盤・胎児移行が認められた。

(3) 乳汁中への移行性

＜参考＞

授乳中の雌ラットに放射能標識した¹⁴C-ゾルミトリブタンを10 mg/kgの用量で単回経口投与したところ、投与後1時間における乳汁中総放射能濃度は血漿中総放射能濃度と同様であり、ゾルミトリブタン及びその代謝物は血漿中から乳汁中に移行することが示された。投与後4時間では乳汁中総放射能濃度は血漿中総放射能濃度の4.3倍高値を示した。その後、乳汁中総放射能濃度は減少し、投与後24時間での乳汁中総放射能濃度は最高濃度の約1/8であった。

(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

血球への移行【参考：外国人データ】

欧米健康成人に¹⁴C-ゾルミトリブタンを単回経口投与した時、血球への移行が認められたが、ゾルミトリブタン及び代謝物は主に血漿中に存在することが示された。

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

ゾルミトリプタンの推定代謝経路



ゾルミトリブタンは、主にCYP1A2により代謝される。

本剤は初回通過効果を受ける。

^{14}C -ゾルミトリブタンで小腸血管灌流法を用いた ex vivo 試験により検討した結果、ラット腸管における初回通過効果は本薬の主要な消失経路ではないと考えられた。

代謝物である N-脱メチル体は、薬理活性 (5HT_{1B/1D} 受容体作用) を有する。

[参考：外国人データ]

薬物動態 パラメータ	未変化体	N-脱メチル体	N-酸化体	インドール酢酸体
AUC _{0-∞}	20.6%	13.9%	11.3%	40.1%

「VII. 1. (3)通常用量での血中濃度」の項参照。

(1) 揉泄部位

(2) 排泄率

単回経口投与したとき、60%以上が尿中（主排泄物は代謝物であるインドール酢酸体）に、約30%が糞便中（ほとんど未変化体）に排泄される。

尿糞中放射能のゾルミトリブタンならびに代謝物組成（投与量に対する割合(%)）

試料	採取期間 (hr)	未変化体	インド-β-糖環体	N-配糖体	N-糖化体	他の 代謝物
尿	0~48	63.34	30.25	4.18	8.85	8.56
糞 ^{a)}	24~48	24.92	3.36	ND	ND	ND
糞 ^{b)}	48~72	9.52	8.36	ND	ND	ND

ND:検出されず、a:n=3(全て男性)、b:n=1(男性)

「(2)排泄率」の項参照

(注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはノルトリプタンとして1回2.5 mgを片頭痛の頻発発現時に錠剤投与する。なお、効果が不十分な場合には、追加投与をすることができるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、2.5 mgの錠剤投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から5 mgを錠剤投与することができる。ただし、1日の総投与量を10 mg以内とすること。」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
該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

国内臨床試験（承認時）では、本剤による過敏症状の発現は認められていないが、外国でアナフィラキシーショック、アナフィラキシー、蕁麻疹、血管浮腫等の過敏症状が報告されている。本剤の投与で何らかの過敏症状を起こした既往のある患者においては、本剤の投与により過敏症状が発現する可能性が高いと考えられるので、問診の結果、本剤の成分に対する過敏症の既往歴が判明した場合には、本剤を投与しないこと。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(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）

5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。
外国で不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状が報告されており、その多くが心血管系疾患の既往を有していた。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、本剤の投与により重篤な虚血性心疾患様症状があらわれる可能性がある。
なお、本剤は描出ヒト正常冠動脈に対する用量依存的な収縮作用が認められているが、その発現強度はヒトでの最高血漿中濃度の16～31倍で、通常の臨床使用では正常冠動脈に対する影響は少ないことが示唆されている。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(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）

5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。
国内臨床試験（承認時）では、本剤による脳血管障害の発現は認められていないが、外国で5-HT_{1B/1D}受容体作動薬による脳出血、クモ膜下出血、脳卒中等の脳血管障害が報告されている。その多くは原疾患として脳血管障害があった可能性があると考えられており、また、片頭痛自体が脳卒中等の脳血管障害のリスクファクターであることが指摘されていること等から、薬剤との関連性については明らかではない。しかしながら、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、本剤の脳動脈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。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析
該当資料なし

(2) 血液透析
該当資料なし

(3) 直接血液灌流
該当資料なし

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

（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）

5-HT_{1B/D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。
国内外の臨床試験および前臨床試験では、本剤が脳動脈や冠動脈以外の末梢血管を収縮させ、重大な副作用を起こす可能性は示唆されていない。しかしながら、外国で5-HT_{1B/D}受容体作動薬による末梢血管虚血、腹痛や血性下痢を伴う結腸虚血の発現が報告されており、末梢血管障害を有する患者に本剤を投与した場合、症状が悪化させる可能性が考えられる。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

（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）

5-HT_{1B/D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。
国内臨床試験（承認時）では、プラセボを含めたいずれの服用群においても、脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧の変動に有意差は認められなかった。また、外国人の高血圧患者及び正常血圧の被験者（健康被験者）を対象とした試験で、臨床問題となる変化は認められなかった（「V.治療に関する項目3.(4)4」の項参照）。しかしながら、降圧剤等でコントロールできない高血圧患者では、本剤の血管収縮作用により血圧がさらに上昇する可能性があるため、本剤を投与しないこと。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

（6）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/D}受容体作動薬を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

（解説）

「Ⅷ.7.(1)併用禁忌とその理由」の項の解説を参照。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

（7）モノアミン酸化酵素阻害剤（MAO阻害剤）を投与中、あるいは投与中止2週間以内の患者（「相互作用」の項参照）

（解説）

「Ⅷ.7.(1)併用禁忌とその理由」の項の解説を参照。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

（1）虚血性心疾患の可能性のある患者（例えば、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）「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おそれがある。」

（解説）

5-HT_{1B/D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

外国で本剤による不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状の発現が報告されている。一般的に、ほとんどの虚血性心疾患は心臓に血液を送る冠動脈におけるアテローム動脈硬化症の原因としており、主要な危険因子としては高血圧症、高脂血症、喫煙、糖尿病、肥満、男性、若年性アテローム動脈硬化症の家族歴などがあり、運動不足および加齢は危険因子として推定されている。また、アテローム動脈硬化症の臨床症状の発現率は閉経後の女性で増加している。

虚血性心疾患の可能性のある患者に本剤を投与した場合、重篤な虚血性心疾患様症状があらわれるおそれがあるので慎重に投与すること。（「2.禁忌内容とその理由(2)」の解説参照）

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

（2）ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（WPW症候群）又は他の心臓副伝導路と関連した不整脈のある患者（「副作用」の項参照）

（解説）

外国の臨床試験において、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（WPW症候群）の既往歴のある患者で、重篤な発作性頻脈が1例発現した（承認時）ことから、国内の臨床試験を含め以降の臨床試験ではWPW症候群の既往歴がある患者を対象から除外した。WPW症候群等の副伝導路と関連する不整脈のある患者に本剤を投与した場合、症状を悪化させるおそれがあるので、観察を十分行う等慎重に投与すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 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）があらわれることがある。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。

（解説）

5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

「その他の副作用」の項に記載しているとおり、5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬による胸痛、咽喉頭部を含む身体各部の重圧感、絞扼感、疼痛、圧迫感の発現が報告されている。症状は通常軽度から中等度で一過性であるが、ときに激しい場合がある。これらの副作用がみられた症例では、不整脈あるいは虚血性の心電図変化を伴っておらず、現在のところ原因は不明であるが、5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬は冠動脈痙攣を惹起する可能性があるため、胸痛、胸部圧迫感等があらわれ、それらが狭心症や心筋梗塞等の虚血性心疾患によるものと思われる場合には、以後の投与を中止し、適切な検査（心電図等）を行う必要がある。検査の結果、虚血性心疾患が強く疑われる場合は、本剤を再投与しないこと。

重要な基本的注意

- (2) 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。このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）

5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

外国で報告されている本剤による不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状の症例の多くは、心血管系疾患の既往を有していた。そのため、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（冠動脈痙攣）のある患者には、本剤は投与禁忌である。心血管系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報告されているので、このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

重要な基本的注意

- (3) 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）

片頭痛発作の回復過程において眠気を催すことがある。また、承認時までの国内臨床試験において傾眠が 5 例（2.9%）報告されているので、本剤投与中は自動車の運転等危険を伴う機械の操作は避けるよう注意すること。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (3) 中等度又は重度肝機能障害患者【血中濃度が上昇するおそれがある。特に重度肝機能障害患者では、1 日の総投与量を 5 mg 以内とするなど慎重に投与すること。】
（「薬物動態」の項参照）

（解説）

本剤は主に肝代謝によって全身循環から消失する。外国人肝機能障害患者における薬物動態学的試験で、AUC 及び C_{max} が未変化体で増加、活性代謝物（N-脱メチル体）で減少し、t_{1/2} が未変化体、活性代謝物とも延長した（「Ⅶ. 薬物動態」に関する項目 1.(3)(4)の項参照）ことから、慎重に投与する必要がある。特に重度肝機能障害患者に本剤を投与する場合は、1 日の総投与量を 5 mg 以内とするなど、用量を調節する必要があると判断し、外国の添付文書を参考に設定した。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (4) 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）

5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

本剤との関連性は明らかではないが、外国で 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬による脳出血、クモ膜下出血、脳卒中等の脳血管障害の発現が報告されている。喫煙、高血圧症等の脳血管障害のリスクファクターを有する患者等、脳血管障害の可能性のある患者では、本剤の脳動脈収縮作用により脳血管障害があらわれるおそれがあるので慎重に投与すること。（「2. 禁忌内容とその理由（3）」の解説参照）

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (5) 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【類薬（スマトリブタン）でてんかん様発作が発現したとの報告がある。】

（解説）

他の 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬（スマトリブタン）によるてんかん様発作の発現が報告されているので、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には慎重に投与すること。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (6) コントロールされている高血圧症患者【類薬（スマトリブタン）で一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇が少数の患者でみられたとの報告がある。】

（解説）

コントロールされていない高血圧症患者では、本剤の血管収縮作用により血圧がさらに上昇する可能性があるため、本剤は投与禁忌である。コントロールされている高血圧症患者においても、他の 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬（スマトリブタン）による、一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇が報告されているので、慎重に投与すること。（「2. 禁忌内容とその理由（5）」の解説参照）

7. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP1A2 により活性代謝物に代謝され、A 型モノアミン酸化酵素 (MAO) により不活性代謝物に代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

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	酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン (クリアミン [®])	血圧の上昇又は血管収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は、それぞれ 24 時間以内に投与しないこと。	6-HT _{1B/D} 受容体作用薬との薬理的相加作用による、相互に作用 (血管収縮作用) を増強させる。
エルゴタミン誘導体含有製剤	メシル酸ジヒドロエルゴタミン (ジヒドロゴット [®])		
マレイン酸エルゴメトリン (エルゴメトリン F [®])			
マレイン酸メチルエルゴメトリン (メテルギン [®])			

(解説)

6-HT_{1B/D} 受容体作用薬共通の注意事項として設定した。
エルゴタミンは本剤と同様に血管収縮作用を有するため、併用した場合、相互に血圧の上昇又は血管収縮が増強されるおそれがある。このため、外国の添付文書を参考に本剤投与後にエルゴタミンやエルゴタミン誘導体含有製剤を、あるいはエルゴタミンやエルゴタミン誘導体含有製剤投与後に本剤を投与する場合には、24 時間以上の十分な間隔をあげるよう設定した。なお、ジヒドロエルゴタミンと本剤を併用投与したときの薬物動態学的試験では、併用により未変化体及び活性代謝物の薬物動態に問題となる影響は認めなかった。(「Ⅶ. 薬物動態」に関する項目 1.(3) 8) の項参照)

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
5-HT _{1B/D} 受容体作用薬 コハク酸スマトリプタン (イミグラン [®]) 臭化水素酸エトレトリプタン (レルパックス [®]) 安息香酸リザトリプタン (マクサルト [®]) ナラトリプタン塩酸塩 (アマージ [®])	血圧の上昇又は血管収縮が増強されるおそれがある。本剤投与後に他の 5-HT _{1B/D} 受容体作用薬を投与する場合は、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)

6-HT_{1B/D} 受容体作用薬共通の注意事項として設定した。
本剤と同一の作用機序を持つ 5-HT_{1B/D} 受容体作用薬を併用した場合、相互に血圧の上昇又は血管収縮が増強されるおそれがあるため、外国の添付文書を参考に設定した。

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
MAO 阻害剤	本剤及び活性代謝物の消失半減期 (t _{1/2}) が延長し、血中濃度・時間曲線下面積 (AUC) が増加するおそれがあるため、MAO 阻害剤を投与中には本剤を投与しないこと。	A 型 MAO 阻害剤により本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強される可能性がある。

(解説)

A 型 MAO 阻害剤であるモクロベミド (本邦未発売) と本剤の併用により、本剤の活性代謝物の AUC_{0-∞} 及び t_{1/2} の増加がみられた。一般的に MAO 阻害剤の影響は 2 週間といわれていることから、外国の添付文書を参考に設定した。なお、B 型 MAO 阻害剤であるセレギリン (エフピー[®]) と本剤との併用では、本剤及びその活性代謝物の薬物動態に問題となる影響は認められていない。

(「Ⅶ. 薬物動態」に関する項目 1.(3) 8) の項参照)

(2) 併用注意とその理由

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
CYP1A2 阻害剤 シメチジン マレイン酸フルボキサミン キノロン系抗菌剤 (塩酸シプロフロキサシン等) 等	本剤及び活性代謝物の消失半減期 (t _{1/2}) が延長し、血中濃度・時間曲線下面積 (AUC) が増加するので、本剤の 1 日の総投与量を 5 mg 以内とするなど慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP1A2 を阻害する可能性がある。

(解説)

CYP1A2 をはじめ数多くの肝代謝酵素を阻害することが知られているシメチジンと本剤との併用により、本剤及びその活性代謝物の AUC_{0-∞} 及び t_{1/2} の増加が認められた (「Ⅶ. 薬物動態」に関する項目 1.(3) 8) の項参照)。また、併用時の薬物動態学的試験は実施していないが、本剤は主として CYP1A2 により代謝されるため、シメチジンと同様に強力な CYP1A2 阻害作用を有する薬物 (マレイン酸フルボキサミン、塩酸シプロフロキサシン等のキノロン系抗菌剤等) でも併用により本剤の血中濃度に影響を及ぼす可能性がある。

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剤 マレイン酸フルボキサミン塩酸塩 塩酸パロキセチン水和物等 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 塩酸ミルナシプラン デューロキセチン塩酸塩	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・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤との併用により、セロトニン作用が増強する可能性が考えられる。	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。5-HT _{1B/2D} 受容体作用薬との併用に 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）

5-HT_{1B/2D}受容体作用薬共通の注意事項として設定した。

選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（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、本剤との併用によりセロトニン作用が増強し、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。従って、併用する場合には、これらの症状の発現に注意し慎重に投与すること。なお、SSRIであるフルボキサミン（本邦未発売）と本剤を併用投与したときの薬物動態学的試験では、併用により本剤及び活性代謝物の薬物動態に問題となる影響は認められなかった。（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1.(3) 8」の項参照）

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内の第Ⅱ相用量反応試験において、副作用は26.5%（45/170）に認められ、主な副作用は、悪心6例（3.5%）、知覚減退5例（2.9%）、傾眠5例（2.9%）、片頭痛の悪化5例（2.9%）であった。また、欧米の第Ⅲ相用量検証試験において、副作用は42.0%（84/200）に認められ、主な副作用は、絞扼感21例（10.5%）、悪心19例（9.5%）、めまい17例（8.5%）、異常感覚12例（6.0%）であった。上記試験でみられた副作用の多くは軽度あるいは中等度で一過性のもので、処置なしで消失した。また、重篤な副作用は認められなかった。（承認時）
普通錠及びFRM錠における使用成績調査の総症例数2,710例中、副作用が報告されたのは149例（5.5%）であった。その主な副作用は悪心36件（1.3%）、倦怠感16件（0.6%）、動悸13件（0.5%）、傾眠13件（0.5%）、浮動性めまい10件（0.4%）であった。（再審査終了時）

1) 重篤な副作用と初期症状

(1) 重篤な副作用

- 1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（頻度不明^{※1}）：アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがまれに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し適切な処置を行うこと。
- 2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状（頻度不明^{※1}）：不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状をおこすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) 頻脈（WPW症候群における）（頻度不明^{※1}）：WPW症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈が、本剤を投与したWPW症候群の既往のある患者1例で認められている。
- 4) てんかん様発作（頻度不明^{※2}）：類薬（スマトリブタン）でてんかん様発作をおこすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

注1) 自発報告又は外国のみで認められているゾルミトリブタンを含有する製剤の副作用のため頻度不明。

注2) 類薬の情報のため頻度不明。

（解説）

- 1) 国内臨床試験での報告はない（承認時）が、外国でまれにアナフィラキシーショック及びアナフィラキシーが報告されている。本剤投与後、アナフィラキシー（呼吸困難、血管浮腫、血圧低下等）が認められた場合には、投与を中止し、気道の確保、抗ヒスタミン剤、ステロイド剤、エピネフリンの投与等、適切な処置を行うこと。
- 2) 国内臨床試験での報告はない（承認時）が、外国でまれに重篤な不整脈、狭心症及び心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状が報告されている。本剤投与後に重篤な不整脈、胸痛、胸部圧迫感など狭心症及び心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 3) 外国の臨床試験において、ウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群(WPW症候群)の既往歴のある患者で、重篤な発作性頻脈の発現が1例認められた(承認時)。WPW症候群等の副伝導路と関連する不整脈のある患者に本剤を投与した場合、症状を悪化させるおそれがある。
- 4) 他の5-HT_{1A}受容体作動薬(スマトリプタン)によるてんかん様発作の発現が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

(2) その他の副作用			
発現頻度	0.1%以上5%未満	0.1%未満	頻度不明(注1)
過敏症(注2)		麻疹疹、血管浮腫等の過敏症	
循環器	動悸	高血圧	頻尿、消化管の出血又は梗塞(注3)腸管出血、腸管梗塞、腸梗塞等)
消化器	悪心、口内乾燥、嘔吐、腹痛	下痢	嚥下困難
精神神経系	傾眠、めまい、知覚減退、知覚過敏、異常感覚、頭痛		
泌尿器		頻尿	多尿、尿意切迫
筋・骨格系		筋力	筋肉痛
その他	無力症、熱感、重圧感(注3)、絞扼感(注3)、疼痛(注3)、圧迫感(注3)、倦怠感		疲労

なお、発現頻度は承認時までの国内臨床試験(普通錠)及び使用成績調査(普通錠及びMR錠)の合計より算出した。

注1) 自発報告又は外国のみで認められているゾルミトリプタンを含有する製剤の副作用のため頻度不明。

注2) 頻度の情報のため頻度不明。

注3) このような場合には投与を中止すること。

注4) 血性下痢又は腹痛を呈することがある。

注5) これらの症状は通常一過性であるが、ときに重篤な場合があり、胸部、咽喉頭部を含む身体各部で起こる可能性がある(「重要な基本的注意」の項参照)。また、痛みは頭痛、筋肉痛、関節痛、背骨痛、神経痛等を含む。

(解説)

本剤の企業中核データシートに記載されている副作用について、国内臨床試験における副作用発現頻度に基づき記載した。頻度不明の項に記載のある副作用は、国内臨床試験においては報告がなく、外国の臨床試験又は自発報告において認められたものである。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 <承認時(普通錠)及び使用成績調査(普通錠及びMR錠)における副作用発現状況一覧>

時期	承認時の状況	使用成績調査の累計	合計
①調査施設数	66	569	619
②調査症例数	170	2710	2880
③副作用等の発現症例数	45	149	194
④副作用等の発現件数	70	199	269
⑤副作用等の発現症例率(③/②×100)	26.47	5.50	6.74
副作用等の種類			
神経系障害			
浮動性めまい	18 (10.59)	44 (1.62)	62 (2.15)
頭部不快感	4 (2.35)	10 (0.37)	14 (0.49)
頭痛	-	5 (0.18)	5 (0.17)
知覚過敏	1 (0.59)	3 (0.11)	4 (0.14)
感覚鈍麻	1 (0.59)	3 (0.11)	4 (0.14)
感覚鈍麻	5 (2.94)	6 (0.22)	11 (0.38)
片頭痛	5 (2.94)	-	5 (0.17)
錯覚	1 (0.59)	6 (0.22)	7 (0.24)
* 嗅覚鈍麻	-	1 (0.04)	1 (0.03)
傾眠	5 (2.94)	13 (0.48)	18 (0.63)
緊張性頭痛	-	1 (0.04)	1 (0.03)
眼障害			
* 羞明	3 (1.76)	1 (0.04)	4 (0.14)
* 霧視	3 (1.76)	-	3 (0.10)
-	-	1 (0.04)	1 (0.03)
心臓障害			
* 第一度房室ブロック	4 (2.35)	13 (0.48)	17 (0.59)
-	1 (0.59)	-	1 (0.03)
動悸	3 (1.76)	13 (0.48)	16 (0.56)
血管障害			
-	-	2 (0.07)	2 (0.07)
ほてり	-	2 (0.07)	2 (0.07)
呼吸器、胸部および縦隔障害			
* 息詰まり感	4 (2.35)	12 (0.44)	16 (0.56)
-	-	2 (0.07)	2 (0.07)
* 咳嗽	-	1 (0.04)	1 (0.03)
* 呼吸困難	-	1 (0.04)	1 (0.03)
* 過換気	1 (0.59)	-	1 (0.03)
* 鼻閉	-	1 (0.04)	1 (0.03)
* 口腔咽頭腫脹	-	1 (0.04)	1 (0.03)
咽喉刺激感	-	3 (0.11)	3 (0.10)
咽喉絞扼感	-	2 (0.07)	2 (0.07)
鼻痛	-	1 (0.04)	1 (0.03)

鼻部不快感	3	(1.76)	1	(0.04)	4	(0.14)
口腔咽頭痛	-		1	(0.04)	1	(0.03)
胃腸障害	16	(9.41)	48	(1.77)	64	(2.22)
上腹部痛	1	(0.59)	3	(0.11)	4	(0.14)
下痢	1	(0.59)	-		1	(0.03)
口内乾燥	6	(3.53)	-		6	(0.21)
* 消化不良	1	(0.59)	1	(0.04)	2	(0.07)
悪心	6	(3.53)	36	(1.33)	42	(1.46)
胃不快感	2	(1.18)	1	(0.04)	3	(0.10)
* 口内炎	-		1	(0.04)	1	(0.03)
嘔吐	-		9	(0.33)	9	(0.31)
心窩部不快感	-		1	(0.04)	1	(0.03)
口の感覚異常	-		3	(0.11)	3	(0.10)
口の錯覚	-		1	(0.04)	1	(0.03)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.59)	4	(0.15)	5	(0.17)
* 冷汗	-		1	(0.04)	1	(0.03)
* 多汗症	1	(0.59)	-		1	(0.03)
発疹	-		1	(0.04)	1	(0.03)
* 顔面腫脹	-		1	(0.04)	1	(0.03)
嚔疹	-		1	(0.04)	1	(0.03)
筋骨格系および結合組織障害	5	(2.94)	9	(0.33)	14	(0.49)
関節痛	1	(0.59)	-		1	(0.03)
筋力低下	2	(1.18)	-		2	(0.07)
重感	-		4	(0.15)	4	(0.14)
* 筋骨格硬直	3	(1.76)	5	(0.18)	8	(0.28)
腎および尿路障害	1	(0.59)	2	(0.07)	3	(0.10)
頻尿	1	(0.59)	1	(0.04)	2	(0.07)
* 尿失禁	-		1	(0.04)	1	(0.03)
全身障害および投与局所後遺	11	(6.47)	45	(1.66)	56	(1.94)
無力症	2	(1.18)	7	(0.26)	9	(0.31)
胸部不快感	2	(1.18)	9	(0.33)	11	(0.38)
胸痛	-		1	(0.04)	1	(0.03)
* 異常感 ^{※1}	1	(0.59)	-		1	(0.03)
異常感 ^{※2}	-		5	(0.18)	5	(0.17)
* 冷感	2	(1.18)	1	(0.04)	3	(0.10)
熱感	-		2	(0.07)	2	(0.07)
倦怠感	4	(2.35)	16	(0.59)	20	(0.69)
痒痛	-		1	(0.04)	1	(0.03)

* 末梢冷感	-		2	(0.07)	2	(0.07)
* 発熱	-		1	(0.04)	1	(0.03)
口渴 ^{※2}	-		4	(0.15)	4	(0.14)
臨床検査	1	(0.59)	1	(0.04)	2	(0.07)
血圧上昇	-		1	(0.04)	1	(0.03)
* 好中球数増加	1	(0.59)	-		1	(0.03)

(MedDRA/J ver.11.1)

*: 使用上の注意から予測できない副作用

※注1: 使用成績調査で発現した5例については無力症の記載範囲内と判断し、既知の副作用として扱った。

※注2: 使用成績調査で発現した4例については口内乾燥の記載範囲内と判断し、既知の副作用として扱った。

＜外国臨床試験 副作用発現状況一覧＞

	プラセボ	ゾルミトリブタン2.5mg
安全性評価対象例数	101	200
副作用発現例数 (%)	23 (22.8)	84 (42.0)

COSTART (注1)		200 例
安全性評価対象例数		84(42.0)
副作用発現例数 (%)		
全身系		
頭痛		1(0.5)
悪化反応 (注2)		3(1.5)
無力症		7(3.5)
胸痛		1(0.5)
さむけ		3(1.5)
その他重圧感		1(0.5)
頸部痛		1(0.5)
疼痛		3(1.5)
胸部圧迫感		1(0.5)
その他圧迫感		5(2.5)
咽喉部圧迫感		1(0.5)
こわばり		1(0.5)
胸部絞扼感		8(4.0)
頸部絞扼感		1(0.5)
頸部絞扼感		3(1.5)
その他絞扼感		4(2.0)
咽喉部絞扼感		5(2.5)
頻尿		3(1.5)
血管拡張		6(3.0)
口内乾燥		8(4.0)
消化不良		5(2.5)
食欲亢進		1(0.5)
悪心		19(9.5)
嘔吐		1(0.5)
浮腫		1(0.5)
代謝・栄養系		1(0.5)
関節痛		1(0.5)

COSTART (注1)		200 例
安全性評価対象例数		84(42.0)
副作用発現例数 (%)		
神経系		
筋無力症		1(0.5)
中枢神経刺激症状		1(0.5)
錯乱		1(0.5)
めまい		17(8.5)
知覚過敏		2(1.0)
運動過多		1(0.5)
神経過敏 (症)		1(0.5)
異常感覚		17(6.0)
傾眠		9(4.5)
思考異常 (注3)		3(1.5)
振戦		3(1.5)
鼻出血		2(1.0)
過換気		1(0.5)
咽喉炎		1(0.5)
鼻炎		3(1.5)
音声変調		1(0.5)
そう痒 (症)		2(1.0)
多汗		4(2.0)
小水疱性皮膚疹		1(0.5)
視力異常		1(0.5)
眼の異常		1(0.5)
聴覚過敏		1(0.5)
失明		1(0.5)
味覚鈍縮		1(0.5)
耳鳴		1(0.5)

注1)米国で利用されている副作用用語集 (Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms)

注2)報告副作用名: INCREASED MIGRAINE PAIN, INCREASED HEAD PAIN, INCREASED HEADACHE

注3)報告副作用名: DIFFICULTY IN CONCENTRATING, FUZZY FEELING, TROUBLE CONCENTRATING

(3)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等の背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

9.高齢者への投与

高齢者と非高齢者の血漿中濃度は類似している。しかし、臨床使用における高齢者に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

(解説)

外国の臨床試験において、高齢者 (65 歳以上) における薬物動態は非高齢者 (18~40 歳) と類似していた (「Ⅷ. 薬物動態に関する項目 1.(3)3」の項参照)。しかし、高齢者における本剤の使用経験は少なく、安全性は確立していない。

10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(解説)

ウサギ及びラットを用いた器管形成期投与試験では、胎児の器管形成に対する影響は認められていないが、妊娠ウサギ及びラットを用いた胎盤・胎児移行性試験において、ゾルミトリブタンおよび代謝物の胎盤・胎児移行性が確認された。妊娠中の女性に対する使用経験は少なく安全性は確立していない。

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は、授乳を避けさせること。[動物実験 (ラット) で経口投与後に乳汁中への移行が認められている。]

(解説)

授乳中のラットにゾルミトリブタンを単回経口投与したとき、乳汁への移行が認められた。ヒト乳汁中への移行については明らかではないが、乳児における安全性は確立していないので、授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。

11.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (12 歳未満の小児等においては使用経験がなく、12 歳以上の小児においては使用経験が少ない)。

(解説)

普通錠の臨床試験は 12 歳以上、RM 錠の臨床試験は 18 歳以上の患者を対象としており、12 歳未満の小児等における使用経験はない。また、12 歳以上の小児においても使用経験が少なく、小児に対する安全性は確立していない。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

ゾルミトリブタン投与により、ラット、イヌ及びサル的一般症状観察試験で幾つかの異常所見、中枢神経系試験でラット体温低下及びラット記憶学習能の変化、自律神経系試験でネコ呼吸の電気刺激誘発能力の増強作用、及びモルモット腸出血回腸に対する抗ヒスタミン作用、呼吸・循環器機能試験でイヌ心血行動態及び呼吸機能の変化、並びにサル心血行動態の変化、ラット腎臓機能試験で尿量及び尿中ナトリウムイオン濃度の減少が認められたが、これらの変化は、臨床用量と比較して高用量で発現し、また発現強度も軽度なものが主であった。

活性代謝物の N-メチル体のイヌ一般症状及び心血行動態試験では、ゾルミトリブタンと同様の作用を示した。

試験項目	動物種	試験結果
一般症状および行動に及ぼす影響	マウス	1~100mg/kg (po) で影響なし。
	ラット	2~200mg/kg (iv), 10~2000mg/kg (po) で異常所見を認めず。
	イヌ	0.02~1mg/kg (iv), 12mg/kg (po) で異常所見を認めず。
	サル	0.003~10mg/kg (iv) で異常所見を認めず。症状は個体、用量によって異なっていた。
中枢神経系に及ぼす影響	マウス	1~30mg/kg (po) で影響なし。
	ラット	1~10mg/kg (iv), 10~100mg/kg (po) で作用なし。
	マウス	1~30mg/kg (po) で作用なし。
	マウス	1~30mg/kg (po) で影響なし。
	ラット	10~50mg/kg (iv) で体温低下。
	ラット	30 mg/kg (po) で僅かに記憶力低下及び学習能力の増強。
自律神経系/平滑筋に及ぼす影響	ネコ	0.45 及び 0.9 mg/kg (iv) で張力増強。
	モルモット (in vivo)	1 µg/mL で抗ヒスタミン作用。
循環器系に及ぼす影響	胸腔の電気刺激誘発反応に対する作用 薬出回腸に対する作用(作動薬: アセチルコリン, ヒスタジン, 5-HT, 塩化カルシウム)	
	1 mg/kg (iv): 血圧、左心室収縮期圧、左心室最大変化率及び大動脈血流量の増加並びに心拍数及び大動脈血管抵抗の僅かな低下。 8, 10 mg/kg (iv): 全観察項目の低下 (心電図には影響なし)	
	イヌ	0.5, 1mg/kg (iv), 1.2mg/kg (po) で血圧上昇及び心拍数増加
	サル	0.3~3mg/kg (iv) で血圧低下の後、持続的血圧上昇 (軽微)。10mg/kg (iv) で血圧低下。
呼吸器系に及ぼす影響	ラット	1~10mg/kg (iv) で呼吸数増加と一回換気量の低下。
	ラット	9 mg/kg (iv) で一回換気量及び毎分換気量の低下。
消化器系に及ぼす影響	マウス	1~30mg/kg (po) で影響なし。
	ラット	1~30mg/kg (iv) で影響なし。
腎機能	ラット	30 mg/kg (po) で尿量及び尿中ナトリウム濃度の減少。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

外国で、健康人に本剤 50 mg を単回経口投与した際、鎮静 (傾眠・無力症) が認められた。
処置: 本剤の消失半減期は 2.5~3 時間であり、少なくとも 15 時間、あるいは症状・徴候が持続する限り患者をモニターすること。本剤に特異的な解毒薬はないので、重症中毒の場合、気道の確保・維持、適度の酸素負荷・換気、循環器系のモニタリング・対症療法を含む集中治療が望ましい。なお、血液透析・腹膜透析の効果は不明である。

(解説)

臨床使用において本剤を過量服用した症例は報告されていないが、外国の第 I 相試験において、本剤 50mg を単回経口投与した際、7 例中 6 例に鎮静 (傾眠・無力症) が認められた。本剤を過量服用した場合、少なくとも 15 時間、あるいは症状・徴候が発現している場合はそれらが持続する限りモニターを行い、重症中毒の場合には、呼吸管理 (気道の確保・維持、酸素吸入・換気等)、循環管理、対症療法を行うこと。

本剤に特異的な解毒薬は知られていない。また、血液透析、腹膜透析による薬物除去効果についてはデータがなく不明である。

14. 適用上の注意及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)

適用上の注意

薬剤交付時:

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、更には穿孔を起こして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15. その他の注意

該当する記載なし

16. その他

2. 毒性

(1) 単回投与毒性

概略致死量 (mg/kg)

動物	マウス	ラット	イヌ
投与経路			
経口	1000	1500	>100
静脈内	50	100	—

【—：測定データなし】

(2) 反復投与毒性

ラットでは1000 mg/kg/日まで、イヌでは100 mg/kg/日までの用量で反復経口投与試験を行った。いずれの動物種においても、この種の薬剤(S-HTT作動薬)に共通してみられる薬理作用に起因する一般状態の変化が観察された。この他に、ラットにおいては高用量(400 mg/kg/日以上)を長期投与した際に、呼吸抑制が原因と思われる前兆を伴わない死亡がみられた。イヌでは高用量(100 mg/kg/日)において過度の薬理作用が原因と思われる虚脱、痙攣が観察され、12ヵ月間投与試験で雄1例の死亡がみられた。また、イヌの反復投与試験で、100 mg/kg/日(臨床用量で得られるヒト曝露量の1000倍以上の曝露量が得られる条件)で12ヶ月間反復投与した場合においても循環器系に関する毒性所見はみられなかった。

無毒性量 (mg/kg/日)

動物	ラット	イヌ
投与経路		
経口 (1ヵ月間)	100	25
経口 (6ヵ月間)	100	100
経口 (12ヵ月間)	—	25

【—：測定データなし】

(3) 生殖発生毒性

ラットを用いて行った一般生殖能試験では最高用量の400 mg/kg/日まで生殖機能に対する影響はみられなかった。ラットにおける器官形成期投与試験では、1200 mg/kg/日を投与した際に着床後胚・胎児損失数の増加が観察され、胎児に対する無毒性量は400 mg/kg/日であった。母動物の一般毒性学的指標及び生殖能に対する無毒性量はそれぞれ400 mg/kg/日、1200 mg/kg/日であった。ウサギにおける器官形成期投与試験では、母動物の一般毒性学的指標に対する高用量(30 mg/kg/日)まで胎児への影響はみられなかった。母動物の一般毒性学的指標に対する無毒性量は3 mg/kg/日であった。ラットにおける器官形成期・周産期・授乳期投与試験では、最高用量である400 mg/kg/日まで母動物の生殖能、胎児の発生、出生児の発育及び生殖能に対する影響はみられなかった。

以上のように、ラットにおける器官形成期投与試験において1200 mg/kg/日を投与した際に着床後胚・胎児損失数の増加が観察された以外には、親動物の生殖能及び胎児・出生児に対する本薬の影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO細胞遺伝子突然変異試験、ラット小核試験、ラット不定期DNA合成試験を行ったところ、いずれも陰性であった。一方、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で染色体構造異常誘発の兆候がみられたが、この試験以外のすべての試験の結果並びにがん原性試験の結果が陰性であったことから、本薬がin vivoでの遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

2) がん原性

マウス及びラットを用い、400 mg/kg/日までの用量を長期間断経口投与し、本薬のがん原性について検討した。マウスを用いた試験では、いずれの用量でもがん原性を示唆する異常所見は認められなかった。ラットでは、400 mg/kg/日投与群の雄で甲状腺濾胞腫瘍及び皮膚線維腫の発現率増加がみられたが、100 mg/kg/日までの用量では腫瘍発現率に対する影響はみられず、1日の最大総投与量である10 mgを単回服用した場合のヒトでの曝露量と比較した場合に600倍以上の安全域が存在する。マウス、ラットのいずれにおいても、すべての用量で悪性腫瘍の発現率の増大は認められなかった。

以上から、本薬がヒトにおいてがん原性を示す可能性は極めて低いと考えられた。

3) 依存性

アカゲザルを用いた試験の結果、本剤には精神依存性形成能がないことが示された。また、ラットおよびイヌの反復投与試験では、高用量で長期間断投与にもかかわらず、身体依存性形成能を示唆するような所見がみられなかった。加えて本剤は頓用薬であることから、身体依存性形成能試験は必要ないと判断された。

4) 抗原性

能動全身性・受動皮膚アナフィラキシー試験(モルモット)および受動皮膚アナフィラキシー試験(ラット)を行ったが、いずれの試験結果も陰性であった。

X.取扱以上の注意、包装、承認等に関する項目

1.有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 5 年（安定性試験結果に基づく）
外箱に表示の使用期限内に使用すること。

2.貯法・保存条件

室温保存

3.薬剤取扱い上の注意点

<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）

4.承認条件

該当しない

5.包装

20 錠（PTP）

6.同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：コハク酸スマトリブタン、臭化水素酸エレトリブタン、安息香酸リザトリブタン、ナラトリブタン塩酸塩

7.国際誕生年月日

1997 年 3 月 7 日

8.製造・輸入承認年月日・承認番号

製造・輸入承認年月日：2001 年 6 月 20 日

承認番号：21300AMY00274000

9.薬価基準収載年月日

2001 年 8 月 31 日

10.効能・効果追加、用法・用量更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ゾーミッド錠 2.5mg

2011 年 3 月 25 日

薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

12.再審査期間

再審査期間満了日：2009 年 6 月 19 日（終了）

13.長期投与の可否

該当しない

14.厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2160004F1027

15.保険給付上の注意

XI.文献

1.引用文献

- 1) 149-000001 社内資料 国内第Ⅱ相臨床試験 (2001)
- 2) 140-000027 Rapoport, A. M. et al. : *Neurology*, 49, 1210 (1997)
- 3) 149-000002 社内資料 国内第Ⅰ相単回投与試験 (2001)
- 4) 149-000003 社内資料 国内第Ⅰ相反復投与試験 (2001)
- 5) 140-000054 Seaber, E. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 41, 141 (1996)
- 6) 140-000045 Dixon, R. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 43, 273 (1997)
- 7) 149-000004 社内資料 日本人と欧米人の薬物動態比較試験 (2001)
- 8) 149-000005 社内資料 欧米の初期第Ⅱ相用量反応試験 (2001)
- 9) 140-000057 Dahlöf, C. et al. : *Eur. J. Neurology*, 5, 535 (1998)
- 10) 140-000026 Solomon, G. D. et al. : *Neurology*, 49, 1219 (1997)
- 11) 149-000006 社内資料 欧米の第Ⅲ相試験(長期間の複数回投与に対する安全性試験 (2001))
- 12) 140-000006 Tepper, S. J. et al. : *Curr. Med. Res. Opin.*, 15 (4), 254 (1999)
- 13) 140-000060 Peck, R. W. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.*, 63, 342 (1998)
- 14) 140-000015 Dixon, R. et al. : *J. Clin. Pharmacol.*, 38, 694 (1998)
- 15) 140-000029 Gillotin, C. et al. : *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 35(11), 522 (1997)
- 16) 140-000059 Smith, D. A. et al. : *J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 38, 685 (1998)
- 17) 140-000043 Martin, G. R. et al. : *Br. J. Pharmacol.*, 121, 157 (1997)
- 18) 149-000007 社内資料 183C91(ノルミトリプタンの N-脱メチル体)の受容体選択性 (2001)
- 19) 140-000238 MacLennan, S. J. et al. : *Eur. J. Pharmacol.*, 361, 191 (1998)
- 20) 140-000056 Goadsby, P. J. et al. : *Headache*, 34, 394 (1994)
- 21) 149-000008 社内資料 麻酔下モルモットにおける神経因性血漿蛋白漏出に対する作用 (2001)
- 22) 140-000042 Goadsby, P. J. et al. : *Cephalalgia*, 17, 153 (1997)
- 23) 140-000051 Goadsby, P. J. et al. : *Pain*, 67, 355 (1996)
- 24) 140-000065 Seaber, E. J. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 46, 433 (1998)
- 25) 140-000056 Dixon, R. M. et al. : *Cephalalgia*, 17, 639 (1997)
- 26) 140-000226 Rolan, P. : *Cephalalgia*, 17 (Suppl 18), 21 (1997)
- 27) 140-000070 Dixon, R. et al. : *Clin. Drug Invest.*, 15(6), 515 (1998)
- 28) 140-000064 Smith, D. A. et al. : *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 36 (6), 301 (1998)
- 29) 140-000025 Peck, R. W. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 44, 595 (1997)
- 30) 140-000063 Seaber, E. J. et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 53, 229 (1997)

XII.参考資料

主な外国での発売状況

国名	販売名	承認(許可) 年月日	有効成分 含量 (1錠中)	効能・効果	用法・用量
英国	Zomig	1997年3月7日	2.5 mg		推奨用量：2.5 mg ・症状の持続時 ^{*1} 又は24時間以内の再発時：2回目を服用(但し、1回目の服用から2時間以上あける) ・増量：2.5 mgで十分な効果が得られない場合、次回発作時からは5 mgの服用が可能 ・24時間以内の総投与量：10 mg ^{*2}
スウェーデン	Zomig	1997年3月21日	2.5 mg 5 mg	前兆を伴う又は伴わない片頭痛の急性期治療	
ドイツ	Ascetop	1997年8月5日	2.5 mg 5 mg		
フランス	Zomig	1997年8月28日	2.5 mg	片頭痛の頭痛発作時の治療	
米国	Zomig	1997年11月25日	2.5 mg 5 mg	前兆を伴う又は伴わない片頭痛の急性期治療	*1：英国 *2：英国は15 mg

#：欧州相互承認制度による承認(許可)

なお、本邦における効能または効果、用法および用量は以下のとおりである。

【効能・効果】

片頭痛

【用法・用量】

通常、成人にはゾルミトリブタンとして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、追加投与をすることができるが、前回の投与から2時間以上あけること。
また、2.5 mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から5 mgを経口投与することができる。
ただし、1日の総投与量を10 mg以内とすること。

※ 参考資料2「慢性頭痛の診療ガイドライン 2013」については、
出版元の情報をご確認ください。

PRACTICE GUIDANCE: OTC SUMATRIPTAN

WHO TO REFER TO GP

- Those aged under 18 years or over 65 years
- Those aged 50 years or over and experiencing migraine attacks for the first time. If a doctor confirms a diagnosis of migraine they can be considered for OTC sumatriptan
- Patients who had their first ever migraine attack within the previous 12 months
- Patients who have had fewer than five migraine attacks in the past
- Patients who experience four or more attacks per month. The patient is potentially suitable for OTC sumatriptan but should be referred to a doctor for further evaluation and management
- If migraine headache lasts for longer than 24 hours. The patient is potentially suitable for OTC sumatriptan but should be referred to a doctor for further evaluation and management
- Patients who do not respond to treatment
- Patients who have a headache (of any type) on 10 or more days per month
- Women with migraine who take the combined oral contraceptive pill have an increased risk of stroke so should be referred if the onset of migraine is within the previous three months, if migraine attacks are worsening or if they have a migraine with aura
- Patients who do not recover fully between attacks
- Pregnant or breast-feeding migraine sufferers
- Patients with three or more cardiovascular risk factors (see "Cautions")

Urgent referral may be required for patients with:

- Unilateral motor weakness (muscle weakness on one side of body)
- Double vision
- Clumsiness or uncoordinated movements
- Tinnitus
- Reduced level of consciousness
- Seizure-like movements
- A recent rash with a headache
- Headache confined to the back of the head
- A recent marked deterioration in migraine (eg, an increase in duration, severity or frequency of attacks)

WHAT ARE THE OTC INDICATIONS?

OTC sumatriptan is indicated for the acute treatment of migraine attacks with or without aura in adults aged 18 to 65 years. It should only be used where there is a clear diagnosis of migraine (see flowchart overleaf). It should not be used prophylactically.

HOW DOES SUMATRIPTAN WORK?

The triptans are 5-HT₁ (serotonin) agonists. They appear to work by stimulation of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1D} receptors. Cranial vasoconstriction and inhibition of trigeminal nerve activity may contribute to their action.

IS IT MIGRAINE?

Migraine is characterised by recurrent, throbbing, often unilateral headaches. It may be accompanied by nausea, vomiting, and sensitivity to light, sound or movement and is often aggravated by routine activities. A migraine attack may be precipitated by migraine triggers. The most common type of migraine is migraine without aura. Migraine with aura involves warning signs (auras) in the hour preceding the headache. Auras include visual changes (eg, flashes of light); sensory symptoms (eg, numbness) and speech disturbances.

A migraine headache usually lasts four to 72 hours (untreated or unsuccessfully treated). The frequency of attacks can vary widely, typically up to four attacks per month, with the average being about one attack per month. Migraines generally follow a fairly consistent pattern in most sufferers. Patients are usually symptom-free between attacks.

Migraine triggers

Bright lights, noise, strong smells	Missing meals
Diet, eg, alcohol, cheese, chocolate, artificial sweeteners	Stress
Eye strain	Too much or too little sleep
Hormonal changes, eg, menstruation	Travel
	Unaccustomed strenuous exercise
	Weather extremes

PRACTICE POINTS

- OTC sumatriptan is indicated for the acute treatment of migraine attacks with or without aura in adults aged 18–65 years.
- For pharmacy supply patients should have an established pattern of migraine (a history of five or more migraine attacks. Their first ever migraine attack should have occurred more than 12 months ago).
- Patients aged 50 years or over experiencing migraine attacks for the first time need to seek medical advice since there may be a more serious underlying cause.
- OTC sumatriptan is useful as second line therapy for migraine sufferers who have been unsuccessful with analgesics (or analgesics combined with anti-emetics).
- Advise patients to take a single tablet as soon as possible after the onset of a migraine headache although it is effective if taken at any stage of the headache.
- If the first dose of sumatriptan is ineffective, a further dose is unlikely to be effective and should not be taken. However, if symptoms return after initial relief, a second dose can be taken after two hours.
- Patients experiencing four or more attacks per month or requesting four or more packs per month should be referred. The patient is potentially suitable for OTC sumatriptan but should be referred to a doctor for further evaluation and management.
- Excessive use of triptans may lead to chronic daily headache or exacerbation of headache.
- OTC sumatriptan is contraindicated in patients with a history of cardiovascular disease. In addition an individual with high cardiovascular risk should not receive OTC sumatriptan (see "Cautions").
- Sumatriptan can cause drowsiness. If this occurs, skilled tasks such as driving should be avoided.
- Women with migraine who are taking the combined oral contraceptive pill have an increased risk of stroke so should be referred if the onset of migraine is recent (within the previous three months), if there is a worsening of migraine attacks, or if they have a migraine with aura.
- No other triptan (including sumatriptan-containing products), ergotamine or ergotamine derivative should be used with OTC sumatriptan for the same migraine attack. Patients on sumatriptan should not take St John's wort preparations. Pharmacists should exclude potentially serious drug interactions before commencing treatment (see British National Formulary/Summary of Product Characteristics (SPC) for complete list).

WHEN SHOULD SUMATRIPTAN BE COUNTERPRESCRIBED?

Over-the-counter analgesics, either on their own or combined with anti-emetics, can be effective in treating migraine attacks.

OTC sumatriptan is useful for sufferers who have been unsuccessful with analgesics (or analgesics combined with anti-emetics) — either because the treatment was ineffective or because it was poorly tolerated.

OTC sumatriptan is indicated for patients with an established pattern of migraine.

HOW TO TAKE OTC SUMATRIPTAN

It is advisable that sumatriptan is taken as soon as possible after the onset of a migraine headache, although it is effective if taken at any stage of the headache.

A single 50mg tablet should be swallowed whole with water. If there is a response to the first tablet but the symptoms recur, a second tablet may be taken at least two hours after the first tablet. No more than two 50mg tablets (total dose 100mg) may be taken in any 24 hour period or to treat the same attack.

If there is no response to the first tablet, a second tablet should not be taken for the same attack.

CAUTIONS

Anyone who has three or more of these cardiovascular risk factors is not suitable for OTC sumatriptan:

- Men aged over 40 years
- Post-menopausal women
- Hypercholesterolaemia
- Regular smoker (10 or more daily)
- Obesity — body mass index more than 30 kg/m²
- Diabetes
- Family history of early heart disease — either father or brother had a heart attack or angina before the age of 55 or mother or sister had a heart attack or angina before the age of 65

MIGRAINE MANAGEMENT

Previous OTC sumatriptan patient

Is there a record of supply, eg, patient medication record (PMR), patient-held sumatriptan treatment card?

Is everything the same as when it was issued?

- General medical history
- Migraine history (including attack frequency)

Supply sumatriptan

For new customer,

- Discuss instructions for use
- Discuss side effects
- Consider informing GP
- Record details in PMR if possible
- Consider issuing a patient-held sumatriptan treatment card.

New customer

Is it migraine?

Consider simple analgesics (and/or anti-emetic). Has patient gained adequate relief?

Is customer suitable for OTC sumatriptan?

Completion of a patient questionnaire may help define the patient's suitability for treatment with a triptan.

- Do they have an established pattern of migraine?
- Obtain information from the patient on their medical history and medication details
- Establish symptoms experienced in addition to headache (see "Who to Refer")

CONTRA-INDICATIONS

- Sumatriptan must not be used prophylactically
- Known hypersensitivity to any component of the product. OTC sumatriptan is also contra-indicated in patients with known hypersensitivity to sulphonamides
- Known hypertension
- Previous myocardial infarction
- Ischaemic heart disease, eg, angina
- Peripheral vascular disease
- Coronary vasospasm/Prinzmetal's angina.
- Cardiac arrhythmias (including Wolff-Parkinson-White syndrome)
- Hepatic or renal impairment
- Epilepsy or history of seizures
- Atypical migraine (including hemiplegic, basilar or ophthalmoplegic migraine)
- A history of cerebrovascular accident or transient ischaemic attack
- Concomitant administration with ergotamine, ergotamine derivatives, other triptans, monoamine oxidase inhibitors (see also "Drug Interactions")

ADVERSE EFFECTS

The reclassification of sumatriptan to pharmacy status should pose no safety concerns additional to those in the SPC provided the appropriate guidance is followed. Adverse effects are typically mild to moderate, of short duration, and will resolve without additional treatment. Consult SPC for a detailed list of adverse effects.

Common adverse effects include nausea and vomiting; disturbances of sensation (including tingling); dizziness; drowsiness; flushing; warm sensation; feeling of weakness and fatigue; feelings of heaviness, pain or

pressure in any part of the body (including the chest and throat). Referral is required if there are intense vasoconstriction or anaphylaxis.

Transient increases in blood pressure may occur soon after treatment.

There have been very rare reports of hypersensitivity reactions, including anaphylaxis.

Very rare cases of serious cardiovascular events include cardiac arrhythmias, angina and myocardial infarction.

There have also been very rare reports of seizures.

Pharmacists are reminded to send a yellow card report to the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency if a serious adverse drug reaction is suspected.

DRUG INTERACTIONS

No other triptan (including sumatriptan-containing products), ergotamine or ergotamine derivative should be used with OTC sumatriptan for the same migraine attack. Twenty-four hours should elapse before sumatriptan can be taken following any ergotamine-containing preparation. Conversely, ergotamine-containing preparations should not be taken until six hours have elapsed following sumatriptan administration.

Triptans should not be taken with monoamine oxidase inhibitors (MAOIs). Sumatriptan must not be used if MAOIs have been taken in the previous two weeks.

Patients on sumatriptan should not take St John's wort preparations.

There is a risk of a pharmacodynamic interaction between sumatriptan and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). If concomitant use is considered to be appropriate, the patient should be warned to see their doctor if they develop weakness and/or lack of co-ordination following treatment. (The manufacturer of sertraline advises to avoid concomitant use).

There is a theoretical risk of a similar pharmacodynamic interaction between sumatriptan and tricyclic antidepressants.

OVERALL ASSESSMENT

Triptans are the first class of OTC drugs to target migraine pathology. Early treatment of a migraine attack is desirable, and availability of OTC sumatriptan through a pharmacy permits a more rapid access to treatment. Community pharmacists are ideally placed to assess if an individual is suitable for OTC sumatriptan therapy.



Royal
Pharmaceutical
Society
of Great Britain

© Copyright Royal Pharmaceutical Society
1 Lambeth High Street
London SE1 7JN

This guidance on best practice when recommending OTC sumatriptan has been prepared by the Practice Division of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain

For general information on migraine management contact the RPSGB Technical Information Service (tel 020 7572 2302; e-mail techinfo@rpsgb.org)

June 2005

プラクティスガイド：OTC薬のスマトリプタン

GPによる診察を指示する患者

- 年齢が18歳未満である、または65歳を超えている患者
- 年齢が50歳以上であり、片頭痛発作を初めて経験した患者。医師が片頭痛の診断を確定すれば、OTC薬のスマトリプタンの使用が検討できる
- 過去12ヵ月以内に初めての片頭痛発作を経験した患者
- 過去に経験した片頭痛発作の回数が5回未満である患者
- 1ヵ月に片頭痛を4回以上経験する患者。この患者はOTC薬のスマトリプタンの使用に適している可能性はあるが、詳しい評価と管理のために医師の診察を受けるべきである
- 片頭痛が24時間以上持続する患者。この患者はOTC薬のスマトリプタンの使用に適している可能性はあるが、詳しい評価と管理のために医師の診察を受けるべきである
- 治療に反応を示さない患者
- 1ヵ月に（あらゆるタイプの）頭痛を10日間以上経験する患者
- 複合経口避妊薬を服用している片頭痛の女性患者は脳卒中のリスクが高いため、過去3ヵ月以内に片頭痛が始まった場合、片頭痛発作が悪化している場合、または前兆を伴う片頭痛がある場合は、医師の診察を受けるべきである
- 発作と発作の間に完全に回復しない患者
- 妊娠中または授乳中の片頭痛患者
- 3つ以上の心血管危険因子に該当する患者（「注意」の項を参照）

以下に該当する患者は医師の診察を至急受ける必要がある

- 片側性運動麻痺（身体の片側の筋力低下）
- 複視
- 不器用およびぎこちない動き
- 耳鳴
- 意識レベルの低下
- 発作のような動き
- 最近の頭痛を伴う発疹
- 後頭部に限られた頭痛
- 最近の著しい片頭痛の悪化（発作の期間、重症度または頻度の増加など）

OTCの適応とは？

OTC薬のスマトリプタンは18～65歳の成人の前兆を伴うまたは前兆を伴わない片頭痛発作の急性治療に適応される。片頭痛の診断が確定している場合に限り使用すべきである（裏面のフローチャートを参照）。予防的に使用してはならない。

スマトリプタンはどのように作用するのか？

トリプタンは5-HT₁（セロトニン）作用薬である。トリプタンは5-HT_{1B}および5-HT_{1D}受容体の刺激によって作用するとみられる。その作用には、頭蓋血管収縮および三叉神経活性の阻害が寄与すると考えられる。

片頭痛か？

片頭痛は反復性、拍動性、また、多くの場合は片側性の頭痛を特徴とする。悪心、嘔吐ならびに光、音または動きに対する過敏症を伴うことが多い。片頭痛発作は片頭痛の誘因によって引き起こされることが多い。最も一般的なのは片頭痛の前兆は前兆を伴わない片頭痛である。前兆を伴う片頭痛では、頭痛に先立ち警告徴候（前兆）がみられる。前兆には、視覚変化（光のちらつきなど）；感覚症状（しびれ感など）および言語障害が含まれる。通常、片頭痛は4～72時間持続する（未治療時または治療不成功時）。発作の頻度にはかなりのばらつきがあるが、概して1ヵ月に4回までであり、平均は1ヵ月に約1回である。片頭痛はほとんどの患者においてかなり一貫したパターンで現れる。通常、発作と発作の間に症状はみられない。

片頭痛の誘因

明るい光、強い匂い	食事抜き
食べ物（アルコール、チーズ、チョコレート、人工甘味料など）	ストレス
疲れた目	長すぎるまたは短すぎる睡眠
ホルモンの変化（生理など）	旅行
	不慣れた激しい運動
	極端な気象

プラクティスポイント

- OTC薬のスマトリプタンは18～65歳の成人の前兆を伴うまたは前兆を伴わない片頭痛発作の急性治療に適応される。
- 薬局で供給を受ける患者には、確立されたパターンの片頭痛がみられるべきである（5回以上の片頭痛発作の既往歴がある。最初の片頭痛発作は12ヵ月以上前に起こっているべきである）。
- 初めて片頭痛発作を経験した年齢50歳以上の患者は、より深刻な根本原因が存在する可能性があるため、医師の診察を受けなければならぬ。
- OTC薬のスマトリプタンは鎮痛薬（または鎮痛薬と制吐薬の併用）が奏効しなかった片頭痛患者の第二選択薬として有用である。
- 片頭痛のどの段階で服用しても有効であるが、片頭痛の発現後できるだけ早く1錠服用するように患者に助言する。
- 1錠目のスマトリプタンを服用しても効果が見られなかった場合、さらに服用しても効果がある可能性は低いいため、服用すべきでない。ただし、症状が最初に緩和した後、に再発した場合は、2時間以上の間隔をおいて2錠目を服用してもよい。
- 1ヵ月に片頭痛を4回以上経験する患者、または1ヵ月に4箱以上の服用が必要な患者は、医師の診察を受けるべきである。この患者はOTC薬のスマトリプタンの使用に適している可能性はあるが、詳しい評価と管理のために医師の診察を受けるべきである。
- トリプタンの過剰使用は慢性日常性頭痛または頭痛の増悪を引き起こす可能性がある。
- OTC薬のスマトリプタンは心血管疾患の既往歴がある患者には禁忌である。さらに、心血管リスクが高いため、最近（過去3ヵ月以内に）片頭痛が始まった場合、片頭痛発作が悪化している場合、または前兆を伴う片頭痛がある場合は、医師の診察を受けるべきである。
- スマトリプタンは眠気を引き起こす可能性がある。その場合、運転などの技術を要する作業は行うべきでない。
- 複合経口避妊薬を服用している片頭痛の女性患者は脳卒中のリスクが高いため、最近（過去3ヵ月以内に）片頭痛が始まった場合、片頭痛発作が悪化している場合は、医師の診察を受けるべきである。
- 同じ片頭痛発作に対して（スマトリプタンを含む）他のトリプタン、エルゴタミンまたはエルゴタミン誘導体を服用すべきでない。スマトリプタンを服用した患者はセイヨウオトギリンウ製剤を服用すべきでない。投与開始に先立ち、薬剤師は起こり得る深刻な薬物相互作用を除外すべきである（完全なリストについては、英国医薬品集／製品概要（SPC）を参照する）。

どのような場合にスマートリブタンを処方すべきか？

OTC 薬の鎮痛薬は、単剤投与または制吐薬との併用投与のいずれかで、片頭痛発作の治療に有効な可能性がある。

OTC 薬のスマートリブタンは、治療が無効であったか、忍容性が不良であったため、鎮痛薬（または鎮痛薬と制吐薬の併用投与）が奏功しなかった患者に有用である。

OTC 薬のスマートリブタンは、確立されたパターンの片頭痛の患者に適応される。

OTC 薬のスマートリブタンの服用方法

スマートリブタンは片頭痛のどの段階で服用しても有効であるが、片頭痛の発現後できるだけ早く服用することが望ましい。

50 mg 錠 1 錠をかまずに水で服用する。1 錠目に反応がみられたが、症状が再発した場合は、1 錠目の服用から 2 時間以上の間隔をおいて 2 錠目を服用してもよい。24 時間以内または 1 回の発作の治療に 2 錠（合計 100 mg）を上回る 50 mg 錠を服用してはならない。

1 錠目に反応がみられなかった場合、当該発作に対して 2 錠目を服用すべきでない。

片頭痛の管理

OTC 薬のスマートリブタンを服用したことがある患者

患者の薬歴 (PMR)、患者が保管するスマートリブタン投与カードなど、供給記録はあるか？

全てが発行時と同じか？

- 一般病歴
- 片頭痛の病歴（発作頻度を含む）

スマートリブタンの供給

新規顧客の場合、

- 使用説明書について話し合う
- 副作用について話し合う
- GP への通知について検討する
- できれば、PMR に詳細を記録する
- 患者が保管するスマートリブタン投与カードの発行について検討する

新規顧客

片頭痛か？
単一成分の鎮痛薬（および/または制吐薬）の使用を検討する
患者は十分な緩和を得たか？

顧客は OTC 薬のスマートリブタンの使用に適しているか？

- 患者の質問票に回答すれば、患者がトリブタンの投与に適しているかどうか判断しやすくなると考えられる
- 確立されたパターンの片頭痛であるか？
- 病歴および使用している薬剤の詳細情報を患者から得る
- 頭痛の他に経験した症状を明らかにする（「診察を指示する患者」の項を参照）

他の治療について助言する、および/または必要に応じて GP の診察を受けるように指示する

注意

これらの心血管危険因子の 3 つ以上に該当する人は、OTC 薬のスマートリブタンの使用に適していない：

- 40 歳を超える男性
- 閉経後の女性
- 高コレステロール血症
- 習慣的喫煙者（1 日 10 本以上）
- 肥満 - BMI が 30 kg/m² を超えている場合
- 糖尿病
- 早期心疾患の家族歴 - 父親または兄弟が 55 歳までに心臓発作または狭心症を起こした場合、あるいは母親または姉妹が 65 歳までに心臓発作または狭心症を起こした場合

禁忌

- スマートリブタンは予防的に使用してはならない。
- 製剤に含まれているいずれかの成分に対する既知の過敏症。OTC 薬のスマートリブタンはスルホンアミドに対する既知の過敏症がある患者にも禁忌である。
- 既知の高血圧
- 心筋梗塞の既往歴
- 虚血性心疾患（狭心症など）
- 末梢血管疾患
- 冠血管狭窄/プリンスメタル狭心症
- 不整脈（ウォルフ・パーキンソン・ホワイテ症候群を含む）
- 肝機能障害または腎機能障害
- てんかんまたは発作の既往歴
- 非定型片頭痛（片麻痺性片頭痛、脳底動脈型片頭痛または眼筋麻痺性片頭痛）
- 脳血管発作または一過性脳虚血発作の既往歴
- エルゴタミン、エルゴタミン誘導体、他のトリブタン、モノアミンオキシダーゼ阻害薬との併用投与（「薬物相互作用」の項も参照）

副作用

適切なガイダンスに従えば、スマートリブタンの分類を薬局販売医薬品に変更しても、SPC の記載以外の安全性の懸念は生じないはずである。副作用は一般に軽度〜中等度であり、持続期間が短く、追加の治療なしで消失する。副作用の詳細なリストについては SPC を参照する。

主な副作用は、悪心・嘔吐；感覚障害（ピリピリ感を含む）；浮動性めまい；傾眠状態；潮紅；温感；脱力感・疲労；（胸部および咽喉を含む）身体のある

らる部分の重感、疼痛または圧迫感などである。強い胸痛または感覚がある場合は、冠血管収縮またはアナフィラキシーが原因である可能性があるため、医師の診察を受けなければならない。

服用直後に一過性血圧上昇が生じる可能性がある。アナフィラキシーを含む過敏症反応がきわめてまれに報告されている。

重篤な心血管イベントのきわめてまれな症例には、不整脈、狭心症および心筋梗塞が含まれている。

また、発作もきわめてまれに報告されている。
重篤な医薬品副作用が疑われる場合、薬剤師は英国医薬品庁にイエローカード報告を送るよう注意しなければならぬ。

薬物相互作用

同じ片頭痛発作に対して OTC 薬のスマートリブタンと共に（スマートリブタン含有製剤を含む）他のトリブタン、エルゴタミンまたはエルゴタミン誘導体を使用すべきでない。エルゴタミン含有製剤の服用後にスマートリブタンを服用する場合は、24 時間以上の間隔をおかなければならない。逆に、スマートリブタンの服用後にエルゴタミン含有製剤を服用する場合は、6 時間以上の間隔をおかなければならない。

トリブタンはモノアミンオキシダーゼ阻害薬 (MAOI) と共に服用すべきでない。過去 2 週間以内に MAOI を服用した場合は、スマートリブタンを使用してはならない。

スマートリブタンを服用した患者はセイヨウオトギリソウ製剤を服用すべきでない。

スマートリブタンと選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) との間には薬力学的相互作用が生じるリスクがある。併用が適切であると考えられる場合は、投与後に脱力および/または協調運動障害が発現すれば、医師の診察を受けるように患者に警告すべきである。（セルトラリンの製造業者は併用しないように助言している。）

スマートリブタンと三環系抗うつ薬との間にも同様の薬力学的相互作用が生じる理論上のリスクがある。

総合評価

トリブタンは片頭痛の病理を標的とした初めてのクラスの OTC 薬である。片頭痛発作は早期治療が望ましいが、薬局から OTC 薬のトリブタンを入手できれば、より速やかに治療できることになる。患者が OTC 薬のスマートリブタン療法に適しているかどうかを評価するために地域薬剤師を理想的に配置する。

Package leaflet: Information for the user

Imigran Recovery 50mg Tablets
Sumatriptan

Patient Information Leaflet

Read this leaflet carefully before taking these tablets.

Remember this medicine is for you. Never give the tablets to someone else, because it may harm them, even if their symptoms seem to be the same as yours.

Keep this leaflet - you may need to read it again. It contains important information.

You must tell your doctor if your pharmacist has confirmed you have migraine and if you take Imigran Recovery.

If you have any further questions or there is anything you do not understand, ask your doctor or pharmacist.

Throughout this leaflet, Imigran Recovery 50mg Tablets are referred to as Imigran Recovery.

In this leaflet:

1. What these tablets do
2. Check before you take ...
3. How to take the tablets
4. Possible side effects
5. Storing your medicine
6. More about the medicine
7. More about migraine

1. What these tablets do

Imigran Recovery is used to treat migraine. These tablets contain sumatriptan, which belongs to a group of medicines called triptans (*5-HT₁ receptor agonists*). Migraine symptoms may be caused by the temporary swelling of blood vessels in the head due to a temporary imbalance in the body's natural chemicals.

The tablets are believed to work on this imbalance and reduce the swelling of these blood vessels. The tablets help to take away the headache and other symptoms of a migraine attack such as feeling sick (nausea) and sensitivity to light and sound. They start to relieve migraine headache about 30 minutes after you take them.

2. Check before you take ...

Don't take Imigran Recovery:

- unless you suffer from migraines (a doctor or pharmacist needs to confirm this)
- if you are trying to prevent a migraine attack – only take it when your migraine headache begins
- until you are sure this is a migraine and not just a headache
- if you are under 18 or over 65
- if you have had an allergic reaction to sumatriptan, or any of the other ingredients in the tablets, or to sulphonamide antibiotics

- if you have heart problems including heart failure, a previous heart attack, angina (chest pain), or an irregular heartbeat.
- if you have had a stroke or a mini-stroke (*also called a transient ischaemic attack or TIA*)
- if you have high blood pressure or are being treated for it
- if you have kidney or liver disease
- if you have epilepsy or are prone to seizures (fits)
- if you have circulation problems in your legs and have cramp-like pains in your legs when you walk, or if your doctor has told you that you suffer from peripheral vascular disease
- if your doctor diagnosed one of the rare forms of migraine (hemiplegic; basilar or ophthalmoplegic migraine).

Don't take Imigran Recovery with these medicines:

- antidepressants called monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), for example, phenelzine, isocarboxazid, tranylcypromine. If you take these or if you have taken them in the last two weeks, don't take Imigran Recovery.
(If you are taking antidepressants and are not sure what they are, talk to your doctor or pharmacist.)
- certain other migraine treatments. Do not take Imigran Recovery if you have taken a medicine containing a triptan (including other sumatriptan-containing products, zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan) or medicines containing ergotamine or methysergide within the last 24 hours. After taking Imigran Recovery you should wait at least 24 hours before taking a medicine containing a triptan (including other sumatriptan-containing products, zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan) or at least 6 hours before taking a medicine containing ergotamine or methysergide.

Take special care with Imigran Recovery:

Your pharmacist will have checked the points listed below to make sure this medicine is right for you.

- if you have three or more risk factors:
 - you are a man over 40, or a woman who has had the menopause
 - you are very overweight
 - you are a regular smoker (more than 10 cigarettes a day)
 - you have diabetes
 - you have high cholesterol
 - you have a close relative who developed early heart disease – either your father or brother developed heart disease before the age of 55, or your mother or sister developed heart disease before the age of 65.

If three or more of the points above apply to you, you may be at higher risk of heart disease – see your doctor without taking Imigran Recovery. If you are not sure, your pharmacist or doctor can help.

- if your headaches usually last longer than 24 hours, or become more frequent
- if you generally have four or more migraine attacks each month
- if you do not recover completely in between your migraine attacks
- if you are over 50 and this is your first headache of this type
- if your migraine attacks get worse or become more frequent, or your symptoms change
- if your migraine includes symptoms such as
 - weakness on one side of your body
 - clumsy and un-co-ordinated movements
 - reduced level of consciousness
 - a recent rash with a headache
 - double vision
 - tinnitus (ringing in the ears)
 - seizure (fit)-like movements

If any of the points in this list apply to you, and you haven't already talked to a pharmacist or doctor about these, get their advice before taking Imigran Recovery.

If you are taking other medicines:

- **Some antidepressants and some migraine medicines mean you can't take Imigran Recovery.**
See above under "*Don't take Imigran Recovery with these medicines.*"
- **Antidepressants called SSRIs or SNRIs** (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors or Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors) – for example citalopram, fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine, sertraline, duloxetine and venlafaxine. Using Imigran Recovery with this group of medicines can make some side effects more likely. If you experience uncontrolled twitching or jerking of the muscles, sweating, and/or changes in mental status such as confusion or agitation after using Imigran Recovery, tell a doctor straight away. If you are not sure if you are taking an SSRI or SNRI, check with your doctor or pharmacist.
- **Tricyclic antidepressants** – for example doxepin and amitriptyline. Using Imigran Recovery with this group of medicines may make some side effects more likely. If you are worried, talk to your pharmacist or doctor.
- **Certain types of contraceptive pill** – women with migraine who are taking a combined oral contraceptive pill have a higher risk of stroke. If you are taking these contraceptive pills and you only recently started to have migraines (in the last 3 months), or your migraine symptoms have got worse, or you have migraine with aura (attacks that start with disturbed vision or a change in sensation such as 'pins and needles'), talk to your doctor.
- **St John's wort** (a herbal remedy – *Hypericum perforatum*) – using St. John's Wort with Imigran Recovery may increase the likelihood of you suffering side effects. If you are worried, talk to your pharmacist or doctor.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or could be pregnant, or you are breast-feeding, do not take Imigran Recovery unless you've agreed it with your doctor.

Driving and using machines

Either the symptoms of migraine or your medicine may make you drowsy. If you are affected, do not drive or operate machinery.

3. How to take the tablets

Adults aged 18 to 65

- Take one tablet as soon as possible at the first signs of a migraine headache.
- If your symptoms start to come back, you can take a second tablet after 2 hours. You must leave at least 2 hours after the first tablet.

Swallow each tablet whole with water.

Don't take more than two tablets in 24 hours.

Don't take more than two tablets for the same attack.

If the first tablet does not provide any relief:

Don't take a second tablet.

If you use Imigran Recovery too often, it may make your headaches worse. If this happens you should consult your doctor or pharmacist, who may tell you to stop taking Imigran Recovery.

You should wait at least 24 hours before taking a medicine containing a triptan (including other sumatriptan-containing products, zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan) or at least 6 hours before taking a medicine containing ergotamine or methysergide.

Talk to your doctor before you take any more Imigran Recovery tablets. Getting no relief at all from Imigran Recovery may mean that you do not have migraine.

Imigran Recovery is only to relieve migraine symptoms.
Don't take it to try to prevent an attack. Don't take it until you are sure it's a migraine and not just a headache.

Children under 18 and adults over 65

Do not take this medicine if you are under 18 or over 65 and have migraine symptoms. Talk to your doctor.

What should I do if I take too many tablets?

Taking too much could make you ill. Keep to the dose and follow the instructions.
If you take too many tablets, tell a doctor straight away. Take the box and this leaflet with you.

4. Possible side effects

Imigran Recovery can cause side effects, but not everybody gets them.

Allergic reactions: get doctor's help straight away

(affect less than 1 in 10,000 people)

Some people may be allergic to these tablets.

Signs of allergy include rash; wheezing; breathlessness; swollen eyelids, face or lips; complete collapse.

If you get any of these symptoms soon after taking Imigran Recovery, don't take any more.

Tell a doctor straight away. Take the packaging and this leaflet with you.

Very rare side effects: tell doctor as soon as possible

(affect less than 1 in 10,000 people)

- Pain in the lower left side of the stomach and bloody diarrhoea.
- Pale, blue-tinged skin and/or pain in your fingers, toes, ears, nose or jaw in response to cold or stress (Raynaud's phenomenon).
- Seizures/fits.
-

Common side effects: tell doctor if long or severe

(affect less than 1 in 10 people)

These effects usually develop within 30 minutes of treatment, and are not usually troublesome. They may be intense, but they do not last long.

- Heaviness, pressure, tightness or pain in the chest, throat or other parts of the body, or feelings of tingling or warmth.
- Unusual sensations including reduced sensation or numbness and feeling hot/cold.

If these effects continue for more than two hours, or are particularly severe (especially the chest pain), tell your doctor straight away. In a very small number of people, these symptoms can be caused by a heart attack.

Other side effects: speak to a pharmacist if you are worried

Very rare (affect less than 1 in 10,000 people)

- Visual disturbances – although this is often part of the migraine attack itself.
- Uncontrolled movements, shaking or tremors.
- Heart beat may go faster, slower or change rhythm.
- Angina or heart attack.
- Liver function changes. If you have a blood test to check your liver function tell your doctor or nurse that you are taking Imigran Recovery.
-

Common (affect less than 1 in 10 people)

- Feeling sick (nauseous) or being sick (vomiting) – although this is often part of the migraine attack itself.
- Tiredness or drowsiness.
- Dizziness, feeling weak, or getting hot flushes.
- Feeling faint (blood pressure may go up or down).

- Shortness of breath

If you get any side effects not mentioned above, talk to your doctor or pharmacist. You can also report any side effects you get to the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), through the Yellow Card Scheme. You can make a report by filling in a Yellow Card (available from pharmacies), by phoning Freephone 0808 100 3352, or on the web at www.yellowcard.gov.uk.

5. Storing your medicine

Do not store above 30°C. Do not use the tablets after the 'use by end of' date shown on the carton.

Remember: Keep all medicines out of the reach and sight of children.

6. More about the medicine

Active ingredient Each tablet contains 50 mg of sumatriptan (as the succinate).

Other ingredients of the tablets are anhydrous calcium hydrogen phosphate, microcrystalline cellulose, sodium hydrogen carbonate, croscarmellose sodium, magnesium stearate, hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), triacetin and iron oxide red (E172).

Imigran Recovery packs contain two 50 mg tablets. Each film-coated tablet is pink and debossed with 'GS 1YM' on one side and '50' on the other.

The product licence holder is Forest Laboratories UK Ltd, Dartford, Kent, DA2 6SL, UK. Send all enquiries to this address.

The tablets are made by SmithKline Beecham SA, Avda. de Ajalvir, Km. 2500, 28806 Alcala De Henares, Madrid, Spain.

7. More about migraine

Migraine can be hard to live with, disrupting normal life for days at a time. Sometimes attacks happen for no apparent reason, but some people find that their migraines are triggered by something. Triggers might include:

- food and drink: chocolate; cheese; red wine; citrus fruits; irregular meals; coffee, tea or cutting down on caffeine.
- rest and relaxation: too much or too little sleep; stress, or relaxation after a period of stress; too much or too little exercise; smoking
- changes in hormones: e.g. monthly periods; the Pill; the menopause
- atmosphere: flashing lights; noise; changes in weather; strong smells
-

It may help to keep a migraine diary. Note down when and where each migraine attack started, what you were doing, and what you had eaten that day. You may see a pattern, and it may be possible to avoid one or more things that is triggering your attacks. Cutting out triggers does not always prevent a migraine – most migraines are not caused by a single, identifiable trigger but by a combination of factors.

For further information about your migraine you can contact:

Migraine Action Association Phone: 0870 0505898.

Unit 6 Oakley Hay Lodge Business Park, Great Folds Road, Great Oakley, Northants NN18 9AS.

The Migraine Trust Phone: 020 7436 1336

55-56 Russell Square, London WC1B 4HP

Leaflet revised: September 2011

FORMIGRAN® 2,5 mg Filmtabletten

Naratriptan



ナラトリプタン
独国 泰付 文書

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

Dieses Arzneimittel ist auch ohne ärztliche Verschreibung erhältlich. Nehmen Sie es immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach Anweisung Ihres Arztes oder Apothekers ein.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind (siehe Abschnitt 4).

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist FORMIGRAN und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von FORMIGRAN beachten?
3. Wie ist FORMIGRAN einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist FORMIGRAN aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Dieses Arzneimittel ist nur für Patienten geeignet, die wissen, dass sie eine Migräne haben. Wenn Sie nicht sicher sind, ob Sie unter Migräne leiden, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Typische Symptome einer Migräne sind: Einseitig auftretende, hämmernde Kopfschmerzen; Übelkeit; Empfindlichkeit gegen Licht und Geräusche.

1. WAS IST FORMIGRAN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Migränesymptome können durch eine vorübergehende Erweiterung der Blutgefäße im Kopf verursacht werden. Man nimmt an, dass FORMIGRAN diese Erweiterung der Blutgefäße vermindert. Das hilft dabei, dass die Kopfschmerzen vergehen und andere Symptome der Migräne gelindert werden, wie z. B. ein allgemeines Krankheitsgefühl (Übelkeit oder Erbrechen), sowie Licht- und Lärmempfindlichkeit. Die Sicherheit und Wirksamkeit von FORMIGRAN zur Behandlung der möglicherweise vor dem Eintritt des Kopfschmerzes auftretenden Aurasymptomatik wurde bisher nicht nachgewiesen.

FORMIGRAN ist ein selektiver Serotonin-(5-HT₁)-Rezeptoragonist und wird als Migräneratherapeutikum eingesetzt. Es wird angewendet zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphasen von Migräneanfällen mit und ohne Aura.

2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER EINNAHME VON FORMIGRAN BEACHTEN?

FORMIGRAN sollte beim ersten Auftreten eines Migränekopfschmerzes angewendet werden.

FORMIGRAN darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Naratriptan oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- um einer Migräneattacke vorzubeugen;
- wenn Sie jünger als 18 Jahre oder älter als 65 Jahre sind;
- wenn Sie an Herzproblemen einschließlich Angina pectoris leiden oder bereits einen Herzinfarkt hatten oder Symptome oder Hinweise einer verminderten Durchblutung des Herzens (ischämische Herzkrankheit) aufweisen;
- wenn Sie unter Verkrampfungen der Herzkranzgefäße (Prinzmetal-Angina) oder peripheren Gefäßerkrankungen leiden oder diese früher einmal auftraten;
- wenn Sie einen Schlaganfall oder einen Mini-Schlaganfall (auch bekannt als transiente ischämische Attacke oder TIA) haben oder hatten;
- wenn Sie Bluthochdruck haben oder wegen hohem Blutdruck behandelt werden;
- wenn Sie unter einer Nieren- oder Lebererkrankung leiden;
- wenn Sie Durchblutungsstörungen der Beine haben (krampfartige Schmerzen in den Beinen beim Gehen), oder Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie an peripheren Durchblutungsstörungen leiden;
- wenn bei Ihnen eine der seltenen Migräneformen (hemiplegische, basilläre oder ophthalmoplegische Migräne) diagnostiziert wurde;
- wenn Sie zur Behandlung der Migräne gleichzeitig Medikamente anwenden, die Ergotamin, Ergotamin-derivate, Methysergid oder Triptane (z. B. andere Naratriptan-haltige Produkte, Zolmitriptan, Rizatriptan, Sumatriptan) enthalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn

- Ihre Kopfschmerzen üblicherweise länger als 24 Stunden anhalten oder häufiger auftreten; -----
- bei Ihnen vier oder mehr Migräneattacken pro Monat auftreten;
- Sie sich zwischen den Migräneattacken nicht vollständig erholen;
- Sie über 50 Jahre alt sind und diese Art von Kopfschmerz zum ersten Mal auftritt;
- sich Ihre Migräneattacken verstärken oder häufiger auftreten oder sich die damit verbundenen Anzeichen verändern;
- Ihre Migräne von folgenden Symptomen begleitet wird:
 - einseitige Schwäche des Körpers
 - doppeltes Sehen
 - schwerfällige oder unkoordinierte Bewegungen
 - Tinnitus (Ohrgeräusche)
 - Bewusstseinsstörungen
 - anfallsartige Bewegungen
 - ein kürzlich zurückliegender Hautausschlag in Verbindung mit Kopfschmerzen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie FORMIGRAN einnehmen. Er wird die folgenden Punkte überprüfen, um sicherzugehen, dass dieses Arzneimittel für Sie geeignet ist. Wenn drei oder mehr der unten aufgeführten Punkte auf Sie zutreffen, haben Sie möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Herzerkrankungen:

- Sie sind männlich und über 40 Jahre alt oder eine Frau nach den Wechseljahren
- Sie haben starkes Übergewicht
- Sie rauchen regelmäßig (mehr als 10 Zigaretten pro Tag) oder wenden nikotinhaltige Präparate zur Raucherentwöhnung an
- Sie sind Diabetiker(in)
- Sie haben einen hohen Cholesterinspiegel
- In Ihrer näheren Verwandtschaft (Eltern, Bruder, Schwester) gab es Herzerkrankungen vor dem 60. Lebensjahr.

Bitte beachten Sie, dass Migränesymptome ein erhöhtes Risiko für bestimmte Gefäßerkrankungen des Gehirns (z. B. Schlaganfall, vorübergehende Zustände von Minderdurchblutung im Gehirn [transiente ischämische Attacken]) haben.

Nach der Einnahme von FORMIGRAN kann es zu folgenden Symptomen kommen: das Gefühl von Kribbeln, Hitze- oder Schwerkraftgefühl, Druck- und Engegefühl oder Schmerzen in unterschiedlichen Körperteilen einschließlich Brustkorb, Hals und Nacken (siehe Nebenwirkungen). Sollten diese Symptome länger als zwei Stunden andauern, oder besondere Intensität aufweisen (insbesondere die Brustschmerzen), muss sofort eine ärztliche Untersuchung durchgeführt werden (siehe Nebenwirkungen). Weitere FORMIGRAN Filmtabletten dürfen nur mit ärztlicher Erlaubnis eingenommen werden.

Frauen mit Migräne, die gleichzeitig kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, haben ein erhöhtes Schlaganfall-Risiko. Wenn Sie orale Kontrazeptiva einnehmen und Sie erst kürzlich erstmals Migränesymptome entwickelt haben (in den letzten 3 Monaten) oder sich Ihre Migränesymptome verschlechtert haben, oder wenn Sie Migräne mit Aura haben (Migräneattacken, die mit Sehstörungen oder Empfindungsänderungen beginnen), sollten Sie Ihren Arzt um Rat fragen.

Wie bei anderen Arzneimitteln zur Behandlung der akuten Migräne, wurde bei übermäßiger Anwendung von Naratriptan über chronische, täglich auftretende Kopfschmerzen bzw. eine Verstärkung der Kopfschmerzen berichtet, welche möglicherweise das Absetzen des Arzneimittels erfordern.

Kinder, Jugendliche und ältere Patienten

FORMIGRAN darf nicht angewendet werden, wenn Sie jünger als 18 Jahre oder älter als 65 Jahre sind.

Einnahme von FORMIGRAN zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Nehmen Sie FORMIGRAN nicht mit bestimmten anderen Migränemitteln zur Behandlung derselben Migräneattacke ein. Eine Einnahme von FORMIGRAN ist nicht möglich, falls Ihnen ein anderes/andere Migränemittel (Produkte, die Ergotamin, Ergotamin-derivate (einschl. Methysergid) oder Triptane wie z. B. Sumatriptan, enthalten) von Ihrem Arzt verschrieben wurden.

Wenn Sie allergisch gegen Antibiotika sind, die als Sulfonamide bekannt sind, können Sie möglicherweise auch auf Naratriptan allergisch reagieren. Wenn Sie wissen, dass Sie gegen ein Antibiotikum allergisch sind, aber nicht sicher sind, ob es sich dabei um ein Sulfonamid handelt, fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach.

Bei gemeinsamer Anwendung von Triptanen und pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können möglicherweise häufiger Nebenwirkungen auftreten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die wie Naratriptan aktiv über die Niere ausgeschieden werden, können möglich sein. Dies sollte besonders bei gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln, die über die Niere ausgeschieden werden, berücksichtigt werden, da Naratriptan deren Ausscheidung hemmen und die Wirkung möglicherweise verstärken kann.

Antidepressiva, die als SSRIs bzw. SNRIs (selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer bzw. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer) bekannt sind: Die gemeinsame Anwendung von FORMIGRAN und dieser Gruppe von

Arzneimittel kann zu Verwirrtheit, Schwäche und/oder Verlust der Koordinationfähigkeit führen (Serotonin-Syndrom). Suchen Sie sofort Ihren Arzt auf, wenn eines dieser Anzeichen bei Ihnen auftritt.

Einnahme von FORMIGRAN zusammen mit Alkohol

Es liegen keine Hinweise auf Wechselwirkungen mit Alkohol vor.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Erfahrungen zum Übergang von Naratriptan in die Muttermilch beim Menschen liegen nicht vor. Es wird empfohlen, bis 24 Stunden nach der Einnahme von FORMIGRAN nicht zu stillen, um eine Wirkstoffaufnahme beim Kind zu vermeiden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sowohl die Migräne selbst als auch die Anwendung Ihres Arzneimittels können Müdigkeit hervorrufen. Wenn Sie davon betroffen sind, führen Sie kein Kraftfahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen.

FORMIGRAN enthält Lactose

Nehmen Sie FORMIGRAN daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. WIE IST FORMIGRAN EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

FORMIGRAN Filmtabletten sollen unzerkaut mit Wasser eingenommen werden.

Nehmen Sie FORMIGRAN nur dann ein, wenn Ihre Migränekopfschmerzen bereits begonnen haben. Nehmen Sie FORMIGRAN nicht ein, bis Sie nicht sicher wissen, ob Sie an Migräne leiden oder ob es sich nur um Kopfschmerzen handelt.

Erwachsene (18 bis 65 Jahre)

Nehmen Sie eine Filmtablette, entsprechend 2,5 mg Naratriptan, so früh wie möglich nach den ersten Anzeichen des Migränekopfschmerzes ein. Die Filmtabletten sind aber auch bei Anwendung zu einem späteren Zeitpunkt während des Migräneanfalls wirksam.

Wenn nach der Einnahme der ersten Filmtablette eine Besserung der Beschwerden eingetreten ist, die Migräneschmerzen aber wiederkommen, kann eine zweite Filmtablette eingenommen werden, jedoch frühestens 4 Stunden nach Einnahme der ersten Filmtablette.

Nehmen Sie nicht mehr als 2 Filmtabletten innerhalb von 24 Stunden ein. Nehmen Sie nicht mehr als 2 Filmtabletten für einen Migräneanfall ein.

Wenn die erste Dosis FORMIGRAN keine Besserung der Symptome ergibt, sollte für denselben Anfall keine zweite Dosis eingenommen werden, da dadurch keine Besserung der Beschwerden eintritt. Bei nachfolgenden Anfällen können FORMIGRAN Filmtabletten wieder angewendet werden. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, bevor Sie FORMIGRAN weiter anwenden. Wenn sich durch die Einnahme von FORMIGRAN keine Besserung ergibt, könnte das bedeuten, dass Sie keine Migräne haben.

Nach der Einnahme von FORMIGRAN sollten mindestens 24 Stunden vergangen sein, bevor ein Ergotaminhaltiges Präparat oder ein anderer 5-HT₁-Rezeptoragonist verabreicht wird. Umgekehrt sollten mindestens 24 Stunden zwischen der Anwendung eines Ergotaminhaltigen Präparates und der Einnahme von FORMIGRAN liegen.

Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene über 65 Jahre

Die Anwendung von FORMIGRAN wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sowie bei Erwachsenen über 65 Jahren nicht empfohlen.

Wenn Sie eine größere Menge von FORMIGRAN eingenommen haben, als Sie sollten

Eine deutliche Überdosierung von Naratriptan kann Auswirkungen auf Ihre Gesundheit haben. Wenn Sie mehr Filmtabletten eingenommen haben als vorgesehen, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt. Nehmen Sie die Packung und diese Gebrauchsinformation mit.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Personen können auf diese Filmtabletten allergisch reagieren. Suchen Sie bei allergischen Reaktionen sofort einen Arzt auf. Anzeichen für eine allergische Reaktion sind u.a. Hautausschlag, pfeifendes Atmen/Giemen, Atemlosigkeit, Schwellungen von Augenlidern, Gesicht oder Lippen, Kreislaufzusammenbruch. Wenn Sie eines dieser Anzeichen kurz nach der Einnahme von FORMIGRAN bei sich bemerken, beenden Sie die Einnahme und suchen Sie sofort einen Arzt auf. Nehmen Sie die Packung und die Gebrauchsinformation mit.

Häufige Nebenwirkungen (betreffen mehr als 1 von 100 Behandelten)

- Gefühl von Kribbeln, Unwohlsein oder Hitzegefühl (das gewöhnlich von kurzer Dauer ist, schwerwiegend sein kann und das die Brust, den Hals oder andere Körperteile betreffen kann), Schwindel, Schläfrigkeit.
- Übelkeit oder Erbrechen – obwohl dies oft Teil des Migräneanfalls selbst ist.

Gelegentliche Nebenwirkungen (betreffen mehr als 1 von 1.000 Behandelten)

- Störungen, beschleunigter oder verlangsamer Herzschlag (Tachykardie oder Bradykardie), Herzklopfen, Schreckgefühl, Druck- oder Engegefühl (das gewöhnlich von kurzer Dauer ist, schwerwiegend sein kann und das die Brust, den Hals oder andere Körperteile betreffen kann), leichter Blutdruckanstieg während der ersten 12 Std. nach der Anwendung.

Wenn insbesondere die Brustschmerzen anhalten oder besonders schwerwiegend sind, informieren Sie sofort Ihren Arzt. Bei einer sehr geringen Anzahl von Personen können diese Anzeichen durch einen Herzinfarkt ausgelöst werden.

Seltene Nebenwirkungen (betreffen mehr als 1 von 10.000 Behandelten)

- blutiger Durchfall.

Sehr seltene Nebenwirkungen (betreffen 1 oder weniger als 1 von 10.000 Behandelten) – Informieren Sie Ihren Arzt schnellstmöglich bei

- Schmerzen in der unteren linken Seite des Bauches.
- Schlechter Durchblutung von Armen und Beinen, die zu Schmerzen und Beschwerden führt.
- Herzproblemen einschließlich Brustschmerzen (Angina pectoris) und Herzinfarkt.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Webseite: <http://www.bfarm.de>

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. WIE IST FORMIGRAN AUFZUBEWAHREN?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

Nicht über 30°C aufbewahren.

6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE INFORMATIONEN

Was FORMIGRAN enthält

Der Wirkstoff ist Naratriptan. 1 Filmtablette enthält 2,5 mg Naratriptan (als Naratriptanhydrochlorid).

Die sonstigen Bestandteile sind: Mikrokristalline Cellulose, Lactose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hypromellose, Titandioxid (E171), Triacetin, Eisen(III)-hydroxidoxid (E172), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132).

Wie FORMIGRAN aussieht und Inhalt der Packung

Halbmondförmige, bikonvexe Tabletten, auf einer Seite „GX CE5“ eingestanzt; hellgrüner Filmüberzug.

FORMIGRAN ist in einer Packung mit 2 Filmtabletten erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer:

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG

Bußmatten 1

D-77815 Bühl

Tel: 0800-6645826

Hersteller:

FAMAR A.E.

Betriebsstätte Anthoussa, Anthoussa Avenue 7, Anthoussa Attiki, 15344 Griechenland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im September 2013.

FORMIGRAN® 2.5mg フィルムコーティング錠
ナラトリプタン

添付文書：使用者に対する情報

この薬剤の服用を開始する前に、添付文書をすべて注意深く読むこと。添付文書には重要な情報が記載されている。

この薬剤は医師の処方箋がなくても入手できる。この薬剤を服用する際は、この添付文書の内容またはかかりつけの医師と薬剤師の指示に必ず従う。

- 添付文書を保管する。後でもう一度読む必要があるかもしれない。
- 詳しい情報が必要な場合は、かかりつけの薬剤師に尋ねる。
- 副作用に気付いたときは、かかりつけの医師または薬剤師に相談する。このことは、この添付文書で挙げられていない副作用についても当てはまる(セクション4を参照)。

この添付文書の内容は以下のとおりである。

1. FORMIGRAN とはどのような薬剤でその用途は何か？
2. FORMIGRAN を服用する前に注意すべきことは？
3. FORMIGRAN の服用方法は？
4. 考えられる副作用は？
5. FORMIGRAN の保管方法は？
6. 包装の中身と詳細情報

この薬剤は、片頭痛を抱えていることを自覚している患者さんだけが服用できる。抱えているのが片頭痛かどうか確信がない場合は、かかりつけの医師または薬剤師にその旨を伝えること。

片頭痛の典型的な症状：片側だけに生じる、ハンマーで殴られたような頭痛；吐き気；光と物音に対する敏感さ

1. FORMIGRAN とはどのような薬剤でその用途は何か？

片頭痛の症状は頭部の血管の一時的拡張によって生じることがある。FORMIGRAN はこの血管拡張を軽減すると考えられている。FORMIGRAN は、頭痛を解消し、頭痛の他の症状（全身けん怠感（吐き気や嘔吐）および光と物音に対する敏感さなど）を鎮めるのに役立つ。頭痛が始まる前に生じることがある前兆症状の治療に対する FORMIGRAN の安全性と

有効性はこれまで証明されていない。

FORMIGRAN は選択的セロトニン (5-HT₁) 受容体作動薬であり、頭痛治療薬として利用されている。FORMIGRAN は、前兆を伴う/伴わない片頭痛発作の頭痛段階の急性治療に利用されている。

2. FORMIGRAN を服用する前に注意すべきことは？

FORMIGRAN は、片頭痛が最初に発症したときに使用すること。

以下の場合には FORMIGRAN を服用しない。

- ナラトリプタン、またはセクション 6 で挙げられているこの薬剤の他の成分に対してアレルギーがある。
- 片頭痛発作を予防することが目的である。
- 18 歳未満または 65 歳以上である。
- 狭心症などの心臓障害を患っている場合、心筋梗塞の既往がある場合、あるいは心臓の血行不良（虚血性心疾患）の兆候がある場合。
- 冠状動静脈の痙攣（プリンツメタル型狭心症）または末梢血管疾患を現在患っているか過去に患ったことがある場合。
- 卒中または小卒中（別称は一過性脳虚血発作）を現在患っているか過去に患ったことがある場合。
- 血圧が高い、または高血圧の治療を受けている場合。
- 腎疾患または肝疾患を患っている場合。
- 足の血流障害（歩行時の足のけいれん痛）がある場合、またはかかりつけの医師に末梢血流障害があると診断されたことがある場合。
- まれなタイプの片頭痛（片まひ性片頭痛、脳底動脈片頭痛、眼筋まひ性片頭痛）を発症していると診断された場合。
- エルゴタミン、エルゴタミン誘導体、メチセルギド、またはトリプタン（例えば、他のナラトリプタン系製品、ゾルミトリプタン、リザトリプタン、スマトリプタン）を含む薬を片頭痛の治療のために同時に使用している場合。

警告および使用上の注意

以下の場合にはかかりつけの医師に相談すること。

- 頭痛がいつも 24 時間以上続くか頻繁に生じる。
- 片頭痛発作が月に 4 回以上生じる。
- 片頭痛発作が治まらない間にまた片頭痛発作が起こる。
- 年齢が 50 歳以上であり、この種の頭痛が初めて生じた。

- 片頭痛発作が悪化したり頻繁に生じるようになったり、片頭痛発作に関連する兆候が変化する。
- 片頭痛に以下の症状が伴う。
 - 身体の片側の衰弱
 - 複視
 - 緩慢な動きまたは協調性のない動き
 - 耳鳴り
 - 意識障害
 - 発作性運動
 - 最近、頭痛と同時に発疹が出た

FORMIGRAN を服用する前に、かかりつけの医師に相談する。医師は、この薬剤がお客様に適していることを確認するために以下の項目を調べる。以下の項目のうち 3 つ以上が該当する場合、心疾患発症の危険性が高い可能性がある。

- 40 歳以上の男性または更年期を過ぎた女性である。
- 体重過多である。
- 喫煙の習慣がある（1 日に 10 本以上）か、禁煙のためにニコチン含有薬を使っている。
- 糖尿病患者である。
- コレステロール値が高い。
- 近親者（両親、兄弟、姉妹）が 60 歳までに心疾患を発症した。

片頭痛患者は特定の脳血管疾患（例えば、卒中や一時的な脳低かん流状態[一過性脳虚血発作]）を発症する危険性が高いことに注意する。

FORMIGRAN の服用後に以下のような症状が現れることがある。胸部/頸部/首筋など身体のさまざまな部位における、チクチクする感じ、温感覚や重感、圧迫感とこわばり、または痛み（「副作用」を参照）。このような症状が 2 時間以上続く場合または特に激しく生じる場合（とりわけ胸痛）は、直ちに診察を受ける（「副作用」を参照）。服用する FORMIGRAN フィルムコーティング錠の量を増やす場合は、医師の許可が必要である。

片頭痛のある女性が複合経口避妊薬を同時に使用すると、卒中を発症する危険性が高くなる。経口避妊薬を服用していて、最近（3 か月以内）初めて片頭痛の症状が現れた場合、片頭痛の症状が悪化している場合、あるいは片頭痛に前兆がある（視力障害や感覚の変化から始まる片頭痛発作）場合、かかりつけの医師に相談する。

急性片頭痛治療用の他の薬剤と同様に、ナラトリブタンを過度に服用すると、慢性連日性

頭痛が生じたり、頭痛が悪化すると報告されている。このような場合は、薬剤の服用を中断しなければならないことがある。

子供/青少年/高齢者患者

18歳未満または65歳以上の人はFORMIGRANを使うことができない。

他の薬剤と FORMIGRAN の同時服用

他の薬剤を服用/使用している場合、他の薬剤を最近服用/使用した場合、または他の薬剤を服用/使用する予定がある場合、たとえそれが処方箋が不要な薬剤であっても、かかりつけの医師または薬剤師にその旨を伝える。

同じ片頭痛発作の治療のために別の片頭痛薬と一緒に FORMIGRAN を服用しない。1種類または複数種類の他の片頭痛薬（エルゴタミン、エルゴタミン誘導体（メチセルギドを含む）、またはトリプタン（スマトリプタンなど）を含有する製品）がかかりつけの医師によって処方されている場合、FORMIGRAN を服用することはできない。

スルホンアミドとして知られている抗生物質に対するアレルギーがある場合、ナラトリプタンに対してもアレルギー反応が出る可能性がある。抗生物質に対するアレルギーがあるが、それがスルホンアミドに対するものであるかどうか確信できない場合、かかりつけの医師または薬剤師に問い合わせる。

セイヨウオトギリソウを含有する植物性製剤とトリプタンを併用すると、副作用が頻繁に起こる可能性がある。

ナラトリプタンのように腎臓から排泄される他の薬剤との相互作用が生じる可能性がある。このことは、腎臓から排泄される薬剤を同時に服用する場合に特に考慮する必要がある。理由は、ナラトリプタンがその排泄を妨げ、作用が増強される可能性があるからである。

SSRI または SNRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬またはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）として知られている抗鬱剤：FORMIGRAN とこれらの薬を併用すると、精神錯乱、衰弱、および/または調整能力の喪失に至ることがある（セロトニン症候群）。このような兆候のいずれかが現れたら、直ちにかかりつけの医師の診断を受けること。

アルコールと FORMIGRAN の同時服用

アルコールとの相互作用の兆候はない。

妊娠期と授乳期

妊娠しているか授乳している場合、妊娠していると推測される場合、あるいは妊娠しようとしている場合、この薬の服用について、かかりつけの医師または薬剤師に相談する。

人間の場合、母乳にナラトリプタンが混ざり込んだという事例はない。子供が作用物質を摂取するのを避けるために、FORMIGRAN の服用から 24 時間経過するまで授乳しないことをお勧めする。

運転適性と機械操作能力

片頭痛自体だけでなく片頭痛薬の使用も疲労を引き起こすことがある。疲労に見舞われた場合、自動車の運転と機械の操作を避ける。

ラクトースを含有する FORMIGRAN

特定の糖不耐症を持っていることが分かっている場合、かかりつけの医師と相談した上で FORMIGRAN を服用する。

3. FORMIGRAN の服用方法は？

この薬を服用する際は、この添付文書の内容またはかかりつけの医師の指示に必ず従う。分からないことがあれば、かかりつけの医師または薬剤師に問い合わせる。

FORMIGRAN フィルムコーティング錠は、かみ砕かないで水とともに服用する。

片頭痛が既に始まっている場合にのみ FORMIGRAN を服用する。片頭痛が発症しているかどうか、または単なる頭痛にすぎないかどうかは確実に分かるまで、FORMIGRAN を服用しない。

成人（18 歳～65 歳）

片頭痛の兆候が現れてからできるだけ早く、1 錠のフィルムコーティング錠（2.5mg のナラトリプタンに相当）を服用する。ただし、このフィルムコーティング錠は、片頭痛発作中に遅れて服用した場合にも効き目がある。

最初にフィルムコーティング錠を服用した後で痛みが軽減し始めたにもかかわらず、片頭痛が再発した場合、2 回目のフィルムコーティング錠服用が可能である。ただし、最初のフィルムコーティング錠服用から 4 時間以上空ける。

24 時間以内に服用できるフィルムコーティング錠は 2 錠に限られる。1 回の片頭痛発作に対して服用できるフィルムコーティング錠も 2 錠に限られる。

FORMIGRAN の最初の服用で症状が改善されなかった場合、同じ発作に対する 2 回目の服用は避ける。服用しても、痛みは改善されないからである。後で発作が起こった場合、FORMIGRAN フィルムコーティング錠を再び使用することができる。FORMIGRAN を再び使用する前に、かかりつけの医師に相談する。FORMIGRAN を服用しても改善が見られなかった場合、発症しているのが片頭痛ではない可能性がある。

エルゴタミン含有薬またはその他の 5-HT₁ 受容体作動薬を投与する場合、FORMIGRAN の服用から 24 時間以上空ける。一方で、エルゴタミン含有薬の服用と FORMIGRAN の服用の間に少なくとも 24 時間空ける。

子供、青少年、65 歳以上の成人

子供、18 未満の青少年、および 65 歳以上の成人が FORMIGRAN を使用することはお勧めできない。

FORMIGRAN の過量服用

ナラトリプタンの過量服用は健康に影響を及ぼすことがある。フィルムコーティング錠を過量服用した場合、かかりつけの医師に直ちに相談すること。包装とこの添付文書を携行すること。

4. 考えられる副作用は？

すべての薬剤と同様に、この薬剤にも副作用がある（ただし、必ず現れるというわけではない）。

人によっては、このフィルムコーティング錠に対してアレルギー反応を起こすことがある。アレルギー反応が起こった場合、かかりつけの医師の診断を直ちに受ける。アレルギー反応の兆候は、発疹、喘鳴、息切れ、まぶた／顔／唇の腫れ、循環虚脱などである。FORMIGRAN の服用直後にこのような兆候に気付いたら、服用を止め、かかりつけの医師の診断を受ける。包装とこの添付文書を携行すること。

頻繁に生じる副作用（患者 100 人のうち 1 人以上）

- チクチクする感じ、不快感、または温感覚（通常は短時間であり、深刻なことがあり、胸部、頸部、またはその他の部位に起こることがある）、めまい、眠気。

- 吐き気や嘔吐（片頭痛発作自体の一部ではあるが）。

時折生じる副作用（患者 1,000 人のうち 1 人以上）

- 使用から 12 時間内に生じる、視力障害、頻脈または徐脈、心臓動悸、重感/圧迫感/こわばり（通常は短時間であり、深刻なことがあり、胸部、頸部、またはその他の部位に起こることがある）、軽度の血圧上昇。

特に胸痛が持続したり非常に深刻な場合、かかりつけの医師に直ちに伝える。ごくわずかな人で、心筋梗塞によってこれらの兆候が起こることがある。

まれに生じる副作用（患者 1 万人のうち 1 人以上）

- 出血性下痢。

非常にまれに生じる副作用（患者 1 万人のうち 1 人以下） - 以下の場合、かかりつけの医師に直ちに通知すること。

- 腹部の左下の痛み。
- 痛みと不調につながる手足の血行不良。
- 胸痛（狭心症）と心筋梗塞を含む心臓の問題。

副作用の報告

副作用に気付いたときは、かかりつけの医師または薬剤師に相談する。このことは、この添付文書で挙げられていない副作用についても当てはまる。

国内の報告制度を通じて直接、副作用を通知することもできる。

ドイツ連邦医薬剤医療機器研究所

医薬剤安全性監視委員会 (Abt. Pharmakovigilanz)

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

ウェブサイト : <http://www.bfarm.de>

副作用を報告することで、この薬剤の安全性に関する利用可能な情報を増やすのに貢献することができる。

5. FORMIGRAN の保管方法は？

この薬剤は、子供の手の届かない所に保管する。

外側包装とブリスターパックに表示されている「まで使用可能 (Verwendbar bis)」の後ろで指定されている有効期限を過ぎると、この薬剤を使用することはできない。この有効期限は、指定されている月の最終日に該当する。

薬剤を下水や家庭ごみで廃棄しない。使用しなくなったときに薬剤を廃棄する方法について薬剤師に問い合わせる。そうすることで、環境保護に貢献することになる。

30°Cを超える所に保管しない。

6. 包装の中身と詳細情報

FORMIGRAN の組成

作用物質はナラトリプタンである。1錠のフィルムコーティング錠に 2.5mg のナラトリプタンが含まれている (ナラトリプタン塩酸塩として)。

その他の成分は、微結晶性セルロース、ラクトース、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 (欧州薬局方)、ヒプロメロース、二酸化チタン (E171)、トリアセチン、水酸化鉄 (III) (E172)、インジゴカルミン-アルミニウム塩 (E132) である。

FORMIGRAN の外観と包装の中身

半月形の両凸錠剤、一方の側に「GX CE5」と表示；黄緑色の薄膜コーティング。

FORMIGRAN は、2錠のフィルムコーティング錠を含む包装で入手できる。

製薬会社：

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG

Bußmatten 1

D-77815 Bühl

電話番号：0800-6645626

製造業者：

FAMAR A.V.E.

Betriebsstätte Anthoussa, Anthoussa Avenue 7, Anthoussa Attiki, 15344 Griechenland

この添付文書は 2013 年 12 月に最後に改訂された。

L607157/02 31032963

